

REVISIÓN

Fisiología del condrocito articular

Julio César Sánchez Naranjo¹

Resumen

El condrocito es la única célula presente en el cartílago articular, por lo que es de gran importancia el conocimiento de los mecanismos que regulan sus funciones, en particular los mecanismos de transporte de membrana que le permiten a esta célula enfrentar los continuos cambios de la osmolaridad externa a que están sometidos como consecuencia de las variaciones en la carga mecánica. Los mecanismos implicados en la regulación del volumen intracelular, el pH intracelular, la concentración citoplásmica de calcio y el potencial de membrana son claves para la comprensión de los procesos que se afectan con el desarrollo de la enfermedad, puesto que cualquier alteración de la homeostasis del condrocito articular afecta el metabolismo de los componentes de la matriz extracelular y por ende, las características funcionales del tejido. El presente artículo revisa los principales elementos funcionales del condrocito articular y su entorno en el contexto del transporte de membrana y su regulación.

Palabras clave: condrocito, cartílago, fisiología celular, mecanismos de transporte.

Summary

The chondrocyte is the only cell in the articular cartilage; for this reason it is very important the knowledge about mechanisms that regulate its functions, particularly the membrane transport

mechanisms which allow this cell to cope the continuous changes of external osmolarity as a consequence of variations in mechanic load. The mechanisms implied in regulation of cell volume, intracellular pH, cytoplasmic calcium concentration and membrane potential are key factors for understanding the process that are affected during illness, because any alteration of articular chondrocyte homeostasis affects the metabolism of the components of extracellular matrix and tissue functional characteristics. The present paper reviews the main functional elements of articular chondrocytes and its environment in the context of membrane transport regulation.

Key words: chondrocyte, cartilage, cell physiology, transport mechanisms.

Introducción

El cartílago articular es un tipo de cartílago hialino que cubre las superficies articulares de los huesos en articulaciones diartroidales y que, en conjunto con el líquido sinovial, forma una interfase de baja fricción y elevada resiliencia, que permite los movimientos articulares en forma adecuada minimizando el estrés mecánico generado durante el movimiento articular¹. Para realizar estas funciones, el cartílago articular posee una estructura única, cuya base es una matriz extracelular, la cual determina sus propiedades mecánicas y que constituye alrededor del 95% de la masa total de este tejido.

¹ Médico Fisiólogo. Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. jcsanchez@utp.edu.co

Recibido para publicación: agosto 27/2007
Aceptado en forma revisada: marzo 6/2008

El único tipo celular presente en el cartílago es el condrocito articular, célula responsable de realizar la síntesis y degradación de los diferentes componentes de la matriz^{2,3}.

La carga mecánica es el principal regulador de la síntesis de matriz⁴⁻⁷ y el cartílago responde a las variaciones de carga mecánica modificando su estructura y su composición⁸; además la carga induce cambios en la composición intracelular de los condrocitos a través de la activación de diversos mecanismos de transporte, como se discutirá más adelante. Es más, cuando el cartílago articular no es sometido a carga mecánica éste se adelgaza y pierde paulatinamente sus características funcionales⁴, en forma similar a lo que ocurre durante el desarrollo de osteoartritis⁹.

Matriz extracelular

Todos los componentes de la matriz son sintetizados y metabolizados por el condrocito. La matriz del cartílago articular es predominantemente agua, la cual constituye entre el 60 y el 70% de su masa. El segundo componente más abundante es el colágeno tipo II, el

cual conforma entre el 50 y el 70% del peso seco del cartílago articular y está organizado en forma de polímeros no solubles que forman fibras de alrededor de 20 nm de diámetro¹⁰. Estas fibras son el componente que le confiere al cartílago su resistencia característica¹¹. La síntesis de colágeno del cartílago está regulada por la vitamina D¹².

Esta red de colágeno está organizada tridimensionalmente y la orientación de las fibras varía en las diferentes zonas del cartílago; en las capas más superficiales, en las cuales la fuerza tensil es mayor, las fibras son más densas y están organizadas tangencialmente a la superficie articular, pero a medida que se aumenta la profundidad las fibras colágenas van haciéndose menos densas y adoptan una disposición perpendicular¹³.

El resto de la matriz está formado por proteoglicanos (PG), otras proteínas no colágenas y otros tipos de colágeno¹³. Los PG son macromoléculas muy complejas que se encuentran en todos los tipos de tejido conectivo y están constituidos por un núcleo proteico unido a un número variable de moléculas de glucosaminoglicanos (GAG)¹⁴. La Tabla 1 muestra los tipos más

Tabla 1. Glucosaminoglicanos (GAG) presentes en el agregano, el principal proteoglicano del cartílago¹⁵.

GAG	Componentes sacáridos	Peso molecular aproximado (kDa)
Ácido hialurónico	Ácido D-glucurónico + N-acetilglucosamina	1,000
Chondroitín sulfato	Ácido D-glucurónico + N-acetylgalactosamina 4-sulfato o N-acetylgalactosamina 6-sulfato	25
Keratan sulfato	Galactosa o Galactosa 6-sulfato + N-acetilglucosamina 6-sulfato	10

abundantes de GAG, sus principales componentes y características. El agregano es el PG más común en el cartílago y contiene cerca de 100 cadenas de condroitinsulfato (CS) y 30 cadenas de keratansulfato (KS)¹⁵. Uno de los más importantes hallazgos en los PG es el elevado grado de sulfatación de las cadenas de GAG lo cual les confiere una elevada densidad de cargas negativas fijas que atraen cationes y repelen aniones móviles, como se esquematiza en la Figura 1. Como con-

secuencia de lo anterior también se atrae agua al interior de la matriz, lo cual incrementa la tensión de la red de colágeno y contribuye a la tensión que puede soportar el tejido en conjunto. Por lo mismo, la composición del medio extracelular en el cartílago es significativamente diferente a la de otros tejidos, como se resume en la Tabla 2. Las moléculas individuales de agregano se unen a ácido hialurónico, otro GAG no sulfatado, para formar complejos moleculares de gran tamaño. Además

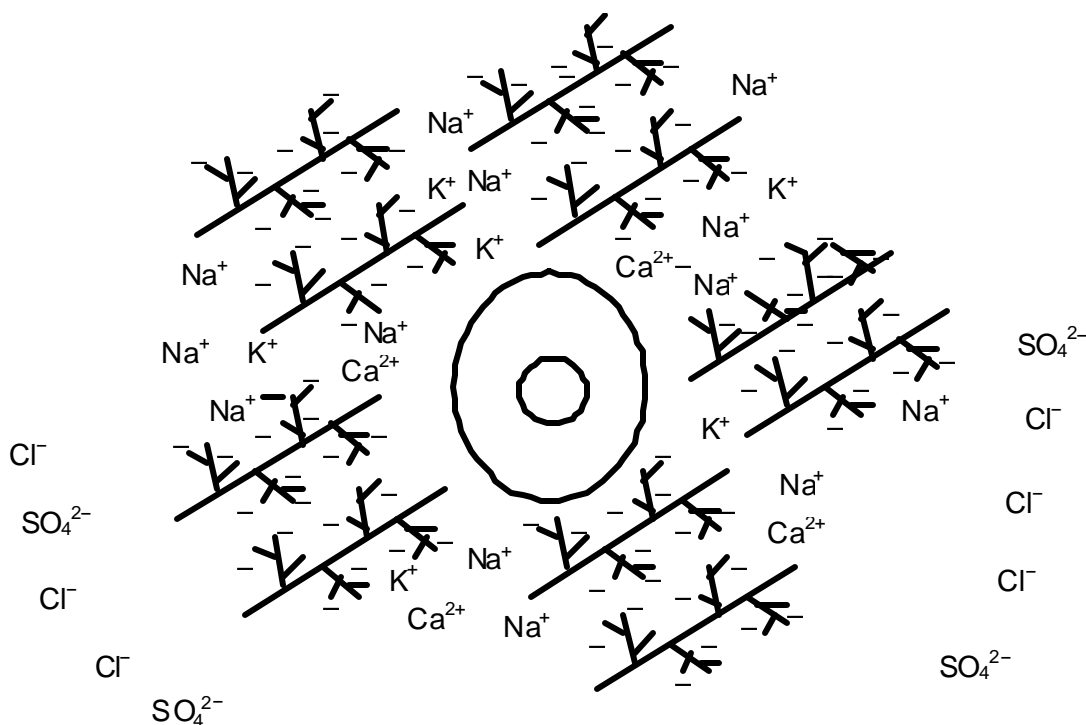


Figura 1. Representación esquemática del microambiente del condrocito articular en la matriz extracelular.

Tabla 2. Composición iónica de los condrocitos articulares y su matriz extracelular en comparación con el suero y el líquido sinovial⁸⁹.

	Citoplasma	Matriz	Suero/ Líquido sinovial
Na ⁺ (mM)	40	240-350	140
K ⁺ (mM)	120-140	7-12	5
Ca ²⁺ (mM; total)	8-10 x 10 ⁻⁵	6-15	1,5
Cl ⁻ (mM)	60-90	60-100	140
HCO ₃ ⁻ (mM)	20	15	23
SO ₄ ²⁻ (mM)	0,17	0,3	0,8
pH	7,1	6,6-6,9	7,4
Osmolarity (mOsm/l)	300	350-450	300

CS y KS pueden a su vez formar interacciones electrostáticas con el colágeno¹⁴. Juntos, todos estos elementos constituyen una compleja red molecular extracelular en el cartílago¹³.

Como ya se mencionó, otros tipos de colágeno también están presentes en la matriz extracelular pero son componentes minoritarios; estos incluyen colágenos tipo IX, X y XI. Estas moléculas no forman fibras como tal sino que se asocian a las fibras formadas por el colágeno tipo II, incrementando su estabilidad¹⁶. Otra importante proteína presente en la matriz del cartílago es la condronectina, la cual está embebida en la capa externa de la membrana del condrocito y se une al colágeno tipo II y a las moléculas de GAG, estableciendo un puente molecular entre las células y la matriz. Otros componentes menores y sus funciones son resumidos en la Tabla 3.

Condrocitos

Los condrocitos son células derivadas del mesénquima y son considerados parte del tejido conectivo¹⁷. Comparten el mismo linaje de los fibroblastos y pueden ser encontrados en el cartílago en diferentes estados de maduración; su diferenciación completa está regulada por múltiples factores¹⁸⁻²⁰ que involucran activación de proteínas G acopladas a diversos receptores²¹ o de kinasas dependientes del complejo calcio/calmodulina²²,

lo cual significa que está sujeta a regulación humoral²³. En condiciones experimentales de cultivo, los condrocitos pueden incluso diferenciarse a fibroblastos²⁴. Agentes como la glucosamina pueden regular la expresión génica y la proliferación de los condrocitos, afectando la síntesis de matriz, lo cual puede explicar sus efectos farmacológicos en cuadros degenerativos articulares²⁵. En su estado maduro, los condrocitos suspenden la división celular y permanecen en ese estado toda su vida³; pueden desencadenar apoptosis o necrosis en respuesta a diversas noxas como cualquier otra célula²⁶⁻³¹, lo cual es uno de los eventos fisiopatológicos de la osteoartritis^{28, 32, 33} o del daño del cartílago como consecuencia de traumas³⁴.

Los condrocitos son células de alrededor de 5 a 15 μm de diámetro³⁵, con un retículo endoplásmico y un aparato de Golgi prominentes y un sistema bien desarrollado de gránulos secretorios, lo cual es indicativo de su elevada actividad biosintética³⁶. Su morfología varía dependiendo de la zona del cartílago de la cual se aíslan: en las capas más superficiales tienden a ser elípticos, mientras que en las capas más profundas van adquiriendo una forma más esférica. Tienen capacidad de deformación adaptativa en respuesta a fuerzas mecánicas³⁷. Están usualmente agrupados en las denominadas lagunas, pero no se han demostrado conexiones entre ellos; es decir, cada célula está completamente rodeada de matriz extracelular, en íntima relación con ésta³⁸. Este

Tabla 3. Principales componentes menores presentes en el cartílago articular y sus funciones sugeridas. PM = peso molecular^{10, 13, 14}.

Proteína/Proteoglicano	PM (kDa)	Función
Anchorina	34	Unión del colágeno II
Biglicano	40	Regulación del crecimiento tisular
Chondroadherina	38	Desconocida
Decorina	39	Modulación de la formación de las fibras de colágeno
Fibromodulina	59	Modulación de la formación de las fibras de colágeno
Fibronectina	550	Adhesión de condrocitos a la matriz
Proteína de unión	45	Unión de proteoglicanos a las cadenas de hilurodan
Prolargina	58	Desconocida

hecho facilita la suplencia de oxígeno y nutrientes, la cual debe realizarse por difusión a través de la matriz, puesto que el cartílago es un tejido avascular³⁹. Esto también significa que los condrocitos están expuestos a una baja presión parcial de oxígeno constante y se ven obligados a realizar metabolismo anaerobio, con la consecuente producción de cantidades significativas de ácido láctico, el cual, junto con la atracción que las cargas fijas de los GAG ejercen sobre los H⁺, genera un pH inusualmente bajo en el medio extracelular, de alrededor de 6,9. De la misma forma las características de los componentes de la matriz determinan un medio extracelular inusual para los condrocitos, con una concentración de cationes elevada y de aniones disminuida³⁹.

Los condrocitos poseen mecanismos que les permiten responder a los diferentes patrones de carga mecánica a los cuales está siendo sometido el cartílago articular, lo cual se evidencia en el hecho de que las características y composición del cartílago articular **están determinadas por dichos patrones**⁷. Sin embargo, los mecanismos a través de los cuales los condrocitos pueden llevar a cabo esta función no son completamente conocidos, aunque algunos de ellos han empezado a emerger en los últimos años³⁹. Por ejemplo, las respuestas a la compresión mecánica en condrocitos articulares bovinos afecta directamente los niveles intracelulares de inositoltrifosfato (IP₃) y la actividad de factores dependientes del complejo calcio/calmodulina⁴⁰.

La carga mecánica tiene efectos de tipo dinámico y de tipo estático^{5,41}. Los de tipo dinámico incluyen los cambios en la presión hidrostática, generados por la disminución de la cantidad de agua presente en el tejido inducida por la carga, y la deformación del cartílago consecuencia directa de los cambios de presión mecánica, los cuales pueden inducir cambios en la tensión de la membrana del condrocito, que a su vez puede afectar una multitud de mecanismos de transporte, los cuales pueden afectar el metabolismo de la matriz⁴². Desde el punto de vista estático, el movimiento de agua genera cambios en la osmolaridad local, lo cual afecta el equilibrio osmótico entre el condrocito y su medio extracelular, efecto que induce cambios en los mecanismos de transporte de membrana para poder compensar los flujos de agua que en otro caso alterarían significativamente el volumen intracelular. Estos cambios de osmolaridad externa también afectan la función del citoesqueleto⁴³ y los patrones de expresión génica^{44, 45}. Por tal razón el

conocimiento de los mecanismos de transporte de membrana del condrocito articular y su respuesta a los cambios osmolares extracelulares, así como a las fluctuaciones de la tensión de la membrana constituyen la base para la comprensión de los mecanismos de respuesta de esta célula a los desafíos presentados por su microambiente⁴².

Mecanismos implicados en la regulación del volumen intracelular

Los condrocitos son libremente permeables al agua puesto que expresan cantidades importantes de acuaporina 1 y 3 (AQP1-3)^{46, 47}. Por esta razón, cualquier cambio en la osmolaridad externa afectará los flujos de agua transmembranales con el consecuente cambio de volumen intracelular. Sin embargo, el condrocito articular, como casi todas las células, posee mecanismos que impiden cambios drásticos en este volumen evitando así las consecuencias deletéreas que esto puede tener en la célula⁴⁸. En otras palabras, los condrocitos articulares se comportan como osmómetros, es decir, su volumen se regula de acuerdo a los cambios de osmolaridad externa⁴⁹. Estudios in vitro han demostrado que cuando la osmolaridad externa sube, los condrocitos articulares experimentan una disminución ligera del volumen seguida de un inmediato incremento regulado de volumen (IRV)⁵⁰, secundario a la ganancia intracelular de K⁺, mediado probablemente por la activación del cotransportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻, puesto que el IRV es inhibido por bumetamida, un conocido inhibidor de este transportador⁵¹. Este es un mecanismo muy común en otros tipos celulares y ha sido documentado extensamente. Incluso la activación del cotransportador mencionado por hipertonicidad ha sido demostrada en condrocitos articulares in vitro⁵². También parece existir un incremento de la actividad del intercambiador Na⁺-H⁺ asociada a hipertonicidad, lo cual podría influir en la ganancia adicional de solutos necesaria para restablecer el contenido de agua intracelular y por ende, el volumen.

En condiciones de hipoosmolaridad externa, los condrocitos articulares, como otras células, realizan el fenómeno contrario conocido como disminución regulada de volumen (DRV)⁵³, el cual implica la pérdida de solutos para arrastrar con ellos el agua que permita compensar los flujos generados por el gradiente osmolar⁵⁴.

La salida de taurina y potasio a través de un canal específico conocido como el canal de osmolitos orgánicos ha sido evidenciada en condiciones *in vitro* en condrocitos articulares y parece ser el principal mecanismo en estas células para inducir DRV^{52,55}, aunque la salida de potasio adicional a través de canales sensibles a distensión de la membrana, los llamados SAC (stretch-activated channels), también ha sido informada.

Mecanismos implicados en la regulación del pH intracelular

Como se mencionó anteriormente el medio extracelular del cartílago articular es inusualmente ácido, alrededor de 6,9, en comparación con otros tejidos. El pH intracelular es de alrededor de 7,1⁵⁶. Esta acidez extracelular es un importante regulador del metabolismo de la matriz, ya que cambios en el pH extracelular pueden afectar pH intracelular y por lo tanto la producción de los componentes de ésta⁵⁷. Los condrocitos articulares poseen eficientes mecanismos intracelulares amortiguadores de pH que les permiten defenderse frente a la continua acidez extracelular inducida por la carga mecánica⁵⁸. Estos sistemas amortiguadores incluyen proteínas, ácidos nucleicos, iones fosfatos y el sistema $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$. Todos los anteriores, con excepción del sistema $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ son sistemas cerrados; es decir, la concentración total del ácido más la base conjugada es fija y no permite incrementar o disminuir la capacidad neutralizante de ácido en condiciones de variaciones agudas del pH. El sistema $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ sí es un sistema abierto, puesto que el intercambio pulmonar permite regular los niveles de CO_2 ; sin embargo, los bajos niveles de expresión de la enzima anhidrasa carbónica en condrocitos articulares sugieren que la contribución de este sistema es mucho menos significativa en estas células en comparación con otras⁵⁹. Lo anterior significa que en los condrocitos articulares los principales mecanismos que permiten enfrentar cambios agudos de pH intracelular son los mecanismos de transporte de membrana que tengan la capacidad de movilizar iones H^+ o HCO_3^- . Estos mecanismos son osmosensibles⁶⁰ y responden a variaciones en la presión parcial de oxígeno local^{61, 62} y a mediadores inflamatorios como la interleucina 1⁶³. El más importante de esos mecanismos es el intercambiador Na^+-H^+ (NHE), el cual expulsa un H^+ en intercambio con un Na^+ en la membrana externa, utilizando el gradiente que favorece la entrada del segundo ion, por lo cual es un tipo de transporte

activo secundario dependiente de la acción de la ATPasa Na^+-K^+ . Este transportador es sensible a amiloride y aunque existen varios subtipos, el NHE 1, el subtipo más común, es el que es característico del condrocito articular. Su papel en la restauración del pH intracelular en estas células después de acidificación está comprobado⁶⁴; dada la extrema sensibilidad de este transportador a los cambios de pH, su eficiencia en este proceso es muy alta⁶⁵. Su actividad está regulada por diversos sistemas de kinasas-fosfatasas así como por factores extracelulares como citocinas y factores de crecimiento^{66, 67}. De la misma forma ha sido demostrado que el NHE 1 del condrocito articular es sensible a incrementos de osmolaridad extracelular y de presión hidrostática, similares a los que ocurren durante las fluctuaciones de carga mecánica^{8, 64, 68-70}.

Otra familia de transportadores implicada en el control del pH intracelular comprende los transportadores de bicarbonato, cuya expresión ha sido evidenciada en condrocitos aviares y humanos^{58, 71} aunque su contribución funcional no parece ser significativa⁷².

La presencia de la bomba de protones tipo V (tipo vacuolar) en la membrana externa del condrocito articular también ha sido demostrada en condrocitos, pero su contribución a la extrusión ácida es poco importante⁷¹.

Otro mecanismo de transporte que contribuye al control de pH intracelular son los canales de H^+ activables por voltaje, cuyo funcionamiento ha sido demostrado en condrocitos articulares bovinos^{60, 73}, así como en una gran diversidad de células⁷⁴. Estos canales son muy sensibles a cambios de pH intra y extracelular y lo son aún más a cambios en la diferencia entre estos dos valores, son altamente selectivos a protones y son inhibidos por Zn^{2+} extracelular. Solamente permiten el flujo de H^+ hacia el exterior cuando el gradiente de pH lo permite, lo cual los convierte en una excelente ruta para inducir alcalinización intracelular en respuesta a una acidificación previa. Su principal papel parece ser intervenir en la recuperación de la acidificación intracelular secundaria a hipoosmolaridad externa⁶⁰.

Mecanismos implicados en la regulación de la concentración de calcio intracelular

La concentración de calcio intracelular (CCIC) en los condrocitos, como en todas las células, es estricta-

mente regulada y es un factor crítico para la señalización intracelular y la síntesis de componentes de la matriz⁷⁵. Sus niveles están determinados por el balance entre la entrada y la salida de calcio a través de la membrana celular y su captura y liberación desde los depósitos intracelulares. Como es sabido, la CCIC debe mantenerse en el orden nanomolar porque concentraciones más elevadas son tóxicas para las células. En condrocitos la CCIC en reposo está entre 60 y 120 nM y dado que el calcio extracelular es de alrededor de 2 mM y el potencial de membrana en reposo del condrocito articular es de cerca de -40 mV, existe un gradiente electroquímico que favorece la entrada de calcio a la célula. Un gradiente similar, pero opuesto, existe entre el citoplasma y el retículo endoplásmico, con una concentración de calcio en esta organela de alrededor de 5 mM. Este balance es mantenido por una baja permeabilidad al calcio en reposo en la membrana externa y en la membrana del retículo endoplásmico, por una alta eficiencia de diversos sistemas amortiguadores de calcio y por una eficacia elevada de los sistemas que remueven calcio del citoplasma, cuando sus concentraciones se incrementan por alguna razón. Esas concentraciones de calcio citoplásmico son influidas por cambios mecánicos⁷⁶ o en la osmolaridad extracelular en el cartílago^{44, 77-79}, efecto que está relacionado con la activación de diversas vías de señalización intracelular como las iniciadas en proteínas G o fosfolípidos de membrana⁸⁰, lo cual implica que la activación de receptores por ligandos externos es un factor importante en esta regulación. El condrocito articular también exhibe sensibilidad a los cambios en los niveles de calcio extracelular, aunque el mecanismo que explica este fenómeno aún no es claro⁸¹.

Los mecanismos de transporte de membrana para calcio que han sido evidenciados en condrocitos son los siguientes:

Canales de calcio activables por voltaje: estos canales median la entrada de calcio en respuesta a despolarización de la membrana y aunque son característicos de las células excitables, también hay evidencia de su actividad en las células no excitables. En condrocitos de placa de crecimiento⁸²⁻⁸⁴ y en condrocitos articulares^{60, 85} se ha encontrado evidencia indirecta de la operación de este tipo de canales, pero no se han realizado estudios electrofisiológicos

que la confirmen. Estos estudios, con excepción del de Zuscick *et al.*⁸⁴ quien demostró la existencia de canales tipo N, han sugerido que estos canales son de tipo L, sobre la base de su sensibilidad a dehidropiridinas, drogas que característicamente bloquean este tipo de canal de calcio.

Canales activados por distensión: los canales de calcio mecanosensibles o activados por distensión responden a cambios en la tensión de la membrana modificando su probabilidad de apertura (P_o) y han sido descritos en un amplio rango de tipos celulares. En condrocitos, la mayoría de estudios sugieren la operación de un canal catiónico no selectivo sensible a distensión que es permeable a calcio⁸⁵⁻⁸⁷, aunque Yellowley *et al.*⁸⁸ encontraron evidencia de la operación de una corriente de cloruro en condrocitos articulares bovinos y Martina *et al.*⁸⁹ hallaron evidencia de un canal de potasio sensible a distensión. Las variaciones en el calcio citoplásmico en respuesta a cambios osmolares parecen ser causadas por canales de este tipo^{44, 77, 78}.

Canales TRPV (transient receptor potencial vanilloid): estos canales son miembros de una superfamilia de proteínas que comparten varias características como poseer seis dominios transmembrana, permeabilidad a cationes monovalentes y a calcio, inhibición por rojo de rutenio y sensibilidad osmótica. Tienen importantes papeles en un amplio rango de procesos como fisiología sensorial, vasodilatación y transporte de calcio epitelial. Los más conocidos son los canales epiteliales de calcio ECaC 1 y 2 correspondientes a los canales TRPV 5 y 6, los cuales parecen cumplir un papel importante en el incremento de calcio intracelular secundario a desafíos osmóticos hipoosmolares⁹⁰. TRPV 4 se expresa en condrocitos humanos y bovinos⁹¹ y su sensibilidad a osmolaridad también ha sido demostrada en estas células⁹².

Anexinas: las anexinas son proteínas unidoras de calcio que se asocian a la membrana celular. Cumplen predominantemente papeles estructurales pero en ocasiones pueden funcionar como un canal de calcio altamente selectivo para este ion, previa incorporación de la proteína en la membrana externa. La expresión de diversas clases de anexinas ha sido demostrada en condrocitos⁹³ y flujos de calcio al interior de la célula mediados por anexinas han sido implicados en la maduración de condrocitos de placas de crecimiento⁹⁴ y en la mineralización del cartílago⁹⁵. En condrocitos articula-

res bovinos también ha sido demostrado el papel de las anexinas como canales de calcio en el incremento de las concentraciones de este ion que ocurre en respuesta a hiperosmolaridad externa⁷⁷.

Intercambiador Na^+ - Ca^{2+} : este transportador opera en la membrana externa de las células y transporta un calcio en intercambio con tres sodios en cualquiera de los dos sentidos dependiendo de las concentraciones de ambos iones a ambos lados de la membrana y del potencial de reposo. Existen varios subtipos pero el de expresión universal es el NCE1. La demostración electrofisiológica de su operación en condrocitos articulares bovinos⁹⁶ sumada a la evidencia indirecta de su papel en los cambios de la concentración de calcio intracelular mediados por alcalinización extracelular en la línea celular derivada de condrocitos C-20/A44⁶⁸ y mediados por hiperosmolaridad externa en condrocitos articulares bovinos⁷⁷ sugiere que el NCE puede tener un papel significativo en la homeostasis del calcio en estas células.

ATPasas de calcio: existe evidencia de la operación de los dos tipos de ATPasas de calcio descritas, PMCA (*plasmatic membrane calcium ATPase*) y SERCA (*sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase*), en condrocitos de diverso tipo, pero su papel en la homeostasis del calcio en estas células no es completamente claro.

Canales intracelulares de calcio: existen dos tipos fundamentales de canales intracelulares de calcio: los receptores de IP_3 y los receptores de ryanodina, ambos existentes en las membranas del retículo endoplásmico, el principal depósito intracelular de calcio⁹⁷. La liberación de calcio desde el retículo endoplásmico mediada por IP_3 R ha sido demostrada en condrocitos después de la exposición de éstos a histamina, hormona paratiroidea o alcalinización extracelular^{79, 98, 99}, mientras que los canales de ryanodina no han sido demostrados en condrocitos ni en células de la misma línea hasta el momento. La movilización de calcio desde depósitos intracelulares es mecanosensible⁴³ y afecta el patrón de síntesis de los componentes de la matriz del cartílago¹⁰⁰.

Potencial de membrana y electrofisiología

Los condrocitos exhiben un potencial de membrana de alrededor de -40 mV, cifra cercana a las de otras

células no excitables¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Este potencial de membrana está determinado primariamente por una conductancia al Cl^- en condrocitos de conejo¹⁰³, mientras que en condrocitos caninos está determinado, como es usual en la mayoría de las células, por una conductancia al K^+ en reposo¹⁰⁴.

Una serie de estudios han demostrado la operación de diversos tipos de canales iónicos en condrocitos articulares, aunque la caracterización de éstos es aún incompleta¹⁰⁵. En condrocitos porcinos¹⁰⁶, equinos^{107, 108}, de rata¹⁰⁹ y de conejo¹⁰² ha sido demostrada la operación de canales de K^+ activables por voltaje y en condrocitos porcinos y de pollo ha sido demostrada la operación de canales de K^+ activados por Ca^{2+} ^{110, 111} y canales de K^+ activables por distensión⁸⁹. En condrocitos equinos y humanos también hay pruebas funcionales de la operación de canales de K^+ activados por ATP¹¹². Igualmente, Sugimoto *et al.*¹⁰² demostraron electrofisiológicamente la operación de una corriente de Na^+ y una corriente de Cl^- en condrocitos de conejo, mientras que existe alguna evidencia indirecta de la función de canales de Ca^{2+} activables por voltaje en condrocitos de cartílago aviar⁸⁴ y osteoartrítico humano¹¹³. Adicionalmente, Wright *et al.*⁸⁵ han mostrado evidencia de la operación de canales de Na^+ activables por distensión en condrocitos humanos cultivados. La operación de canales epiteliales de Na^+ (ENaC) también ha sido evidenciada en condrocitos articulares de varias especies^{69, 105, 114}.

Otras vías de transporte

El condrocito articular también posee mecanismos para el transporte de ácidos grasos¹¹⁵, aminoácidos¹¹⁶ y ácido ascórbico^{117, 118}, todos ellos influenciados de una u otra manera por cambios en la carga mecánica, aunque los mecanismos específicos todavía requieren mayor estudio. El condrocito articular expresa varios tipos de transportadores de glucosa (GLUT 1, 2, 3 y 9), no dependientes de insulina y que exhiben sensibilidad a la hipoxia y a los cambios mecánicos¹¹⁹⁻¹²³. La ATPasa Na^+ - K^+ es ampliamente expresada en el condrocito articular^{124, 125} como ocurre en casi todas las células vivas, su actividad se relaciona con la síntesis de proteoglicanos¹²⁶ y se altera en el condrocito de cartílago osteoartrítico¹²⁷.

Receptores

El condrocito articular expresa receptores para una multitud de mensajeros como taquicinas¹²⁸, ATP¹²⁹, adenosina¹³⁰, vitamina D¹³¹, estrógenos¹³², factores de crecimiento^{133, 134} y glutamato¹³⁵, entre otros, que pueden estar regulando su respuesta a los cambios mecánicos u osmóticos o sus procesos de diferenciación y proliferación. Sin embargo, estudios más detallados son necesarios para caracterizar estos receptores y las respuestas intracelulares asociadas, ya que de una mejor comprensión de los mecanismos humorales de regulación de la función del condrocito articular pueden desprenderse nuevas estrategias terapéuticas para patologías que comprometen esta célula.

Conclusiones

Los mecanismos de transporte de membrana son claves para la supervivencia del condrocito articular en un medio cambiante, en el cual la carga mecánica y los cambios osmolares derivados de ésta someten esta célula a un desafío permanente. Cada vez se conocen nuevos aspectos acerca de los mecanismos de transporte de membrana de esta célula y su relación con el metabolismo de la matriz, factor clave que determina las características funcionales del cartílago articular, alteradas en diversas enfermedades cuya fisiopatología se comprende cada vez mejor, gracias a la profusa investigación realizada en la última década en un intento por dilucidar los mecanismos de funcionamiento normal del condrocito articular y la dinámica de diversos mecanismos fisiopatológicos, que permitan desarrollar nuevos esquemas terapéuticos que mejoren la efectividad de los esquemas de tratamiento utilizados.

Referencias

- Huber M, Trattng S, Lintner F. Anatomy, biochemistry, and physiology of articular cartilage. *Invest Radiol* 2000; 35(10): 573-580.
- Muir H. The chondrocyte, architect of cartilage. *Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules*. Bioessays 1995; 17(12): 1039-1048.
- Archer CW, Francis-West P. The chondrocyte. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35(4): 401-404.
- Behrens F, Kraft EL, Oegema TR, Jr. Biochemical changes in articular cartilage after joint immobilization by casting or external fixation. *J Orthop Res* 1989; 7(3): 335-343.
- Urban JP. The chondrocyte: a cell under pressure. *Br J Rheumatol* 1994; 33(10): 901-908.
- Wilkins RJ, Browning JA, Urban JP. Chondrocyte regulation by mechanical load. *Biorheology*. 2000; 37(1-2): 67-74.
- Hall AC, Urban JP, Gehl KA. The effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis in articular cartilage. *J Orthop Res* 1991; 9(1): 1-10.
- Bush PG, Hall AC. The osmotic sensitivity of isolated and in situ bovine articular chondrocytes. *J Orthop Res* 2001; 19(5): 768-778.
- Salter DM, Millward-Sadler SJ, Nuki G, Wright MO. Differential responses of chondrocytes from normal and osteoarthritic human articular cartilage to mechanical stimulation. *Biorheology* 2002; 39(1-2): 97-108.
- Mow VC, Wang CC, Hung CT. The extracellular matrix, interstitial fluid and ions as a mechanical signal transducer in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7(1): 41-58.
- Alexopoulos LG, Setton LA, Guilak F. The biomechanical role of the chondrocyte pericellular matrix in articular cartilage. *Acta Biomater* 2005; 1(3): 317-325.
- Dickson IR, Maher PM. The influence of vitamin D metabolites on collagen synthesis by chick cartilage in organ culture. *J Endocrinol* 1985; 105(1): 79-85.
- Heinegard D, Oldberg A. Structure and biology of cartilage and bone matrix noncollagenous macromolecules. *Faseb J* 1989; 3(9): 2042-2051.
- Roughley PJ. The structure and function of cartilage proteoglycans. *Eur Cell Mater* 2006; 12: 92-101.
- Kiani C, Chen L, Wu YJ, Yee AJ, Yang BB. Structure and function of aggrecan. *Cell Res* 2002; 12(1): 19-32.
- Mendler M, Eich-Bender SG, Vaughan L, Winterhalter KH, Bruckner P. Cartilage contains mixed fibrils of collagen types II, IX, and XI. *J Cell Biol* 1989; 108(1): 191-197.
- Lin Z, Willers C, Xu J, Zheng MH. The chondrocyte: biology and clinical application. *Tissue Eng* 2006; 12(7): 1971-1984.
- Xu K, Zhang Y, Ilalov K, Carlson CS, Feng JQ, Di Cesare PE, et al. COMP associates with gep and potentiates gep-stimulated chondrocyte proliferation. *J Biol Chem* 2007 Feb 26.
- Tscheudschilsuren G, Bosserhoff AK, Schlegel J, Vollmer D, Anton A, Alt V, et al. Regulation of mesenchymal stem cell and chondrocyte differentiation by MIA. *Exp Cell Res* 2006; 312(1): 63-72.
- Nurminsky D, Magee C, Faverman L, Nurminskaya M. Regulation of chondrocyte differentiation by actin-severing protein adseverin. *Dev Biol* 2007; 302(2): 427-437.
- Appleton CT, James CG, Beier F. Regulator of G-protein signaling (RGS) proteins differentially control chondrocyte differentiation. *J Cell Physiol* 2006; 207(3): 735-745.
- Shimazaki A, Wright MO, Elliot K, Salter DM, Millward-Sadler SJ. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in human articular chondrocytes. *Biorheology* 2006; 43(3-4): 223-233.
- Mau E, Whetstone H, Yu C, Hopyan S, Wunder JS, Alman BA. PTHrP regulates growth plate chondrocyte differentiation and proliferation in a Gli3 dependent manner utilizing hedgehog ligand dependent and independent mechanisms. *Dev Biol* 2007 Jan 27.
- Nakaoka R, Hsiong SX, Mooney DJ. Regulation of Chondrocyte Differentiation Level via Co-culture with Osteoblasts. *Tissue Eng* 2006 Jul 1.

25. Varghese S, Theprungsirikul P, Sahani S, Hwang N, Yarema KJ, Elisseeff JH. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(1): 59-68.
26. Bohensky J, Shapiro IM, Leshinsky S, Terkhorn SP, Adams CS, Srinivas V. HIF-1 Regulation of Chondrocyte Apoptosis: Induction of the Autophagic Pathway. *Autophagy* 2007; 3(3).
27. DelCarlo M, Loeser RF. Chondrocyte cell death mediated by reactive oxygen species-dependent activation of PKC-beta1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290(3): C802-C811.
28. Goggs R, Carter SD, Schulze-Tanzil G, Shakibaei M, Mobasheri A. Apoptosis and the loss of chondrocyte survival signals contribute to articular cartilage degradation in osteoarthritis. *Vet J* 2003; 166(2): 140-158.
29. John T, Kohl B, Mobasheri A, Ertel W, Shakibaei M. Interleukin-18 induces apoptosis in human articular chondrocytes. *Histol Histopathol* 2007; 22(5): 469-482.
30. Thomas CM, Fuller CJ, Whittles CE, Sharif M. Chondrocyte death by apoptosis is associated with cartilage matrix degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(1): 27-34.
31. Wei L, Sun X, Kanbe K, Wang Z, Sun C, Terek R, et al. Chondrocyte death induced by pathological concentration of chemokine stromal cell-derived factor-1. *J Rheumatol* 2006; 33(9): 1818-1826.
32. Horton WE, Jr., Bennion P, Yang L. Cellular, molecular, and matrix changes in cartilage during aging and osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6(4): 379-381.
33. Mobasheri A. Role of chondrocyte death and hypocellularity in ageing human articular cartilage and the pathogenesis of osteoarthritis. *Med Hypotheses* 2002; 58(3): 193-197.
34. Green DM, Noble PC, Ahuero JS, Birdsall HH. Cellular events leading to chondrocyte death after cartilage impact injury. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5): 1509-1517.
35. Errington RJ, Fricker MD, Wood JL, Hall AC, White NS. Four-dimensional imaging of living chondrocytes in cartilage using confocal microscopy: a pragmatic approach. *Am J Physiol* 1997; 272(3 Pt 1): C1040-C1051.
36. Goldring MB. Update on the biology of the chondrocyte and new approaches to treating cartilage diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(5): 1003-1025.
37. Guilak F, Ratcliffe A, Mow VC. Chondrocyte deformation and local tissue strain in articular cartilage: a confocal microscopy study. *J Orthop Res* 1995; 13(3): 410-421.
38. Schmal H, Mehlhorn AT, Fehrenbach M, Muller CA, Finkenzeller G, Sudkamp NP. Regulative mechanisms of chondrocyte adhesion. *Tissue Eng* 2006; 12(4): 741-750.
39. Wilkins RJ, Browning JA, Ellory JC. Surviving in a matrix: membrane transport in articular chondrocytes. *J Membr Biol* 2000; 177(2): 95-108.
40. Valhmu WB, Raia FJ. myo-Inositol 1,4,5-trisphosphate and Ca(2+)/calmodulin-dependent factors mediate transduction of compression-induced signals in bovine articular chondrocytes. *Biochem J* 2002; 361(Pt 3): 689-696.
41. Browning JA, Saunders K, Urban JP, Wilkins RJ. The influence and interactions of hydrostatic and osmotic pressures on the intracellular milieu of chondrocytes. *Biorheology* 2004; 41(3-4): 299-308.
42. Elder SH, Sanders SW, McCulley WR, Marr ML, Shim JW, Hasty KA. Chondrocyte response to cyclic hydrostatic pressure in alginate versus pellet culture. *J Orthop Res* 2006; 24(4): 740-747.
43. Zhang M, Wang JJ, Chen YJ. Effects of mechanical pressure on intracellular calcium release channel and cytoskeletal structure in rabbit mandibular condylar chondrocytes. *Life Sci* 2006; 78(21): 2480-2487.
44. Chao PH, West AC, Hung CT. Chondrocyte intracellular calcium, cytoskeletal organization, and gene expression responses to dynamic osmotic loading. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291(4): C718-C725.
45. Galois L, Hutasse S, Cortial D, Rousseau CF, Grossin L, Ronziere MC, et al. Bovine chondrocyte behaviour in three-dimensional type I collagen gel in terms of gel contraction, proliferation and gene expression. *Biomaterials* 2006; 27(1): 79-90.
46. Trujillo E, Gonzalez T, Marin R, Martin-Vasallo P, Marples D, Mobasheri A. Human articular chondrocytes, synovio-cytes and synovial microvessels express aquaporin water channels; upregulation of AQP1 in rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol* 2004; 19(2): 435-444.
47. Mobasheri A, Trujillo E, Bell S, Carter SD, Clegg PD, Martin-Vasallo P, et al. Aquaporin water channels AQP1 and AQP3, are expressed in equine articular chondrocytes. *Vet J* 2004; 168(2): 143-150.
48. Hopewell B, Urban JP. Adaptation of articular chondrocytes to changes in osmolality. *Biorheology*. 2003; 40(1-3): 73-77.
49. Urban JP, Hall AC, Gehl KA. Regulation of matrix synthesis rates by the ionic and osmotic environment of articular chondrocytes. *J Cell Physiol* 1993; 154(2): 262-270.
50. Kerrigan MJ, Hook CS, Qusous A, Hall AC. Regulatory volume increase (RVI) by in situ and isolated bovine articular chondrocytes. *J Cell Physiol* 2006; 209(2): 481-492.
51. Hall AC, Horwitz ER, Wilkins RJ. The cellular physiology of articular cartilage. *Exp Physiol* 1996; 81(3): 535-545.
52. Hall AC, Starks I, Shoultz CL, Rashidbigi S. Pathways for K+ transport across the bovine articular chondrocyte membrane and their sensitivity to cell volume. *Am J Physiol* 1996; 270(5 Pt 1): C1300-C1310.
53. Kerrigan MJ, Hall AC. Stimulation of regulatory volume decrease (RVD) by isolated bovine articular chondrocytes following F-actin disruption using latrunculin B. *Biorheology* 2005; 42(4): 283-293.
54. Bush PG, Hall AC. Regulatory volume decrease (RVD) by isolated and in situ bovine articular chondrocytes. *J Cell Physiol* 2001; 187(3): 304-314.
55. Hall AC, Bush PG. The role of a swelling-activated taurine transport pathway in the regulation of articular chondrocyte volume. *Pflugers Arch* 2001; 442(5): 771-781.
56. Wilkins RJ, Hall AC. Measurement of intracellular pH in isolated bovine articular chondrocytes. *Exp Physiol* 1992; 77(3): 521-524.
57. Wilkins RJ, Hall AC. Control of matrix synthesis in isolated bovine chondrocytes by extracellular and intracellular pH. *J Cell Physiol* 1995; 164(3): 474-481.
58. Browning J, Wilkins R. The characterization of mechanisms regulating intracellular pH in a transformed human chondrocyte cell line. *Journal of Physiology* 1998; 513P: 54.
59. Swietach P, Browning JA, Wilkins RJ. Functional and molecular determination of carbonic anhydrase levels in bovine and cultured human chondrocytes. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002; 133(3): 427-435.
60. Sanchez JC, Wilkins RJ. Effects of hypotonic shock on intracellular pH in bovine articular chondrocytes. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003; 135(4): 575-583.

61. Milner PI, Fairfax TP, Browning JA, Wilkins RJ, Gibson JS. The effect of O₂ tension on pH homeostasis in equine articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11): 3523-3532.
62. Milner PI, Wilkins RJ, Gibson JS. The role of mitochondrial reactive oxygen species in pH regulation in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2007 Feb 14.
63. Tattersall AL, Browning JA, Wilkins RJ. Modulation of H⁺ transport mechanisms by interleukin-1 in isolated bovine articular chondrocytes. *Cell Physiol Biochem* 2005; 16(1-3): 43-50.
64. Tattersall A, Meredith D, Furla P, Shen MR, Ellory C, Wilkins R. Molecular and functional identification of the Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchange isoforms NHE1 and NHE3 in isolated bovine articular chondrocytes. *Cell Physiol Biochem* 2003; 13(4): 215-222.
65. Browning JA, Wilkins RJ. Mechanisms contributing to intracellular pH homeostasis in an immortalised human chondrocyte cell line. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2004; 137(2): 409-418.
66. Noel J, Pouyssegur J. Hormonal regulation, pharmacology, and membrane sorting of vertebrate Na⁺/H⁺ exchanger isoforms. *Am J Physiol* 1995; 268(2 Pt 1): C283-C296.
67. Lui KE, Panchal AS, Santhanagopal A, Dixon SJ, Bernier SM. Epidermal growth factor stimulates proton efflux from chondrocytic cells. *J Cell Physiol* 2002; 192(1): 102-112.
68. Browning JA, Walker RE, Hall AC, Wilkins RJ. Modulation of Na⁺ x H⁺ exchange by hydrostatic pressure in isolated bovine articular chondrocytes. *Acta Physiol Scand* 1999; 166(1): 39-45.
69. Trujillo E, Alvarez de la Rosa D, Mobasheri A, Gonzalez T, Canessa CM, Martin-Vasallo P. Sodium transport systems in human chondrocytes. II. Expression of ENaC, Na⁺/K⁺/2Cl⁻ cotransporter and Na⁺/H⁺ exchangers in healthy and arthritic chondrocytes. *Histol Histopathol* 1999; 14(4): 1023-1031.
70. Yamazaki N, Browning JA, Wilkins RJ. Modulation of Na⁽⁺⁾ x H⁽⁺⁾ exchange by osmotic shock in isolated bovine articular chondrocytes. *Acta Physiol Scand* 2000; 169(3): 221-228.
71. Dascalu A, Korenstein R, Oron Y, Nevo Z. A hyperosmotic stimulus regulates intracellular pH, calcium, and S-100 protein levels in avian chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 227(2): 368-373.
72. Wilkins RJ, Hall AC. Bovine articular chondrocytes demonstrate only minimal bicarbonate-dependent recovery from changes to intracellular pH. *Journal of Physiology* 1993; 459P: 289.
73. Sanchez JC, Powell T, Staines HM, Wilkins RJ. Electrophysiological demonstration of voltage-activated H⁺ channels in bovine articular chondrocytes. *Cell Physiol Biochem* 2006; 18(1-3): 85-90.
74. Decourcy TE. Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. *Physiol Rev* 2003; 83(2): 475-579.
75. Alford AI, Yellowley CE, Jacobs CR, Donahue HJ. Increases in cytosolic calcium, but not fluid flow, affect aggrecan mRNA levels in articular chondrocytes. *J Cell Biochem* 2003; 90(5): 938-944.
76. Kono T, Nishikori T, Kataoka H, Uchio Y, Ochi M, Enomoto K. Spontaneous oscillation and mechanically induced calcium waves in chondrocytes. *Cell Biochem Funct* 2006; 24(2): 103-111.
77. Sanchez JC, Wilkins RJ. Changes in intracellular calcium concentration in response to hypertonicity in bovine articular chondrocytes. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2004; 137(1): 173-182.
78. Edlich M, Yellowley CE, Jacobs CR, Donahue HJ. Oscillating fluid flow regulates cytosolic calcium concentration in bovine articular chondrocytes. *J Biomech* 2001; 34(1): 59-65.
79. Yellowley CE, Jacobs CR, Li Z, Zhou Z, Donahue HJ. Effects of fluid flow on intracellular calcium in bovine articular chondrocytes. *Am J Physiol* 1997; 273(1 Pt 1): C30-C36.
80. Erickson GR, Alexopoulos LG, Guilak F. Hyper-osmotic stress induces volume change and calcium transients in chondrocytes by transmembrane, phospholipid, and G-protein pathways. *J Biomech* 2001; 34(12): 1527-1535.
81. Chang W, Rodriguez L, Chen TH, Tu C, Shoback D. Extracellular Ca²⁺-sensing in cartilage. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4(4): 410-411.
82. Duriez J, Flautre B, Blary MC, Hardouin P. Effects of the calcium channel blocker nifedipine on epiphyseal growth plate and bone turnover: a study in rabbit. *Calcif Tissue Int* 1993; 52(2): 120-124.
83. Zimmermann B, Lange K, Mertens P, Bernimoulin JP. Inhibition of chondrogenesis and endochondral mineralization in vitro by different calcium channel blockers. *Eur J Cell Biol* 1994; 63(1): 114-121.
84. Zuscik MJ, Gunter TE, Puzas JE, Rosier RN. Characterization of voltage-sensitive calcium channels in growth plate chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234(2): 432-438.
85. Wright M, Jobanputra P, Bavington C, Salter DM, Nuki G. Effects of intermittent pressure-induced strain on the electrophysiology of cultured human chondrocytes: evidence for the presence of stretch-activated membrane ion channels. *Clin Sci (Lond)* 1996; 90(1): 61-71.
86. Guilak F, Zell RA, Erickson GR, Grande DA, Rubin CT, McLeod KJ, et al. Mechanically induced calcium waves in articular chondrocytes are inhibited by gadolinium and amiloride. *J Orthop Res* 1999; 17(3): 421-429.
87. Mobasheri A, Carter SD, Martin-Vasallo P, Shakibaei M. Integrins and stretch activated ion channels; putative components of functional cell surface mechanoreceptors in articular chondrocytes. *Cell Biol Int* 2002; 26(1): 1-18.
88. Yellowley CE, Hancox JC, Donahue HJ. Effects of cell swelling on intracellular calcium and membrane currents in bovine articular chondrocytes. *J Cell Biochem* 2002; 86(2): 290-301.
89. Martina M, Mozrzymas JW, Vittur F. Membrane stretch activates a potassium channel in pig articular chondrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1329(2): 205-210.
90. Sanchez JC, Danks TA, Wilkins RJ. Mechanisms involved in the increase in intracellular calcium following hypotonic shock in bovine articular chondrocytes. *Gen Physiol Biophys* 2003; 22(4): 487-500.
91. Votta B, James I, Cook M, Pratta M, Connor J, Kumar S, et al. TRPV4, a novel vanilloid receptor-like ion channel is highly expressed in chondrocytes and functions to attenuate chondrocytes responses to catabolic stimuli. Paper 0247. 49th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society; 2003.
92. Alford A, Votta B, Nuttal M, Kumar S, Lark M, Fuilak F. Functional characterization of transient potential receptor V4 in porcine articular chondrocytes. 49th Meeting of the Orthopaedic Research Society Paper 0251; 2003.

93. Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev* 2002; 82(2): 331-371.
94. Wang W, Xu J, Kirsch T. Annexin-mediated Ca²⁺ influx regulates growth plate chondrocyte maturation and apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278(6): 3762-3769.
95. Kirsch T, Nah HD, Demuth DR, Harrison G, Golub EE, Adams SL, et al. Annexin V-mediated calcium flux across membranes is dependent on the lipid composition: implications for cartilage mineralization. *Biochemistry* 1997; 36(11): 3359-3367.
96. Sanchez JC, Powell T, Staines HM, Wilkins RJ. Electrophysiological demonstration of Na⁺/Ca²⁺ exchange in bovine articular chondrocytes. *Biorheology* 2006; 43(1): 83-94.
97. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature*. 1993; 361(6410): 315-325.
98. Browning JA, Wilkins RJ. The effect of intracellular alkalinisation on intracellular Ca(2+) homeostasis in a human chondrocyte cell line. *Pflugers Arch* 2002; 444(6): 744-751.
99. Horwitz ER, Higgins TM, Harvey BJ. Histamine-induced cytosolic calcium increase in porcine articular chondrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1313(2): 95-100.
100. Clark CC, Iannotti JP, Misra S, Richards CF. Effects of thapsigargin, an intracellular calcium-mobilizing agent, on synthesis and secretion of cartilage collagen and proteoglycan. *J Orthop Res* 1994; 12(5): 601-611.
101. Gehl KA, Hervey BJ, Ellory JC. Sulphate uptake by isolated bovine chondrocytes. *J Physiol* 1991; 435P: 90.
102. Sugimoto T, Yoshino M, Nagao M, Ishii S, Yabu H. Voltage-gated ionic channels in cultured rabbit articular chondrocytes. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1996; 115(3): 223-232.
103. Tsuga K, Tohse N, Yoshino M, Sugimoto T, Yamashita T, Ishii S, et al. Chloride conductance determining membrane potential of rabbit articular chondrocytes. *J Membr Biol* 2002; 185(1): 75-81.
104. Wilson JR, Duncan NA, Giles WR, Clark RB. A voltage-dependent K⁺ current contributes to membrane potential of acutely isolated canine articular chondrocytes. *J Physiol* 2004; 557(Pt 1): 93-104.
105. Mobasher A, Mobasher R, Francis MJ, Trujillo E, Alvarez de la Rosa D, Martin-Vasallo P. Ion transport in chondrocytes: membrane transporters involved in intracellular ion homeostasis and the regulation of cell volume, free [Ca²⁺] and pH. *Histol Histopathol* 1998; 13(3): 893-910.
106. Mozrzymas JW, Martina M, Ruzzier F. A large-conductance voltage-dependent potassium channel in cultured pig articular chondrocytes. *Pflugers Arch* 1997; 433(4): 413-427.
107. Vittur F, Grandolfo M, Fragonas E, Godeas C, Paoletti S, Pollesello P, et al. Energy metabolism, replicative ability, intracellular calcium concentration, and ionic channels of horse articular chondrocytes. *Exp Cell Res* 1994; 210(1): 130-136.
108. Mobasher A, Gent TC, Womack MD, Carter SD, Clegg PD, Barrett-Jolley R. Quantitative analysis of voltage-gated potassium currents from primary equine (*Equus caballus*) and elephant (*Loxodonta africana*) articular chondrocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289(1): R172-R180.
109. Ponce A. Expression of voltage dependent potassium currents in freshly dissociated rat articular chondrocytes. *Cell Physiol Biochem* 2006; 18(1-3): 35-46.
110. Grandolfo M, D'Andrea P, Martina M, Ruzzier F, Vittur F. Calcium-activated potassium channels in chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182(3): 1429-1434.
111. Long KJ, Walsh KB. A calcium-activated potassium channel in growth plate chondrocytes: regulation by protein kinase A. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201(2): 776-781.
112. Mobasher A, Gent TC, Nash AI, Womack MD, Moskaluk CA, Barrett-Jolley R. Evidence for functional ATP-sensitive (K(ATP)) potassium channels in human and equine articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15(1): 1-8.
113. Wohlrab D, Wohlrab J, Reichel H, Hein W. Is the proliferation of human chondrocytes regulated by ionic channels? *J Orthop Sci* 2001; 6(2): 155-159.
114. Shakibaei M, Mobasher A. Beta1-integrins co-localize with Na, K-ATPase, epithelial sodium channels (ENaC) and voltage activated calcium channels (VACC) in mechanoreceptor complexes of mouse limb-bud chondrocytes. *Histol Histopathol* 2003; 18(2): 343-351.
115. Arkill KP, Winlove CP. Fatty acid transport in articular cartilage. *Arch Biochem Biophys*. 2006; 456(1): 71-78.
116. Barker GA, Wilkins RJ, Golding S, Ellory JC. Neutral amino acid transport in bovine articular chondrocytes. *J Physiol* 1999; 514(Pt 3): 795-808.
117. McNulty AL, Stabler TV, Vail TP, McDaniel GE, Kraus VB. Dehydroascorbate transport in human chondrocytes is regulated by hypoxia and is a physiologically relevant source of ascorbic acid in the joint. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9): 2676-2685.
118. McNulty AL, Vail TP, Kraus VB. Chondrocyte transport and concentration of ascorbic acid is mediated by SVCT2. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1712(2): 212-221.
119. Evans RC, Quinn TM. Dynamic compression augments interstitial transport of a glucose-like solute in articular cartilage. *Biophys J* 2006; 91(4): 1541-1547.
120. Mobasher A, Vannucci SJ, Bondy CA, Carter SD, Innes JF, Arteaga MF, et al. Glucose transport and metabolism in chondrocytes: a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. *Histol Histopathol* 2002; 17(4): 1239-1267.
121. Mobasher A, Neama G, Bell S, Richardson S, Carter SD. Human articular chondrocytes express three facilitative glucose transporter isoforms: GLUT1, GLUT3 and GLUT9. *Cell Biol Int* 2002; 26(3): 297-300.
122. Mobasher A, Dobson H, Mason SL, Cullingham F, Shakibaei M, Moley JF, et al. Expression of the GLUT1 and GLUT9 facilitative glucose transporters in embryonic chondroblasts and mature chondrocytes in ovine articular cartilage. *Cell Biol Int* 2005; 29(4): 249-260.
123. Richardson S, Neama G, Phillips T, Bell S, Carter SD, Moley KH, et al. Molecular characterization and partial cDNA cloning of facilitative glucose transporters expressed in human articular chondrocytes; stimulation of 2-deoxyglucose uptake by IGF-I and elevated MMP-2 secretion by glucose deprivation. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11(2): 92-101.
124. Mobasher A, Errington RJ, Golding S, Hall AC, Urban JP. Characterization of the Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase in isolated bovine articular chondrocytes; molecular evidence for multiple alpha and beta isoforms. *Cell Biol Int* 1997; 21(4): 201-212.

125. Mobasheri A, Hall AC, Urban JP, France SJ, Smith AL. Immunologic and autoradiographic localisation of the Na⁺, K⁺-ATPase in articular cartilage: upregulation in response to changes in extracellular Na⁺ concentration. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29(4): 649-657.
126. Mobasheri A. Correlation between [Na⁺], [glycosaminoglycan] and Na⁺/K⁺ pump density in the extracellular matrix of bovine articular cartilage. *Physiol Res* 1998; 47(1): 47-52.
127. Trujillo E, Alvarez de la Rosa D, Mobasheri A, Avila J, Gonzalez T, Martin-Vasallo P. Sodium transport systems in human chondrocytes. I. Morphological and functional expression of the Na⁺,K⁺-ATPase alpha and beta subunit isoforms in healthy and arthritic chondrocytes. *Histol Histopathol* 1999; 14(4): 1011-1022.
128. Millward-Sadler SJ, Mackenzie A, Wright MO, Lee HS, Elliot K, Gerrard L, et al. Tachykinin expression in cartilage and function in human articular chondrocyte mechanotransduction. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1): 146-156.
129. Millward-Sadler SJ, Wright MO, Flatman PW, Salter DM. ATP in the mechanotransduction pathway of normal human chondrocytes. *Biorheology* 2004; 41(3-4): 567-575.
130. Mistry D, Chambers MG, Mason RM. The role of adenosine in chondrocyte death in murine osteoarthritis and in a murine chondrocyte cell line. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14(5): 486-495.
131. Tetlow LC, Woolley DE. Expression of vitamin D receptors and matrix metalloproteinases in osteoarthritic cartilage and human articular chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9(5): 423-431.
132. Talwar RM, Wong BS, Svoboda K, Harper RP. Effects of estrogen on chondrocyte proliferation and collagen synthesis in skeletally mature articular cartilage. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(4): 600-609.
133. Shakibaei M, Schulze-Tanzil G, Mobasheri A, Beichler T, Dressler J, Schwab W. Expression of the VEGF receptor-3 in osteoarthritic chondrocytes: stimulation by interleukin-1 beta and association with beta 1-integrins. *Histochem Cell Biol* 2003; 120(3): 235-241.
134. Shakibaei M, Seifarth C, John T, Rahmanzadeh M, Mobasheri A. Igf-I extends the chondrogenic potential of human articular chondrocytes in vitro: molecular association between Sox9 and Erk1/2. *Biochem Pharmacol* 2006; 72(11): 1382-1395.
135. Salter DM, Wright MO, Millward-Sadler SJ. NMDA receptor expression and roles in human articular chondrocyte mechanotransduction. *Biorheology* 2004; 41(3-4): 273-281.