

## MATRIZ EXTRACELULAR

**VERA LÚCIA CORRÊA FEITOSA**

### **META**

Abordar os diferentes componentes da matriz extracelular, suas estruturas, interações e fisiologia.

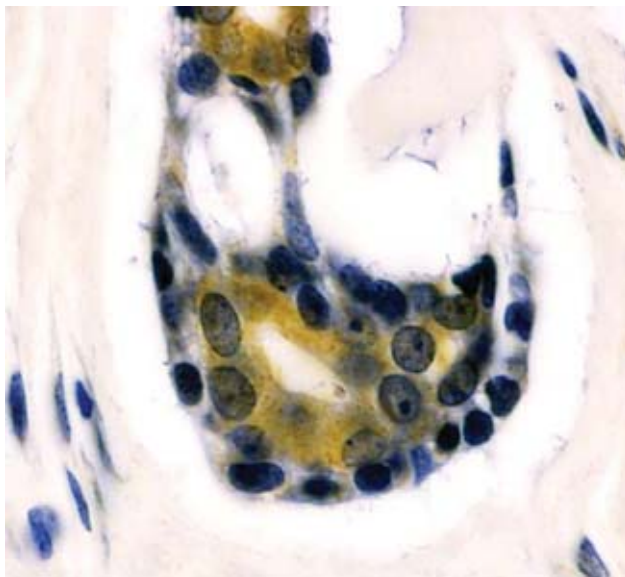
### **OBJETIVOS**

Ao final desta aula, o aluno deverá:

- descrever os componentes fibrosos e não fibrosos da matriz extracelular;
- estabelecer a correlação entre tais componentes e as propriedades funcionais da matriz extracelular;
- reconhecer determinadas doenças relacionadas à matriz extracelular.

### **PRÉ-REQUISITOS**

O aluno deverá recordar os conceitos bioquímicos de proteínas, glicosaminoglicanos, ligações covalentes e cruzadas e a tradução de proteínas.



Fotomicrografias de células de carcinoma adenóide cístico onde nota-se o arranjo tubular com bicamada epitelial e a grande quantidade de matriz extracelular circundante.

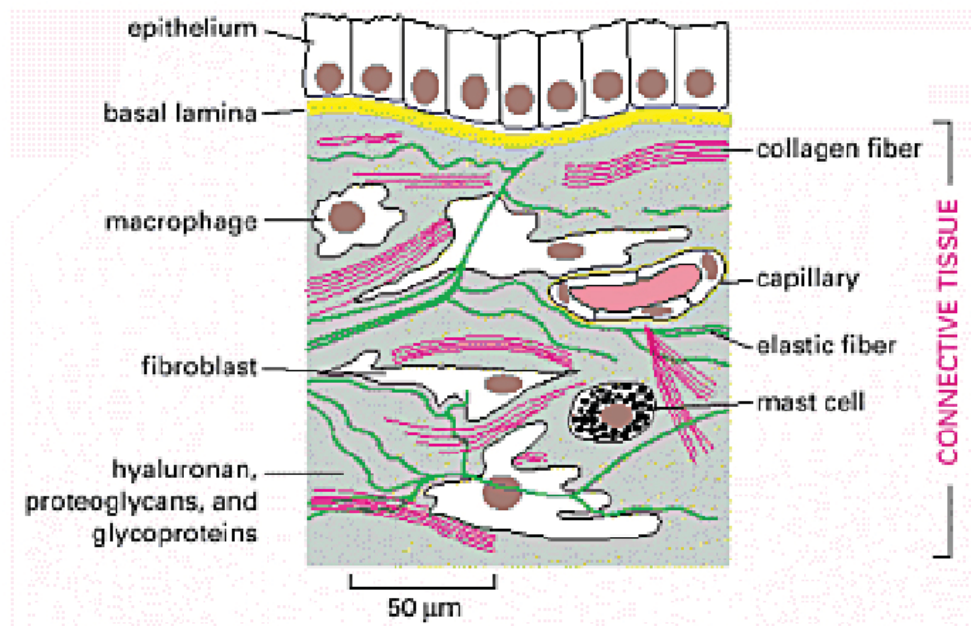
(Fontes: <http://www.icb.usp.br>)

## INTRODUÇÃO

Querido aluno,

Nesta aula veremos os principais componentes formadores da matriz extracelular. Esta aula foi dividida em três tópicos principais: componentes fibrosos, não fibrosos e as microfibrilas que fazem parte da matriz extracelular. Serão ainda abordados de modo detalhado aspectos relacionados à estrutura e função dos elementos presentes na referida matriz. As doenças relacionadas à matriz extracelular terão também uma atenção especial.

Bom estudo!



Os tecidos não são constituídos apenas por células. Uma parte substancial do seu volume é de espaço extracelular, que por sua vez, é preenchido por uma rede de macromoléculas que constituem a matriz extracelular. (Fonte: <http://vsites.unb.br>)

## ASPECTOS GERAIS

A matriz extracelular (MEC) corresponde aos complexos macromoleculares relativamente estáveis, formados por moléculas de diferentes naturezas que são produzidas, exportadas e complexadas pelas células, modulando a estrutura, a fisiologia e a biomecânica dos tecidos. Esses componentes macromoleculares estão organizados em um complexo sistema hierárquico, ocorrendo especialmente e de forma abundante nos tecidos conjuntivos (tendões, cartilagens e ligamentos), mas apresenta papel fundamental também, nos demais tecidos (figura 05-01).

A Matriz Extracelular está dividida em três componentes principais: os componentes fibrilares, os componentes não-fibrilares e as microfibrilas. Os componentes fibrilares estão representados pelos colágenos fibrilares e pelas fibras elásticas. Os componentes não-fibrilares correspondem aos proteoglicanos e ao grande grupo das glicoproteínas estruturais não-colagênicas. Já as microfibrilas da MEC são formadas pelo colágeno tipo VI e pelas microfibrilas associadas à elastina, sendo que as primeiras pertencem à superfamília dos colágenos e as últimas formam, com a elastina, o sistema elástico.

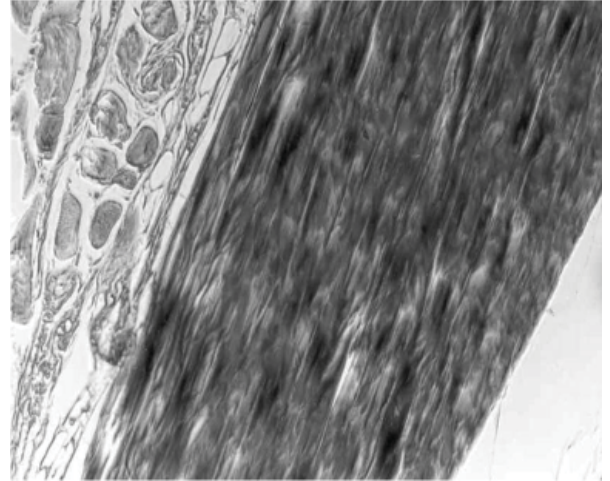


Figura 05-01 - Corte longitudinal da região proximal do tendão de Aquiles de *Callithrix jacchus*, corado com Tricromo de Massom apresentando as fibras colágenas bem ordenadas com os fibroblastos alinhados entre essas fibras. Pode-se observar a presença do músculo gastrocnêmio. 200X. (Fonte: Cortesia de Vera Lúcia C. Feitosa).

## COLÁGENO

As proteínas colagênicas constituem a maior classe de proteínas fibrosas insolúveis da MEC e são as mais abundantes na maioria dos tecidos de origem animal. Atualmente, são conhecidos 24 tipos de colágenos, geneticamente distintos. Essas distinções são devidas à composição e seqüência de aminoácidos das cadeias que compõem a molécula de colágeno, resultando em diferentes níveis de organização supramolecular. Cada molécula de colágeno apresenta características próprias, tanto em sua natureza química como no padrão de organização estrutural (figura 05-02).



Figura 05-02 - Micrografia eletrônica de fibras de colágeno de tendão de porco. (Fonte: Cortesia Vera L. C. Feitosa).

## Características bioquímicas e estruturais

O colágeno constitui cerca de 80 a 90% da massa de tendões. Tomando os tendões como exemplo e considerando o seu conteúdo de colágeno, não é difícil imaginar que as moléculas de colágeno tenham grande importância em fornecer resistência mecânica aos tecidos. É preciso ter cuidado, entretanto, para não se tomar essa função como única. As moléculas de colágeno também estão envolvidas, direta e indiretamente, na adesão e diferenciação celulares, quimiotaxia e, também, por meio de proteínas de adesão, como a fibronectina, podem transmitir informações às células sobre alterações físicas ou químicas que ocorrem no meio extracelular (figura 05-03).

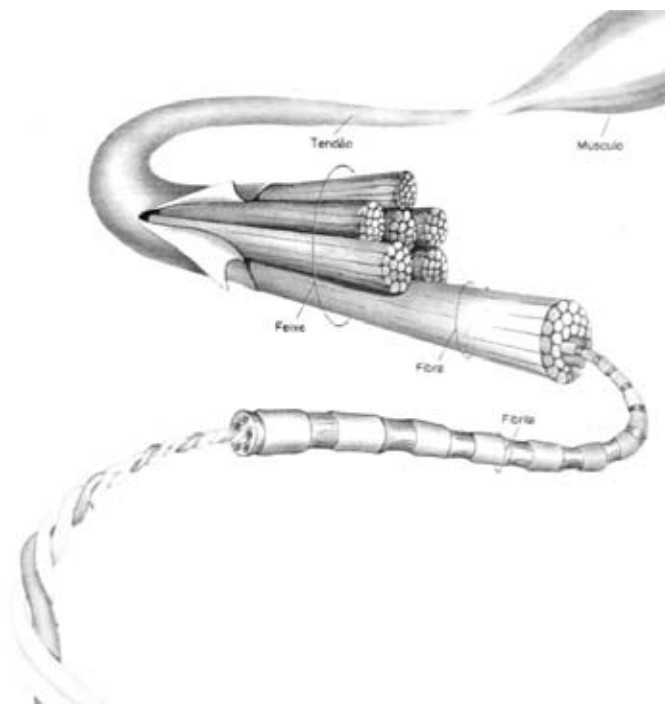


Figura 05-03 - Desenho esquemático de um tendão demonstrando os feixes, fibras e fibrilas. (Fonte: (Gartner et al. (2002) Atlas colorido de histologia 3ª. edição, cap. 3, p.52).

As moléculas de colágeno são constituídas, em sua maioria, por três cadeias, denominadas  $\alpha$ , arranjadas de tal forma que aproximadamente 95% da molécula correspondem a uma tripla hélice. Geralmente, as extremidades não estão em conformação helicoidal, favorecendo a ocorrência de ligações cruzadas em alguns tipos de colágeno, tão logo as moléculas sejam secretadas para o meio extracelular. Cada cadeia contém repetições de uma sequência característica de aminoácidos, formada por Gly-X-Y, no qual X e Y pode ser qualquer aminoácido, mas X é, frequentemente, uma prolina e Y, uma hidroxiprolina. Outra característica dessas moléculas é que elas são glicosiladas. A glicosilação ocorre nos resíduos de hidroxilisina e é variável de acordo com os diferentes tipos de colágeno. Parece haver uma correlação entre a quantidade de glicosilações e o diâmetro das fibrilas de colágeno,

de forma que quanto maior for o número de glicosilações tanto menor o diâmetro das fibrilas de colágeno. A hidroxilação dos resíduos de prolina e de lisina é de fundamental importância para a formação das moléculas de colágeno e para o desempenho de suas funções (figura 05-04).

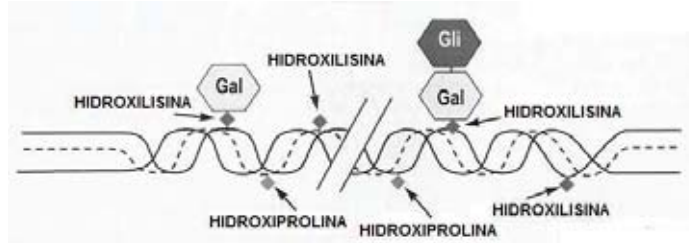


Figura 05-04 - Esquema da molécula de colágeno I com sua estrutura em tripla hélice. HO-Pro = Hidroxiprolina; HO-Lis = Hidroxilisina; Gal galactose; Gli = glicose.

(Fonte: (Carvalho et al. (2001) A célula. 1ª. edição, cap. 19, p.218).

### Tipos de colágenos

As moléculas de colágeno podem ser classificadas em dois grandes grupos: os fibrilares e os não-fibrilares. Na tabela 05-01 está sumarizada a localização de 19 diferentes tipos de colágeno. Os colágenos que formam fibrilas são dos tipos I, II, III, V e XI, (Figuras 05-05, 05-06 e 05-07).

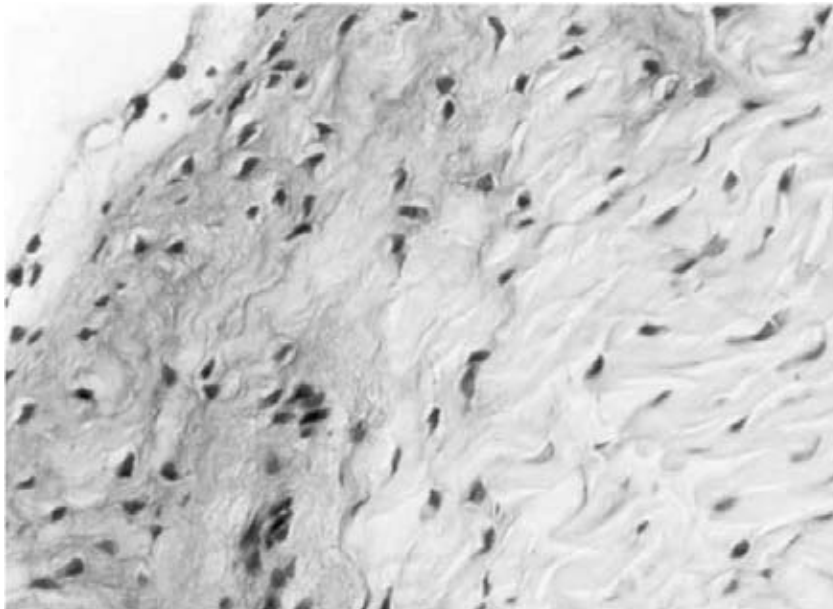


Figura 05-05 - Corte longitudinal da região distal do tendão de Aquiles de *Callithrix jacchus*, corado com Azul de Toluidina apresentando as fibras colágenas assumindo várias direções, bem desordenadas. Observem a presença dos fibroblastos com aspecto arredondado semelhantes à condrócitos e a metacromasia. 200X.

(Fonte: Cortesia de Vera Lúcia C. Feitosa).

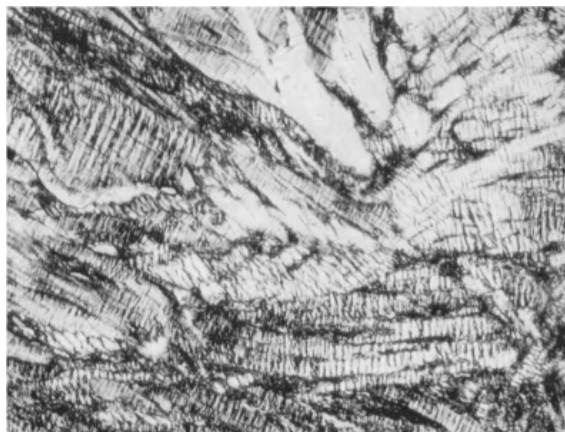


Figura 05-06 - Corte longitudinal da região distal do tendão de Aquiles de *Callithrix jacchus*, corado pelo Picrosíríus red apresentando as fibras colágenas bem desordenadas e birrefringentes. 200X.

(Fonte: Cortesia de Vera Lúcia C. Feitosa0.

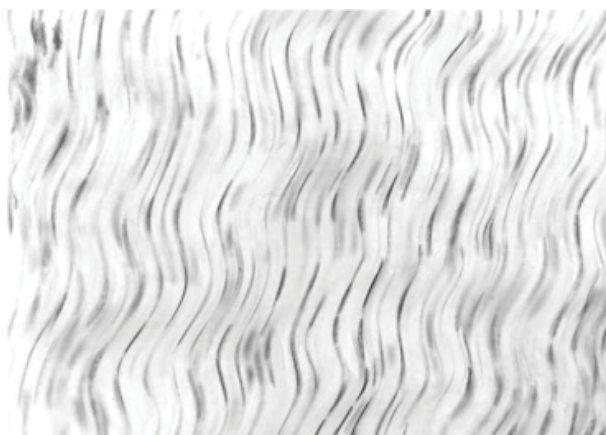


Figura 05-07 - Corte longitudinal da região proximal do tendão de Aquiles de *Callithrix jacchus*, corado com Azul de Toluidina apresentando as fibras colágenas bem ordenadas com os fibroblastos alinhados entre essas fibras.

(Fonte: Cortesia de Vera Lúcia C. Feitosa).

Os diversos tipos de colágeno apresentam diferentes arranjos que permitem agrupá-los de acordo com os aspectos estruturais. Assim sendo, os colágenos fibrilares são dos tipos I, II, III, V e XI e ocorrem na maioria dos tecidos conjuntivos de vertebrados, agregando-se em fibrilas e apresentando estriações periódicas em torno de 67 nm.

Além desses tipos acima mencionados, existem os colágenos não fibrilares, que estão presentes nos tecidos em menor quantidade desempenhando uma função de conexão entre os elementos do tecido conjuntivo. Esses tipos de colágenos fazem parte da família FACIT e compreendem os colágenos dos tipos IV, VI até o X e XII até o XIX. Os colágenos dos tipos IX, XII, XVI e XIX não formam estruturas supramoleculares entre eles próprios, mas se integram a fibras heteropoliméricas, ou na superfície dos colágenos fibrilares dos tipos I e II. O colágeno IX pode ser considerado também um proteoglicano, visto que ele tem uma cadeia glicosaminoglicano covalentemente ligada. O colágeno tipo VI forma finos filamentos em contos que podem associar-se com as fibrilas e células e finalmente, o tipo VII forma fibrilas de ancoragem ligando o epitélio e a membrana basal à derme.

### Nomenclatura dos colágenos

Os diferentes tipos de colágenos são identificados por um número em algarismo romano, obedecendo à ordem cronológica de sua respectiva descoberta. As cadeias que compõem uma molécula de colágeno são identificadas pela letra grega  $\alpha$ , designada  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , e  $\alpha_3$ . Caso a molécula de colágeno seja formada por um único tipo de cadeia  $\alpha$ , como por exemplo, o colágeno II, essa molécula recebe a seguinte designação  $[\alpha_1(\text{II})]_3$ . Outro exemplo é o colágeno tipo I, que contém duas cadeias iguais e uma terceira diferente, sendo assim escreve-se  $[(\alpha_1)\text{I}]_2 \alpha_2(\text{I})$ . Na tabela 05-01, são apresentadas as composições e denominações dos outros tipos de colágeno.

### Síntese de colágeno

Como toda molécula de secreção a síntese do colágeno ocorre nos ribossomos aderidos à membranas do retículo endoplasmático rugoso. Em sua extremidade amino terminal, aparece inicialmente uma seqüência hidrofóbica, chamada também de seqüência sinal que dirige a síntese do colágeno em direção ao retículo endoplasmático. No interior do retículo, à medida que ocorre à tradução do colágeno, várias modificações vão acontecendo, como por exemplo, as reações de glicosilação e hidroxilação. Ao mesmo tempo, as cadeias  $\alpha$  associam-se em sua porção C terminal por pontes fracas de hidrogênio e pontes de dissulfeto, dando início a estrutura trimérica da molécula de procolágeno. Convém ressaltar que as reações de glicosilação sobre os resíduos de hidroxilisina e de hidroxilação em resíduos de lisina e prolina ocorrem durante toda a síntese de colágeno.

Alguns tipos de colágeno são capazes de formar fibrilas espontaneamente. Esse processo tem início à medida que as moléculas de procolágeno passam para o meio extracelular, sofrendo a ação das peptidases, que por sua vez removem os N e C-propeptídeos. Esses propeptídeos impedem que as moléculas de pró-colágeno se associem em agregados no interior das células, permitindo a sua secreção controlada.

Quando as moléculas de colágeno se associam entre si, determina um padrão de bandas, característico de cada tipo de colágeno fibrilar observadas no microscópio eletrônico. Esse padrão ocorre com certa periodicidade, dada a defasagem regular entre as moléculas adjacentes do colágeno e a própria composição e seqüência de aminoácidos em cada cadeia  $\alpha$  da molécula de colágeno.

## PROTEOGLICANOS

Na matriz extracelular, em associação aos componentes fibrilares representados pelas fibrilas de colágeno, fibras do sistema elástico e pelas

microfibrilas, existem elementos não-fibrilares, representados pelas glicoproteínas estruturais não-colagênicas e pelos proteoglicanos.

Os proteoglicanos são formados por uma proteína central que está covalentemente ligada pelo menos a uma cadeia de glicosaminoglicano. Os glicosaminoglicanos são carboidratos formados por uma estrutura dissacarídica repetitiva, característica para cada tipo. Suas cadeias são lineares e de comprimento variável, apresentando cargas negativas devido à presença de radicais carboxílicos ou carboxílicos e sulfatados.

A presença dessas cargas garante aos proteoglicanos grande parte de suas características funcionais, por se associarem a uma grande quantidade de cátions livres e, com isso, reterem água nos tecidos. Além disso, elas permitem também a interação iônica com diversos componentes, como proteínas da MEC e fatores peptídicos de crescimento. Entretanto, embora algumas das propriedades gerais dos proteoglicanos estejam baseadas na presença das cadeias de glicosaminoglicanos, a proteína central também apresenta aspectos importantes nas funções dessas moléculas. Além de representarem o molde para a ligação dos glicosaminoglicanos e serem responsáveis pelo seu tráfego intracelular, pela via biossintética secretora, existem domínios específicos na molécula que permitem sua interação com outros açúcares (como o ácido hialurônico, por exemplo), com proteínas (como o colágeno) ou com as membranas celulares (como no caso dos proteoglicanos de superfície celular), (figura 05-08).

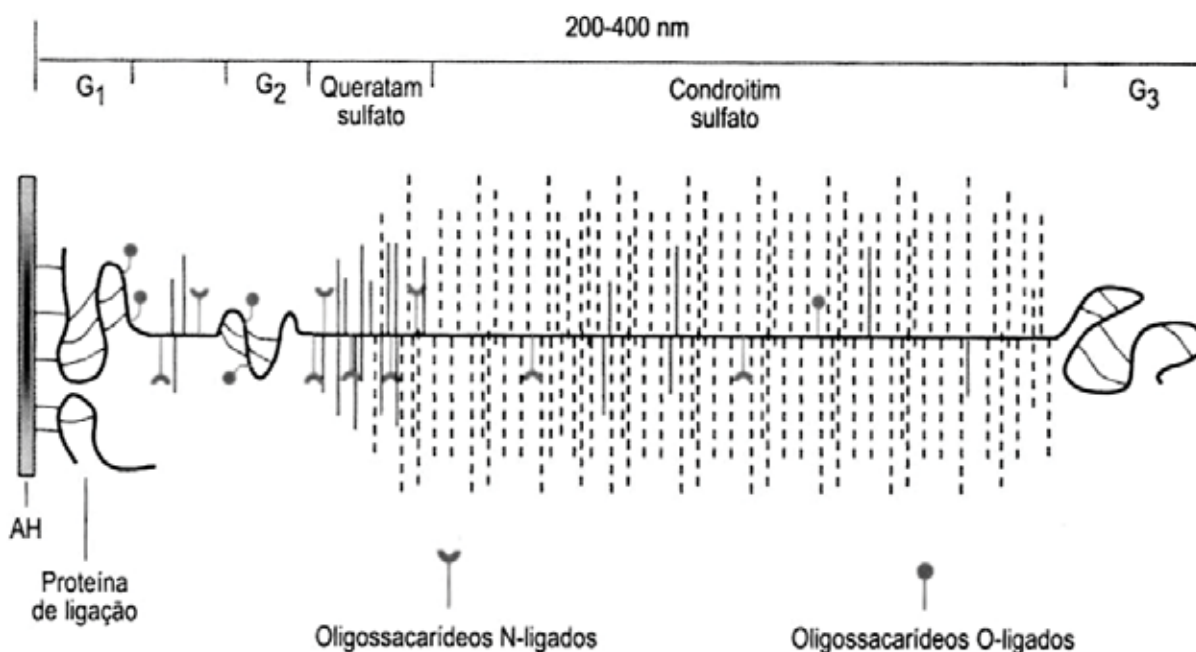


Figura 05-08 - Monômero de proteoglicano.  
(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição).



## Glicosaminoglicanos

Os glicosaminoglicanos (GAGs) são açúcares de cadeias longas, não ramificadas e compostas por unidades dissacarídicas repetitivas. Com exceção do queratam sulfato, as unidades dissacarídicas dos GAGs são formadas por um monossacarídeo aminado (N-acetilglicosamino ou N-acetilgalactosamino) que, na maioria das vezes, é sulfatado e por um ácido urônico (glicurônico ou idurônico). A presença dos grupamentos carboxílicos no resíduo de ácido urônico e de uma variável quantidade de grupos sulfato por dissacarídeo faz com que os GAGs apresentem uma alta densidade de cargas negativas.

A composição dissacarídica e o tipo de ligação glicosídica entre eles, além do número e localização dos radicais sulfatos, são responsáveis pela classificação dos glicosaminoglicanos. Algumas características destas moléculas são apresentadas a seguir.

## Ácido hialurônico (hialuronam)

O ácido hialurônico (AH) apresenta três características fundamentais que o distinguem dos demais glicosaminoglicanos. Ele não se associa covalentemente a uma proteína central, não é sulfatado e sua síntese ocorre por um complexo enzimático que se localiza na membrana plasmática. Enquanto os outros GAGs são adicionados à proteína central e sofrem sulfatações no complexo de Golgi, o AH é liberado no meio extracelular, à medida que é sintetizado. Sua biossíntese é, nesses aspectos, similar à da celulose e a da quitina.

A unidade dissacarídica repetitiva no AH é um ácido glicurônico e um N-acetilglicosamino. A presença de grupos carboxila e a consequente hidrofilia associada à extensão e flexibilidade das cadeias fazem com que o AH forme soluções extremamente viscosas, fundamentais à estruturação de alguns tecidos, como o humor vítreo e o cordão umbilical, e fundamental à migração celular, como ocorre durante o desenvolvimento e cicatrização (figura 05-09).

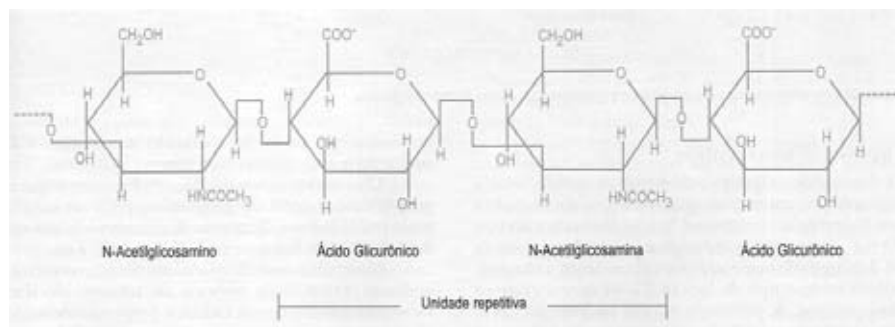


Figura 05-09 - Estrutura básica do Ácido Hialurônico.  
(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª edição, cap. 19, p.222).

Condroitim sulfato/Dermatam sulfato

O dissacarídeo básico do *condroitim sulfato* (CS) é formado pela ligação glicosídica do tipo  $\beta_{1,3}$  de um ácido glicurônico a um N-acetilgalactosamino. Entre os dissacarídeos a ligação é do tipo  $\beta_{1,4}$ . A sulfatação pode ocorrer nas posições  $C_4$  e  $C_6$  do resíduo aminado, levando às designações de condroitim-4-sulfato e condroitim-6-sulfato, respectivamente. Em algumas raras situações, podem existir duas ou até três sulfatações por dissacarídeo. O número de dissacarídeos em uma cadeia de CS pode variar de 20 a 60 (figura 05-10).

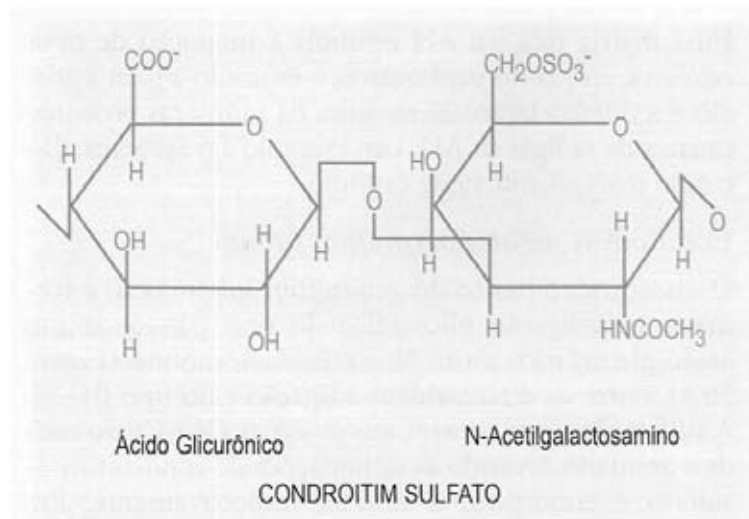


Figura 05-10 - Estrutura básica do condroitim sulfato.  
(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.223).

O *dermatam sulfato* (DS) possui estrutura similar ao CS, diferindo deste pela epimerização do ácido glicurônico a ácido idurônico. Além dessa modificação estrutural, o N-acetilgalactosamino do DS é sulfatado exclusivamente na posição  $C_4$ .

Conceitualmente, a presença de um resíduo de ácido idurônico é suficiente para que uma cadeia de CS seja caracterizada como DS. Na prática, o DS aparece como um heteropolímero com número variável de resíduos de ácido idurônico ao longo da cadeia. O número de dissacarídeos nas cadeias de DS é geralmente maior que aquele das cadeias de CS, podendo variar de 30 a 80 (figura 05-11).

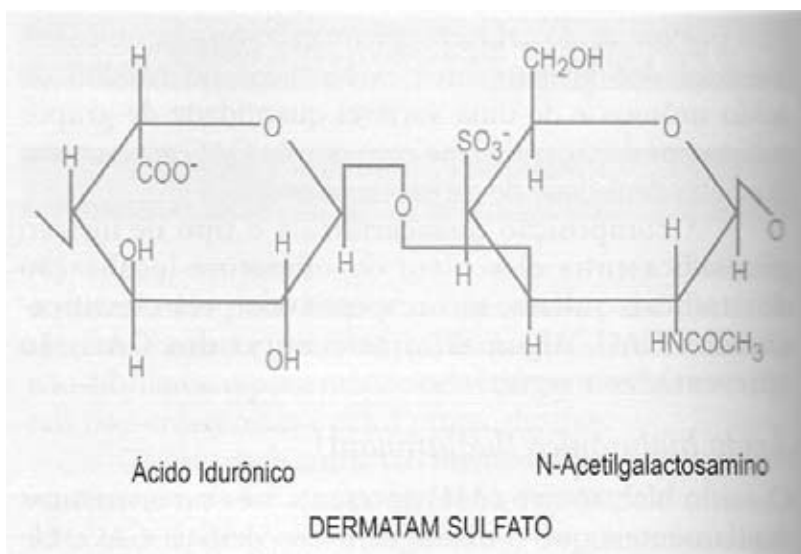


Figura 05-11 - Estrutura básica do dermatam sulfato.  
(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.223).

## Heparan sulfato/Heparina

O dissacarídeo repetitivo do heparan sulfato (HS) é formado por um resíduo de ácido urônico associado a um N-acetilglicosamino em ligação glicosídica do tipo  $\beta_{1-4}$ . Nesses glicosaminoglicanos, podem coexistir os dois tipos de ácido urônico (glicurônico e idurônico). O mesmo tipo de ligação  $\beta_{1-4}$  ocorre entre os dissacarídeos. A sulfatação ocorre na posição C6 e, algumas vezes, na C<sub>3</sub> do açúcar aminado. Quando o ácido urônico está presente na forma de ácido idurônico, ele pode ser sulfatado na posição C<sub>2</sub>, enquanto o ácido glicurônico nunca é sulfatado.

Uma característica do HS e da heparina é que o grupamento N-acetil do glicosamino pode ser substituído por N-sulfato. O número de dissacarídeos nas cadeias de HS e de heparina pode variar de 10 a 60.

Enquanto a heparina está presente nos grânulos dos mastócitos, o HS é encontrado em diferentes proteoglicanos associados à superfície celular e em alguns elementos da MEC. Como exemplo, pode ser mencionado a capacidade antitrombótica da heparina e de ligação com fatores de crescimento do HS, dentre outras igualmente importantes, (figura 05-12).

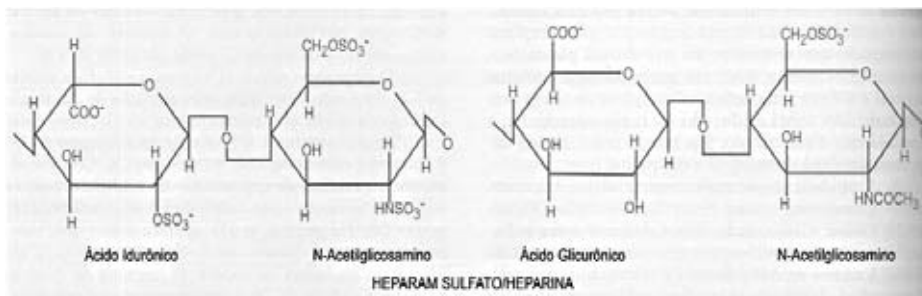


Figura 05-12 - Estrutura básica do Heparan sulfato.  
(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.223).

## Queratam sulfato

A unidade dissacarídica do queratam sulfato (QS) é diferente da dos glicosaminoglicanos descritos, principalmente por não apresentar ácido urônico. A unidade repetitiva é, então, um N-acetilglicosamino unido por ligação  $\beta_{1-4}$  à galactose. A sulfatação ocorre na posição C6 do açúcar aminado. Enquanto o QS das cartilagens possui de 5 a 10 dissacarídeos, aquele encontrado na córnea tem de 30 a 50 unidades e o do disco intervertebral de 20 a 30, (figura 05-13).

Os condroitim sulfato, dermatam sulfato, heparan sulfato e heparina ligam-se à proteína

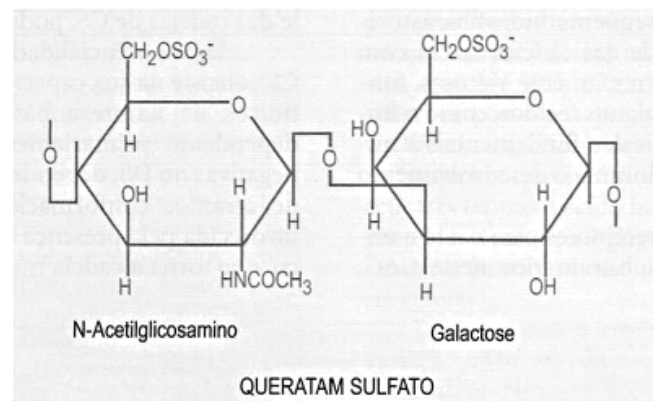


Figura 05-13 - Estrutura básica do Queratam sulfato.  
(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.223).

em resíduos de serina e são chamados de açúcares O-ligados. Conectando o glicosaminoglicano ao resíduo de serina, existe um tetrassacarídeo de ligação constituído por uma xilose, duas galactoses e um resíduo de ácido glicurônico, (figura 05-14).

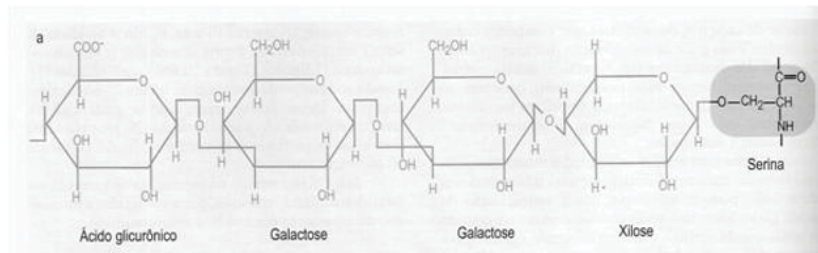


Figura 05-14 - Ligação do glicosaminoglicano a proteína central.  
(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.225).

Ao contrário dos outros glicosaminoglicanos que também estão covalentemente ligados a proteínas, o queratam sulfato está associado a um oligossacarídeo ramificado, ligado aos resíduos de serina ou treonina, de forma semelhante aos oligossacarídeos O-ligados, (figura 05-15).

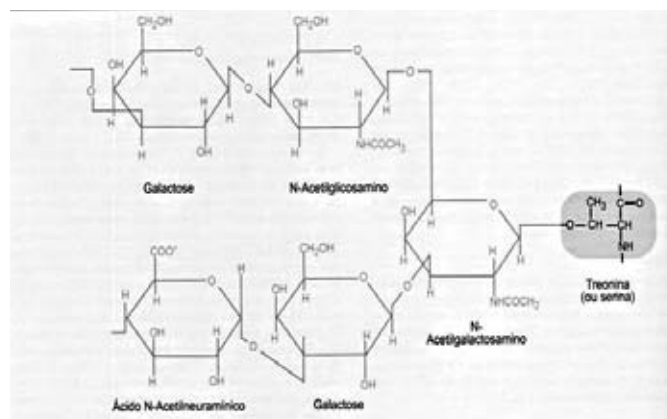


Figura 05-15 - Ligação do glicosaminoglicano a proteína central.  
(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.225).

### Distribuição dos Proteoglicanos nas células

Os Proteoglicanos podem ocorrer tanto no espaço intercelular como na superfície celular e na membrana basal.

### Proteoglicanos do espaço intercelular

Há duas classes principais de proteoglicanos do espaço intercelular: os grandes e os pequenos proteoglicanos.

Os principais representantes dos grandes proteoglicanos são o agrecam e o versicam. O agrecam representa até 10% do peso seco das cartilagens e está presente em menor concentração em tecidos como tendões e esclera. Há dois domínios globulares próximos à extremidade N-terminal, chamados G1 e G2,

que estão separados por um segmento denominado domínio interglobular. No sentido do C-terminal, existe uma região rica em queratam sulfato seguida por uma região rica em condroitim sulfato. Junto à porção C-terminal há um terceiro domínio globular, denominado G3.

O agregam recebeu esta denominação devido à sua capacidade de se ligar ao AH, formando grandes agregados. Nesta associação, participa também uma proteína de ligação (link protein) que tem 40 kDa e é homóloga a G1 estruturalmente e também na sua capacidade de se ligar ao AH. Na formação dos agregados, G1 interage com o AH e com a proteína de ligação. O complexo ternário formado pelo agregam, proteína de ligação e AH, é bastante estável, contribuindo para a formação dos agregados e para as propriedades mecânicas da cartilagem.

O versicam, outro grande proteoglicano, é homólogo ao agregam, mas necessita de cadeias de QS e possui poucas cadeias de CS. Como o agregam, ele possui um domínio G1 e também é capaz de se ligar ao AH.

Os pequenos proteoglicanos são representados, principalmente, pelos decorim, biglicam e fibromodulim.

O fibromodulim é um pequeno proteoglicano formado por uma proteína central de aproximadamente 48 kDa, ao qual estão ligados quatro cadeias de queratam sulfato, o que contribui com o caráter iônico da molécula. Este pequeno proteoglicano é encontrado em cartilagens e tendões. O fibromodulim interage com a molécula de colágeno de forma ordenada, de modo que os GAGs se dispõem paralelamente ao eixo maior dos feixes de colágeno e também modula a fibrilogênese dessa glicoproteína.

O Decorim é um pequeno proteoglicano de baixo peso molecular, constituído de um esqueleto protéico com 45 kDa e apenas uma única cadeia de GAG, que pode ser condroitim sulfato (osso) ou dermatam sulfato (tendão, pele, esclera e cartilagem), a depender do tipo de tecido considerado. O decorim é assim chamado porque ele decora as fibrilas de colágeno de um modo bem característico. É uma molécula altamente conservada através das espécies e está envolvida com a fibrilogênese da molécula do colágeno.

Outro pequeno proteoglicano é o Biglicam, presente na matriz de tendão. Este proteoglicano possui na sua constituição leucinas repetidas e dois conjuntos dipeptídicos, a cada um deles está ligado uma cadeia de condroitim sulfato ou dermatam sulfato, depende do tecido considerado. O Biglicam não está associado às fibrilas de colágeno, e sim a outros elementos dos tecidos conjuntivos, como também pode estar associado a células endoteliais dos vasos sanguíneos. Esse pequeno proteoglicano tem sido encontrado em menisco, tendão, cartilagem e na matriz extracelular do sistema nervoso central e periférico.

Proteoglicanos da superfície celular:

Alguns proteoglicanos estão associados à superfície celular. Os principais representantes são os Sindecans, que apresentam massa molecular

aproximadamente de 33 kDa. Quando este proteoglicano está associado à membrana, ele atua como co-receptor para o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) básico, aumentando a afinidade com o seu receptor e diminuindo a sua sensibilidade à degradação proteolítica. Além, do sindecam pertencem a esta família o fibroglicam, N-sindecam e anfiglicam, (figura 05-16).

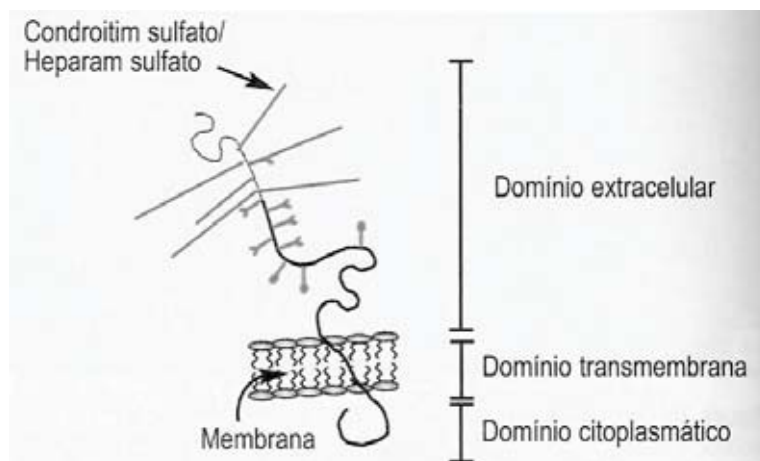


Figura 05-16 - Representação dos proteoglicanos de superfície e seus diferentes domínios.

(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.227).

### Proteoglicanos da membrana basal

A membrana basal é um tipo especializado de matriz extracelular, formando uma membrana junto à superfície basal das células epiteliais e endoteliais ao redor de células como musculares, adipócitos e células de Schwann. Seus principais componentes são o colágeno tipo IV, a laminina e os proteoglicanos. Dentre os proteoglicanos, o mais conhecido é o Perlecan. Este proteoglicano possui uma proteína central de 400 kDa e três ou quatro cadeias de heparan sulfato. O Perlecan exerce várias funções, como por exemplo: interage com os diferentes componentes da membrana

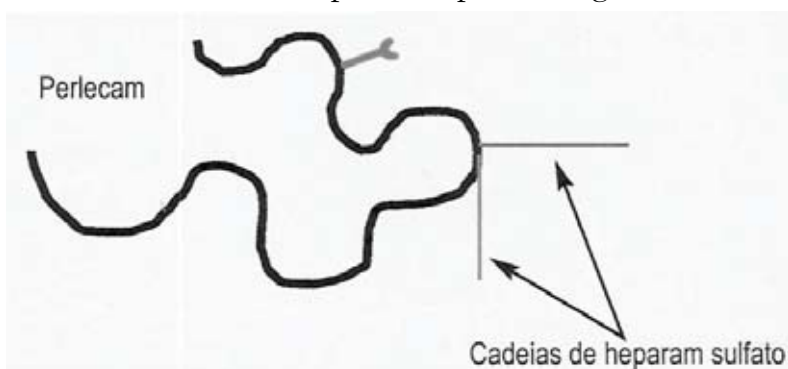


Figura 05-17 - O perlecan é um dos proteoglicanos encontrados nas membranas basais.

(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.227).

basal, formando um arcabouço firme e flexível, que se presta a diferentes funções, desde barreira de filtração, como acontece com os glomérulos renais, até a manutenção do estado diferenciado e controle da sobrevivência das células musculares. Na junção neuromuscular, parece que o Perlecan ancora a acetilcolinesterase, (figura 05-17).

## PROTEÍNAS NÃO COLAGÊNICAS

Além dos colágenos e proteoglicanos, existem na matriz extracelular as proteínas não colagênicas. São várias proteínas com características próprias e funções específicas, que constituem famílias ou grupos bem distintos. A maioria das proteínas não colagênicas são multifuncionais, devido à presença de domínios estruturais dentro da mesma molécula. Essas proteínas estão envolvidas em fenômenos que contribuem para a interação célula-matriz permitindo uma sinalização bidirecional. Entre essas proteínas podemos citar como exemplos: a fibronectina encontrada no plasma e na matriz extracelular de tecidos de um modo geral. Modula a diferenciação celular e os arranjos do citoesqueleto, alterando as propriedades de adesão e migração celular. A vitronectina localizada no plasma e na matriz extracelular de diferentes tecido, interage com elementos de vários sistemas proteolíticos, incluindo aqueles de formação do trombo. A laminina localizada na membrana basal está relacionada com a adesão, migração e diferenciação celular. Direcionando também o crescimento celular e consiste em fator de sobrevivência para diferenciar tipos celulares. A trombospondina é encontrada durante o desenvolvimento no coração, músculo, osso e cérebro e, no adulto, em resposta a ferimentos e à inflamação. Tem a função de modular a adesão celular e regula o crescimento de vários tipos celulares, principalmente durante a proliferação celular. A tenascina, encontrada nos tecidos embrionários e nos sítios de remodelação tecidual e cicatrização de ferimentos. Tem ação adesiva e antiadesiva. A expressão dessa proteína está associada com a migração celular no embrião e na cicatrização. A entactina localizada na membrana basal tem a função de modular a adesão celular. E por fim, as integrinas que mediam a transdução de sinais da matriz para o interior das células, fornecendo informações sobre a composição da matriz extracelular, a disponibilidade de nutrientes e fatores de crescimento e de diferenciação celular.

### SISTEMA ELÁSTICO

Alguns tecidos apresentam uma enorme capacidade de deformação e de restauração da forma original, sem gasto de energia, uma vez que as forças de distensão tenham cessado, (figura 05-18).

Esses tecidos possuem uma série de macromoléculas que se associam de diferentes maneiras na formação de microfibrilas, fibras elásticas e/ou lâminas elásticas. Ao conjunto dessas diferentes

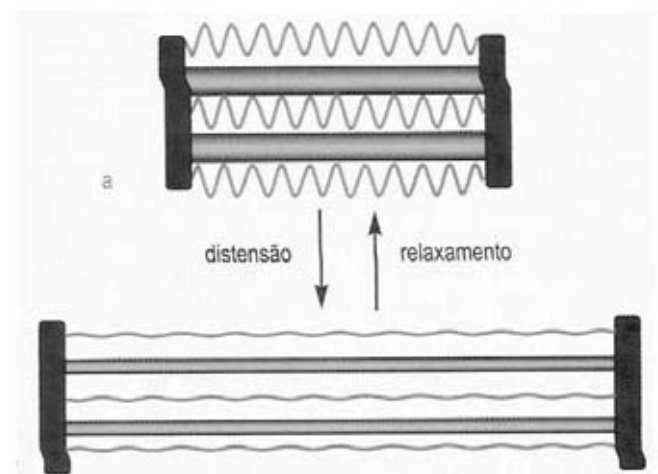


Figura 05-18 - Representação esquemática de um ciclo distensão-relaxamento.

(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.232).

estruturas, presentes em um determinado tecido denominaram de sistema elástico. Na pele, existe uma continuidade entre os diferentes elementos desse sistema. Porém, em outros tecidos, essa continuidade pode ser pouco evidente ou mesmo inexistente, sem descaracterizar o conceito de sistema elástico.

As paredes das artérias são ricas em elastina, que aparecem como lâmi-

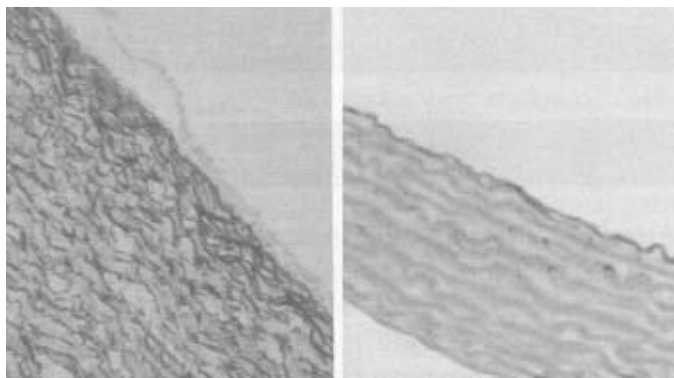


Figura 05-19 - Lâminas elásticas na aorta humana (à esquerda) e de rato (à direita).

(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.228).

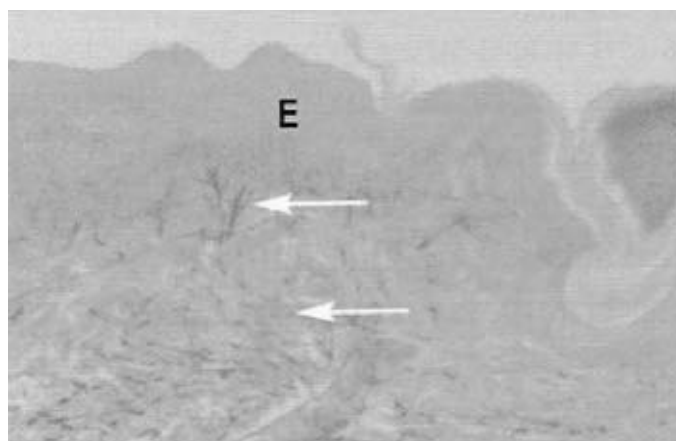


Figura 05-20 - Distribuição das fibras elásticas na pele (setas brancas).

(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.228).

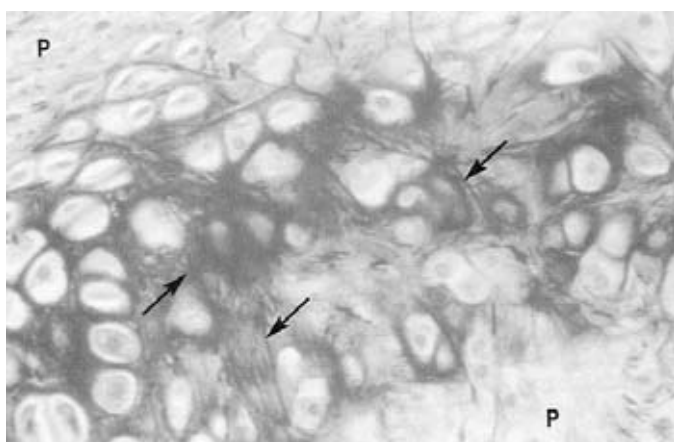


Figura 05-21 - Distribuição das fibras elásticas na epiglote. Fibras elásticas (setas) e Pericôndrio (P)

(Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.229).

nas elásticas, distribuídas concentricamente ao redor da luz. A presença da elastina é fundamental para garantir a deformação e a elasticidade necessária à função dessas estruturas, sendo que o conteúdo assim como o número de lâminas é diretamente dependente da pressão sanguínea típica de cada organismo. Da mesma forma, as arteríolas que estão sujeitas a uma pressão bem menor possuem poucos elementos, quando comparadas com as artérias principais, (figura 05-19).

Na pele, feixes de microfibrilas (fibras oxitalânicas), feixes de microfibrilas com moderada deposição de elastina (fibras elaunínicas) e fibras elásticas coexistem num arranjo relativamente complexo. As fibras oxitalânicas associam-se perpendicularmente à membrana basal do epitélio e entre si, formando uma rede de miofibrilas. Mais distante do epitélio, as fibras oxitalânicas espessam-se e se transformam em fibras elaunínicas, pela deposição de elastina no seu cerne. Mais em direção à derme, a deposição de elastina é suficiente para caracterizar uma fibra elástica madura, (figura 05-20).

Outros tecidos em que a presença de fibras elásticas é bastante proeminente são as cartilagens elásticas, como a da orelha externa e da epiglote. Nesses tecidos, as fibras elásticas contribuem para aumentar a flexibilidade da estrutura cartilaginosa, (figura 05-21).

Duas proteínas principais fazem parte do sistema elástico. A que se conhece há mais tempo é a elastina, que está presente na porção amorfa das fibras e lâminas



elásticas. A segunda, que constitui o principal componente das microfibrilas, é a fibrilina. Classicamente, esses dois componentes formavam as chamadas fibras oxitalânicas, elaunínicas e elásticas. A princípio, acreditava-se que esses três tipos de fibras representavam uma sequência na formação da fibra elástica madura. Entretanto, essa ideia foi abandonada, uma vez que, uma fibra oxitalânica não necessariamente progride na formação de fibras elaunínicas ou elásticas. São exemplos desse caso as microfibrilas do ligamento periodontal e do processo ciliar que sustenta o cristalino. Mais recentemente, com a caracterização das microfibrilas associadas à elastina, essa definição histológica aparentemente perdeu seu sentido. Embora as fibras oxitalânicas correspondam a “feixes de microfibrilas”, as microfibrilas não precisam necessariamente formar feixes, podendo assumir aspecto de rede em alguns casos. Por outro lado, parece que a formação da fibra elástica depende da formação ou do aparecimento anterior das microfibrilas.

### Fibrilina

A fibrilina é uma glicoproteína de massa molecular ao redor de 350 KDa. Ela possui uma estrutura modular, à semelhança da maioria das outras proteínas da MEC. Como característica marcante, a fibrilina apresenta um grande número de resíduos de cistina, a maioria dos quais está envolvido na formação de pontes dissulfeto. Supostamente, essas pontes dissulfeto estabilizam uma conformação nativa essencial para a formação das microfibrilas. Além das pontes dissulfeto, há ligações cruzadas baseadas em modificações de resíduos de ácido glutâmico. Essas ligações tornam as microfibrilas extremamente insolúveis.

### Elastina

A elastina é a proteína presente na porção amorfa das fibras e lâminas elásticas. Ao contrário da maioria, senão de todas as proteínas da MEC, a elastina não sofre glicosilação de nenhum tipo. O endereçamento intracelular da elastina depende da existência de chaperones que se ligam à proto-elastina imediatamente após a sua tradução. Esses chaperones também inibem a agregação das moléculas de elastina nos compartimentos intracelulares. O complexo elastina-chaperone atinge o meio extracelular, mas permanece associado à membrana plasmática da célula. A ligação de açúcares contendo galactose ao chaperone reduz a sua afinidade pela elastina, liberando-a, então para a MEC, onde ela vai se associar a outras moléculas depositadas sobre as microfibrilas.

A elastina é extremamente insolúvel graças à sua característica hidrofóbica e à grande quantidade de ligações cruzadas. Essa insolubilidade contribuiu para que os detalhes sobre a estrutura molecular da elastina permanecessem desconhecidos.

### A formação de uma fibra elástica

Sob condições apropriadas, as moléculas de elastina formam conservadas. Essa característica parece também se manifestar in vivo, uma vez que, a elastina apresenta-se amorfa. Parece, então, que adoção da forma de fibra ou de lâmina, pelas estruturas elásticas, depende de um arcabouço formado pelas microfibrilas, no qual a elastina se deposita. Há muito tempo, com o uso de técnicas histoquímicas e da microscopia eletrônica foi observado que, antecedendo a formação de uma fibra elástica, havia a formação de feixes de microfibrilas. No centro desses feixes ocorre a contínua deposição de elastina, até que a porção amorfa, correspondente à elastina, torne-se mais abundante, restando apenas um revestimento de microfibrilas. Parece que algumas microfibrilas ficam embebidas na fase amorfa. Essa seqüência apresentada para a formação de uma fibra elástica parece ser obrigatória, porém, podem ser encontrados intermediários desse processo, que nunca se desenvolverão em fibras elásticas maduras. Assim, podem-se encontrar, em alguns tecidos, as chamadas fibras oxitalânicas e/ou as fibras elaunínicas (que correspondem a feixes de microfibrilas com moderada deposição de elastina), que nunca se desenvolverão em fibra elástica madura. No processo ciliar, que ajusta o posicionamento do cristalino, por exemplo, são encontrados feixes de microfibrilas. Nesse local, em nenhuma fase do desenvolvimento e em nenhuma espécie, existe a deposição de elastina, (figuras 05-22 e 05-23).

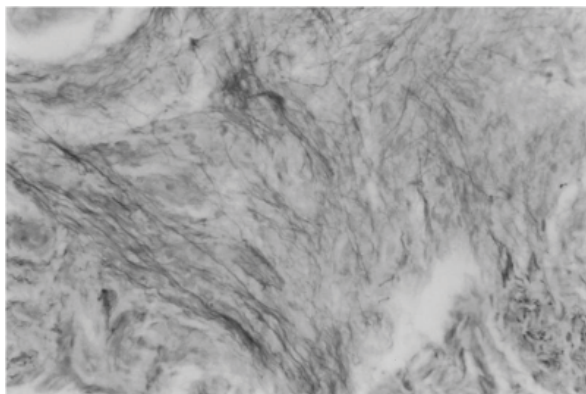


Figura 05-22 - Corte longitudinal da região distal do tendão de Aquiles de *Callithrix jacchus*, mostrando as fibras elásticas coradas pela Resorcina Fucsina de Weigert bem desordenadas, por se tratar de uma região onde ocorre predomínio de forças compressivas. 200X. (Fonte: Cortesia de Vera Lúcia C. Feitosa).



Figura 05-23 - Corte longitudinal da região proximal do tendão de Aquiles de *Callithrix jacchus*, apresentado as fibras elásticas coradas pela Resorcina Fucsina de Weigert bem uniformes e alinhadas entre os feixes de colágeno. 200X. (Fonte: Cortesia de Vera Lúcia C. Feitosa).

O uso dos feixes de microfibrilas como arcabouço para a deposição de elastina parece ser fundamental para a formação da fibra elástica. Entretanto, parece também haver um controle celular sobre a estrutura final da fibra elástica, uma vez que, durante a maturação da fibra elástica, são observados prolongamentos celulares que contornam as mesmas, definindo sua forma e provavelmente a sua espessura (figura 05-24).

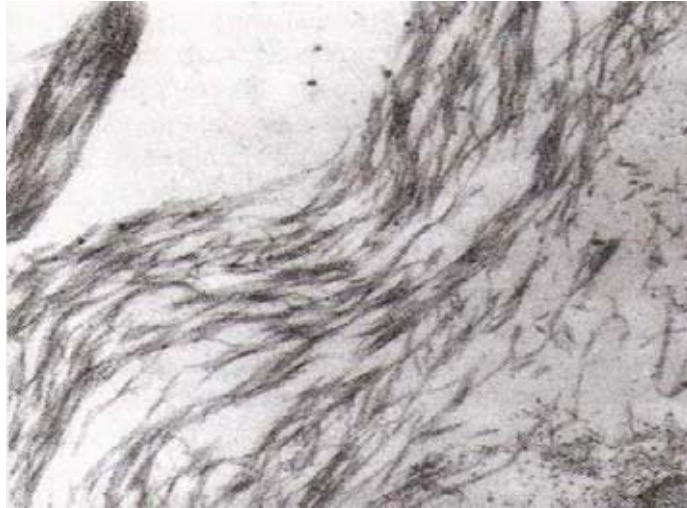


Figura 05-24 - Ultra-estrutura das microfibrilas do processo ciliar que sustenta o cristalino. (Fonte: (Carvalho et al. (2007) A célula. 2ª. edição, cap. 19, p.229).

## DOENÇAS RELACIONADAS À MATRIZ EXTRACELULAR

Existem muitas doenças envolvendo pele, osso cartilagem e tendão que são consequências diretas de mutações em genes que codificam cadeias  $\alpha$  de moléculas de colágeno ou de fibrilina, proteína importante na formação das fibras elásticas. Passaremos a descrever algumas dessas doenças.

### Osteogênese imperfeita

É uma patologia de origem genética, portanto hereditária, cujas mutações atingem genes relacionados ao colágeno tipo I. Caracteriza-se por ossos quebradiços, pele fina, tendão fraco e perda de audição. As formas diversas apresentam variações na gravidade. Desde a morte do bebê no útero materno (forma severa) a pequenas fragilidades ósseas (forma branda), (figura 05-25).



Figura 05-25 Osteogênese imperfeita, forma adulta e fetal. (Fonte: (www.easilybrokenbones.com acessado em 01.11.09).

### Síndrome de Ehlers-Danlos do tipo VII

Caracteriza-se por hiper mobilidade das articulações e hiperextensibilidade da pele. Ex. Contorcionistas de circo. Tem origem em uma mutação nos genes do colágeno tipo I que causa falha na clivagem do N-propetideo da molécula de Procolágeno. Esta síndrome ocorre em 10 variedades diferentes, envolvendo falhas nas reações de hidroxilação de resíduos de lisina das cadeias  $\alpha$  do colágeno do tipo I, (figura 05-26).



Figura 05-26 - Hiper mobilidade das articulações e hiperextensibilidade da pele características da Síndrome de Ehlers-Danlos do tipo VII.

(Fonte: (<http://dermis.net> acessado em 01.11.09).

### Escorbuto

Causada por carência da vitamina C (co-fator indispensável para a síntese de colágeno), que causa enfraquecimento do colágeno dos vasos sanguíneos e dos ligamentos dentários. Caracteriza-se por hemorragias frequentes e quedas dos dentes, (figura 05-27).

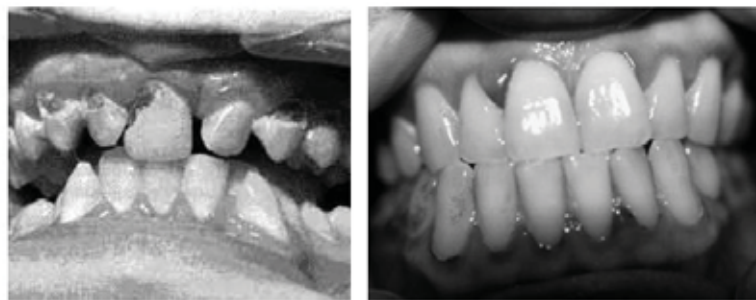


Figura 05-27 - Arcada dentária acometida por escorbuto.

(Fonte: (<http://www.esmas.com>).

## Síndrome de Marfan

Patologia genética causada por mutação no gene, localizado no cromossomo 15, que codifica a Fibrilina. Caracteriza-se por hiperextensibilidade das articulações, dilatação da artéria aorta, podendo causar ruptura desse vaso sanguíneo e hemorragia muito grave. Também pode ocorrer deslocamento do cristalino do globo ocular com deficiência visual, (figura 05-28).

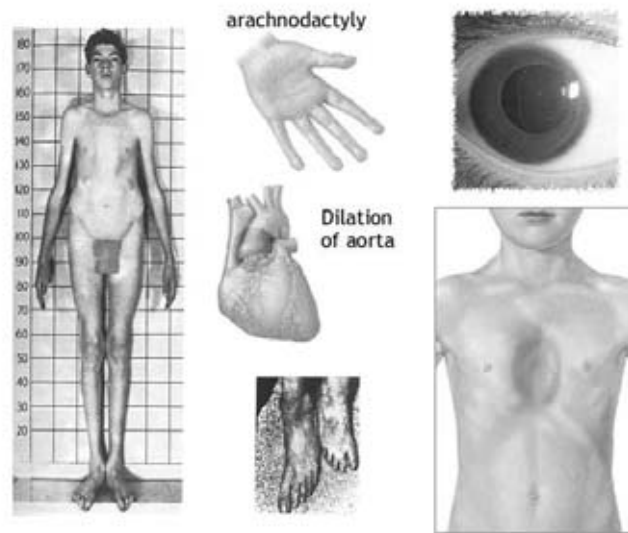


Figura 05-28 - Fonte: Principais alterações causadas pela Síndrome de Marfan. (<http://www.summagallicana.it>).

## Prolapso da válvula mitral

É a projeção da válvula Mitral para fora do forame Átrio Ventricular devido ao envolvimento destas microfibrilas com as funções mecânicas destas estruturas, (figura 05-29).

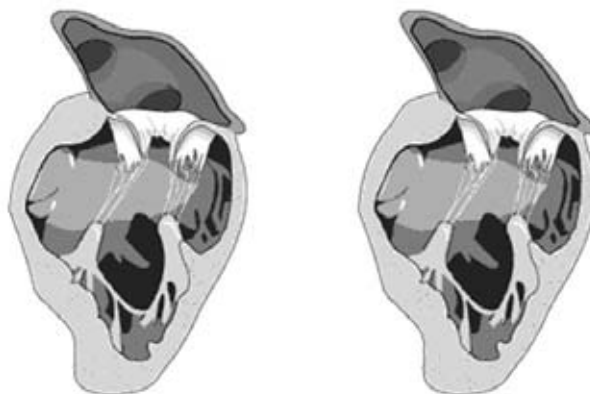



Figura 05-29 - Fonte: Prolapso da valva mitral causada por alteração das microfibrilas. (<http://prevencao.cardiol.br>).

### CONCLUSÃO

Caro aluno, nessa aula foi abordado o tema matriz extracelular. Esta complexa estrutura é formada por um conjunto diversificado de moléculas localizadas nos espaços intercelulares dos tecidos, e interage formando agregados tridimensionais complexos, ligando-se ainda a receptores celulares específicos. Os grandes grupos de moléculas que fazem parte da matriz extracelular estão representados pelos diversos tipos de colágenos, componentes do sistema elástico, os proteoglicanos e as proteínas não colagênicas. Essas macromoléculas são sintetizadas, depositadas e degradadas de modo bem controlado pelas células, que interage com a matriz extracelular através dos receptores de membrana. Portanto, existe uma relação biunívoca célula-matriz, uma vez que, a matriz extracelular deve ser entendida como um veículo de transmissão de informações entre as células, de cuja existência depende da complexidade dos seres vivos.

### RESUMO



A matriz extracelular é formada pelos complexos macromoleculares relativamente estáveis, formados por moléculas de diferentes naturezas que são produzidas, exportadas e complexadas pelas células, modulando a estrutura, a fisiologia e a biomecânica dos tecidos. Essa estrutura ocorre principalmente nos tecidos (tendões, cartilagens e ligamentos), mas apresenta papel fundamental também, nos demais.

Os elementos que constituem a matriz extracelular estão representados pelas proteínas colagênicas, os constituintes mais abundantes da matriz da maioria dos tecidos de origem animal. Atualmente, são conhecidos 24 tipos de colágenos, e cada um deles apresenta características próprias, tanto em sua natureza química como no padrão de organização estrutural.

Os proteoglicanos são formados por uma proteína central que está covalentemente ligada pelo menos a uma cadeia de glicosaminoglicano. Os glicosaminoglicanos (Ácido hialurônico, Condroitim sulfato/Dermatam sulfato, Heparan sulfato/Heparina, Queratam sulfato) são carboidratos formados por uma estrutura dissacarídica repetitiva, característica para cada tipo. Existem os proteoglicanos encontrados no espaço intercelular, divididos em grandes e pequenos proteoglicanos, os proteoglicanos da superfície celular e os da membrana basal.

Alguns tecidos possuem uma série de macromoléculas que se associam de diferentes maneiras na formação de microfibrilas e fibras elásticas. O conjunto dessas diferentes estruturas, presentes em um determinado tecido denomina-se de sistema elástico. Duas principais proteínas fazem parte deste sistema: a fibrilina e a elastina. Além da presença dos diversos tipos de colágeno, proteoglicanos e fibras elásticas, ocorrem também às proteínas não colagênicas, com características próprias e funções específicas, que constituem famílias ou grupos bem distintos.

A matriz extracelular está relacionada ainda a muitas doenças que envolvem pele, osso cartilagem e tendão que são consequências diretas de mutações em genes que codificam cadeias  $\alpha$  de moléculas de colágeno ou de fibrilina, proteína importante na formação das fibras elásticas. Como exemplos de algumas dessas doenças podemos citar, a osteogênese imperfeita, síndrome de Ehlers-Danlos, escorbuto, síndrome de Marfan e prolapso da válvula mitral.

### ATIVIDADE

1. Fazer um desenho esquemático de uma célula representando todos os elementos que compõem a sua matriz extracelular.



### COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

1. Caro aluno, diante de todos esses conhecimentos adquiridos na aula de hoje, você está apto para realizar esta tarefa. Você pode tomar como modelo uma célula produtora de colágeno, cuja matriz extracelular é rica nessas estruturas que foram estudadas no decorrer da aula.

Bom trabalho!!!!.

### PRÓXIMA AULA

Na próxima aula serão abordados os seguintes assuntos: ácidos nucleicos, nucléolo e síntese de proteínas.



### REFERÊNCIAS

ALBERTS, B.; et al. *Molecular biology of the cell*. 5 ed. New York: Garland Science, 2008.

CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. **A célula**. 2 ed. Barueri: SP, Editora Manole Ltda., 2007.

CARVALHO, H. F.; RECCO-PIMENTEL, S. M. **A célula**. 1 ed. Barueri: SP, Editora Manole Ltda., 2001.

DARNELL, J.; BALTIMORE, D.; MATSUDAIRA, P.; ZIPURSKY, S. L.; BERK, A.; LODISH, H. **Biologia Celular e Molecular** (com CD-Room). 5 ed. Revinter Ltda. Rio de Janeiro, 2008.

DE ROBERTIS, E. D. P.; DE ROBERTIS, E. M. F. **Bases da Biologia Celular e Molecular**. 8 ed., Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2007.

GARTNER, L.; HIATT, J. **Atlas colorido de histologia**. 3 ed., Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, cap. 3, p. 52.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia Celular e Molecular**. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2005.