



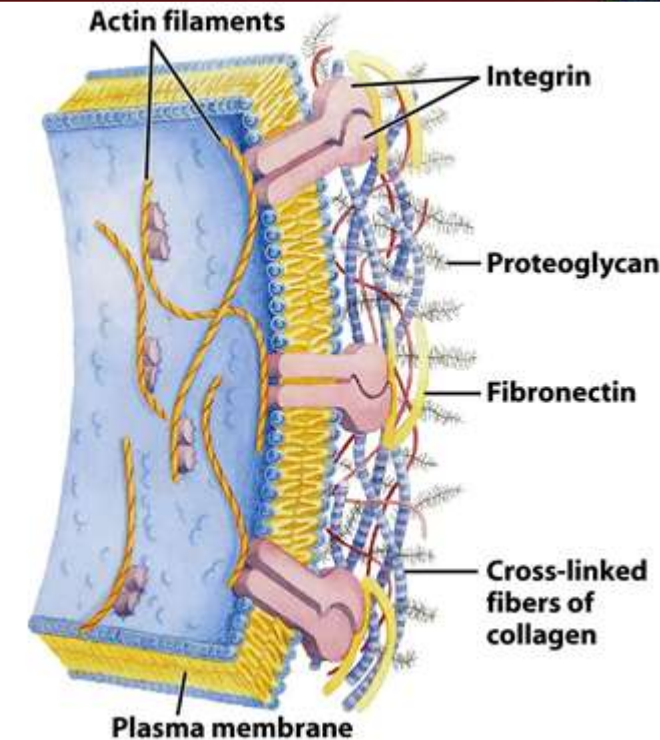
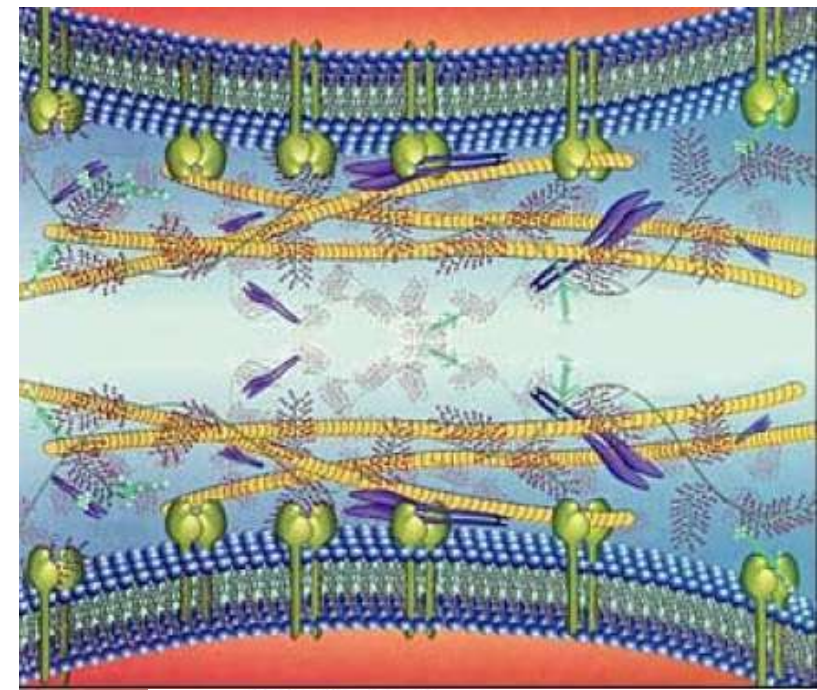
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN
Faculdade de Ciências da Saúde – FACS
Disciplina de Citologia e Organização Biomolecular

Estrutura e Função dos componentes da Matriz Extracelular

Paula Moreira

Matriz Extracelular - MEC

- Constitui-se num complexo de macromoléculas que forma uma rede
- É composta de colágeno, proteoglicanos, glicoproteínas e integrinas secretadas pelas próprias células
- A MEC é uma característica única de células animais
- Especialmente abundante nos tecidos conjuntivos, mas apresenta papel fundamental também nos demais tecidos

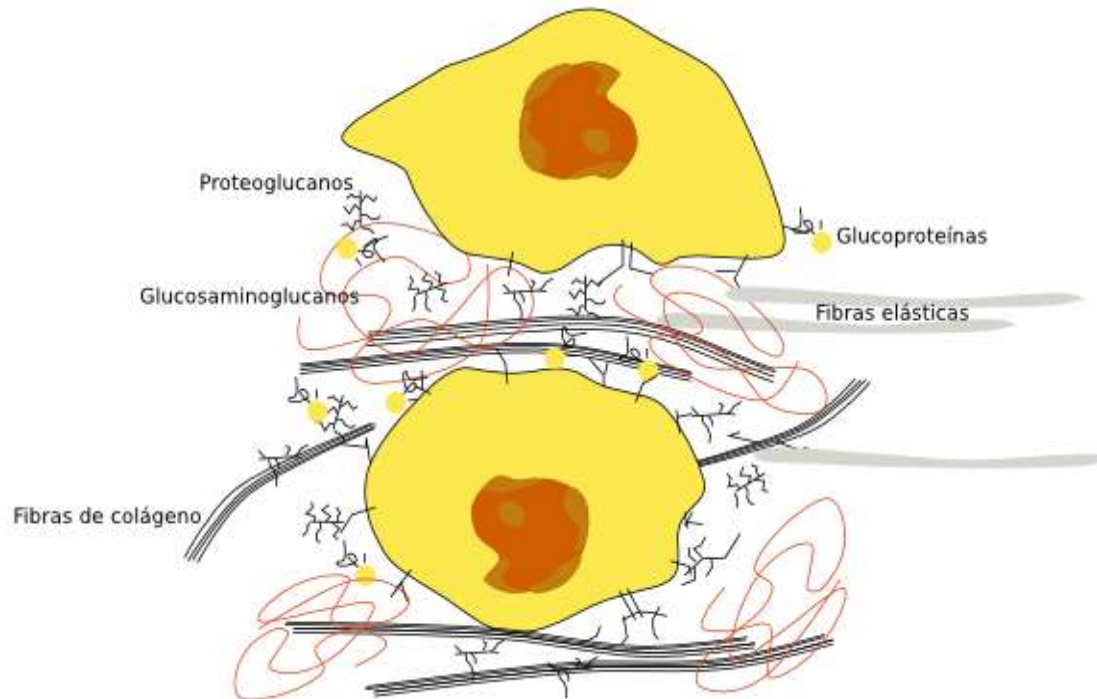


Funções da matriz

- Preencher os espaços entre as células
- Atua como fator de coesão (une células)
- Confere aos tecidos resistência à compressão e ao estiramento
- Confere flexibilidade
- Meio para secreção e captação de moléculas/partículas produzidas pelas células e eliminação de dejetos celulares
- Permite a migração celular durante o desenvolvimento embrionário

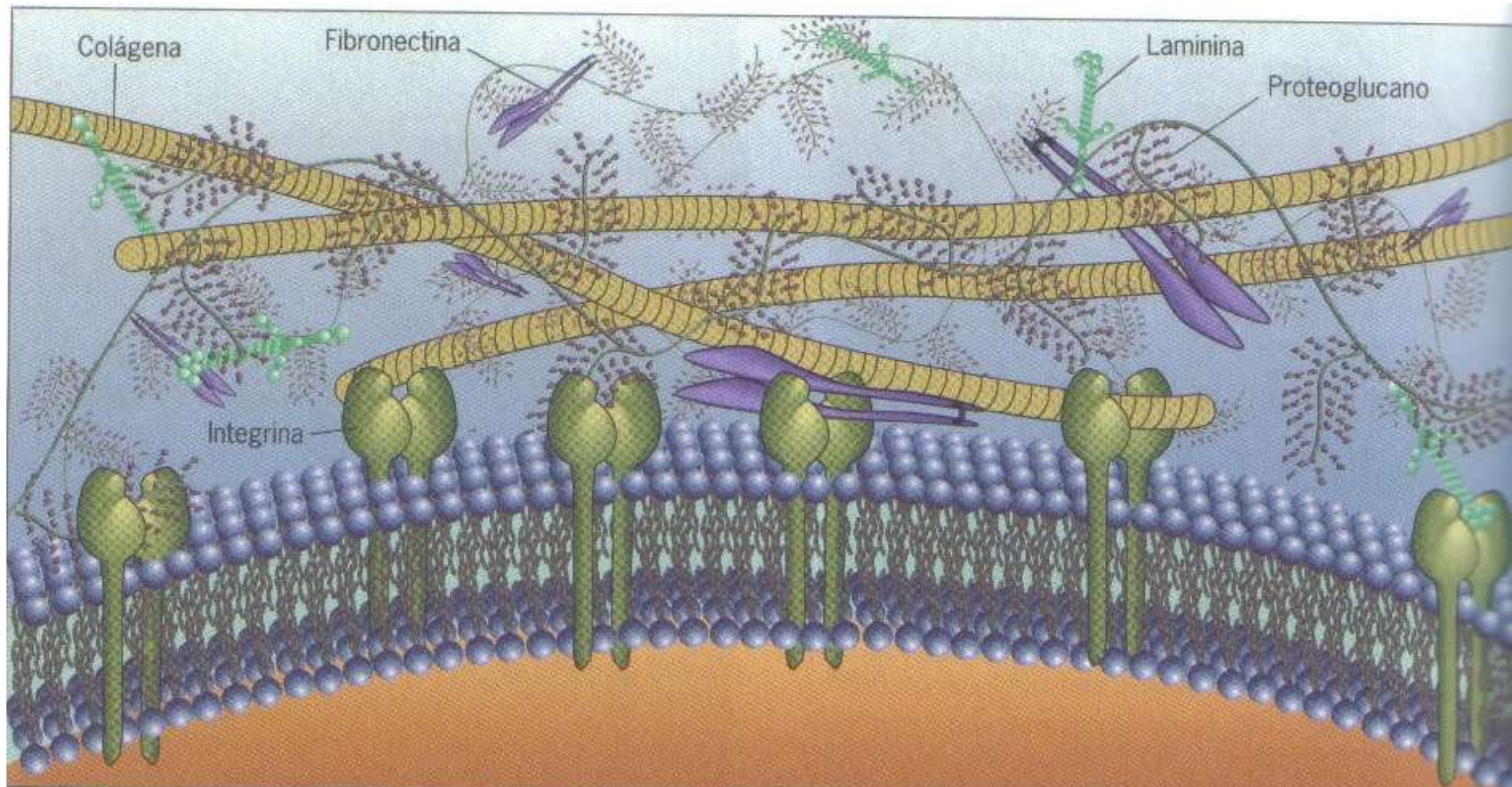
Matriz Extracelular - MEC

- Matriz = rede de componentes em interação
- Rede organizada para desempenhar um papel regulatório na determinação da forma e das atividades da célula
- Apresenta diversas formas em diferentes tecidos e organismos porém com composições semelhantes



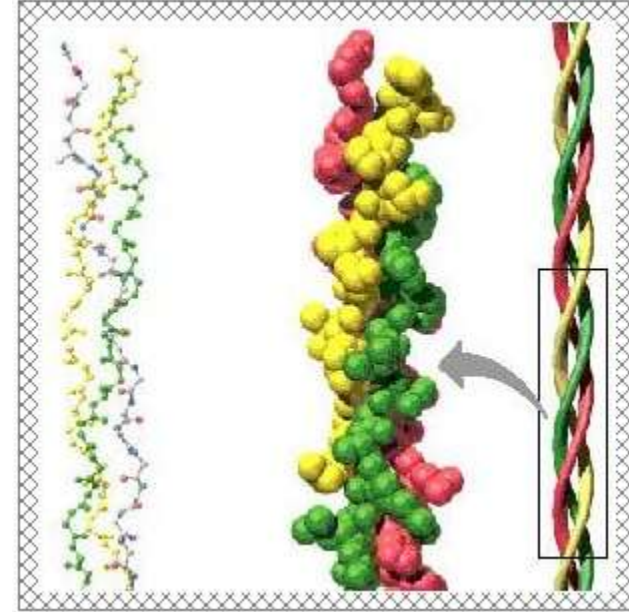
Matriz Extracelular - MEC

- Constituintes possuem sítios de ligação entre si e com receptores na superfície celular (integrinas)
- Proteoglicanos são enormes complexos que ocupam grande parte do espaço extracelular



Colágeno

- São os constituintes mais abundantes da MEC da maioria dos tecidos
 - Proteína mais abundante do corpo (25% do conteúdo proteico)
 - Glicoproteína fibrosa que fornece a armação insolúvel responsável pela resistência mecânica da matriz
 - Envolvido direta ou indiretamente na adesão e quimiotaxia
- Existem 19 tipos de colágenos
 - Produzido pelos fibroblastos (tecido conjuntivo), células musculares lisas e epiteliais
 - Agregam-se formando fibrilas, fibras e feixes
- Presentes em tendões (80-90% da massa de tendões), cartilagens, lâmina basal, ossos, etc



- Alguns tipos de colágeno formam fibrilas espontaneamente
 - 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
 - Os propeptídeos impedem que as moléculas de pró-colágeno associem-se em agregados no interior da célula, permitindo a sua secreção controlada

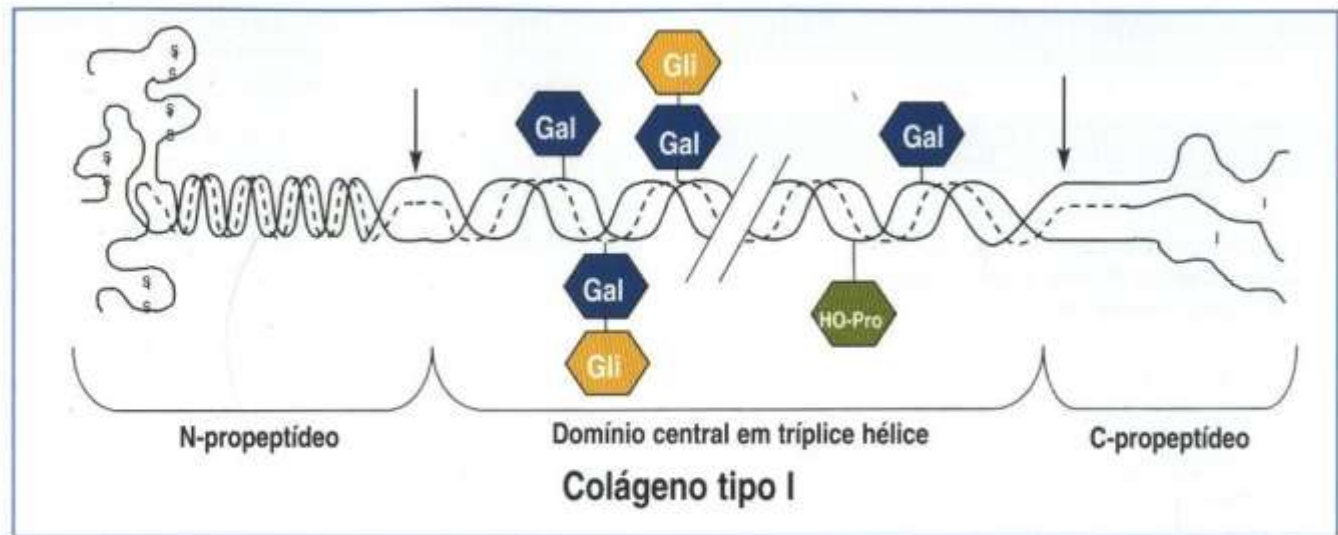
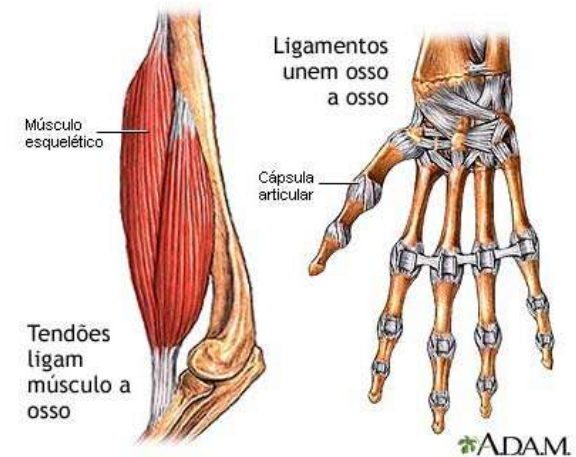
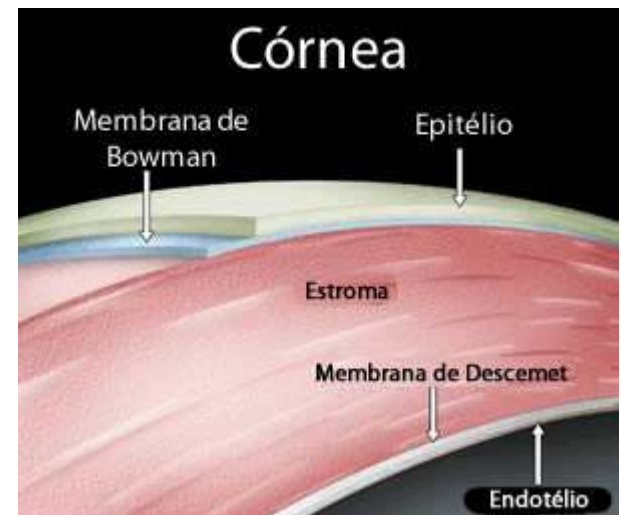


Figura 3. Esquema da molécula de procolágeno tipo I. As setas indicam os pontos em que as três cadeias sofrem ação das peptidases ao serem liberadas para o meio extracelular, resultando em uma molécula de colágeno que pode se ligar covalentemente com outras moléculas de colágeno, inicialmente por segmentos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

- Na MEC dos tendões as fibras de colágeno estão alinhadas paralelamente ao eixo longitudinal (força de tração)

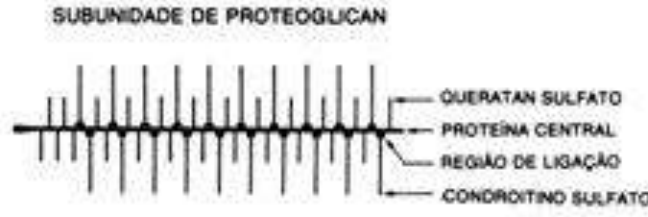


- As fibrilas curtas de colágeno organizadas em camadas na córnea fornece força e proteção à superfície do globo ocular e minimizam a dispersão dos raios luminosos contribuindo para transparência do tecido

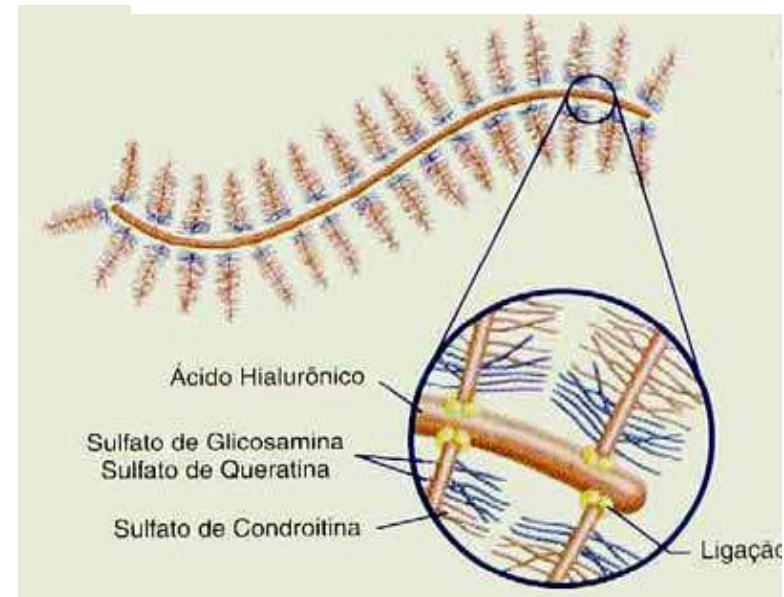
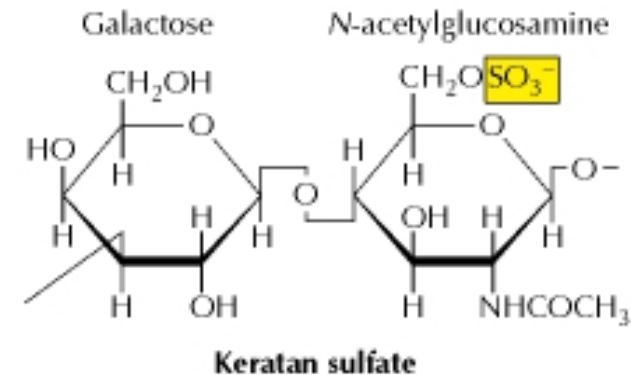
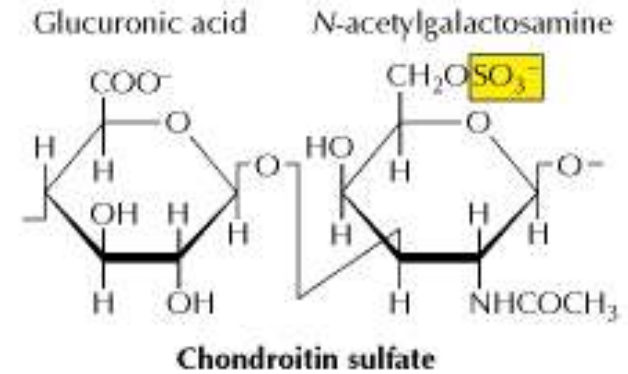


Proteoglicanos

- Presente em grandes quantidades em MEC

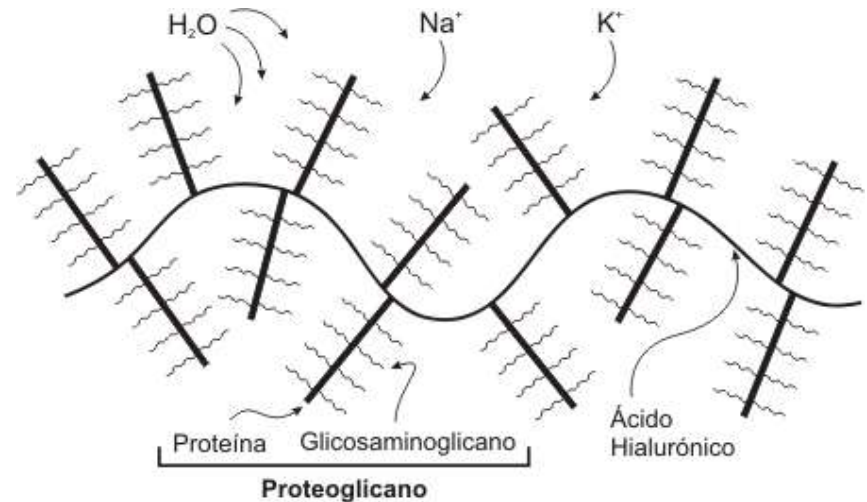
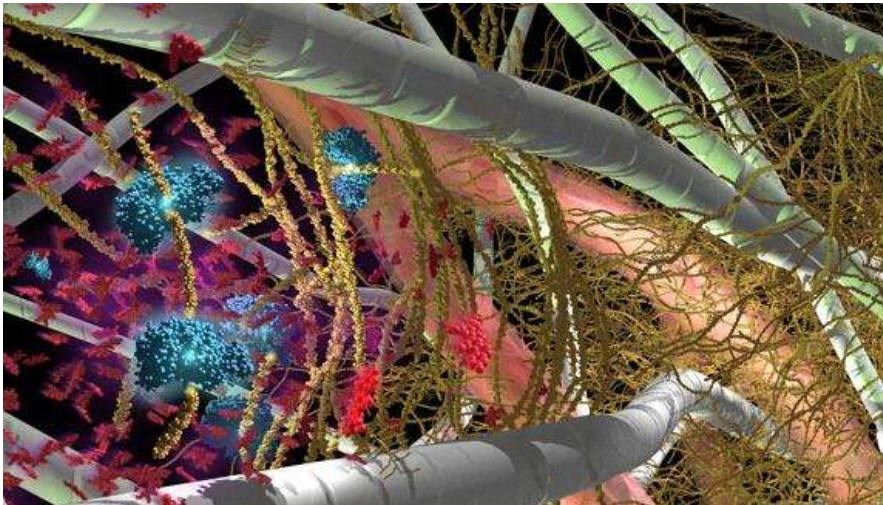


- Consiste em:
 - Proteína central
 - Agrina, decorina, fibromodulina, etc
 - Cadeias de glicosaminoglicanos (GAGs)
 - Sulfato de queratina (queratan sulfato)
 - Sulfato de condroitina (condroitin sulfato)
 - Cada cadeia é composta de 1 dissacarídeo repetido
- Ligações das proteínas centrais a 1 molécula de ácido hialurônico (GAG não sulfatado) formam grandes complexos



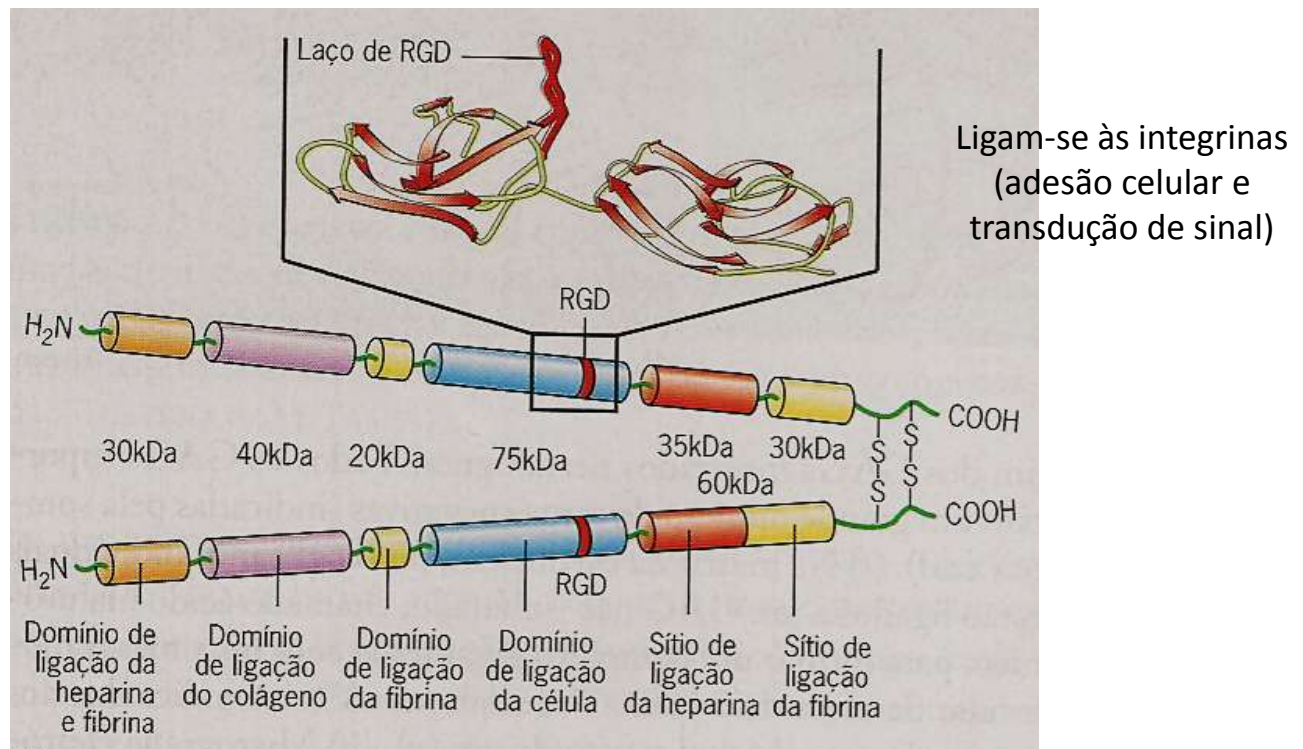
Proteoglicanos

- Formam um gel poroso e hidratado que preenche o espaço extracelular
 - Causa: Cargas negativas nos GAGs atraem cátions e estes atraem grande número de moléculas H_2O
 - Objetivo: proteger a célula de choques mecânicos (complementação do colágeno fornecendo força e resistência à deformação)
 - Admite-se que esse gel seja importante nos processos de desenvolvimento embrionário (regulam o trânsito de moléculas), regeneração de tecido, cicatrização, sinalização celular



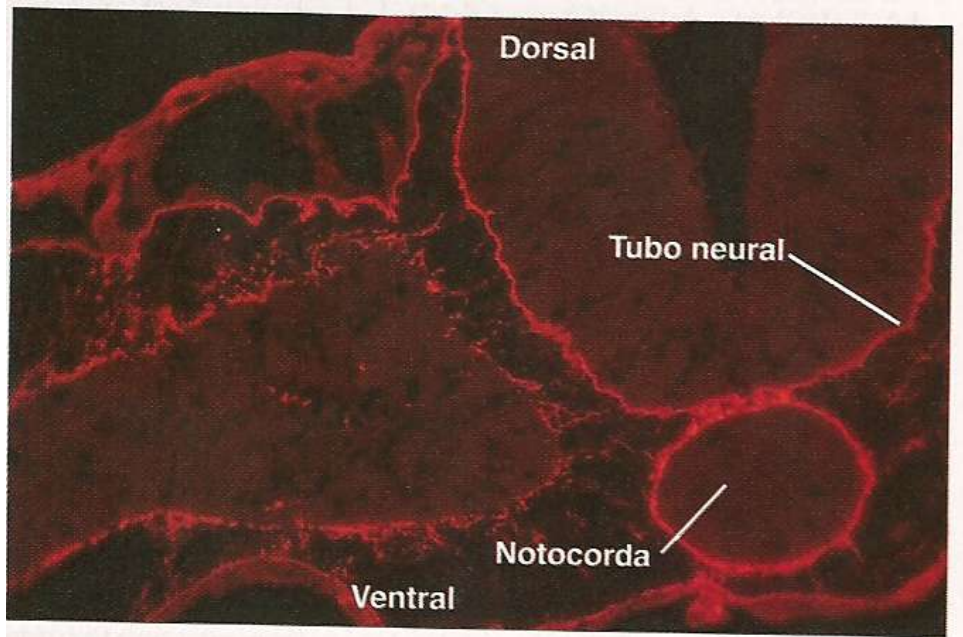
Fibronectina

- Consiste em 2 polipeptídeos diferentes
 - Organizados em módulos lineares distintos (unidades funcionais)
 - Unidos por 2 pontes dissulfeto na extremidade carboxiterminal
- Cada módulo contém 1 ou mais sítios de ligação:
 - Liga-se aos componentes da MEC (facilita interações c/ outros componentes da matriz, garantindo estabilidade)
 - Liga-se à receptores na superfície celular (ancoragem estável da célula à MEC)

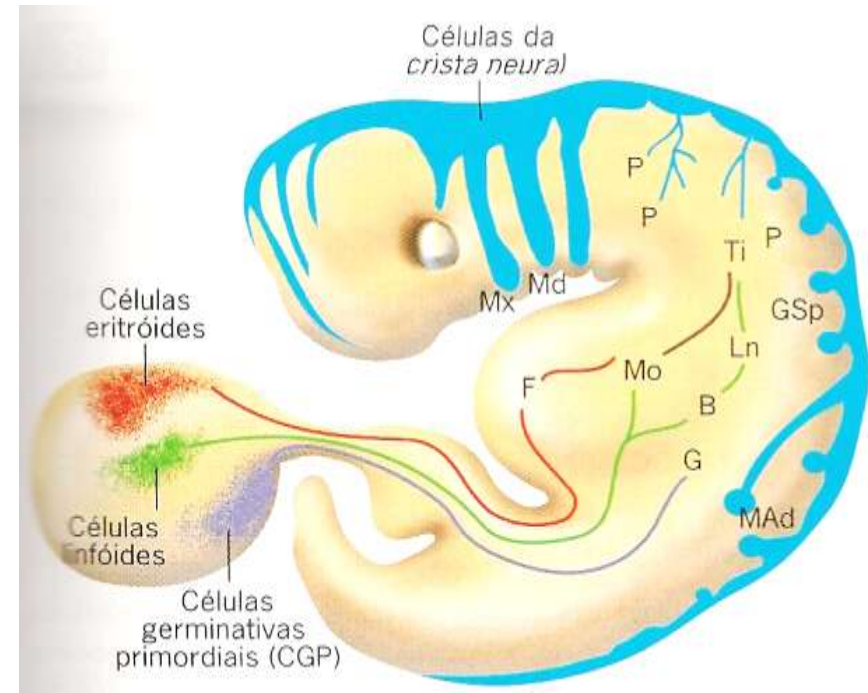


Fibronectina

- Migração celular no desenvolvimento embrionário evidencia a importância da fibronectina e outras proteínas extracelulares em guiar a migração celular



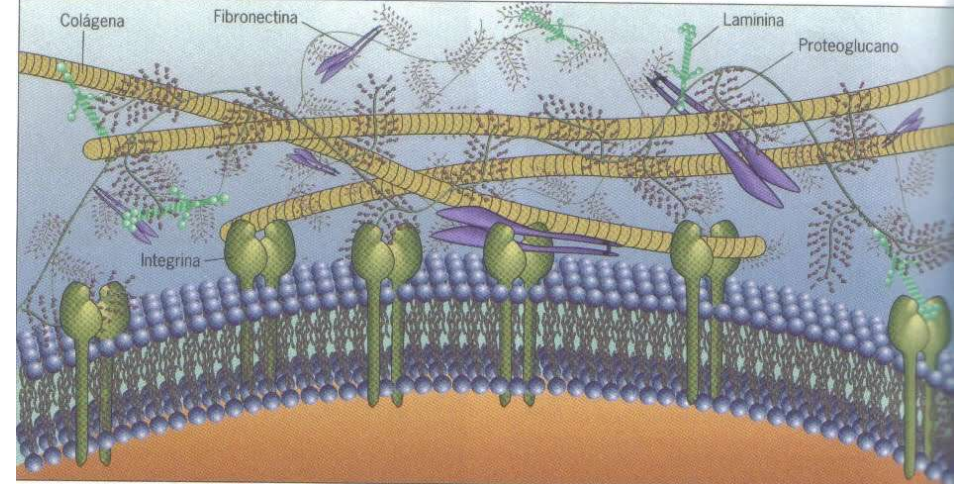
Fibronectina presente nas membranas basais abaixo do epitélio embrionário (vermelho escuro) fornecem um substrato sobre o qual as células migram



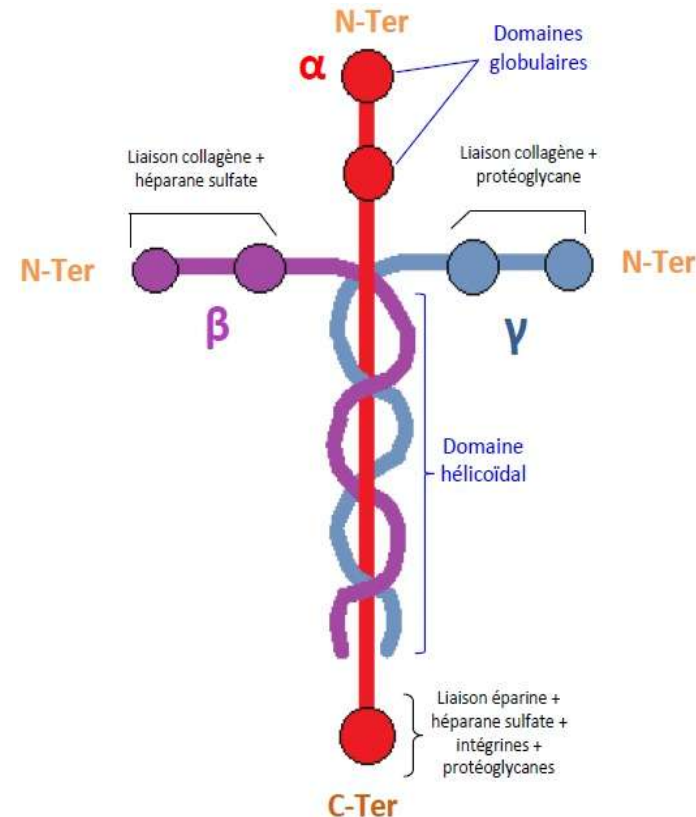
Migração das células da crista neural p/ fora do sistema nervoso em direção a:
P (cél. Pigmentares da pele); GSp (gânglios simpáticos); Mad (medula das adrenais); Mx e Md (maxila e mandíbula)

CGP migram do saco vitelínico p/gônadas;
Células eritróides e linfóides migram p/ fígado, medula óssea, timo, linfonodos e baço

Laminina

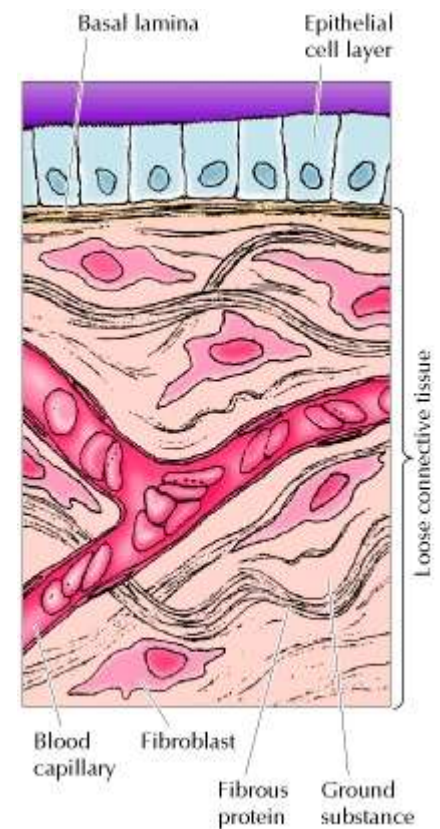


- Glicoproteína extracelular
- Consiste em 3 cadeias polipeptídicas diferentes (pontes dissulfeto)
- Auxilia na migração, crescimento e diferenciação celular
 - Células germinativas primordiais migram através do sangue e tecidos embrionários p/ gônadas em desenvolvimento p/ originar espermatozoides ou óvulos
 - Os tecidos são ricos em laminina ou esta é secretada pela própria célula
- Interage com receptores da superfície celular, outras lamininas, proteoglicanos e outros componentes das membranas basais
 - Formam redes entrelaçadas conferindo resistência e flexibilidade

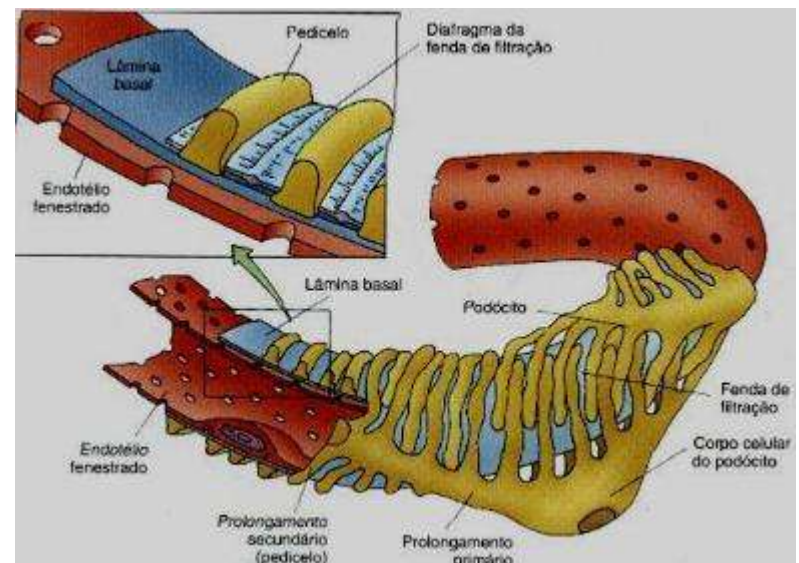
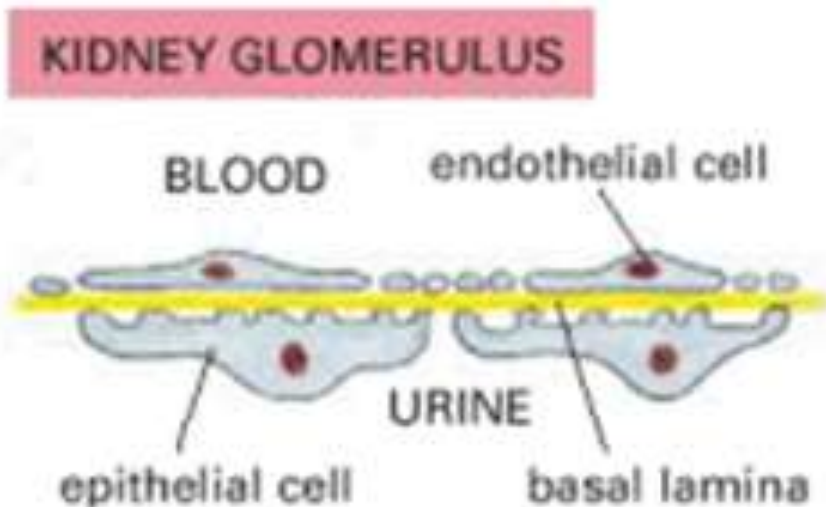


Membrana basal ou lâmina basal

- Uma das mais bem definidas MEC
- Circunda as células musculares e adiposas
- Alinha-se abaixo da superfície basal dos:
 - Tecidos epiteliais (epiderme, revestimento respiratório e digestório)
 - Revestimento endotelial interno dos vasos sanguíneos
- fornecem suporte mecânico as células aderidas
 - Substrato p/ migração celular
 - Separam tecidos adjacentes dentro do órgão
 - Barreira à passagem de macromoléculas
 - Barreira à invasão de tecidos por células anormais



- Nos rins o sangue é filtrado sob alta pressão através de uma membrana basal dupla que separa os capilares dos glomérulos da parede tubular dos rins
 - Membrana basal impede passagem de proteínas para fora dos vasos
 - Deficiência renal em diabéticos crônicos pode ser resultado de um maior espessamento da membrana basal que circunda o glomérulo



Considerações finais

- A matriz é dinâmica, seus componentes estão sujeitos às contínuas degradação e reconstrução:
 - Renovação da matriz
 - Remodelação da matriz durante desenvolvimento embrionário
 - Após ferimento do tecido (cicatrização)
- Matriz óssea está sujeita a restauração contínua
- Degradação de componentes da MEC
 - Metaloproteinases de matriz (MMPs) secretadas no espaço extracelular ou ligadas à superfície externa da membrana plasmática

A função da adesão celular na metástase

O câncer é uma doença em que as células escapam dos mecanismos de controle de crescimento normal do corpo e proliferam de uma maneira irregular. Se as células malignas permanecessem em uma massa única, como frequentemente ocorre em um câncer de tireóide ou alguns tipos de câncer de pele, a maioria dos cânceres poderia ser facilmente curada por remoção cirúrgica do tecido doente. A maior parte dos tumores malignos, no entanto, produz em grande quantidade células que são capazes de deixar a massa primária de tumor e entrar na corrente sanguínea ou nos canais linfáticos, iniciando assim o crescimento de tumores secundários em outras partes do corpo. A disseminação de um tumor no interior do corpo é chamada **metástase** e é a razão de o câncer ser uma doença tão devastadora. Imagina-se que células metastáticas (células cancerosas que são capazes de iniciar a formação de tumores secundários) tenham propriedades especiais na superfície da célula que não são compartilhadas pela maioria das outras células no tumor. Por exemplo:

1. Células metastáticas devem ser menos adesivas do que outras células para se liberar da massa do tumor.
2. Elas devem ser capazes de penetrar em numerosas barreiras, tais como as matrizes extracelulares que circundam o tecido conjuntivo e as membranas basais que revestem os vasos sanguíneos que as carregam para locais distantes.
3. Elas devem ser capazes de invadir tecidos normais se forem formar colônias secundárias.

A penetração de matrizes extracelulares é realizada em grande parte por enzimas digestivas da MEC, mais notavelmente as metaloproteinases de matriz (MMPs) discutidas na página 252. Em alguns casos, as células tumorais secretam suas próprias MMPs, mas na maioria das vezes as células tumorais induzem a síntese e a secreção dessas enzimas por células “hospedeiras” circundantes. Do mesmo modo, essas enzimas degradam as proteínas e proteoglicanos que se encontram no caminho da migração da célula tumoral. Devido ao seu aparente papel no câncer e em outras doenças, as MMPs têm se tornado um alvo da indústria farmacêutica. Vários testes clínicos de inibidores de MMP foram conduzidos em pacientes com câncer pancreático ou pulmonar avançado e inoperável. Até o momento, esses inibidores não se mostraram muito promissores em impedir a progressão do tumor e, em alguns casos, causaram danos nas articulações. Testes com inibidores de MMP em pacientes com câncer em estágio prematuro se mostraram mais promissores, mas é muito cedo para dizer se essas drogas, no final, provarão ser úteis.

Mudanças nos números e tipos de várias moléculas de adesão celular – e assim a habilidade das células para se aderirem a outras células ou a matrizes extracelulares – têm sido também implicadas na promoção de metástase. Os principais estudos nessa área têm focado na E-caderina, que é a molécula de adesão celular predominante das células epiteliais (ver Figura 7.26). Em um levantamento de tumores de células epiteliais (p. ex., cânceres de mama, próstata e do cólon) foi constatado que quanto maior o nível de expressão da E-caderina menor o potencial metastático celular. Outros estudos sugerem que a perda progressiva da E-caderina das superfícies de células cancerosas, quando elas crescem em um tumor, aumenta o nível de malignidade das células e piora o prognóstico do paciente, o que faria suspeitar que a presença da E-caderina favorece a adesão das células umas às outras e suprime a dispersão de células tumorais para locais distantes. Realmente, quando células malignas são forçadas a expressar cópias extras do gene da E-caderina, as células se tornam muito menos capazes de causar tumores quando injetadas em animais hospedeiros. A importância da E-caderina ficou evidente a partir de um estudo recente de uma família de nativos da Nova Zelândia que perdeu 25 membros por câncer de estômago em um período de aproximadamente 30 anos. A análise do DNA dos membros da família revelou que indivíduos suscetíveis carregam mutações no gene que codifica a E-caderina.