

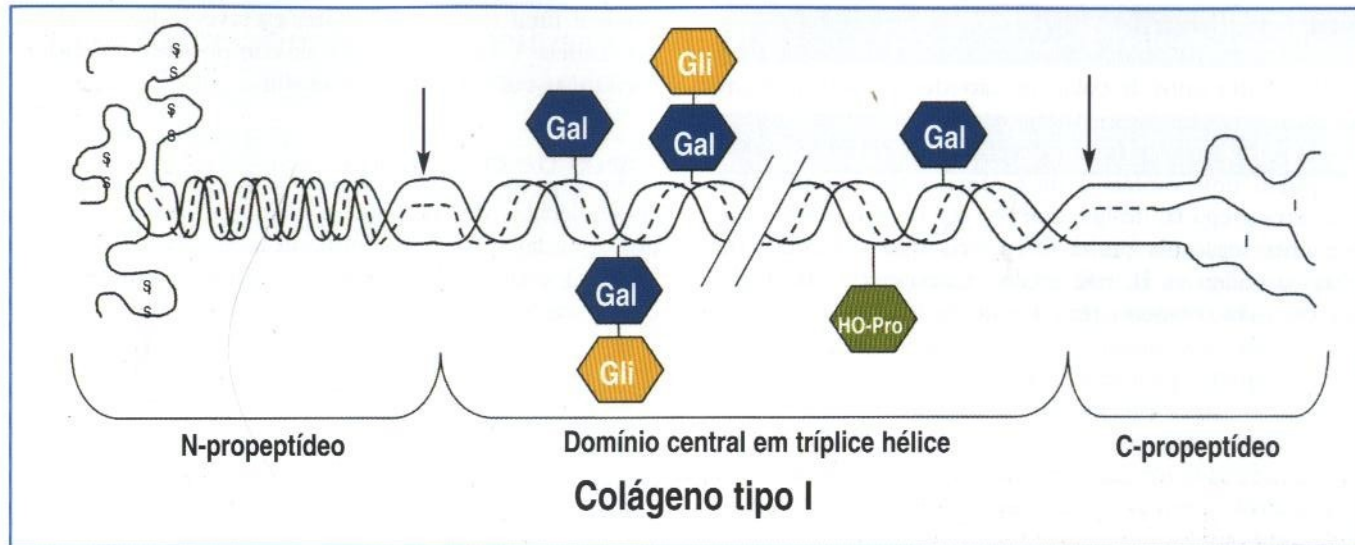
# **Matriz Extracelular**

- - 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, fisiologia e biomecânica dos tecidos.
- - a MEC é especialmente abundante nos tecidos conjuntivos, mas apresenta papel fundamental também nos demais tecidos.
- - atualmente a MEC pode ser dividida em 3 componentes principais:
  - - os componentes fibrilares → colágenos fibrilares e fibras elásticas;
  - - os componentes não fibrilares → proteoglicanas e glicoproteínas não colagênicas;
  - - microfibrilas → colágeno tipo VI, microfibrilas associadas à elastina.

## • COLÁGENO

- - as proteínas colagênicas são os constituintes mais abundantes da MEC da maioria dos tecidos.
- - existem 24 tipos de colágenos, e cada um deles apresenta características próprias, tanto em natureza química como no padrão de organização estrutural.
- - alguns tipos de colágenos agregam-se formando fibrilas, fibras e feixes.
- - o colágeno constitui cerca de 80 a 90% da massa de tendões.
- - como ex. os tendões possuem alto conteúdo de colágeno, desta forma essas moléculas possuem grande importância em fornecer resistência mecânica aos tecidos.

- - não só na força mecânica dos tecidos o colágeno está envolvido, tb estão envolvidos de forma direta ou indireta na adesão e diferenciação celulares, quimiotaxia e outras funções importantes para o desenvolvimento e funcionamento do organismo.
- - as moléculas de colágeno são constituídas, em sua maioria, por 3 cadeias, denominadas  $\alpha$ , arranjadas de tal forma que aproximadamente 95% da molécula correspondem a uma tripla hélice.
- - as extremidades geralmente não estão em conformação helicoidal, favorecendo a ocorrência de ligações cruzadas.
- - cada cadeia contém repetições de uma seqüência característica de aminoácidos, formada por GLY-X-Y, onde X e Y podem ser qualquer aminoácido, mas X é, freqüentemente, uma **prolina** e Y, uma **hidroxiprolina**.

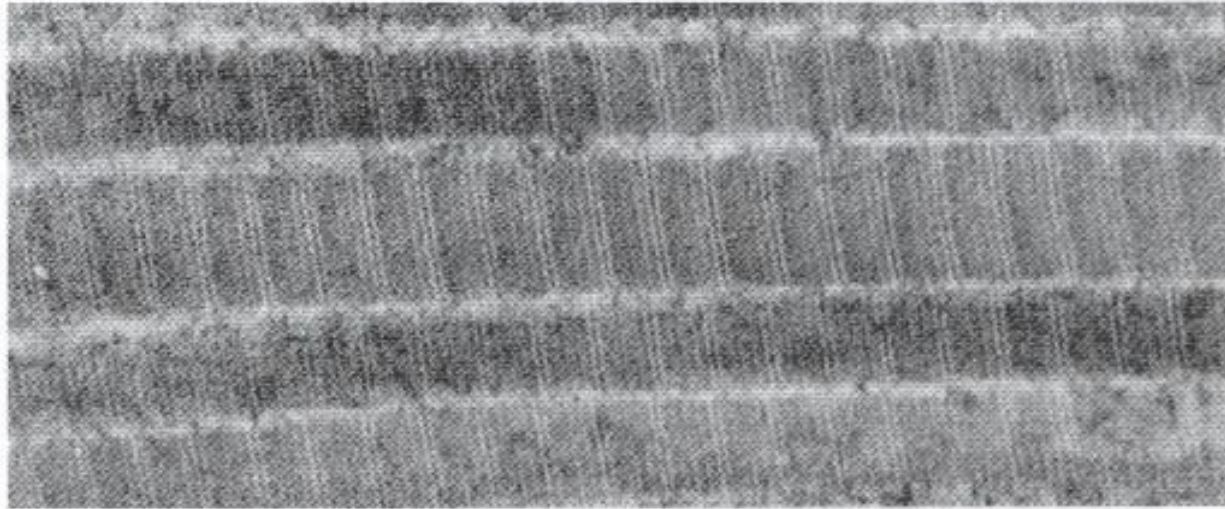


**Figura 3.** Esquema da molécula de procolágeno tipo I. As setas indicam os pontos em que as três cadeias sofrem ação das peptidases ao serem liberadas para o meio extracelular, resultando em uma molécula de colágeno que pode se ligar covalentemente com outras moléculas de colágeno, inicialmente por segmentos não helicoidais que são os telopeptídeos. Observar que os resíduos de Lys hidroxilados, podem se ligar ao monossacarídeo galactose ou ao dissacarídeo-galactose-glicose.

- - alguns tipos de colágeno são capazes de formar fibrilas espontaneamente.
- - esse processo inicia-se à medida que as moléculas de procolágeno passam para o meio extracelular e sofrem a ação de peptidases, que removem os N- e C-propetídeos.
- - esses propeptídeos impedem que as moléculas de pró-colágeno associem-se em agregados no interior da célula, permitindo a sua secreção controlada.

**Tabela 1.** Diferentes tipos de colágeno

Tipo	Cadeias	Formas moleculares	Localização
I	$\alpha_1(I), \alpha_2(I)$	$[\alpha_1(I)]_2 \alpha_2(I)$ $[\alpha_1(I)]_3$	Derme, osso, tendão ligamento, etc. Derme, dentina
II	$\alpha_1(II)$	$[\alpha_1(II)]_3$	Cartilagem, disco intervertebral
III	$\alpha_1(III)$	$[\alpha_1(III)]_3$	Vasos sanguíneos, derme, intestino, etc.
IV	$\alpha_1(IV), \alpha_2(IV), \alpha_3(IV), \alpha_4(IV), \alpha_5(IV), \alpha_6(IV)$	$[\alpha_1(IV)]_2 \alpha_2(IV)$ e outras formas	Membranas basais
V	$\alpha_1(V), \alpha_2(V), \alpha_3(V)$	$[\alpha_1(V)]_3$ $[\alpha_1(V)]_2 \alpha_2(V)$ $\alpha_1(V) \alpha_2(V) \alpha_3(V)$	Pele, osso, placenta, membranas sinoviais
VI	$\alpha_1(VI), \alpha_2(VI), \alpha_3(VI)$	$\alpha_1(VI) \alpha_2(VI) \alpha_3(VI)$	Vasos, pele e disco intervertebral
VII	$\alpha_1(VII)$	$[\alpha_1(VII)]_3$	Junção dermo-epitelial
VIII	$\alpha_1(VIII), \alpha_2(VIII)$	?	Célula endotelial, membrana de Descemet
IX	$\alpha_1(IX), \alpha_2(IX), \alpha_3(IX)$	$\alpha_1(IX), \alpha_2(IX), \alpha_3(IX)$	Cartilagem, humor vítreo
X	$\alpha_1(X)$	$[\alpha_1(X)]_3$	Cartilagem em mineralização
XI	$\alpha_1(XI), \alpha_2(XI), \alpha_3(XI)$	$\alpha_1(XI), \alpha_2(XI), \alpha_3(XI)$	Cartilagem, disco intervertebral
XII	$\alpha_1(XII)$	$[\alpha_1(XII)]_3$	Tendão, ligamento
XIII	$\alpha_1(XII)$	?	Células endoteliais
XIV	$\alpha_1(XIV)$	$[\alpha_1(XIV)]_3$	Pele, tendão
XV	$\alpha_1(XV)$	?	Fibroblastos e células do músculo liso
XVI	$\alpha_1(XVI)$	?	Fibroblastos e queratinócitos
XVII	$\alpha_1(XVII)$	?	Junção dermoepidermal
XVIII	$\alpha_1(XVIII)$	?	Tecidos muito vascularizados
XIX	$\alpha_1(XIX)$	?	Células tumorais



**Figura 5.** Micrografia eletrônica de fibras de colágeno tipo I de tendão de porco. Observar o padrão de bandas que se repete periodicamente. Este padrão de bandas em coloração positiva, se deve à ligação do corante em aminoácidos polares, de modo que o padrão de coloração reflete a soma de resíduos carregados ao longo da fibrila. Cortesia: Vera LC Feitosa.



# Doenças relacionadas a defeitos em moléculas de colágeno

- **Osteogênese imperfecta (OI)** → ossos quebradiços, pele fina, tendão fraco e perda de audição.
- - existem casos brandos e severos, sendo que, nestes últimos, a morte sobrevem logo após o nascimento.
- - casos brandos → doença não é letal → pacientes são vulneráveis a fraturas, mesmo em casos de traumas leves.
- - mutação → afetam genes relacionados ao colágeno tipo I, geralmente, ocorrendo substituição de Gly por outro aminoácido na seqüência Gly-X-Y.

- **Síndrome de Ehler-Danlos do tipo VII** → mutações no gene do colágeno tipo I.
- - caracterizada por hipermobilidade das articulações e hiperextensibilidade da pele.
- - doença causada por falha na clivagem do N-propeptídeo da molécula de procolágeno I.
  
- **condrodisplasias** → mutações nos genes responsáveis pela produção de colágeno tipo II → alterações que ocorrem nas cartilagens.
- - mutações levam a deformidades esqueléticas.

- **Doença distrófica da epidermólise bolhosa** → Mutações em colágeno VII → alterações nas fibrilas de ancoragem, resultando em uma redução na ligação dessas fibrilas às placas de ancoragem na pele → formação de bolhas e feridas na pele após pequena injúria.
- **Condrodisplasia metafiseal de Schimidt** → mutações no gene do colágeno tipo X → encurtamento dos membros e curvatura das pernas.

- **Glicosaminoglicanas** → são polímeros lineares (não ramificados) de dissacarídeo, um dos quais tem sempre um radical amino, sendo o outro um ácido urônico:
- ácido hialurônico, dermatansulfato, condroitinsulfato, heparansulfato.
- apresentam radicais carboxila (do ácido urânico) com exceção do ácido hialurônico, também radicais sulfato.
- Molécula com carga (+), capacidade de atrair nuvem de cátions (principalmente  $\text{Na}^+$ ) que é osmoticamente ativa atraindo água, o que explica a alta hidrofilia desses compostos e a formação de um gel na matriz extracelular.
- Admite-se que esse gel seja importante nos processos de desenvolvimento embrionário, regeneração de tecido, cicatrização e interação com o colágeno

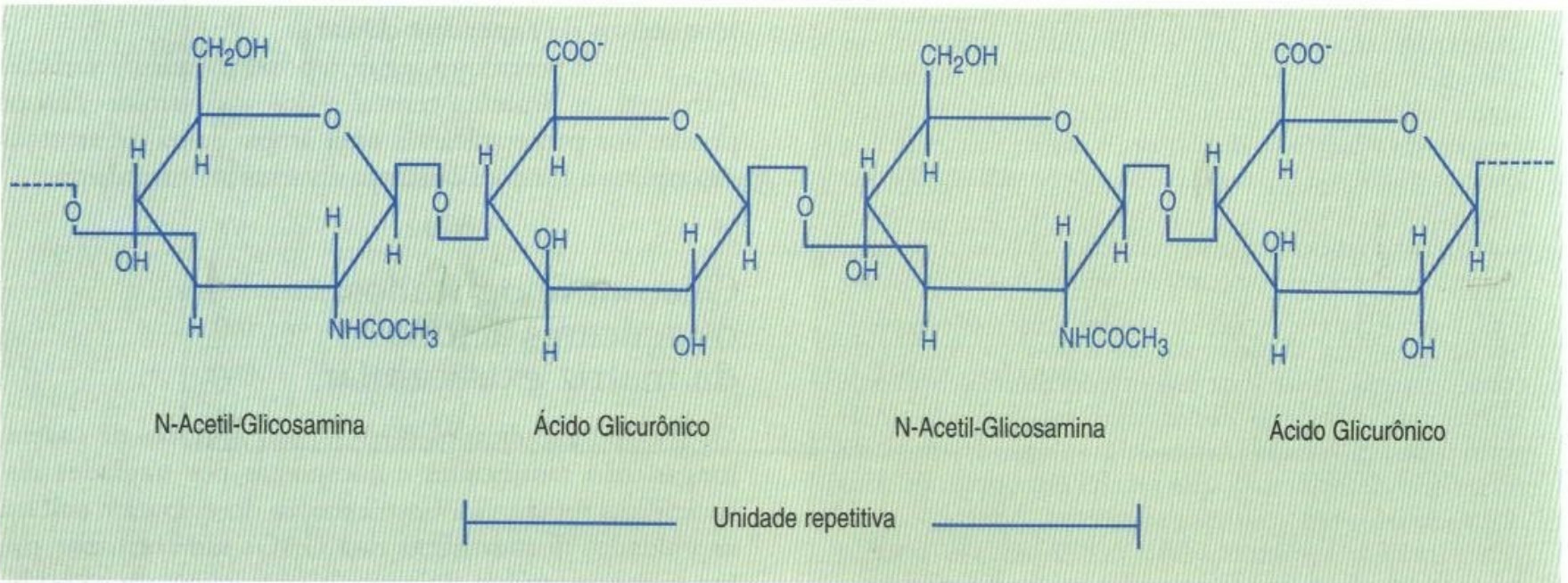


Figura 7. A estrutura básica do ácido hialurônico.

- **Fibronectina e laminina** → servem de ponte entre a célula e a matriz extracelular.
- **Fibronectina** → é importante no desenvolvimento embrionário → ex. durante a gastrulação de anfíbios, a fibronectina orienta a migração das células que vão gerar o mesoderma.
- **Integrinas** → são proteínas transmembranas com uma extremidade externa que se prende a componentes da matriz e uma extremidade citoplasmática que se liga, por intermédio da proteína **Talina** à porção do citoesqueleto constituído de actina.
- **Fibras elásticas** → abundantes na pele, artéria e pulmões, proporcionam elasticidade a esses órgãos.