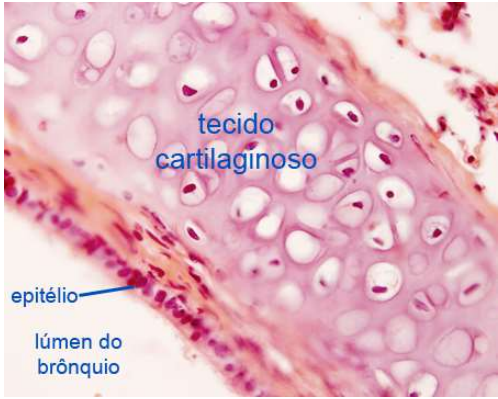


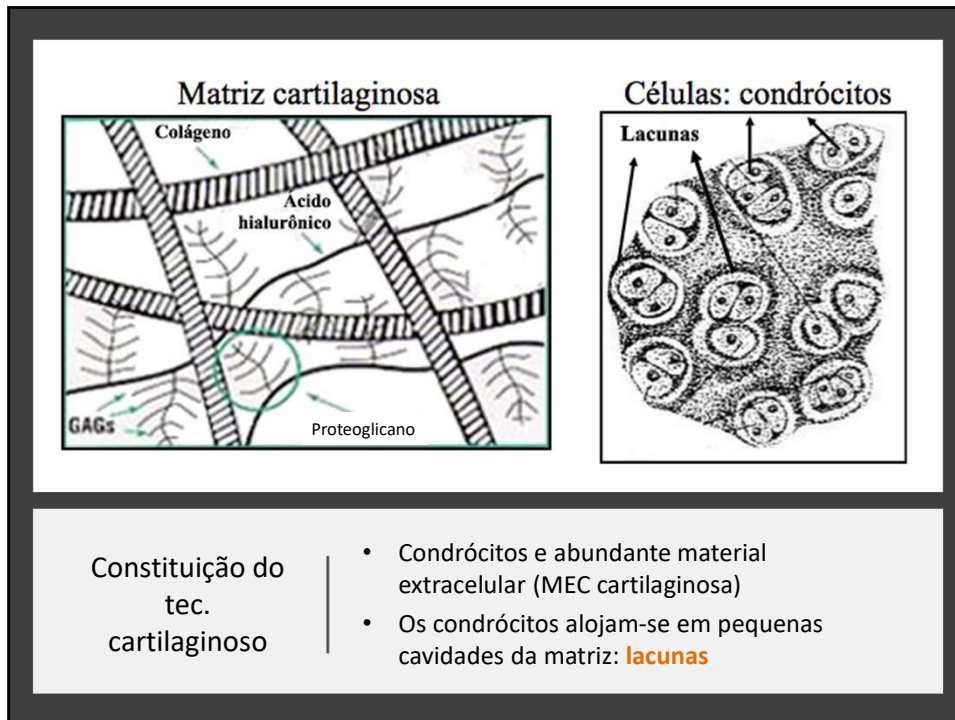
1

Características gerais

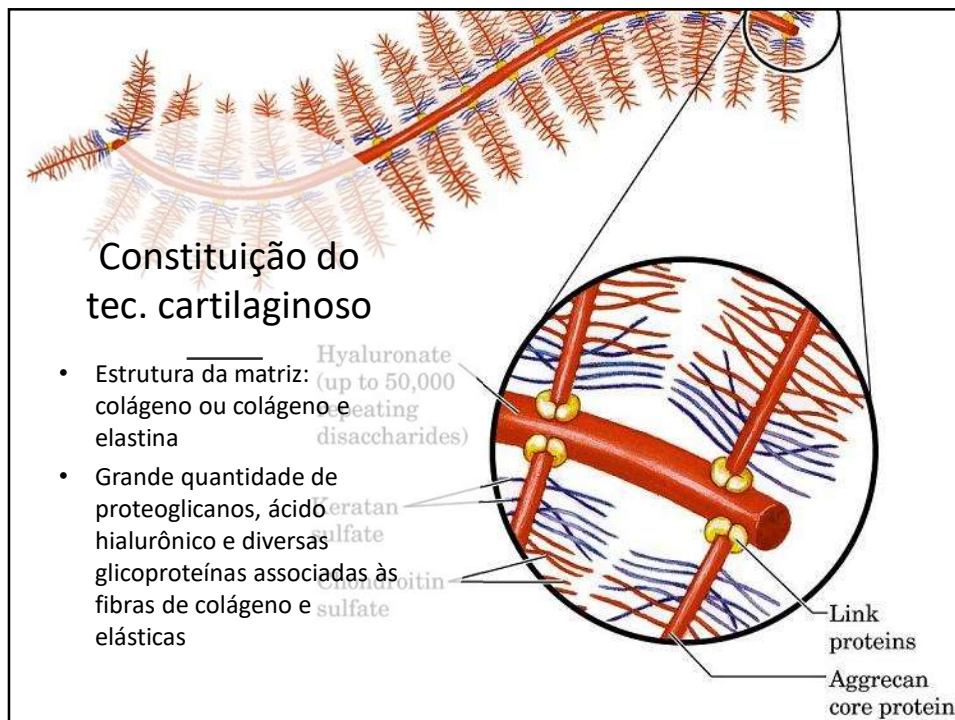
- Forma especializada do tecido conjuntivo – resistente
 - Estresse mecânico – sem distorções
 - Reveste as articulações (absorve choque e permite o deslizamento dos ossos)
 - Serve de molde para a formação dos ossos
 - Suporte para tecidos moles (nariz, orelha, trato respiratório)



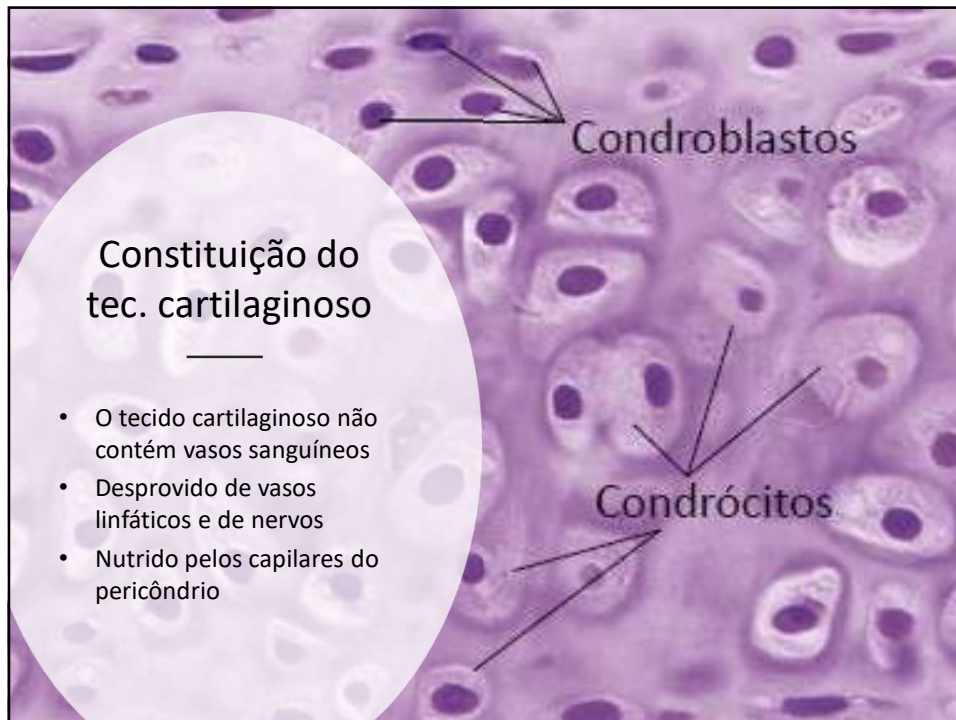
2



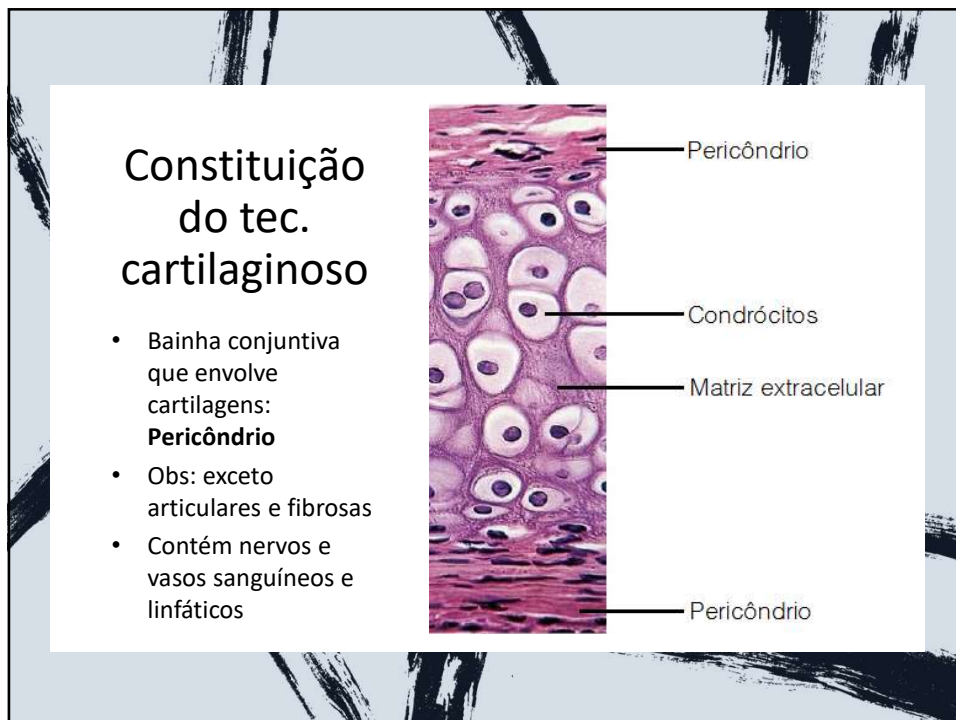
3



4



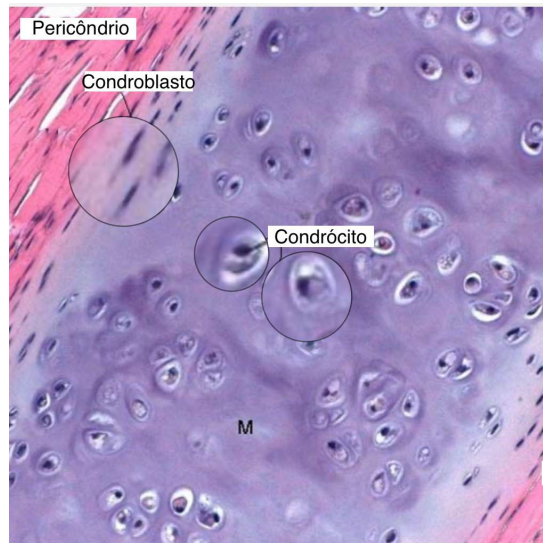
5



6

Tipos de cartilagem

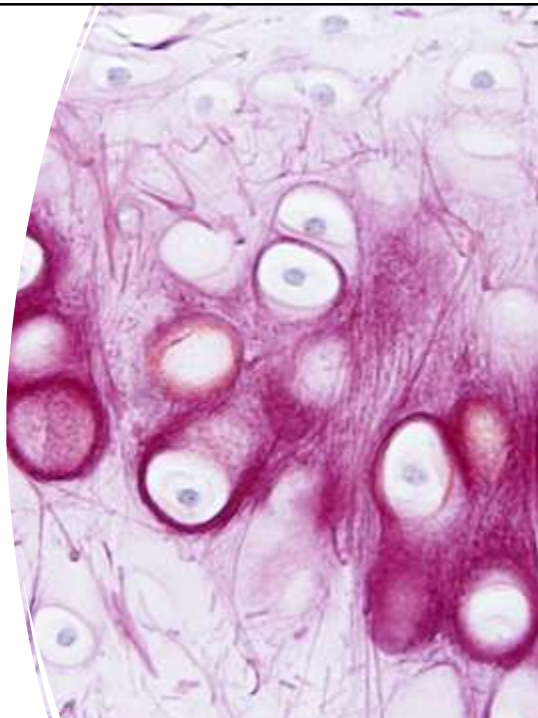
- **Cartilagem hialina** (mais comum): matriz contém delicadas fibrilas constituídas principalmente de colágeno tipo II



7

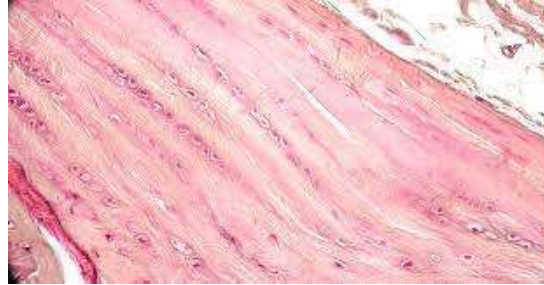
Tipos de cartilagem

Cartilagem elástica: contém menos fibrilas de colágeno tipo II e abundantes fibras elásticas



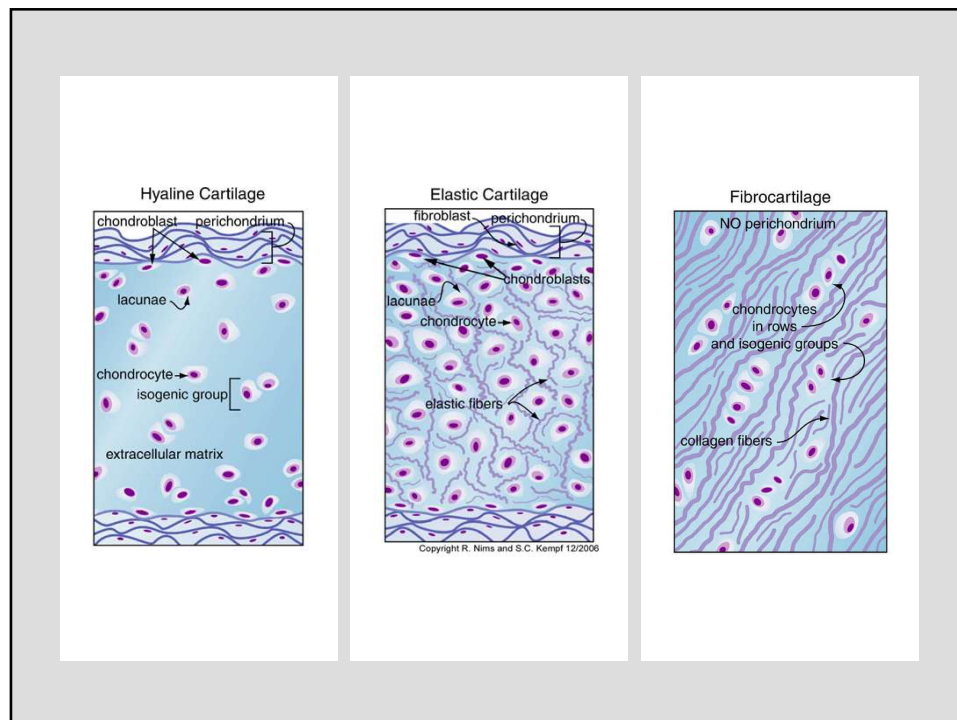
8

Tipos de cartilagem

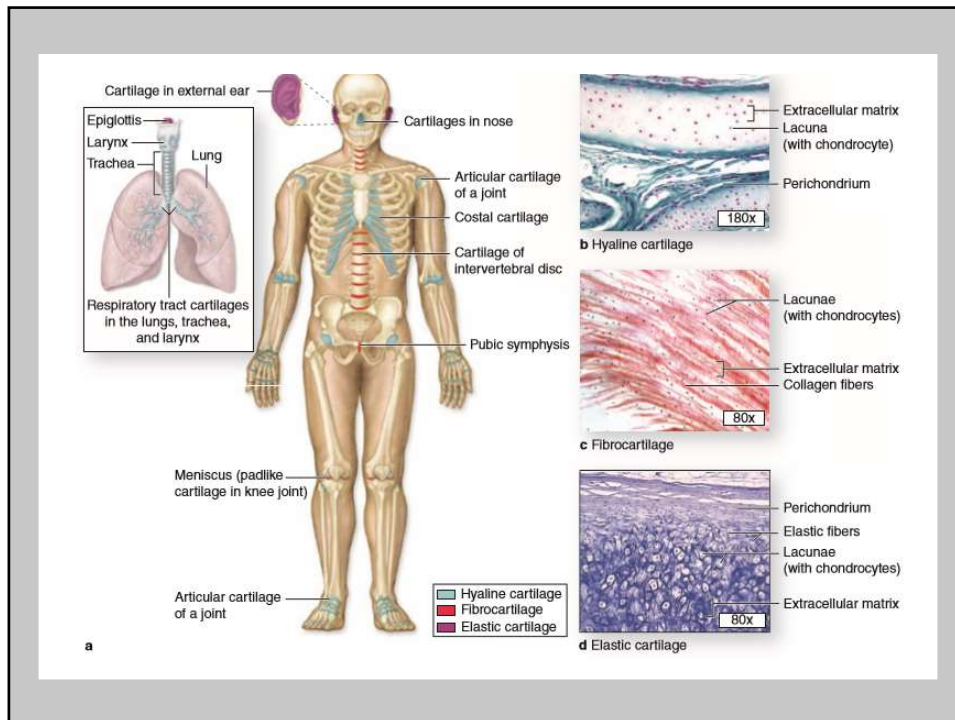


- **Cartilagem fibrosa (fibrocartilagem):** matriz constituída preponderantemente por fibras de colágeno tipo I. Também possui colágeno tipo II.

9



10



11

Cartilagem hialina

É o tipo mais frequentemente encontrado no corpo

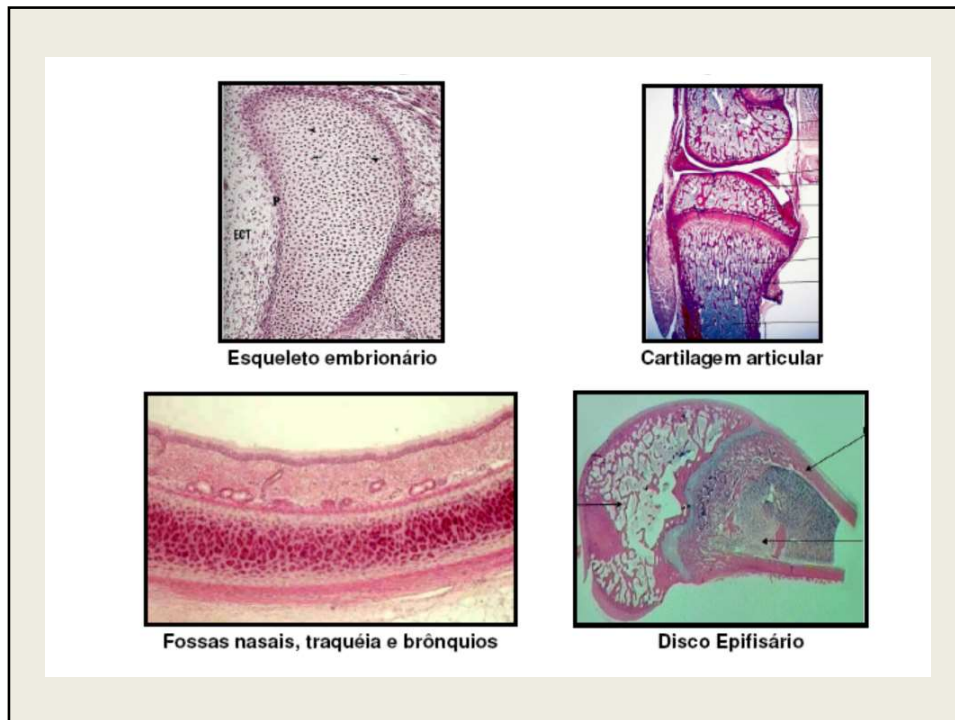
Paredes de passagens respiratórias maiores – nariz, laringe, traqueia, brônquios

Na extremidade ventral das costelas e esterno

Recobrimo as articulações dos ossos longos

Epífise de ossos longos

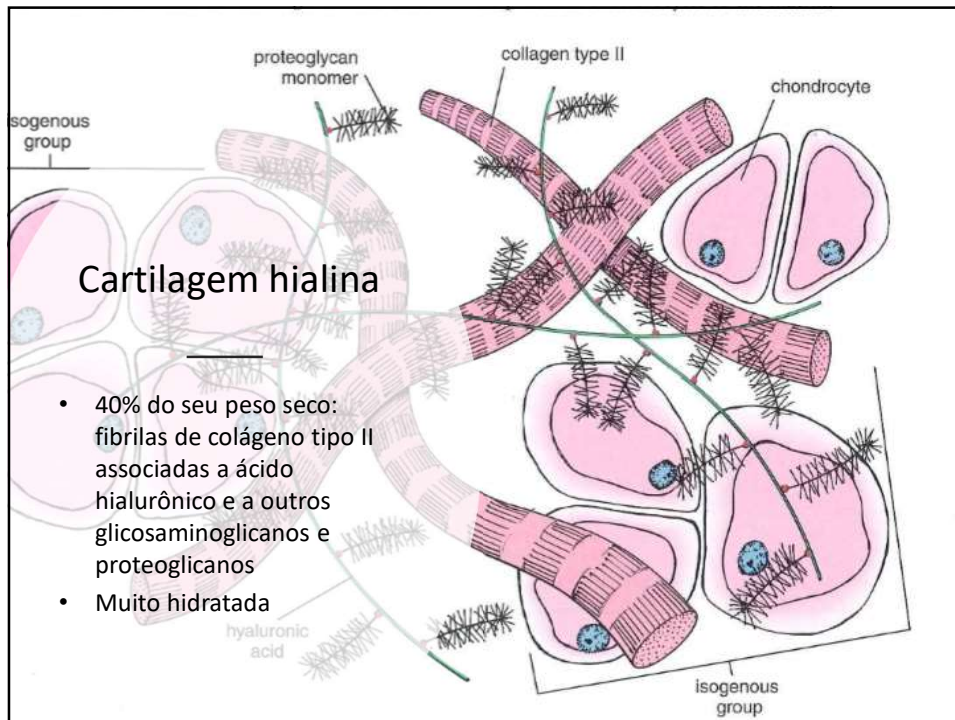
12



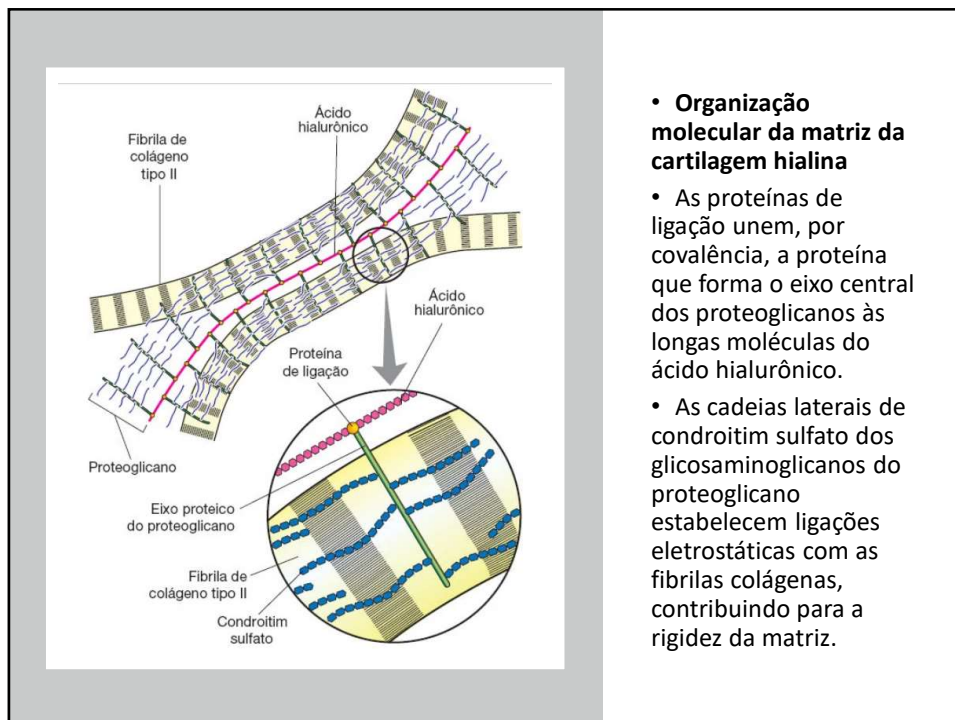
13



14



15



16

Cartilagem hialina

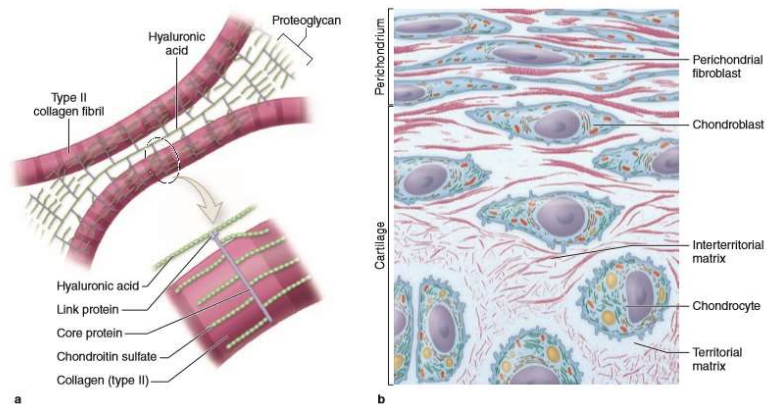
- MEC: glicoproteína estrutural **condronectina**
- Regiões de ligação para condrócitos, fibrilas colágenas tipo II e glicosaminoglicanos
- Associação do arcabouço da matriz com os condrócitos



17

Cartilagem hialina

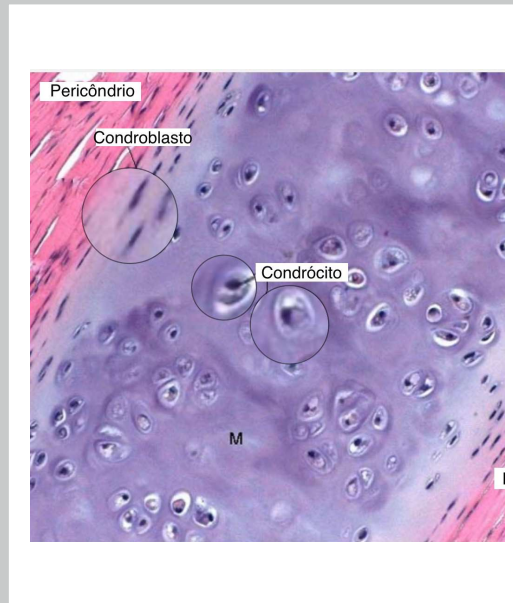
- Matriz - agrecan



18

Pericôndrio

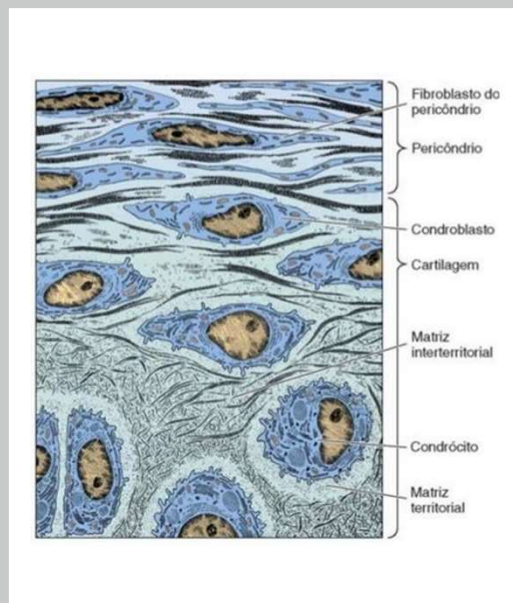
- Formado por Tec. Conj. com muitas fibras de colágeno tipo I e poucas células na sua região mais externa
- Torna-se gradativamente mais rico em células na região do pericôndrio adjacente à cartilagem



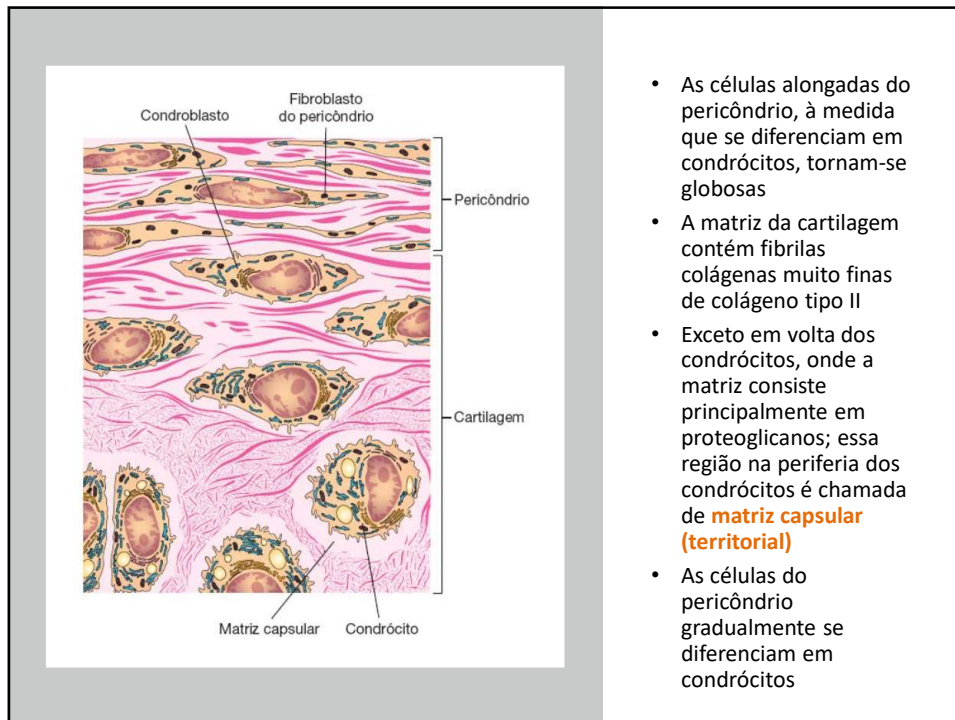
19

Pericôndrio

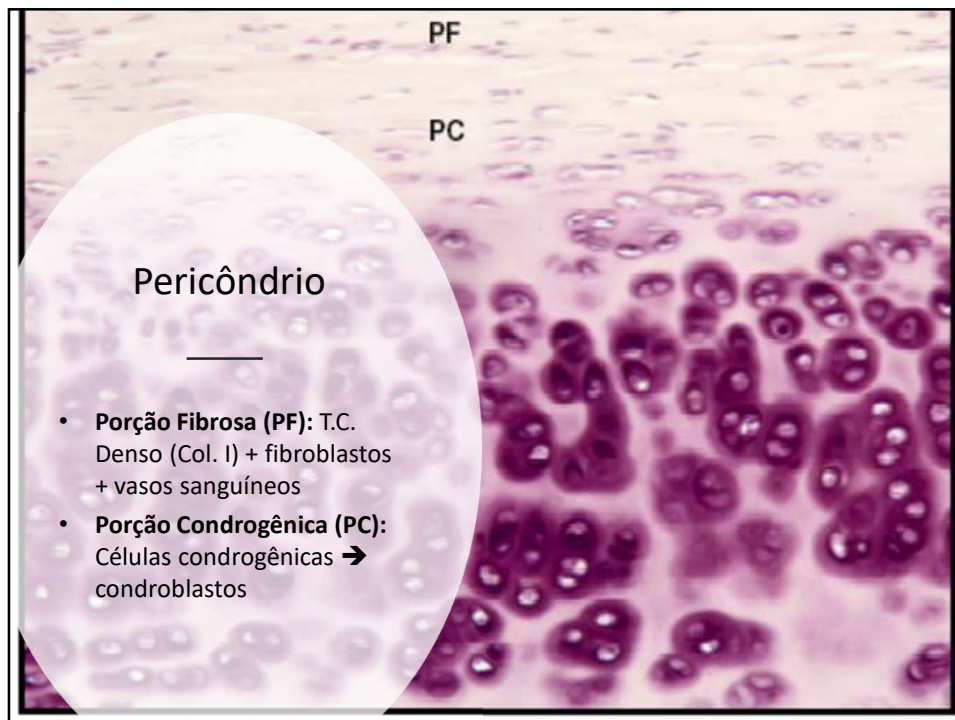
- Fonte de novos condrocitos
- Vasos sanguíneos (oxigenação, nutrição eliminação de metabólitos)



20

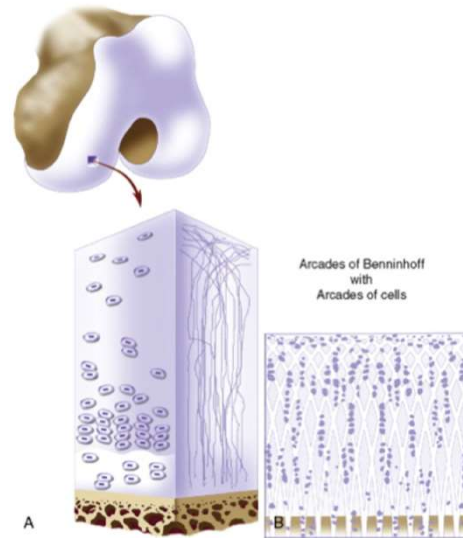


21

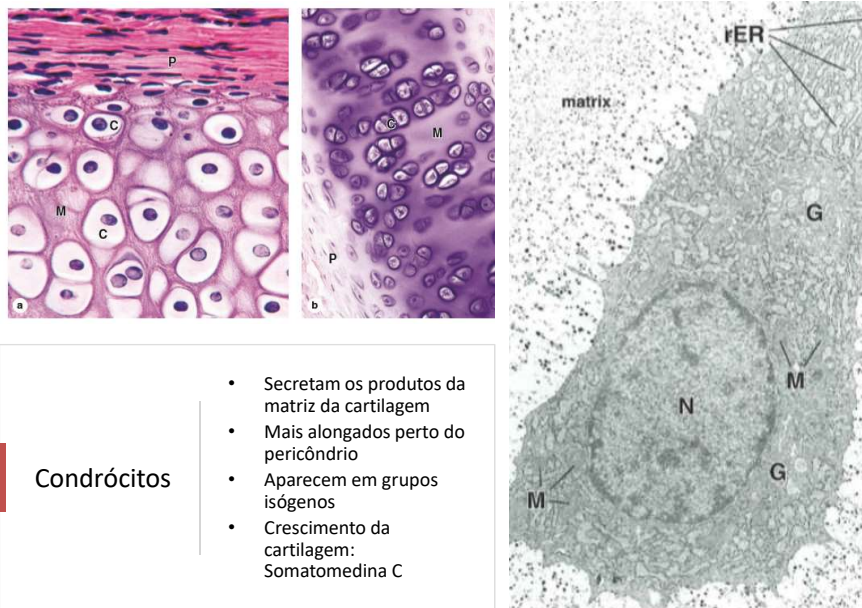


22

Cartilagem articular



23

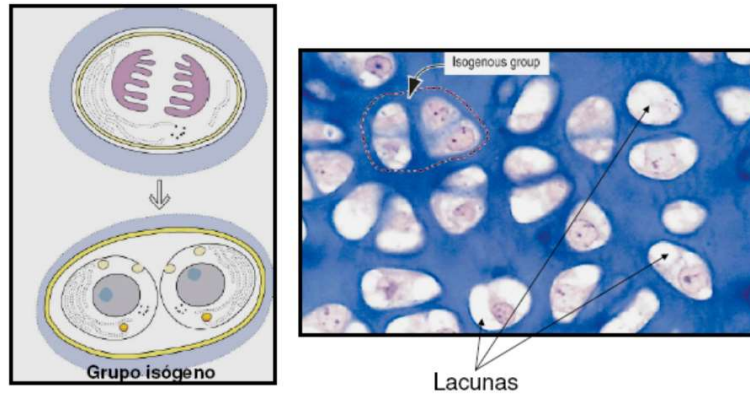


Condrócitos

- Secretam os produtos da matriz da cartilagem
- Mais alongados perto do pericôndrio
- Aparecem em grupos isógenos
- Crescimento da cartilagem: Somatomedina C

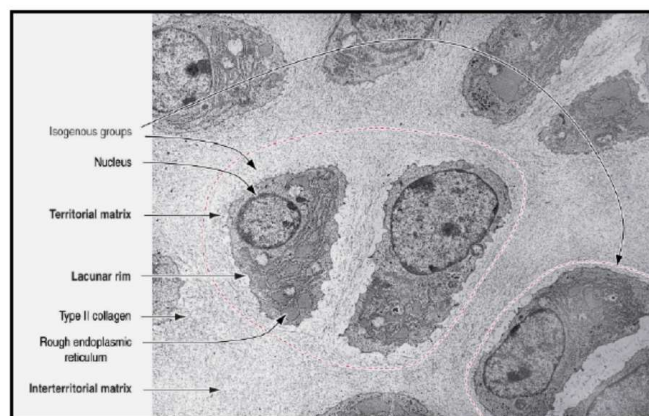
24

Crescimento Intersticial



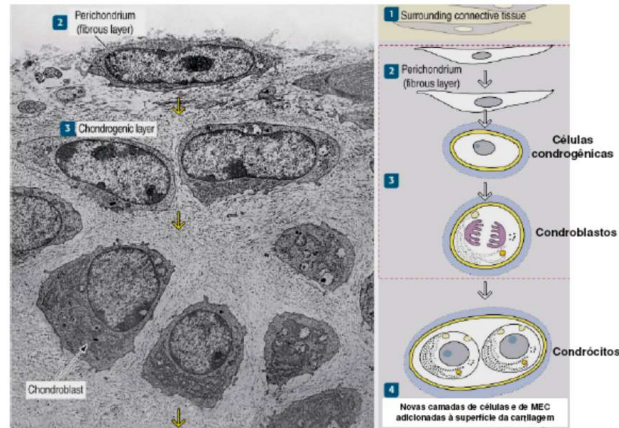
25

Crescimento Intersticial



26

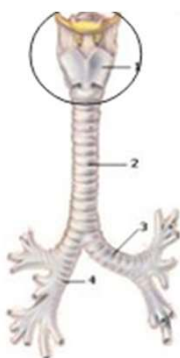
Crescimento Aposicional



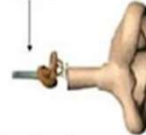
27

Localização da cartilagem elástica

- Pavilhão auditivo
- Canal auditivo externo
- Tuba auditiva
- Epiglote
- Cartilagem cuneiforme da laringe



tuba auditiva



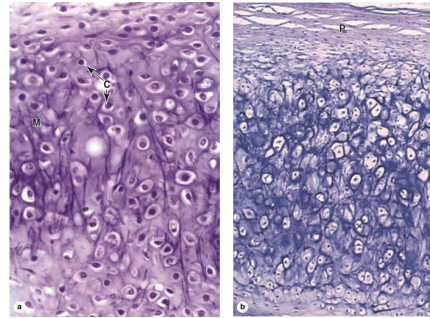
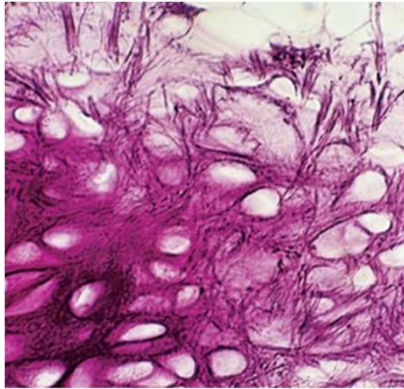
Canal que liga ouvido médio com a rinofaringe.
Função: Faz a manutenção da pressão de dentro do ouvido



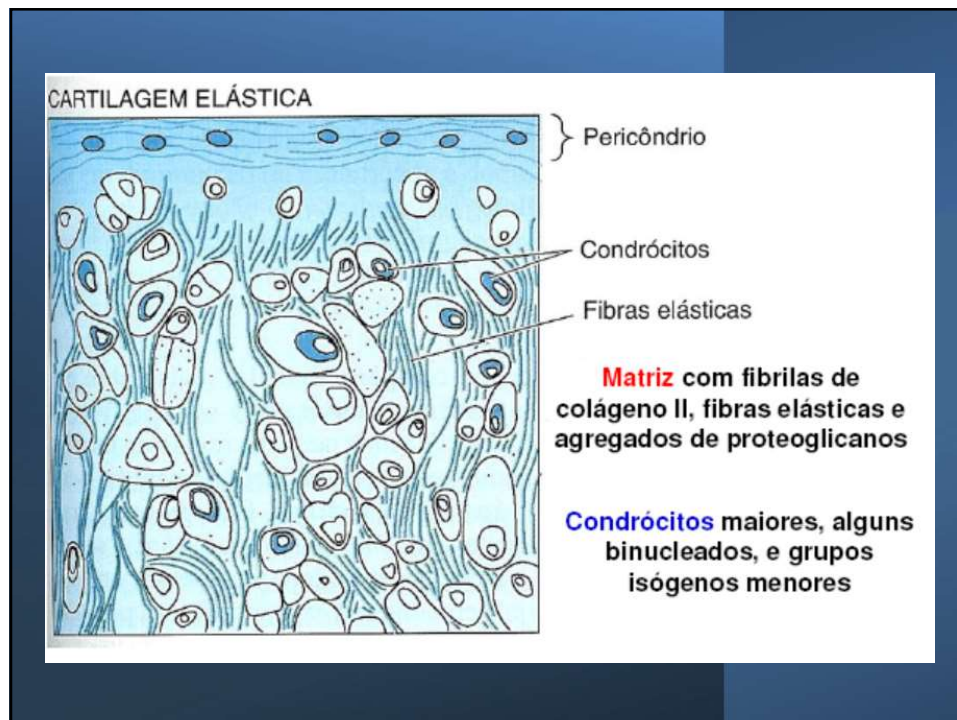
28

Composição da cartilagem elástica

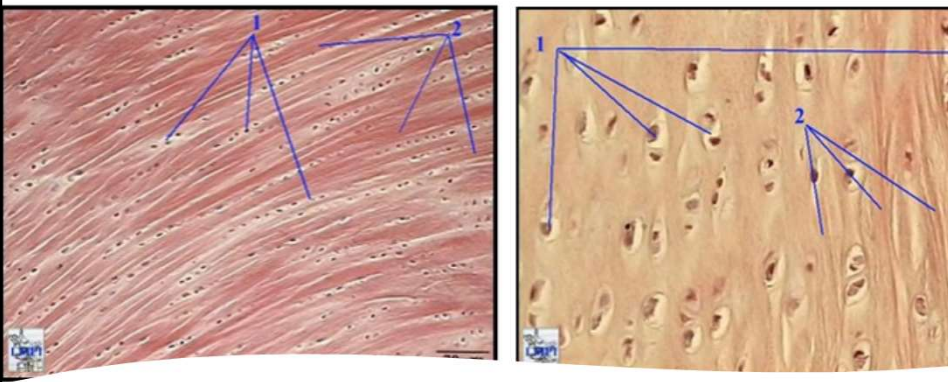
- Fibrilas de colágeno do tipo II
- Abundante em fibras elásticas – elastina
Maior flexibilidade



29



30



Cartilagem fibrosa

- Sempre associada à um TCD – impreciso o limite entre ambos
- Condrócitos formam fileiras
- Matriz acidófila – grande quantidade de colágeno I – fibras podem ou não estar paralelas com os condrócitos. Também possui colágeno II

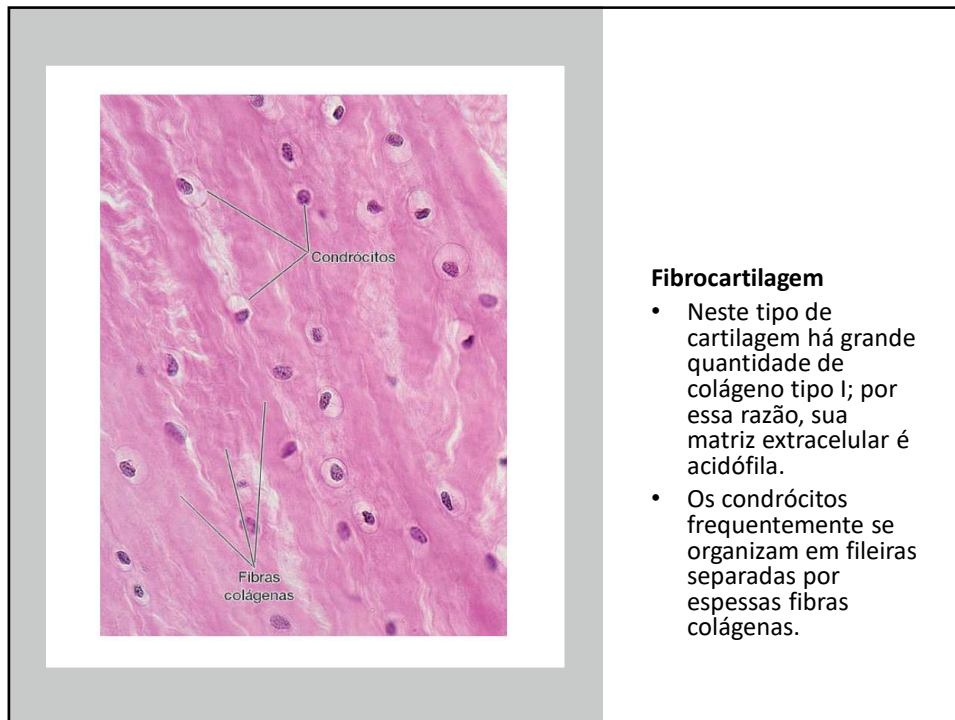
31

Localização da cartilagem fibrosa

- Resistência Intermediária entre Tec. Conj. Denso e a Cartilagem hialina
- Discos intervertebrais
- Nos pontos que tendões e ligamentos se inserem no osso
- Sínfise púbica



32



Fibrocartilagem

- Neste tipo de cartilagem há grande quantidade de colágeno tipo I; por essa razão, sua matriz extracelular é acidófila.
- Os condrócitos frequentemente se organizam em fileiras separadas por espessas fibras colágenas.

33



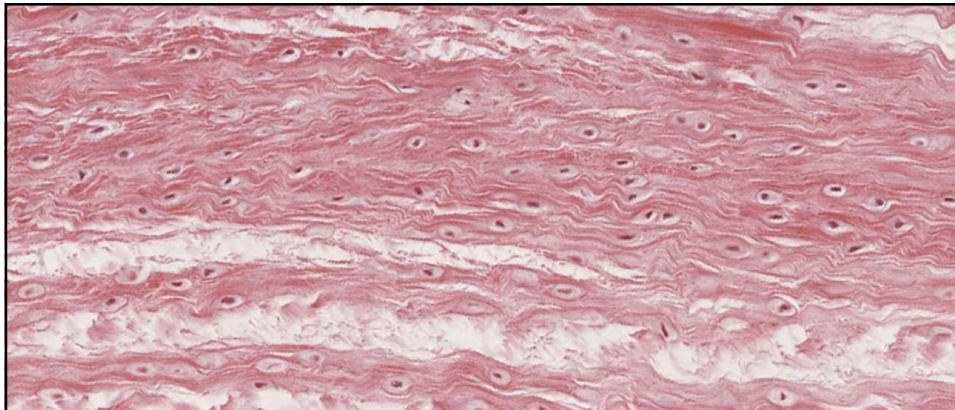
34

Discos intervertebrais

- Anel fibroso – Tec. conj. denso periferia e Fibrocartilagem central
- Núcleo pulposo – líquido viscoso e grande quantidade de fibrilas de colágeno tipo II
- Hérnia do disco intervertebral – ruptura do anel fibroso



35



Identifique o tecido

Fibrocartilagem – observe o padrão dos condrócitos (“ovos fritos”) imersos em matriz fibrosa

Que tipos de colágenos você espera encontrar nesse tecido?

Colágenos do tipo I e II

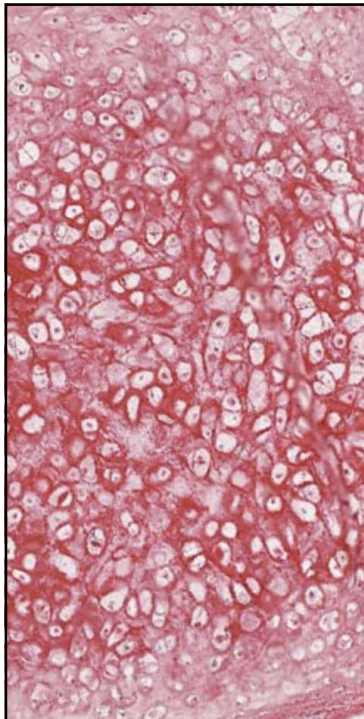
Onde no corpo encontramos a fibrocartilagem?

Discos intervertebrais, sínfise púbica, meniscos, inserção de músculos em tendões, entre outros

Onde está localizado o pericôndrio da fibrocartilagem?

A fibrocartilagem não tem pericôndrio

36



Identifique o tecido

Cartilagem elástica – mesmo no HE é possível ver as fibras elásticas

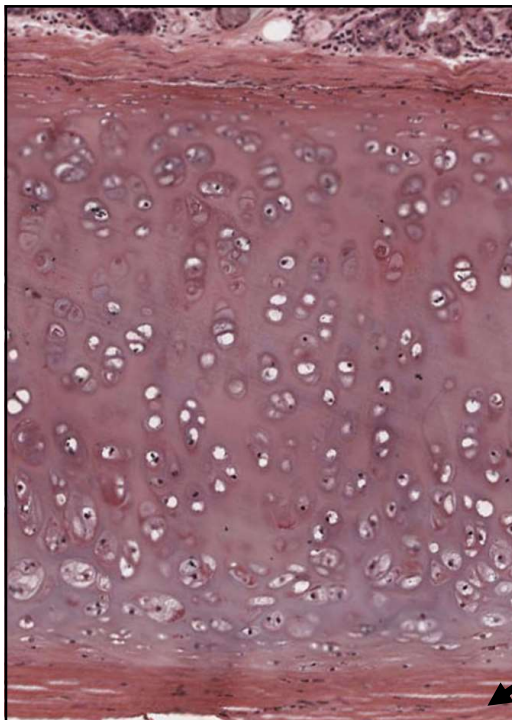
Nomeie os principais componentes de matriz

Colágeno do tipo II, elastina, bem como GAGs, PGs e outras proteínas adesivas

Onde no corpo encontramos a cartilagem elástica?

Pavilhão auricular, tuba auditiva, epiglote

37



Identifique o tecido

Cartilagem hialina

Nomeie o principal componente de matriz

Colágeno do tipo II

Qual é a molécula mais abundante da cartilagem hialina?

Água (60-70%)

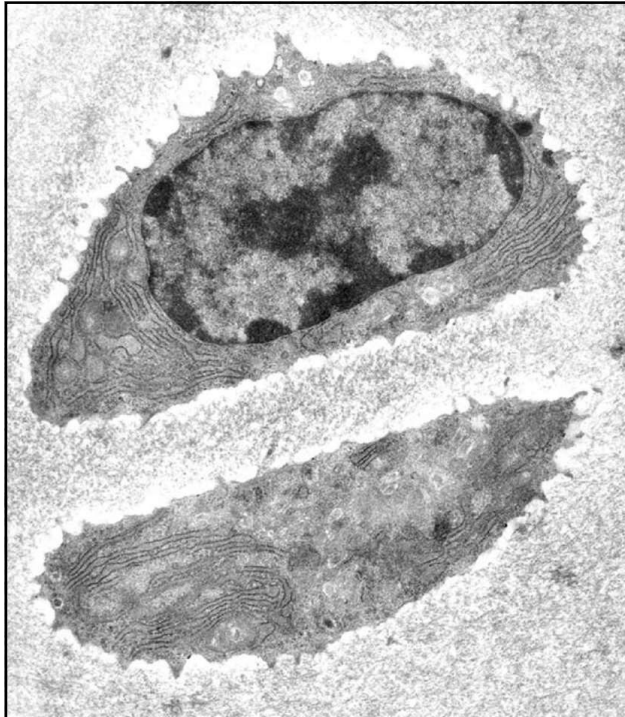
Liste outros componentes da matriz da cartilagem hialina

PGs (principalmente agrecan), GAGs sulfatados, ácido hialurônico

A seta aponta para qual estrutura?

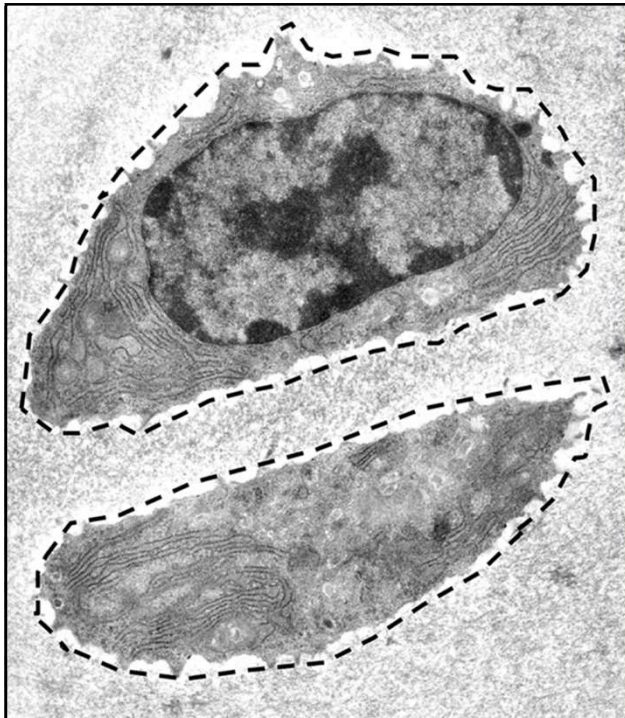
Pericôndrio

38



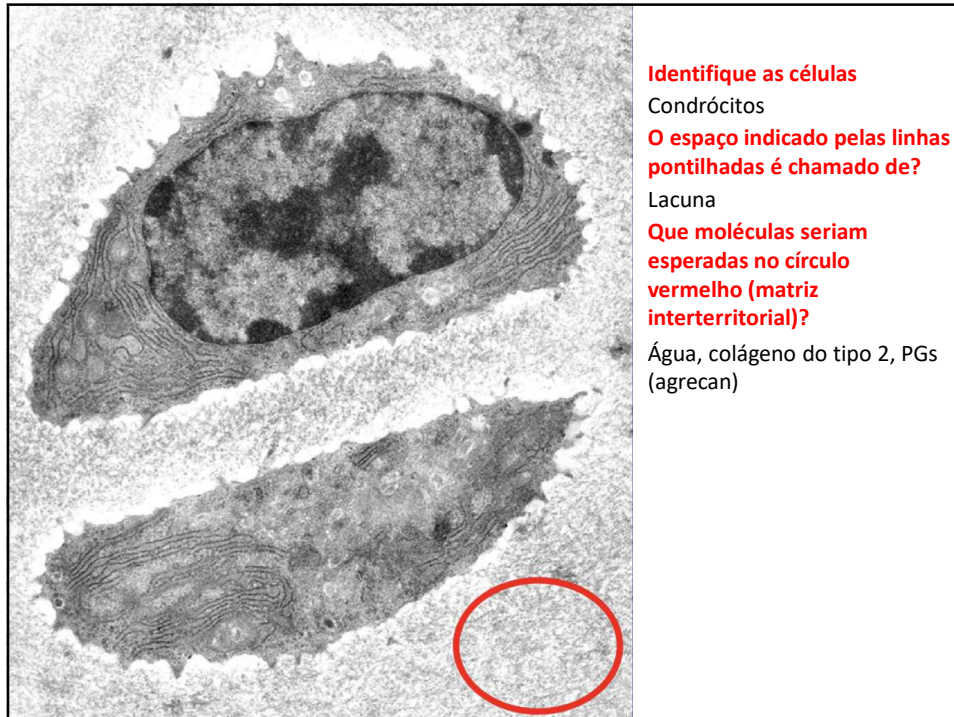
Identifique as células
Condrócitos

39



Identifique as células
Condrócitos
O espaço indicado pelas linhas pontilhadas é chamado de?
Lacuna

40



41

Organismos pluricelulares

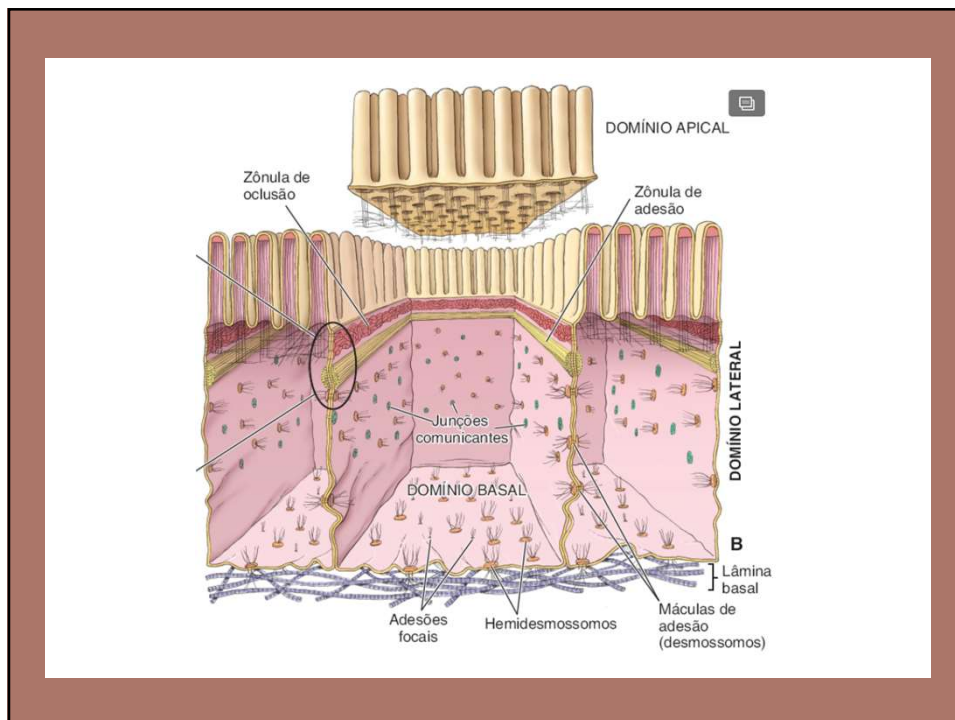
- Como as células do organismo ficam juntas?

42

Organismos pluricelulares

- Como as células do organismo ficam juntas?
 - JUNÇÕES e MOLÉCULAS DE ADESÃO

43



44

Junção de oclusão

- Limitar o transito de moléculas entre as células em união
- Vedação

Junção aderente

- Proporcionar adesão entre as células vizinhas

Desmossomo

- Proporcionar adesão entre as células vizinhas

Junção comunicante

- Estabelecer comunicação entre células adjacentes

Hemidesmossomos

- Estrutura de adesão entre as células epiteliais e a lâmina basal

Junções de adesão focal

- Adesão e transdução de sinais

Microvilosidades

Núcleo

Junção aderente

Junção de oclusão

Desmossomo

Junção comunicante

Matriz extracelular

Hemidesmossomo

Junção de adesão focal

Filamentos de actina

Filamentos intermediários

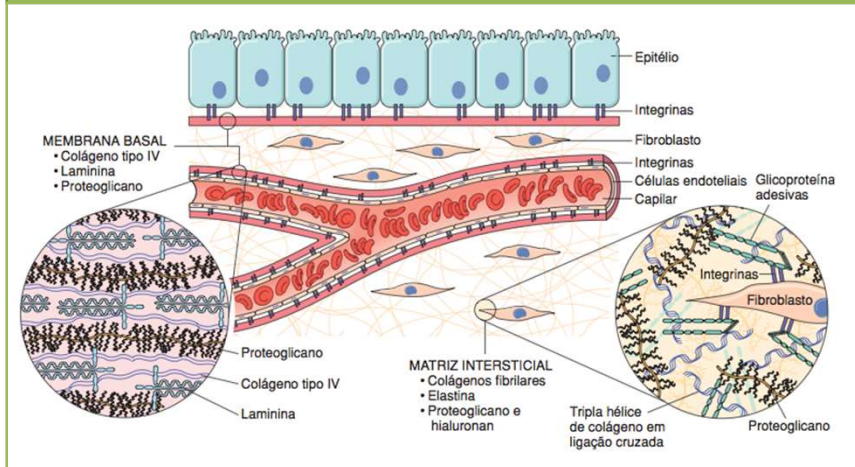
45

Organismos pluricelulares

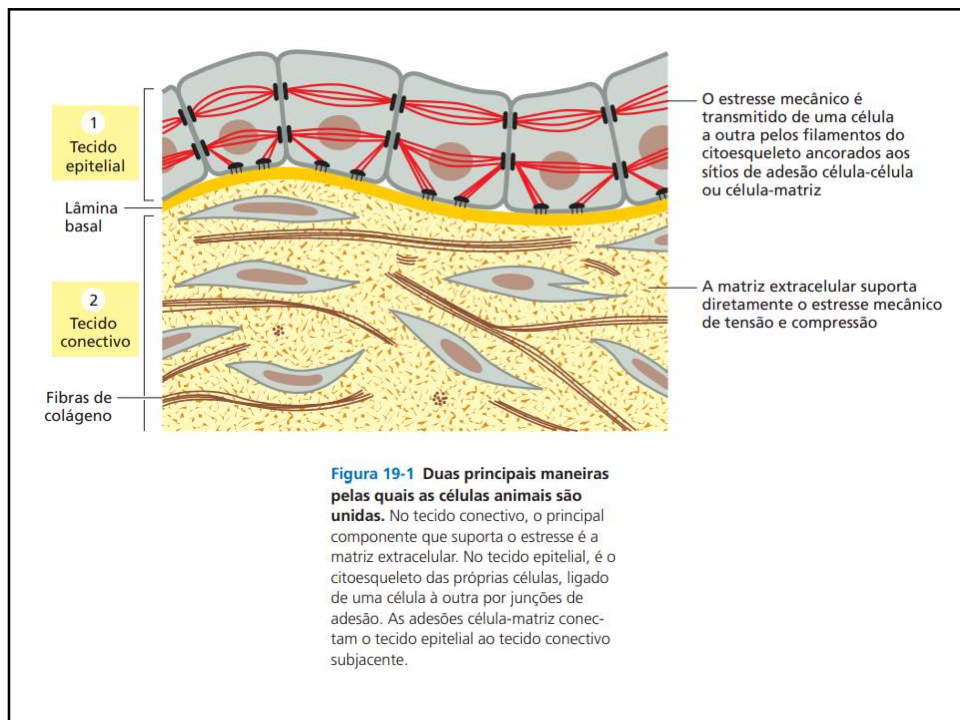
- Como as células do organismo ficam juntas?
 - JUNÇÕES e MOLÉCULAS DE ADESÃO
 - MATRIZ EXTRACELULAR
 - Rede que envolve as células

46

Matriz Extracelular



47

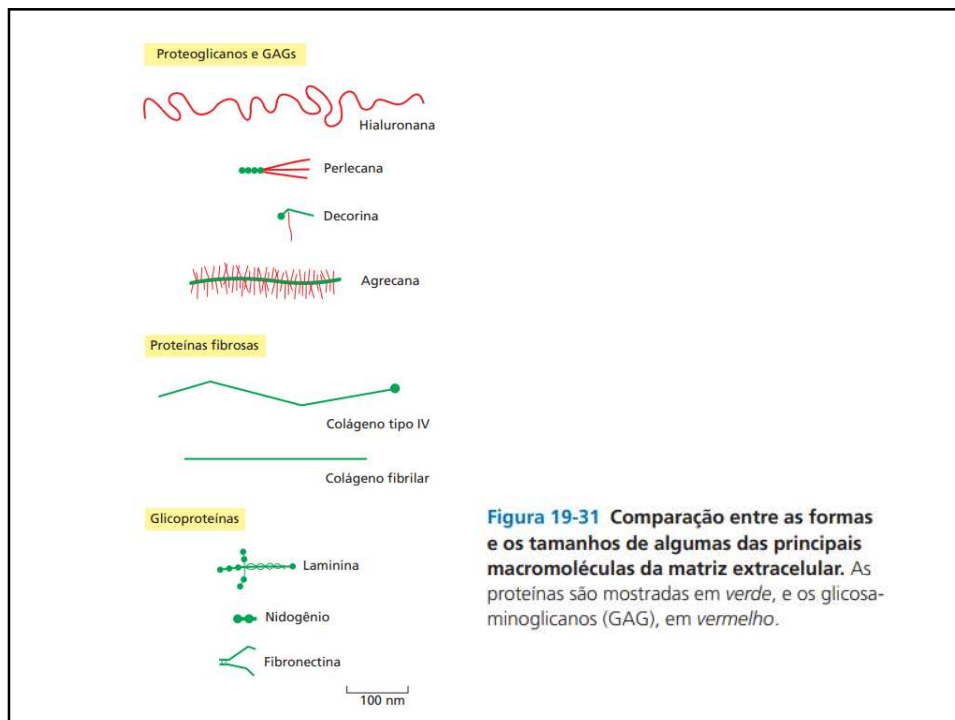


48

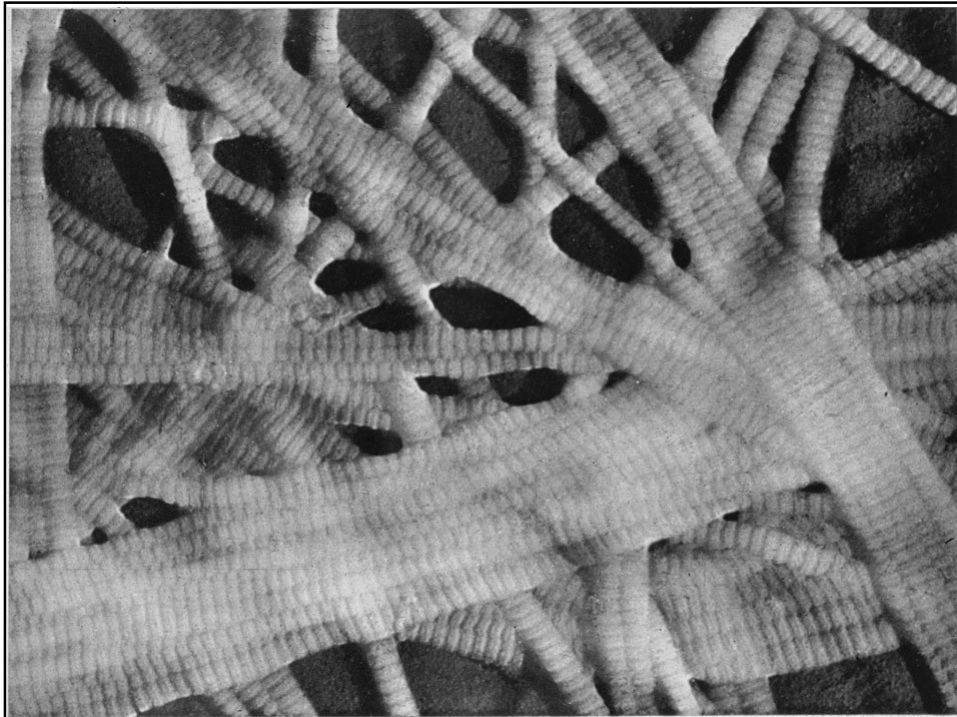
Componentes macromoleculares da matriz extracelular

- Proteínas que formam fibras
 - Colágeno
 - Elastina
- Proteínas que não formam fibras
 - Fibronectina, laminina, vitronectina, trombospondina, tenascina, entactina, etc.
- Proteoglicanos
 - Membrana basal
 - Baixo peso molecular
 - Alto peso molecular

49



50

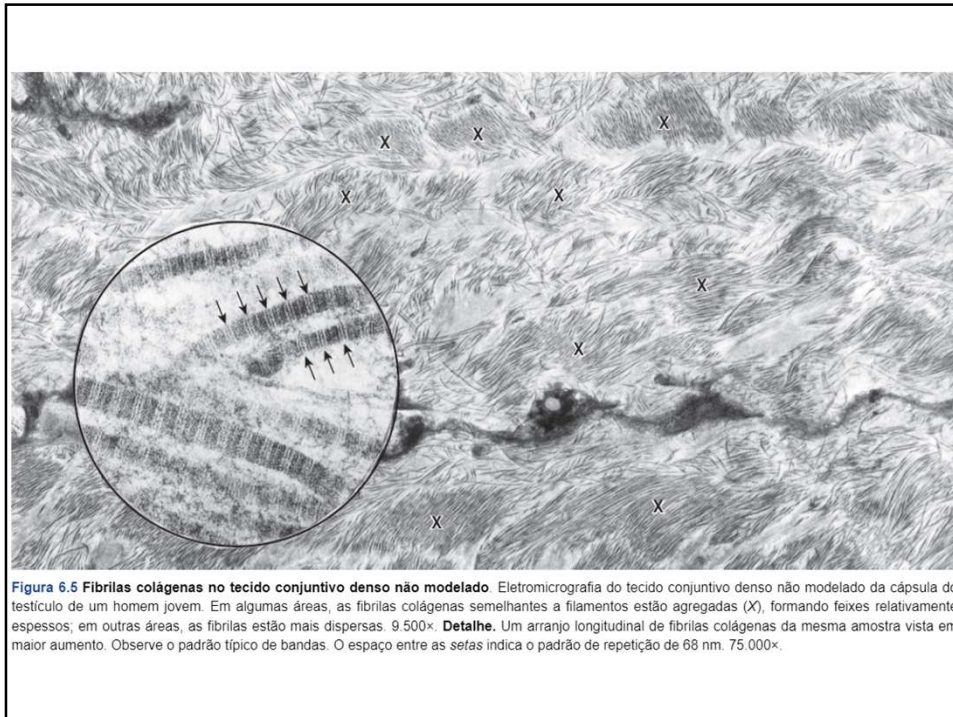


52

Colágeno

- *“Collagene”* – neologismo francês do século XIX para designar constituinte dos tecidos conjuntivos que produz “cola”.
- Grego *“kolla”* (cola) e *“gen”* (produzir)
- *“Collagen”* – palavra inglesa usada pela primeira vez em 1865 para designar “constituente que dá gelatina quando fervido”.
- Só na década de 1920 se demonstrou que o material solubilizado dos tecidos formava fibras, identificadas mais tarde como fibras de colágeno.

53

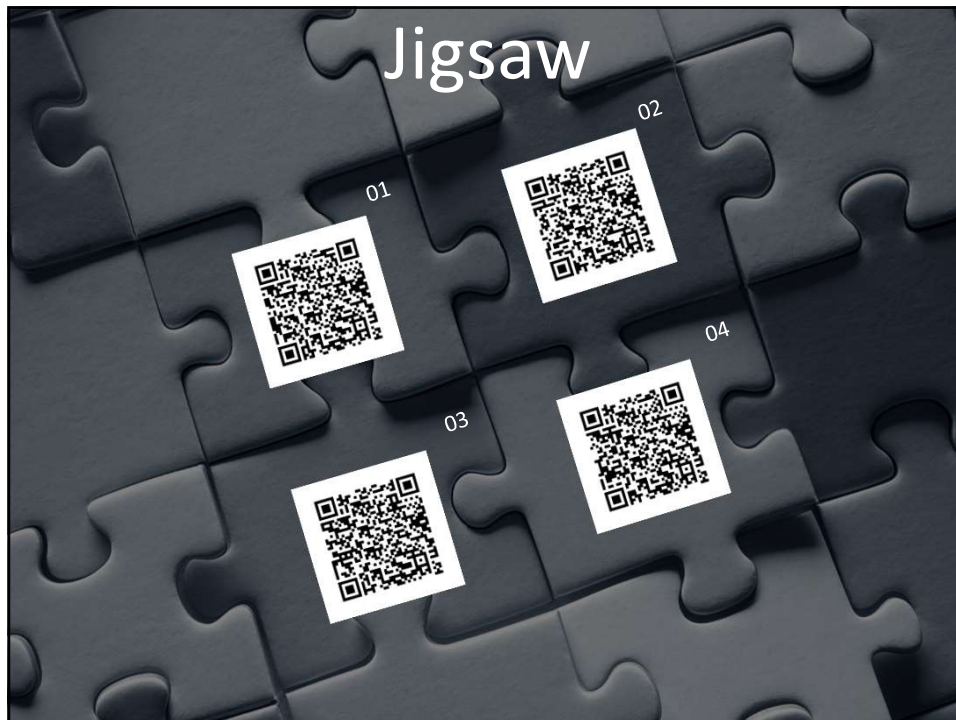


54

Colágeno

- Cerca de 25-30% da massa de todas as proteínas corporais
- Síntese diminui com o envelhecimento
- 29 tipos (até o presente momento)
- Mais de 90% do colágeno no corpo humano é do tipo I
- Tipos mais comuns – I, II, III, IV e V
- As fibrilas de colágeno do tipo I são tão fortes quanto o aço
- Dano vascular expõem colágeno – gatilho para ativar a coagulação

55



56

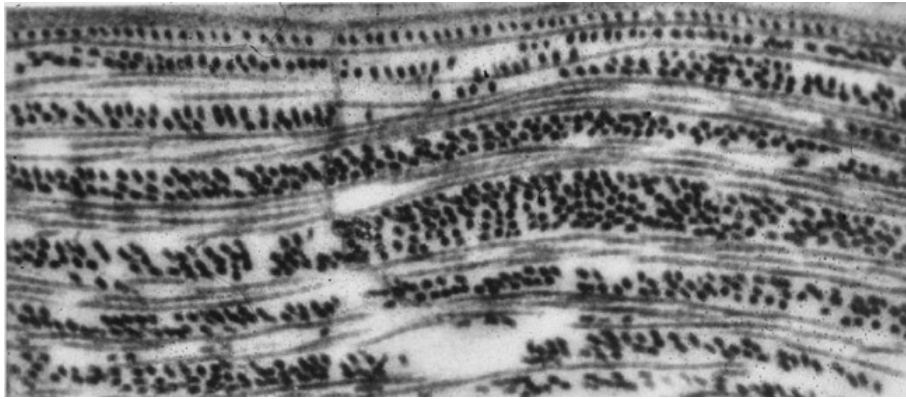
Colágeno tipo I

- É a principal proteína de osso, pele, tendão, ligamento, esclera e córnea.
- Em tendão, corresponde a mais de 80% do peso seco do tecido.
- As fibras assumem disposição paralela nos tendões e em rede em pele, por exemplo (Fig. ao lado).



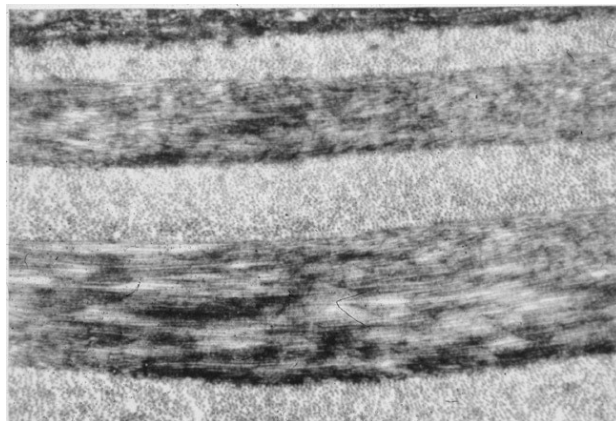
57

Disposição das fibrilas de colágeno em córnea de
girino

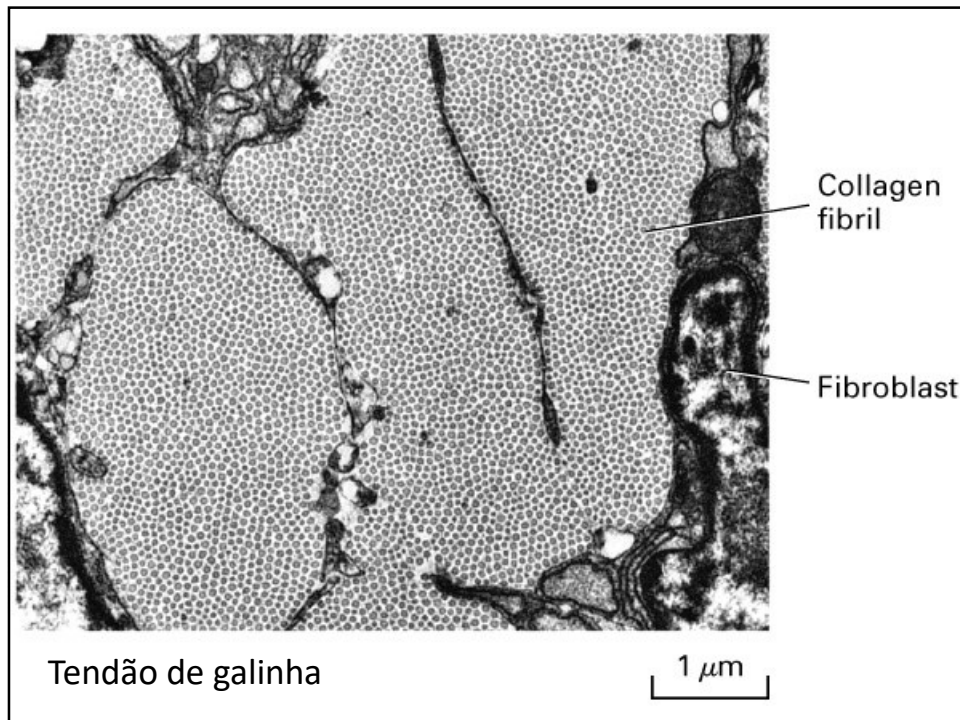


58

Disposição das fibrilas de colágeno em córnea de
peixe



59



60

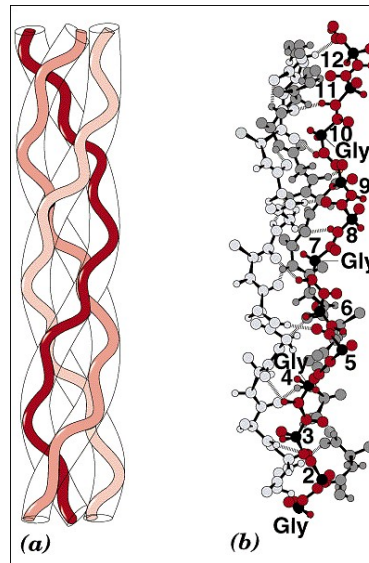
Distribuição dos colágenos

- Tipos I, III, V e VI – presentes em praticamente todos os tecidos.
- Os demais apresentam distribuição tecido-específica:
 - Tipos II, IX, X e XI – cartilagem hialina e humor vítreo;
 - Tipo IV – membranas basais;
 - Tipo VI – fibras de ancoragem em junções epitélio-mesênquima.

Collagen I	Skin, tendon, vascular ligature, organs, bone
Collagen II	Cartilage
Collagen III	Reticular fibers
Collagen IV	Basal lamina, the epithelium-secreted layer of the basement membrane
Collagen V	Cell surfaces, hair and placenta

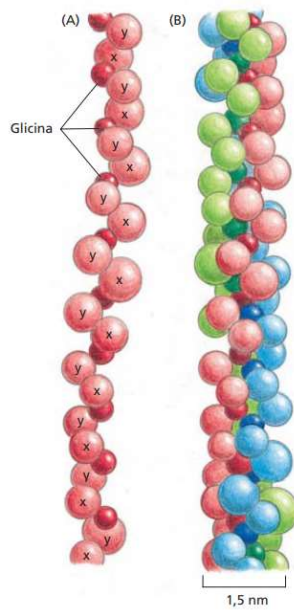
61

Tripla hélice do colágeno



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

62



- Uma molécula de colágeno consiste em três cadeias polipeptídicas, conhecidas como cadeias alfa.
- As cadeias alfa se entrelaçam, formando uma tripla hélice.

Figura 19-39 Estrutura de uma molécula típica de colágeno. (A) Modelo parcial de uma única cadeia α de colágeno na qual cada aminoácido é representado por uma esfera. A cadeia contém cerca de mil aminoácidos e é organizada como uma hélice para a esquerda, contendo três aminoácidos por volta, sendo que o terceiro é sempre uma glicina. Portanto, uma cadeia α é composta por uma série de trincas da sequência Gly-X-Y, onde X e Y podem ser qualquer aminoácido (errubora, em geral, o X seja uma prolina e o Y uma hidroxiprolina, uma forma de prolina que é quimicamente modificada durante a síntese do colágeno na célula). (B) Modelo parcial de uma molécula de colágeno em que as três cadeias α , cada uma representada por uma cor diferente, são enroladas umas nas outras, formando a hélice de fita tripla em forma de bastão. A glicina é o único aminoácido pequeno o suficiente para ocupar o interior da tripla hélice. Apenas um curto segmento da molécula está representado; o comprimento total da molécula é de 300 nm. (A partir do modelo de B.L. Trus.)

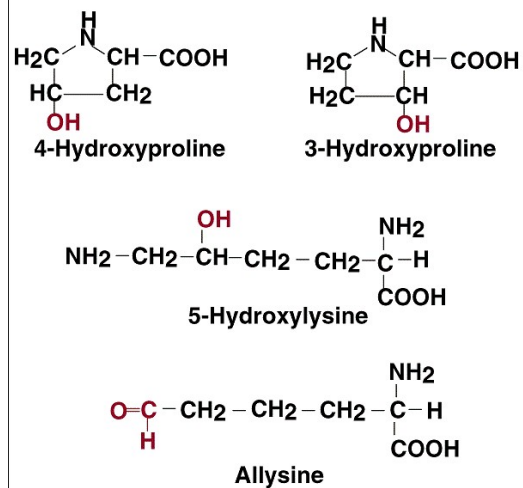
63

Características da estrutura primária do colágeno

- Estrutura Gly-X-Y (Gly = 33%)
- Pro ou Hypro = 20% dos aminoácidos
- Pro = 30% das posições X
- Hypro = 30% das posições Y
- Hyls e Hypro só ocupam posição Y

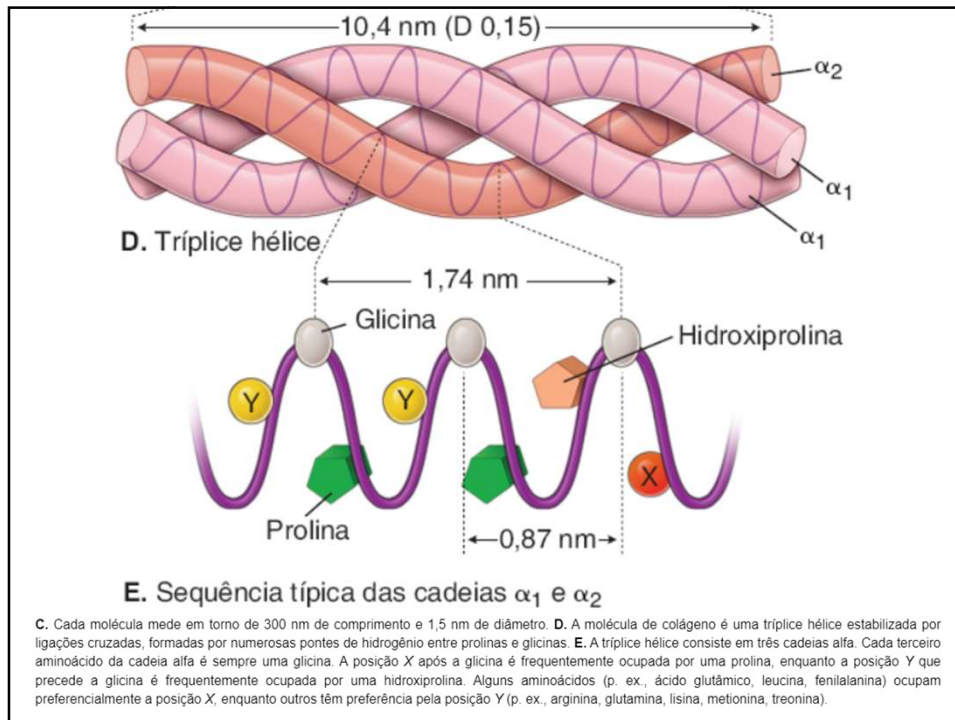
64

Aminoácidos derivados do colágeno

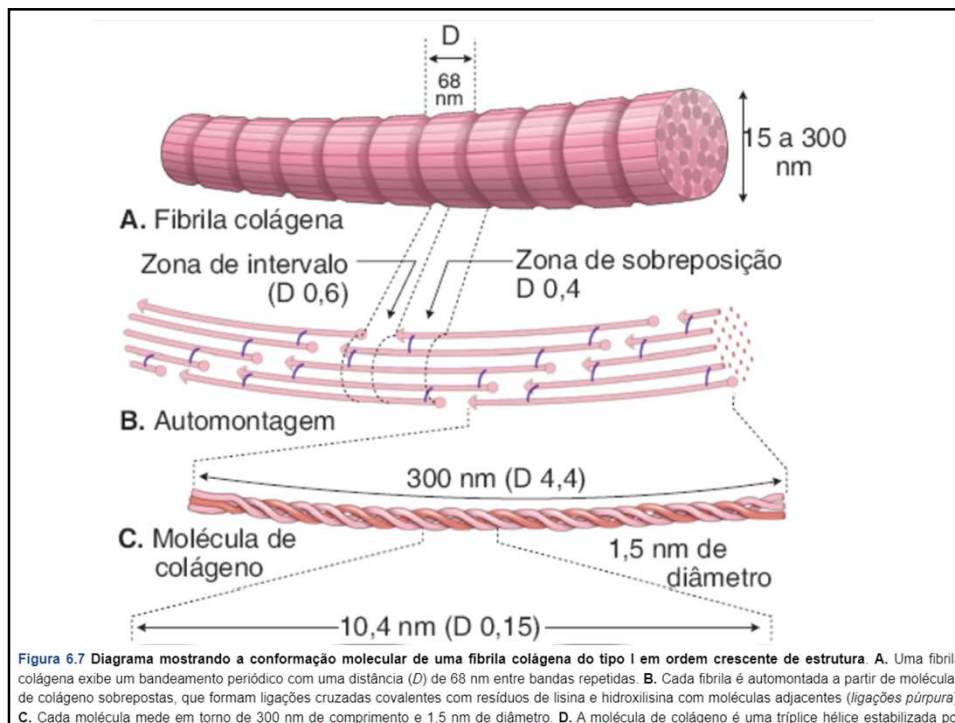


Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

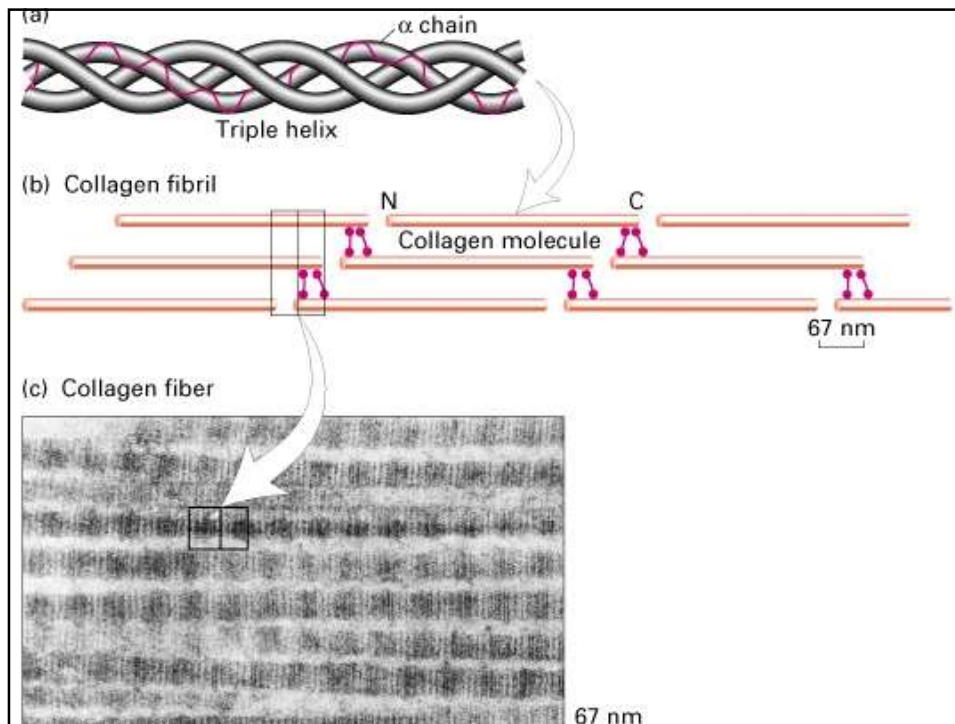
65



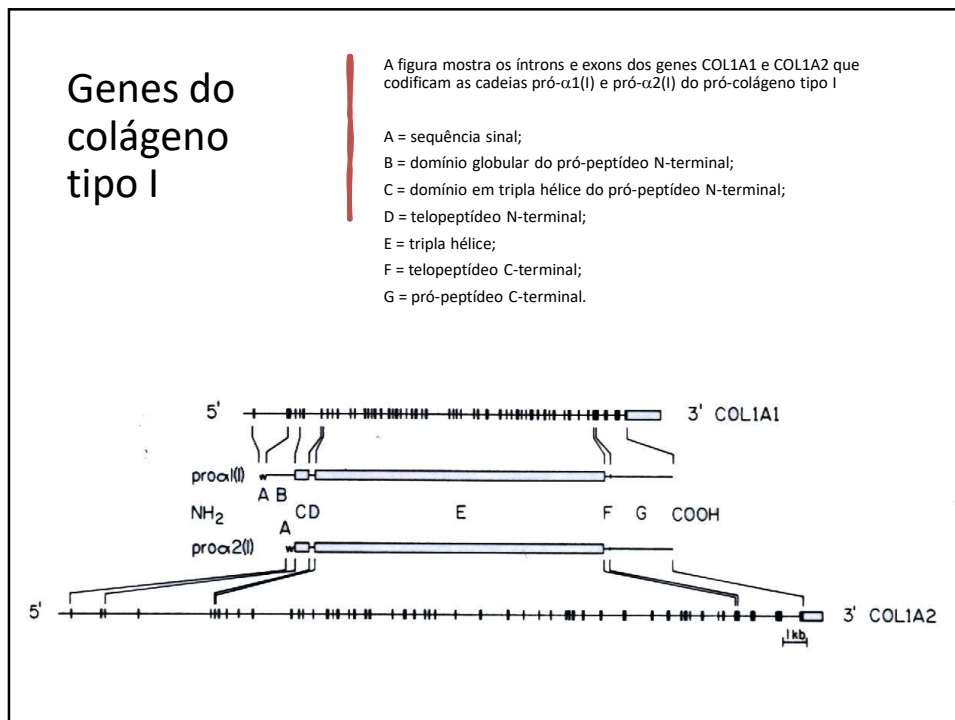
66



67

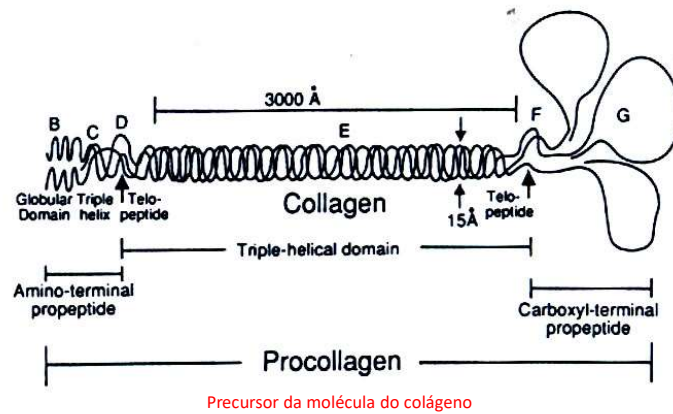


68



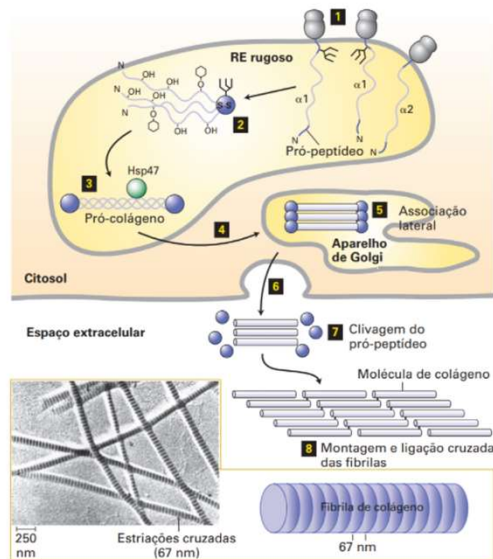
69

Colágeno tipo I



70

FIGURA 20-26 Biossíntese dos colágenos fibrilares. Etapa 1 a cadeia α do pró-colágeno é sintetizada nos ribossomos associados com a membrana do retículo endoplasmático (RE) e os oligossacarídeos ligados à asparagina são adicionados ao pró-peptídeo C-terminal no RE. Etapa 2 os pró-peptídeos se associam para formar trimeros e são covalentemente ligados por pontes dissulfídicas; os resíduos selecionados nas repetições da trinca Gly-X-Y são covalentemente modificados (certas prolínas e lisinas são hidroxiladas, a galactose [Gal] ou galactose-glicose [hexágonos] é ligada a algumas hidroxilinas, as prolínas são isomerizadas *cis* \rightarrow *trans*). Etapa 3 as modificações facilitam a formação da estrutura em forma de zíper, a estabilização da tripla-hélice e a ligação pela proteína chaperona Hsp47 (ver Capítulo 13), a qual pode estabilizar as hélices, ou impedir a agregação prematura dos trimeros, ou ambos. Etapa 4 e 5 os pró-colágenos dobrados são transportados para o aparelho de Golgi, onde ocorrem associações laterais em pequenos feixes. As cadeias são, então, secretadas (etapa 6), os pró-peptídeos N- e C-terminais são removidos (etapa 7) e os trimeros reúnem-se em fibrilas e são ligados de forma cruzada (etapa 8). Os 67 nm de trimeros alternados conferem uma aparência estriada às fibrilas na micrografia eletrônica (foto menor). (Adaptada de A. V. Persikov and B. Brodsky, 2002, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:1101-1103.)



71

Tipos de colágeno

Tipo	Cadeia	Gene	Cromos.	Molécula	Tecido
COLÁGENOS FIBRILARES				Heterotrimérico	
I	$\alpha 1(I)$ $\alpha 2(I)$	COL1A1 COL1A2	17q21-q22 7q21-q22	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	Pele, tendão, osso, artérias, etc.
II	$\alpha 1(II)$	COL2A1	12q13-q14	$[\alpha 1(II)]_3$; Homotrimérico	Cartilagem, humor vítreo
III	$\alpha 1(III)$	COL3A1	2q31-q32	$[\alpha 1(III)]_3$	Pele, vasos útero
V	$\alpha 1(V)$ $\alpha 2(V)$ $\alpha 3(V)$	COL5A1 COL5A2 COL5A3	9p 2q31-q32	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$ $\alpha 1(V)\alpha 2(V)\alpha 3(V)$	Pele, placenta, vasos, útero
XI	$\alpha 1(XI)$ $\alpha 2(XI)$	COL11A1 COL11A2	1p21	$\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)\alpha 1(II)$	Cartilagem

72

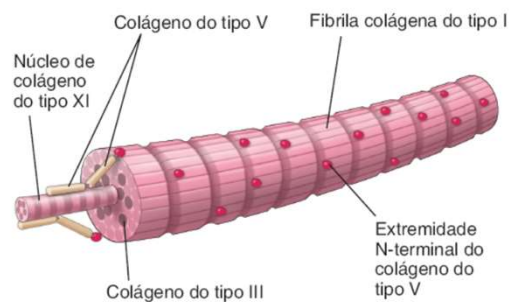
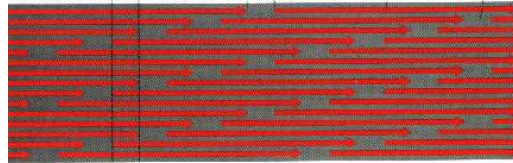


Figura 6.10 Fibrila colágena do tipo I. A fibrila colágena do tipo I contém pequenas quantidades de outros tipos de colágeno, como os tipos II, III, V e XI. Observe que o núcleo da fibrila contém também colágeno dos tipos V e XI, que auxiliam a inicialização de sua montagem.

73

Colágeno fibrilar

- Caracterizam-se por agregados formando fibrilas com bandeamento de 68 nm

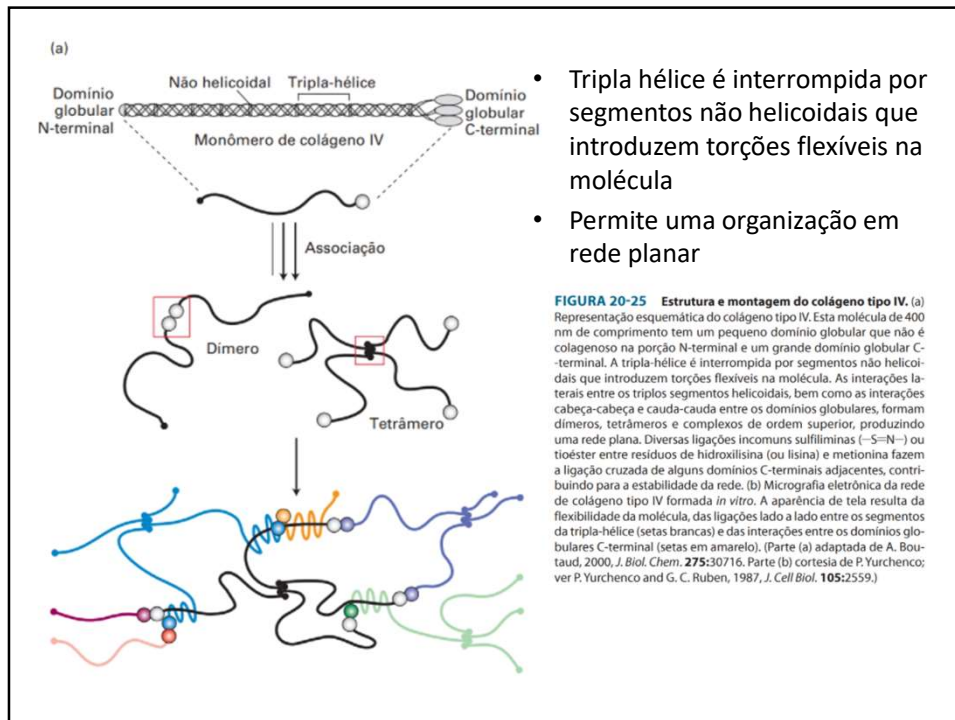


74

Tipos de colágeno

Tipo	Cadeia	Gene	Cromos.	Molécula	Tecido
<i>COLÁGENOS DE MEMBRANA BASAL</i>					
IV	$\alpha 1(\text{IV})$	COL4A1	13q33-q34	$[\alpha 1(\text{IV})]_2\alpha 2(\text{IV})$	Membranas basais
	$\alpha 2(\text{IV})$	COL4A2	13q33-q34		
	$\alpha 3(\text{IV})$	COL4A3	2	Outros tipos	
	$\alpha 4(\text{IV})$	COL4A4	2		
	$\alpha 5(\text{IV})$	COL4A5	X		

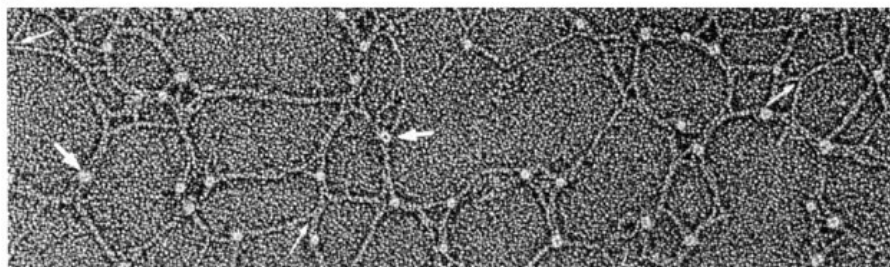
75



76

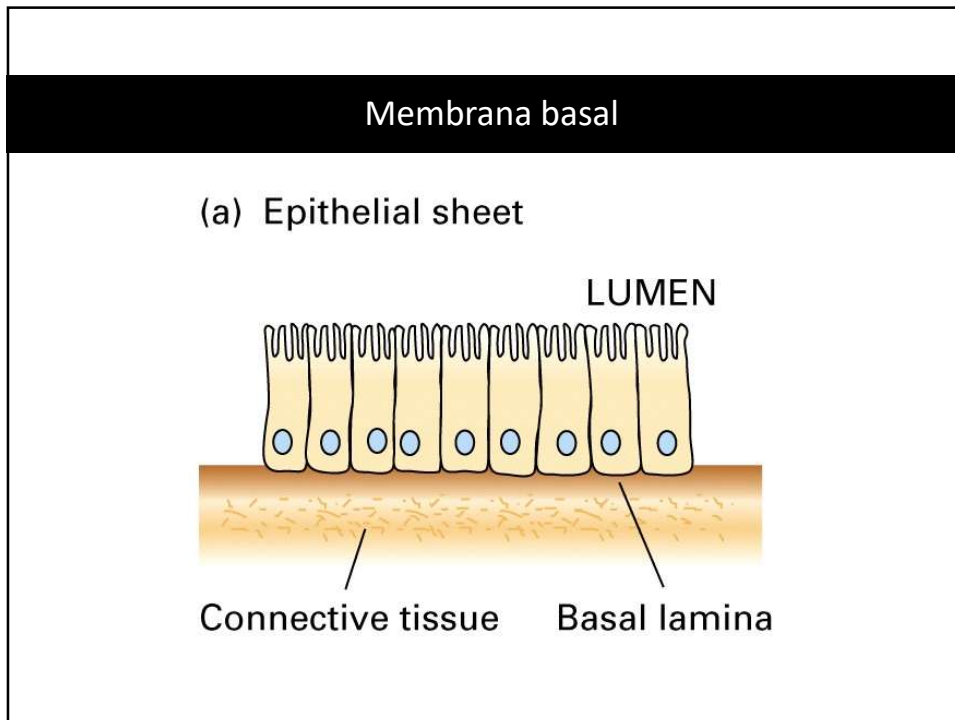
Colágeno tipo IV

(b) Type IV network

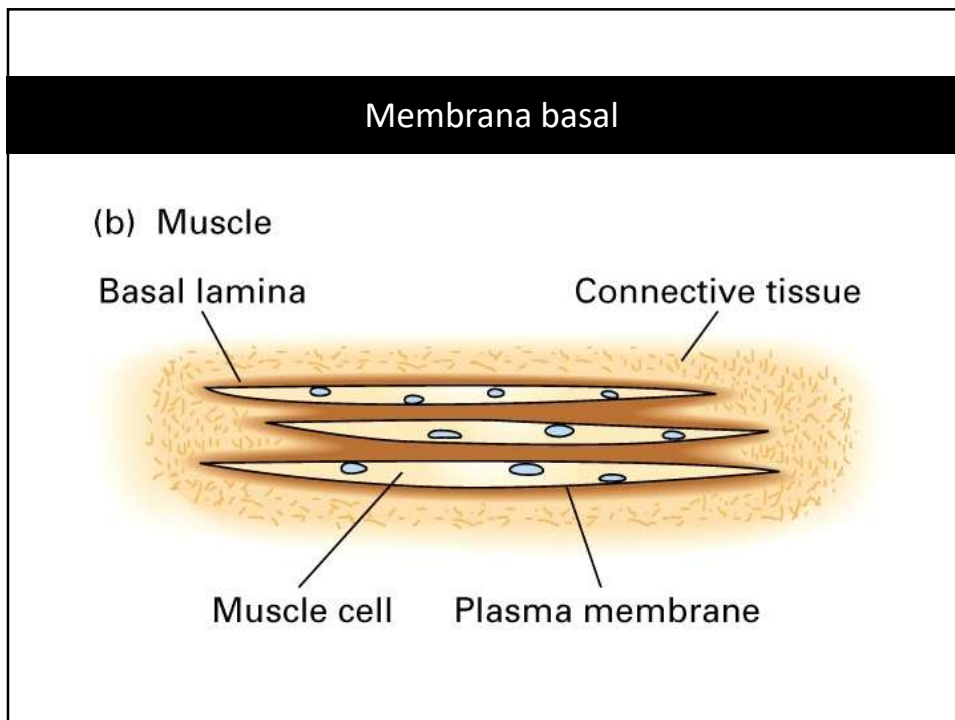


250 nm

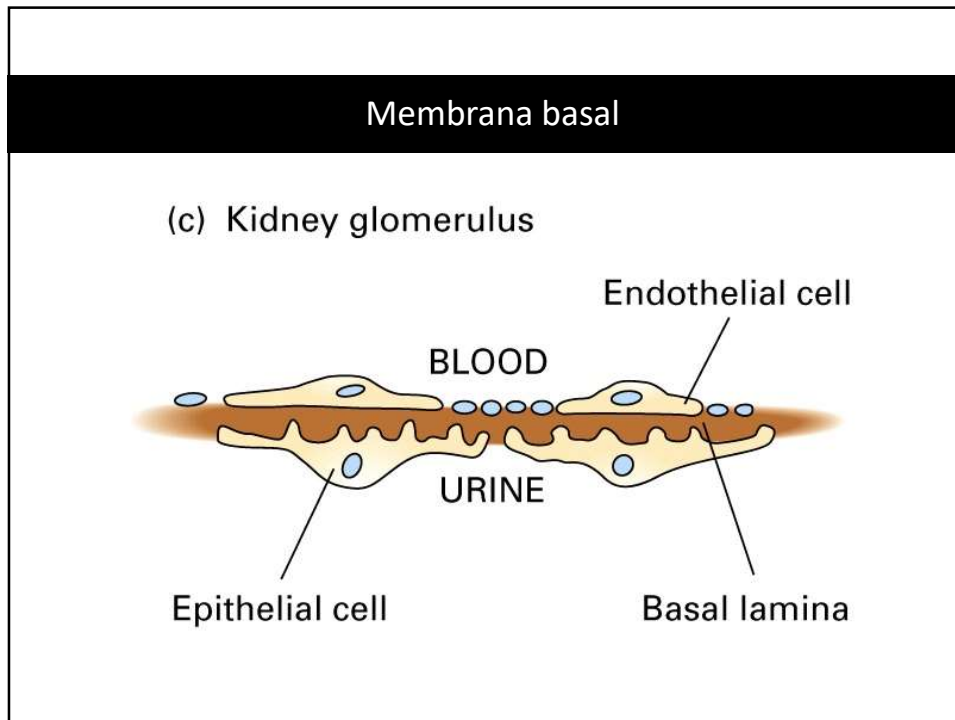
77



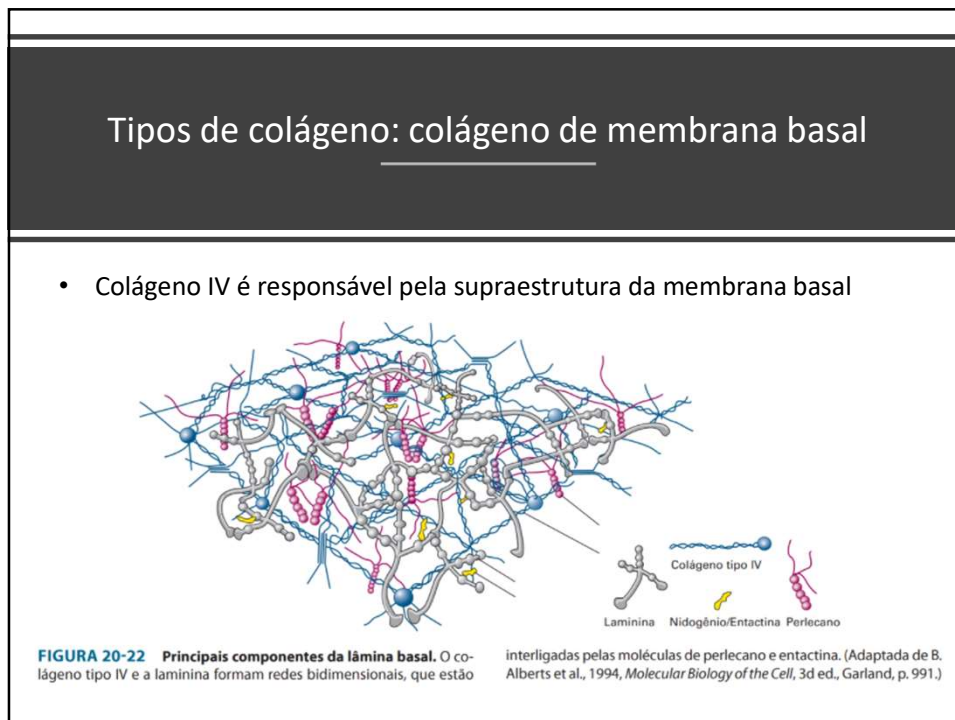
78



79



80



81

Tipos de colágeno

Tipo	Cadeia	Gene	Cromos.	Molécula	Tecido
COLÁGENOS ASSOCIADOS A FIBRILAS, COM TRIPLAS HÉLICES INTERROMPIDAS - FACITs					
IX	$\alpha 1(\text{IX})$ $\alpha 2(\text{IX})$ $\alpha 3(\text{IX})$	COL9A1 COL9A2 COL9A3	6q12-q14	$\alpha 1(\text{IX})\alpha 2(\text{IX})$ $\alpha 3(\text{IX})$	Cartilagem
XII	$\alpha 1(\text{XII})$	COL12A1	6q12-q14	$[\alpha 1(\text{XII})]_3$	Tecidos moles
XIV	$\alpha 1(\text{XIV})$	COL14A1		$[\alpha 1(\text{XIV})]_3$	Muitos tecidos

83

- Apresentam interrupções em suas tripla hélices, que conferem **flexibilidade** à molécula
- Col IX associa-se ao col II nas interseções das fibrilas da cartilagem. Essa interação serve para estabilizar o tecido, por meio da ligação das fibrilas colágenas aos PGs da MEC

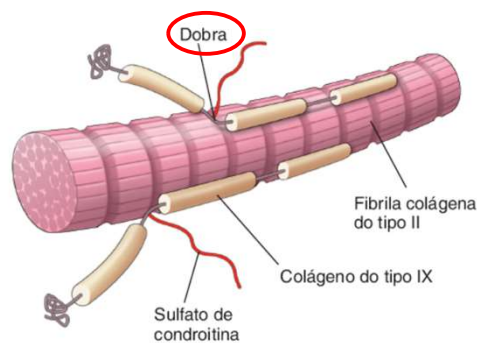


Figura 6.11 Fibrila colágena do tipo II Este diagrama ilustra a interação das fibrilas colágenas do tipo II com as moléculas colágenas do tipo IX na matriz cartilaginosa. O colágeno do tipo IX fornece a ligação entre as fibrilas colágenas e as moléculas de GAG, ligação esta que estabiliza a rede de fibras da cartilagem.

84

Colágeno tipo IX - FACIT

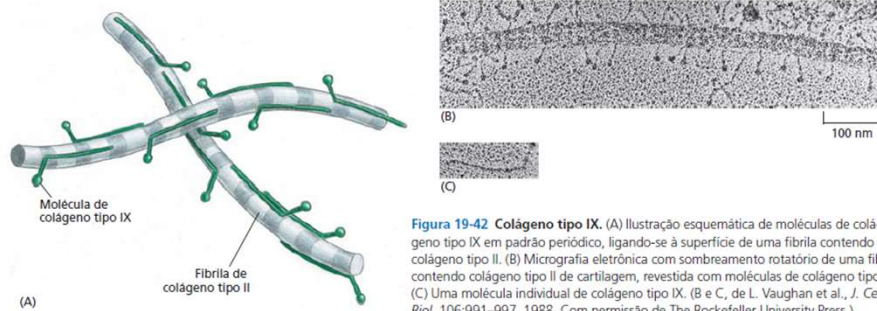


Figura 19-42 Colágeno tipo IX. (A) Ilustração esquemática de moléculas de colágeno tipo IX em padrão periódico, ligando-se à superfície de uma fibrila contendo colágeno tipo II. (B) Micrografia eletrônica com sombreamento rotatório de uma fibrila contendo colágeno tipo II de cartilagem, revestida com moléculas de colágeno tipo IX. (C) Uma molécula individual de colágeno tipo IX. (B e C, de L. Vaughan et al., *J. Cell Biol.* 106:991-997, 1988. Com permissão de The Rockefeller University Press.)

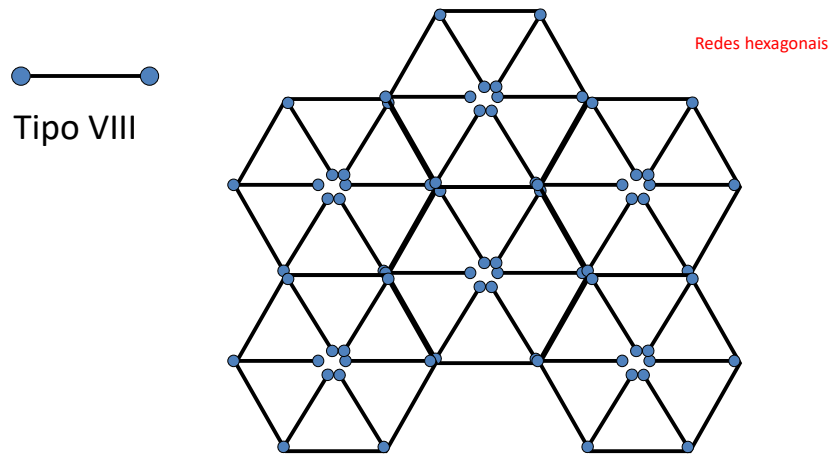
85

Tipos de colágeno

Tipo	Cadeia	Gene	Cromos.	Molécula	Tecido
COLÁGENOS QUE FORMAM REDES					
VIII	$\alpha 1(\text{VIII})$	COL8A1	3		Córnea, vasos
	$\alpha 2(\text{VIII})$	COL8A2	1		
X	$\alpha 1(\text{X})$	COL10A1	6q21-q22	$[\alpha 1(\text{X})]_3$	Cartilagem Condrócitos da placa epifisária
COLÁGENOS DE ANCORAGEM					
VII	$\alpha 1(\text{VII})$	COL7A1	3q	$[\alpha 1(\text{VII})]_3$	Fibrilas de ancoragem

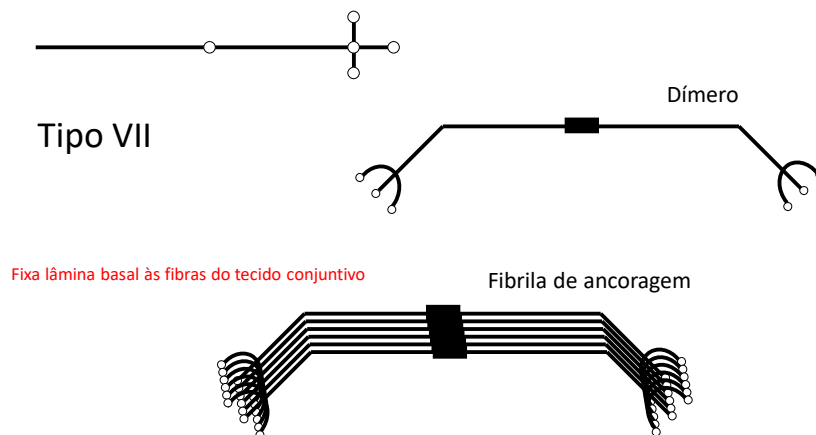
86

Colágeno que forma rede - VIII



87

Colágenos que formam fibrilas de ancoragem



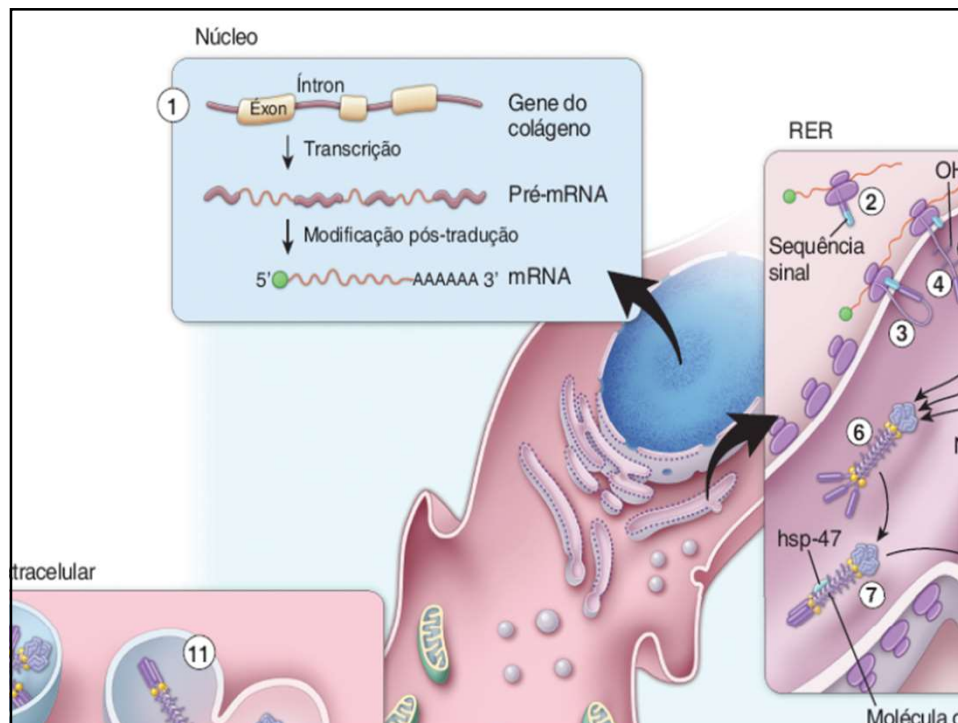
88

TABELA 19-2 Alguns tipos de colágeno e suas propriedades

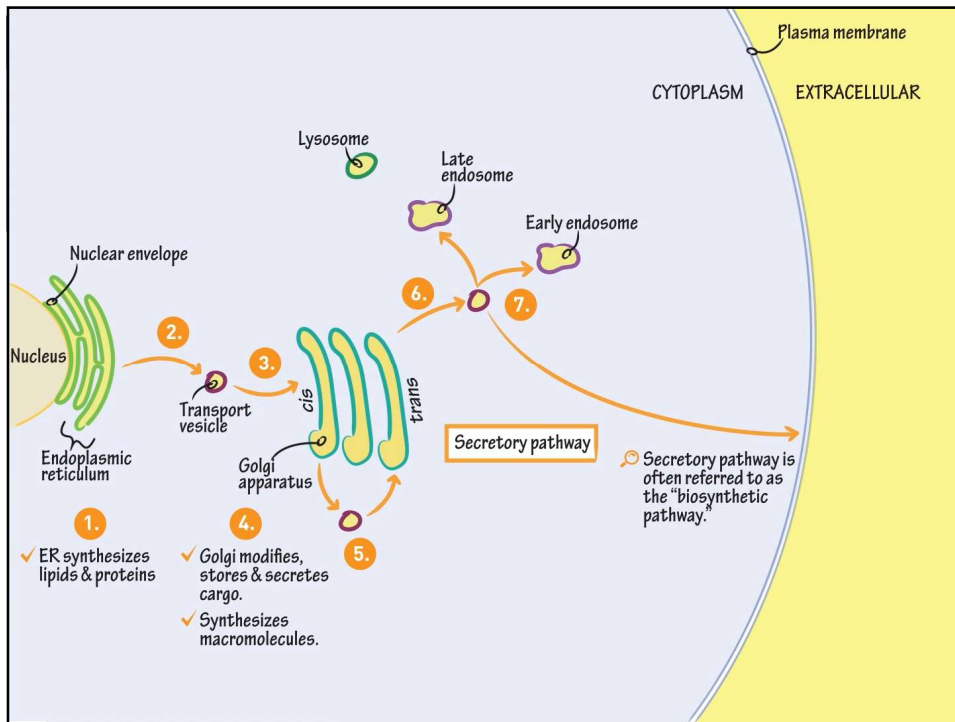
	Tipo	Forma polimerizada	Distribuição nos tecidos	Fenótipo mutante
Formador de fibrila (fibrilar)	I	Fibrila	Ossos, pele, tendões, ligamentos, córnea, órgãos internos (constituem cerca de 90% do colágeno do corpo)	Graves defeitos ósseos, fraturas (<i>osteogenesis imperfecta</i>)
	II	Fibrila	Cartilagem, disco intervertebral, notocorda, humor vítreo do olho	Deficiência de cartilagem, nanismo (<i>condrodysplasia</i>)
	III	Fibrila	Pele, vasos sanguíneos, órgãos internos	Fragilidade cutânea, perda das articulações, suscetibilidade a ruptura dos vasos sanguíneos (<i>síndrome de Ehlers-Danlos</i>)
	V	Fibrila (com tipo I)	O mesmo para o tipo I	Pele frágil, articulações frouxas, vasos sanguíneos fáceis de romper
	XI	Fibrila (com tipo II)	O mesmo para o tipo II	Miopia, cegueira
Associado a fibrilas	IX	Associação lateral com fibrilas tipo II	Cartilagem	Osteoartrite
Formador de rede	IV	Rede em forma de camada	Lâmina basal	Doença renal (glomerulonefrite), surdez
	VII	Fibrilas ancoradoras	Abaixo do epitélio escamoso estratificado	Bolhas na pele
Transmembrana	XVII	Não fibrilar	Hemidesmossomos	Bolhas na pele
Núcleo proteico de proteoglicano	XVIII	Não fibrilar	Lâmina basal	Miopia, descolamento da retina, hidrocefalia

Note que os tipos I, IV, V, IX e XI são compostos de dois ou três tipos de cadeias α (distintas, grupos que não se sobrepõem em cada caso), enquanto os tipos II, III, VII, XVII e XVIII são compostos de apenas um tipo de cadeia α .

89



90



91

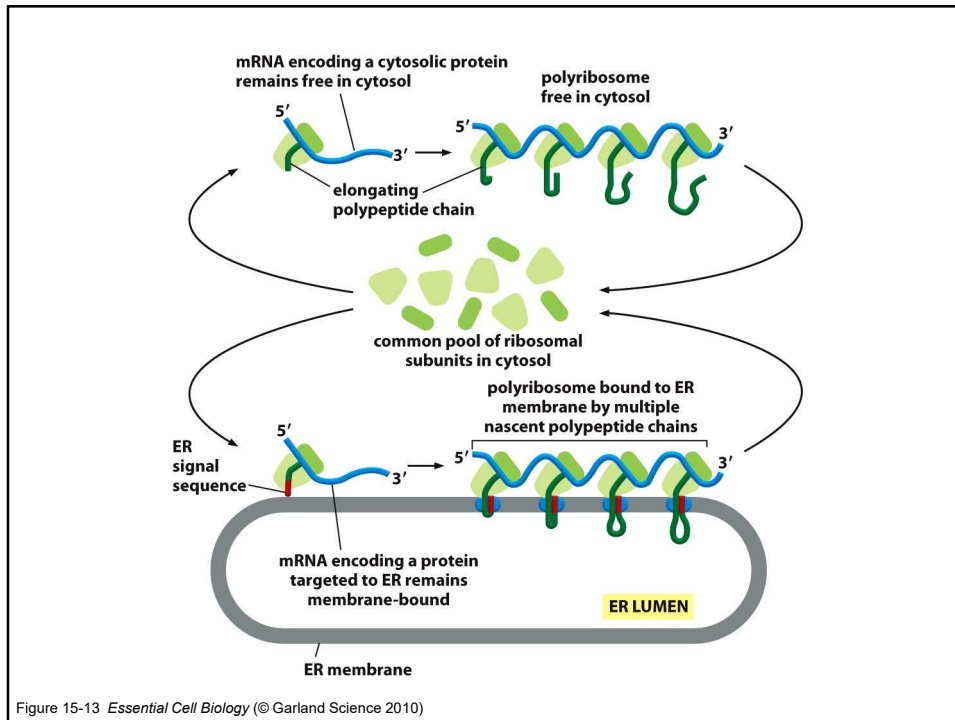
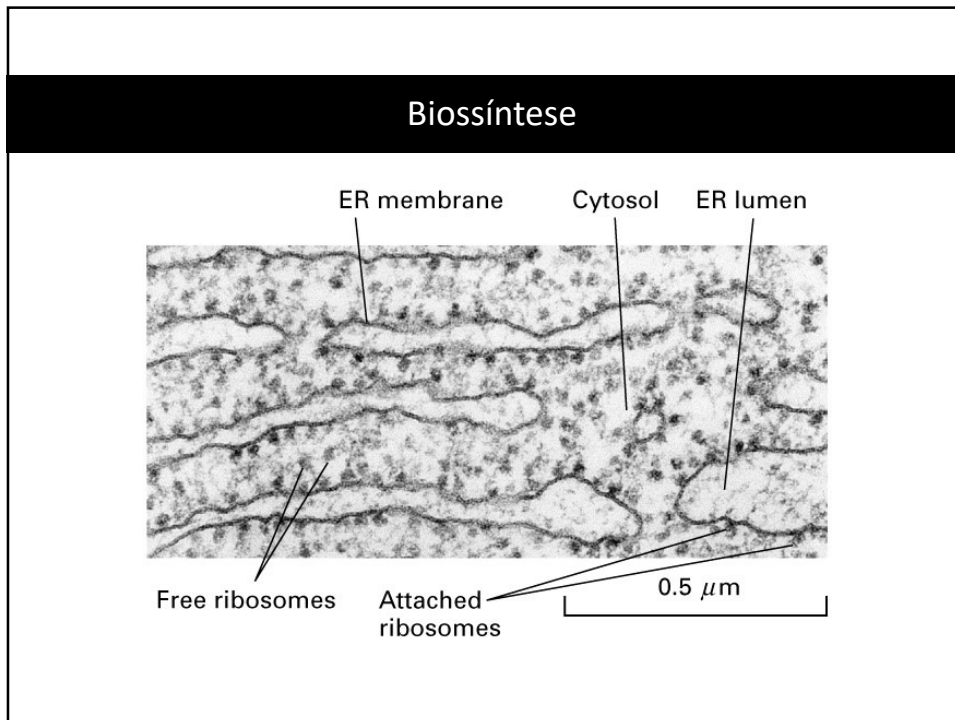
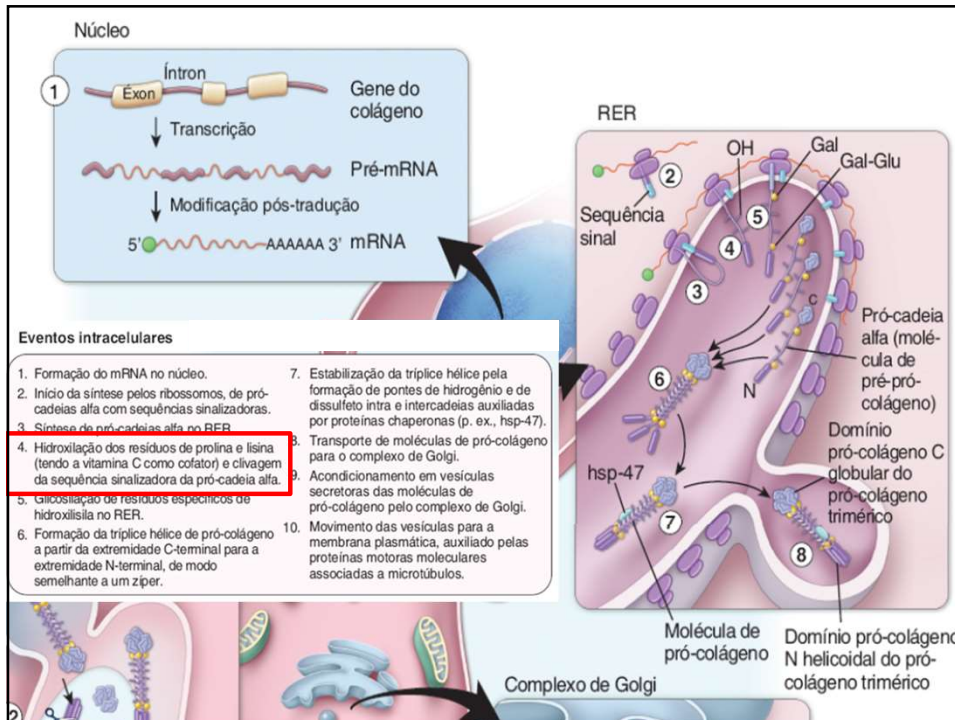


Figure 15-13 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

92



93



94

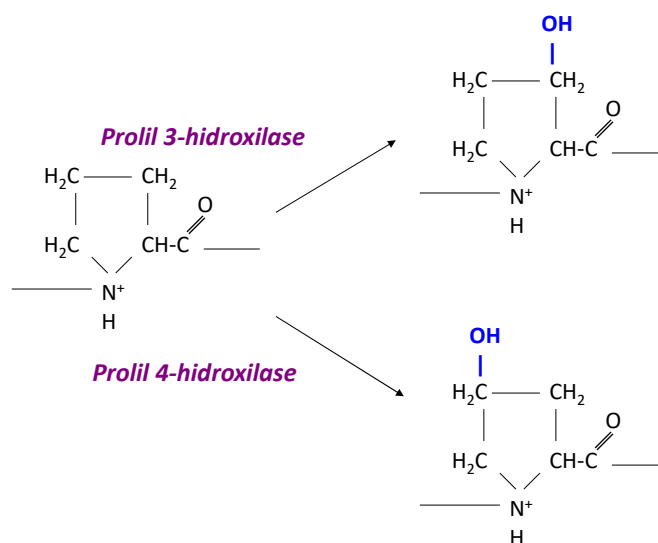
Proil 3-hidroxilase e 4-hidroxilase

Hidroxilação dos aa
ocorre antes do
estabelecimento da
conformação
helicoidal

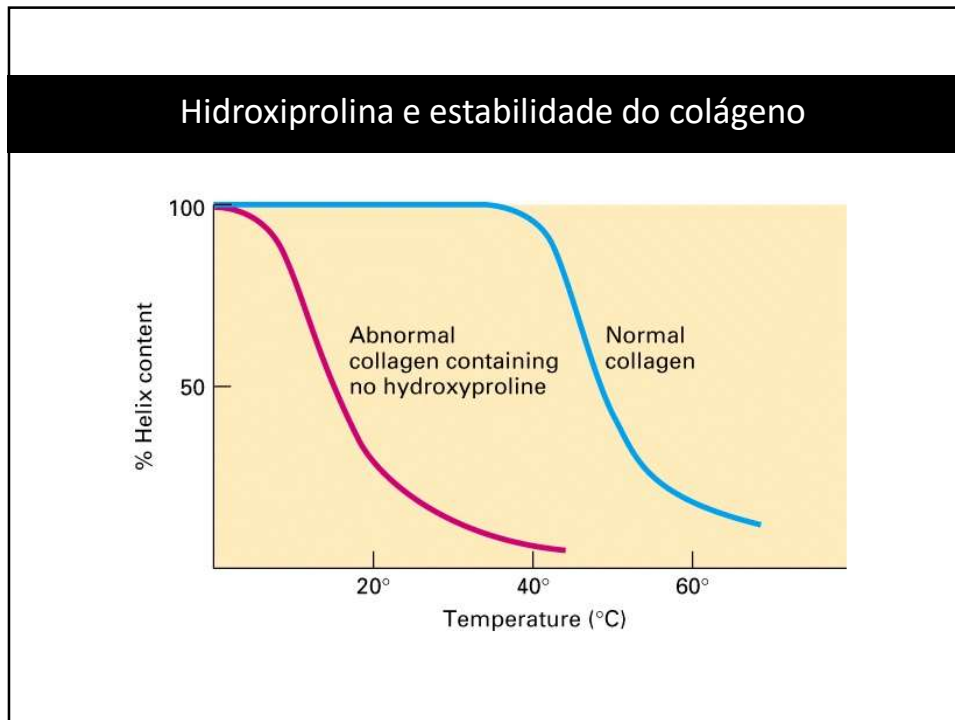
Sem a hidroxilação
não pode haver
ligações de H para
estabilizar a
conformação devida

95

Proil 3-hidroxilase e 4-hidroxilase



96



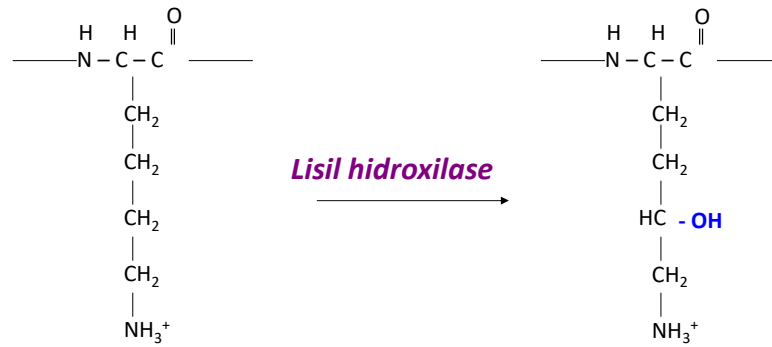
97

Lisil hidroxilase

Hidroxilação das lisinas é importante para formação de ligações cruzadas entre cadeias, bem como para que possa ocorrer a glicosilação

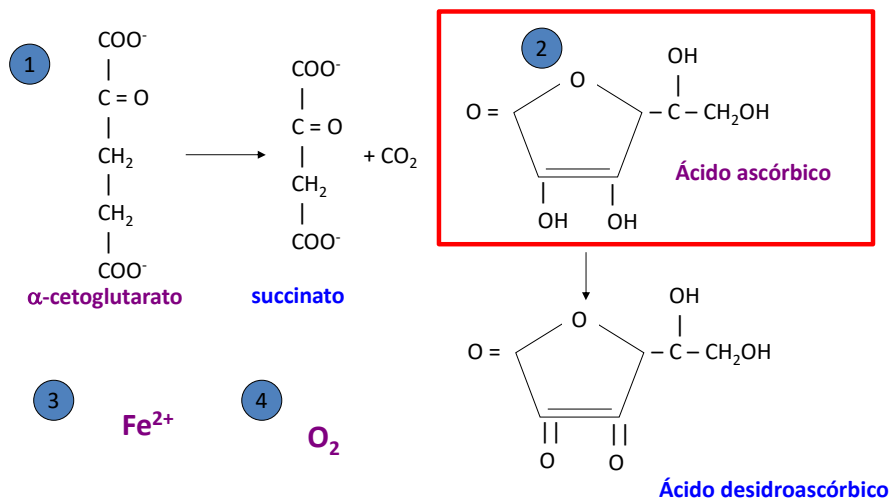
98

Lisil hidroxilase

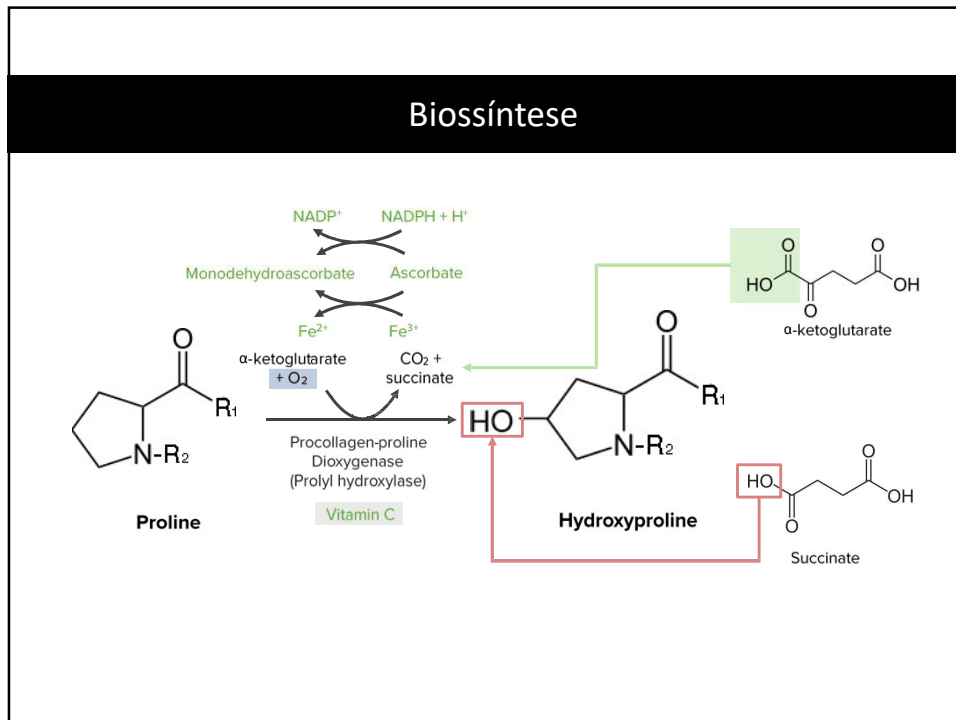


99

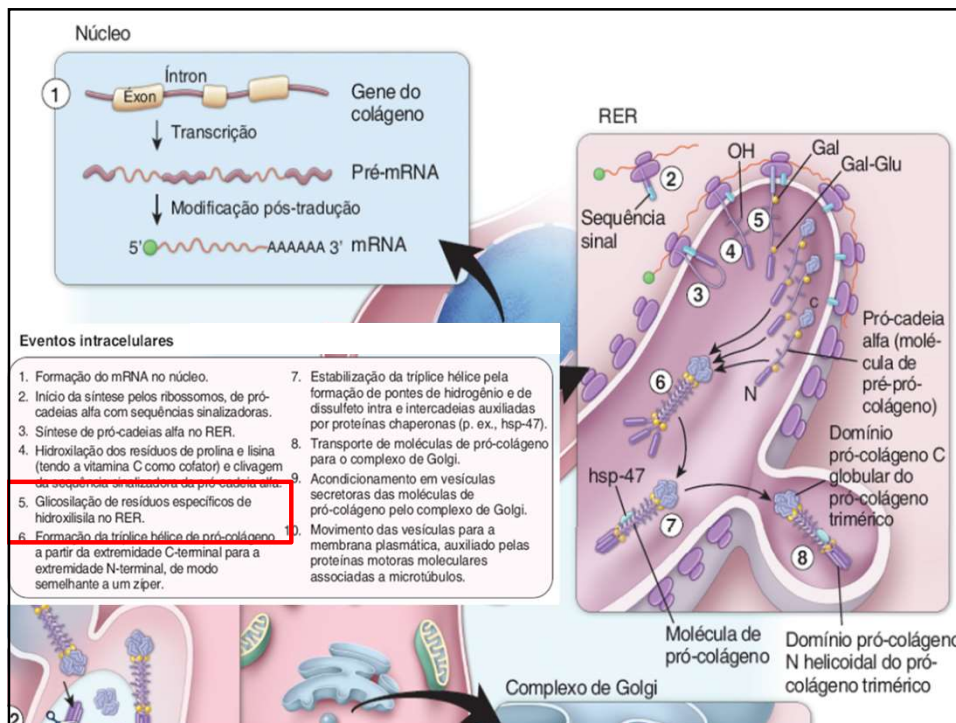
Cofatores das hidroxilases



100

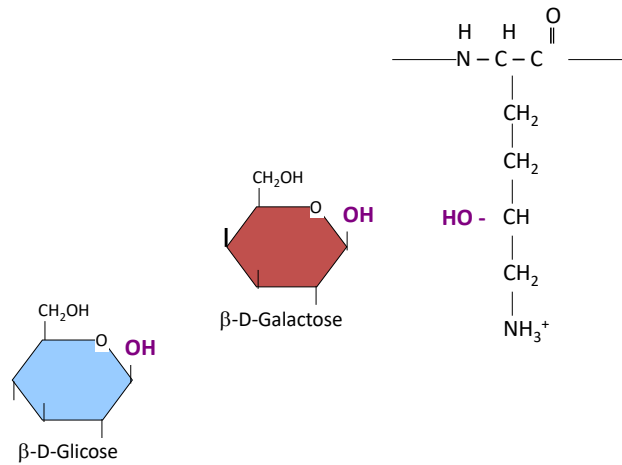


101



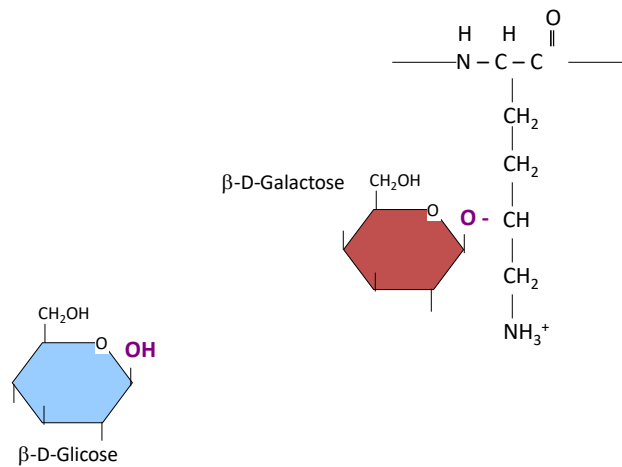
102

Glicosilação do colágeno



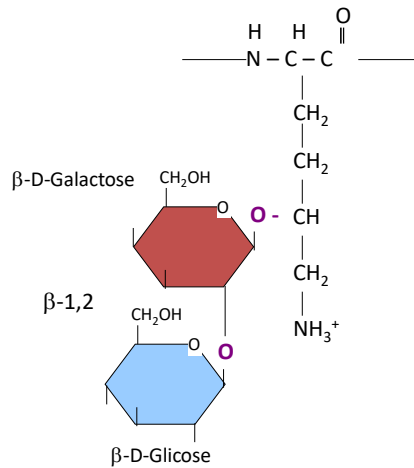
103

Glicosilação do colágeno

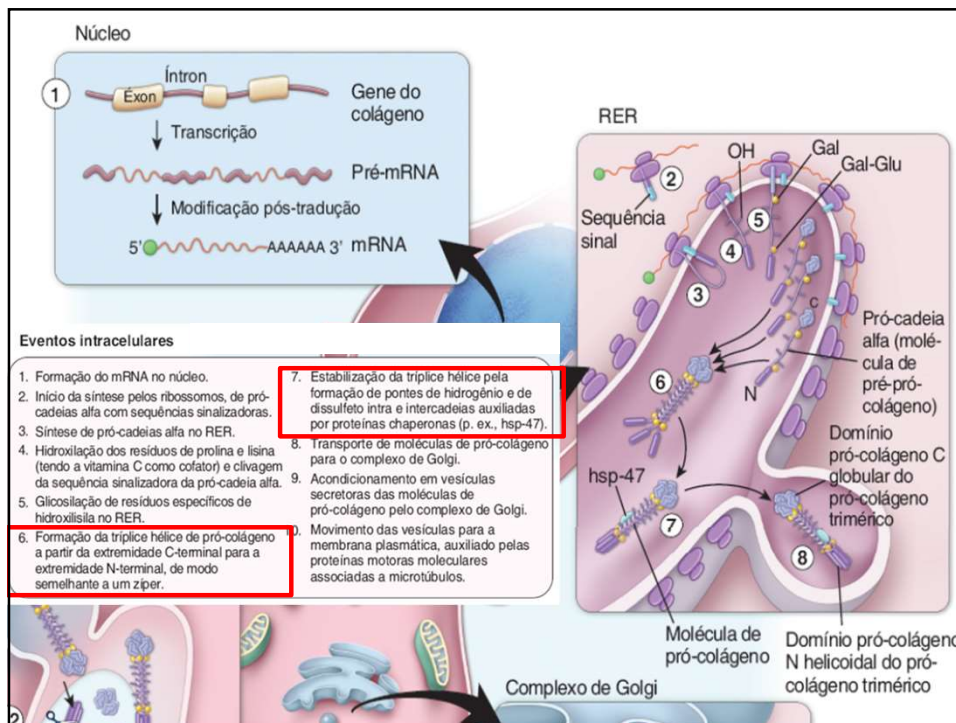


104

Glicosilação do colágeno



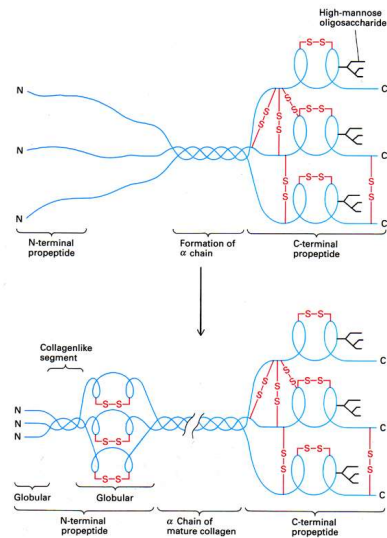
105



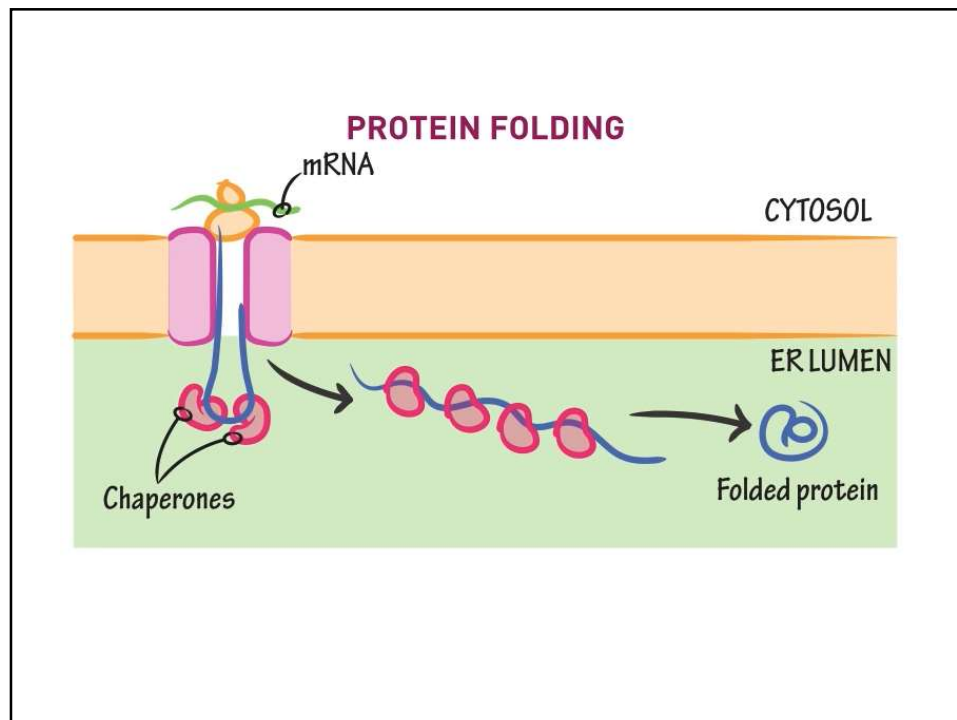
106

Montagem do colágeno tipo I

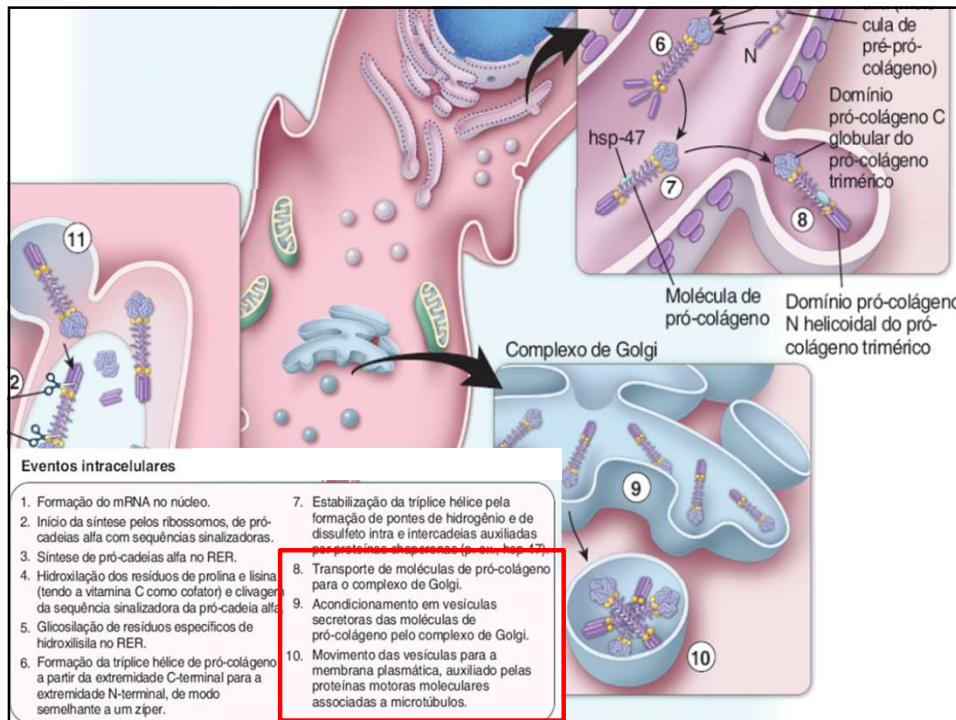
- Alinhamento das cadeias no C-terminal
- Formação de pontes dissulfeto (estabiliza tripla hélice)
- Montagem das três cadeias como zíper



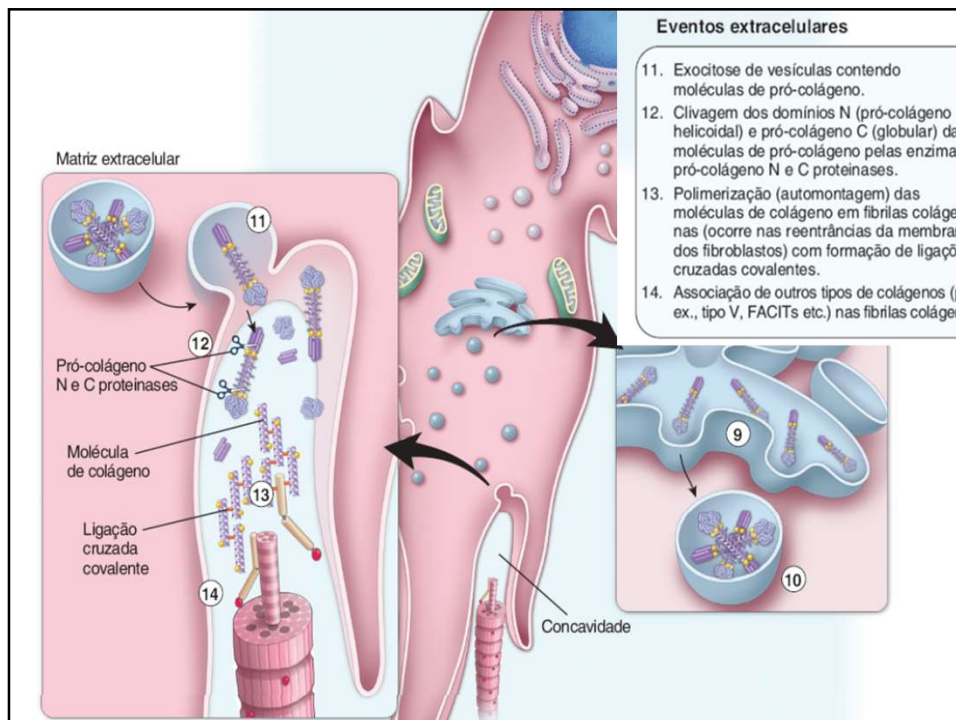
107



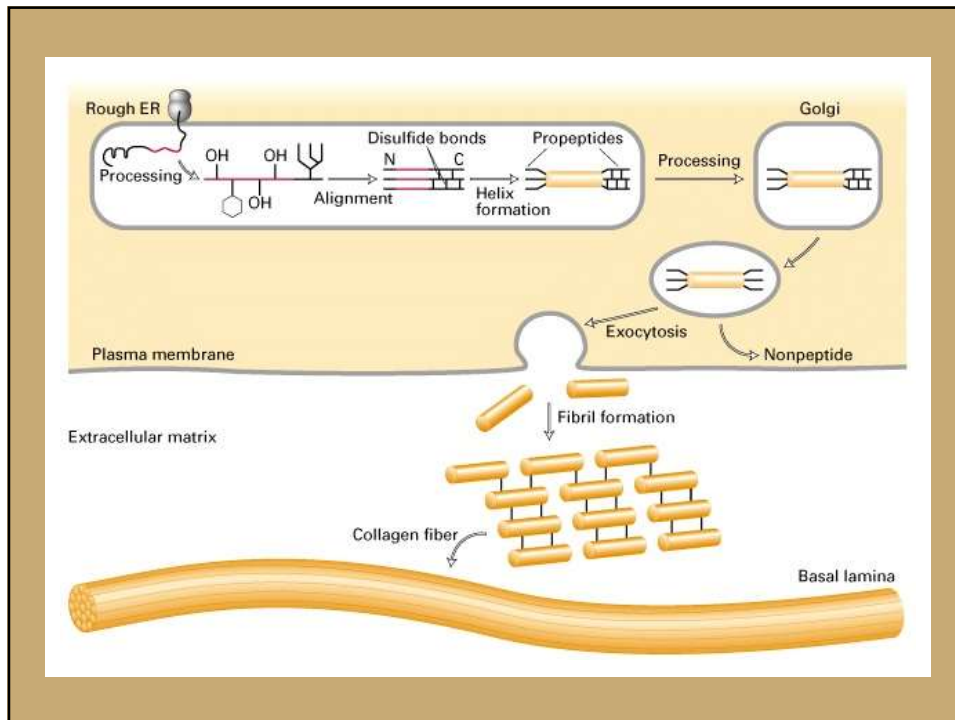
108



109

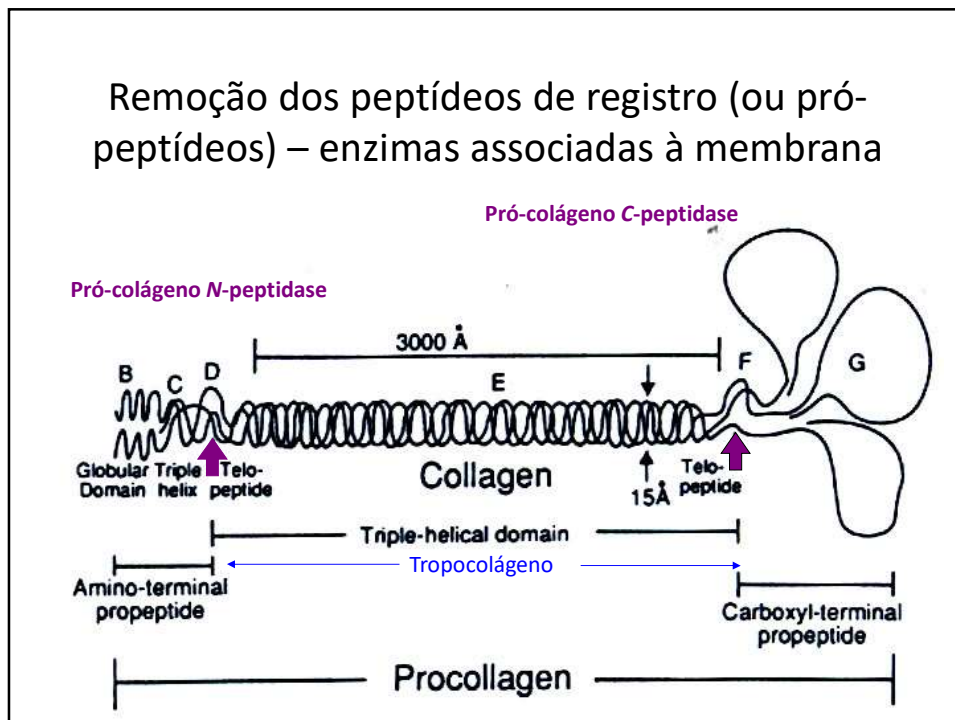


110

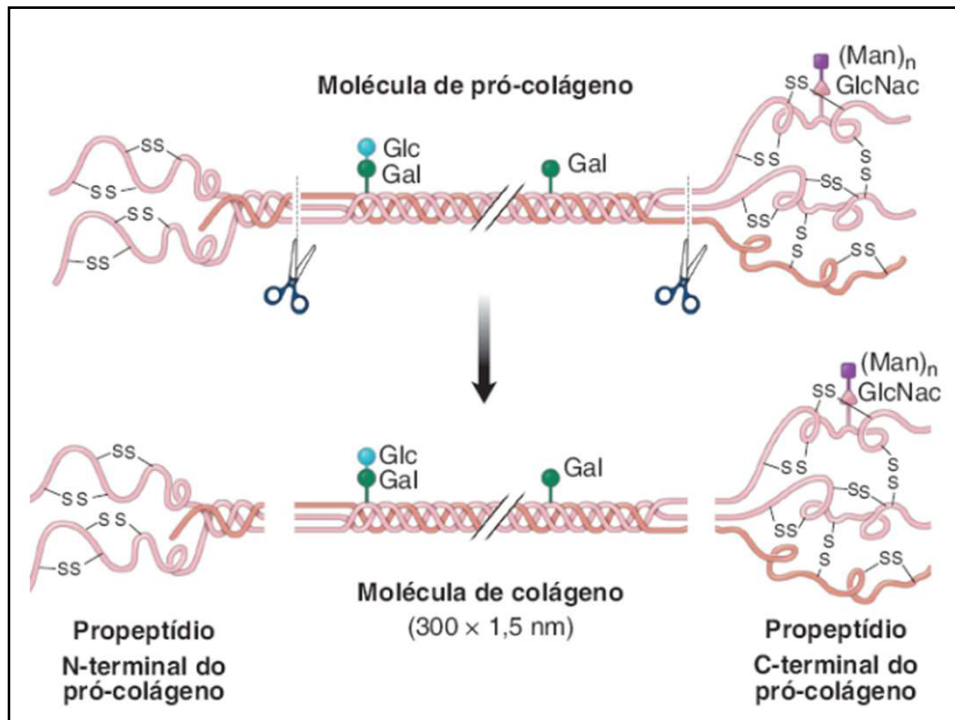


111

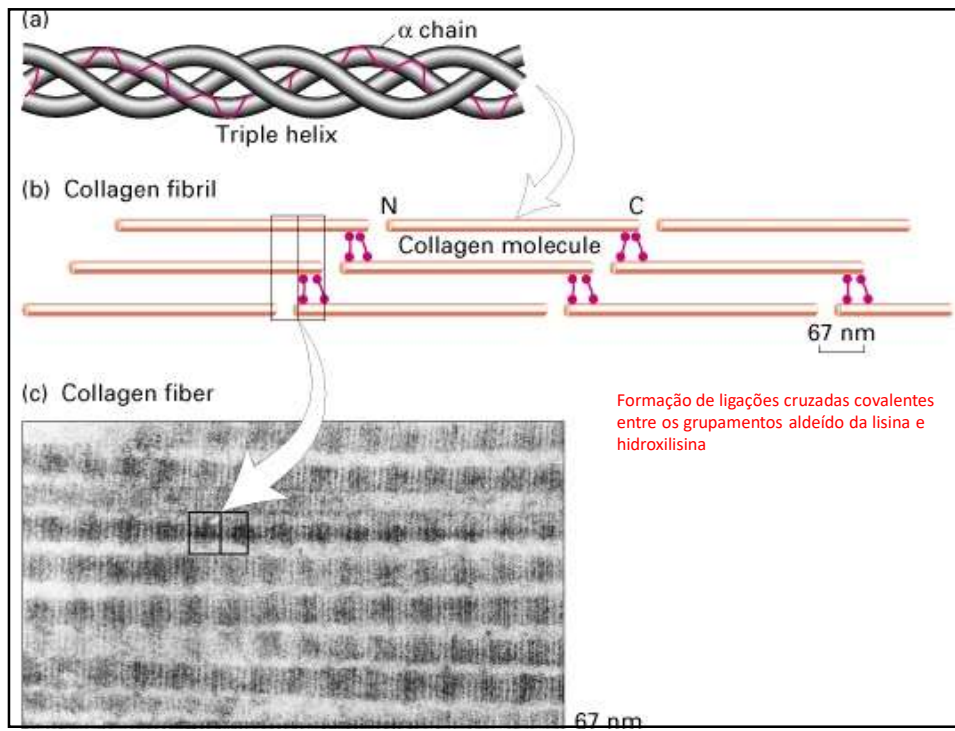
Remoção dos peptídeos de registro (ou pró-peptídeos) – enzimas associadas à membrana



112

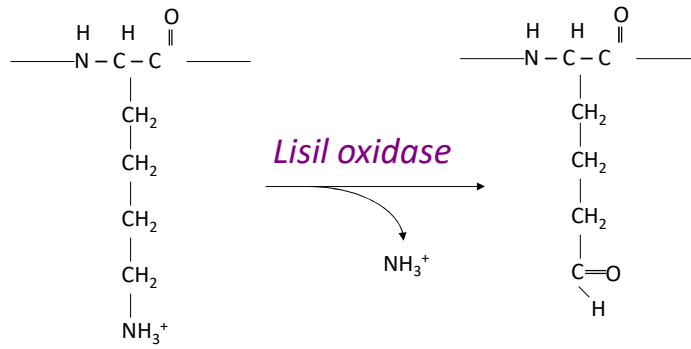


113



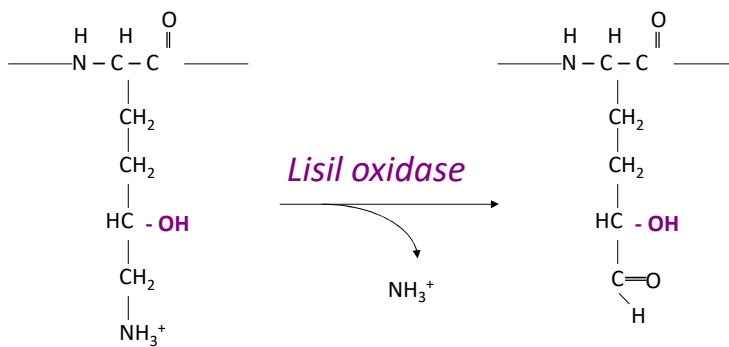
114

Lisil oxidase



115

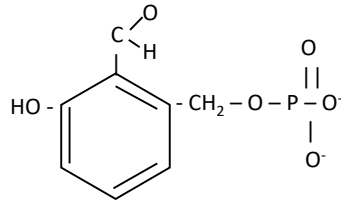
Lisil oxidase



116

Cofatores da lisil oxidase

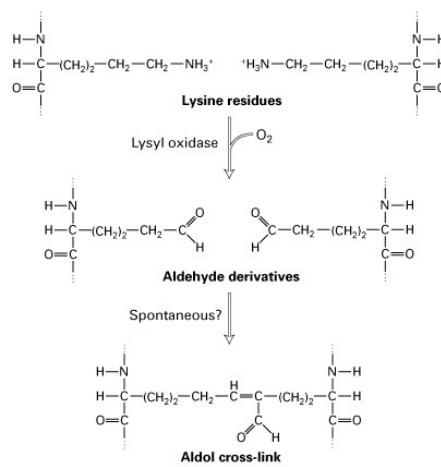
Cu^{2+}



Piridoxal fosfato

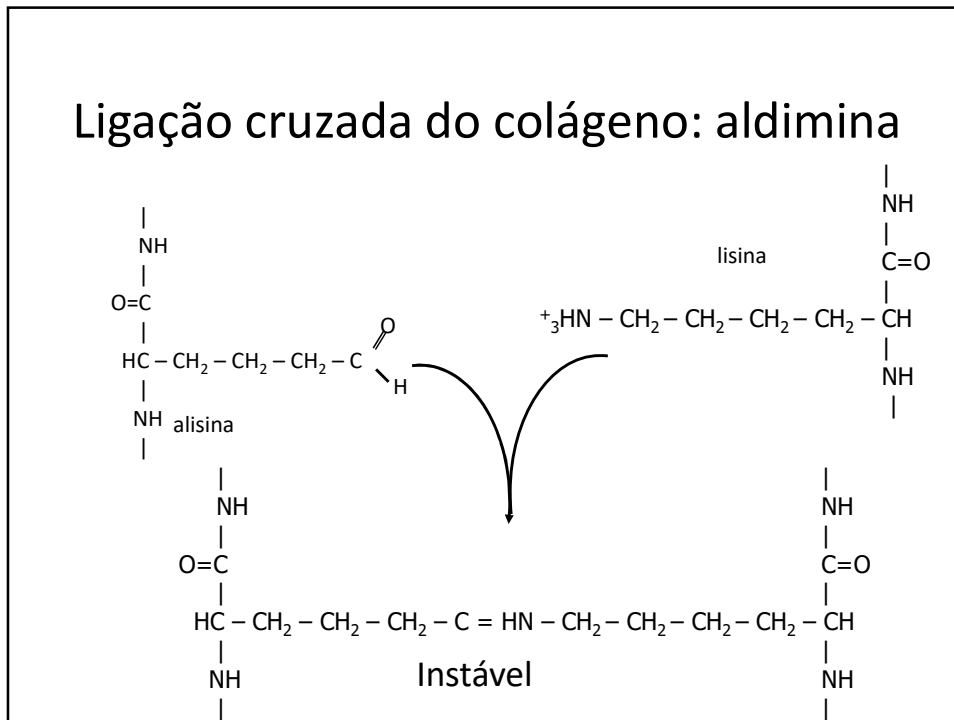
117

Ligação cruzada do colágeno: aldol



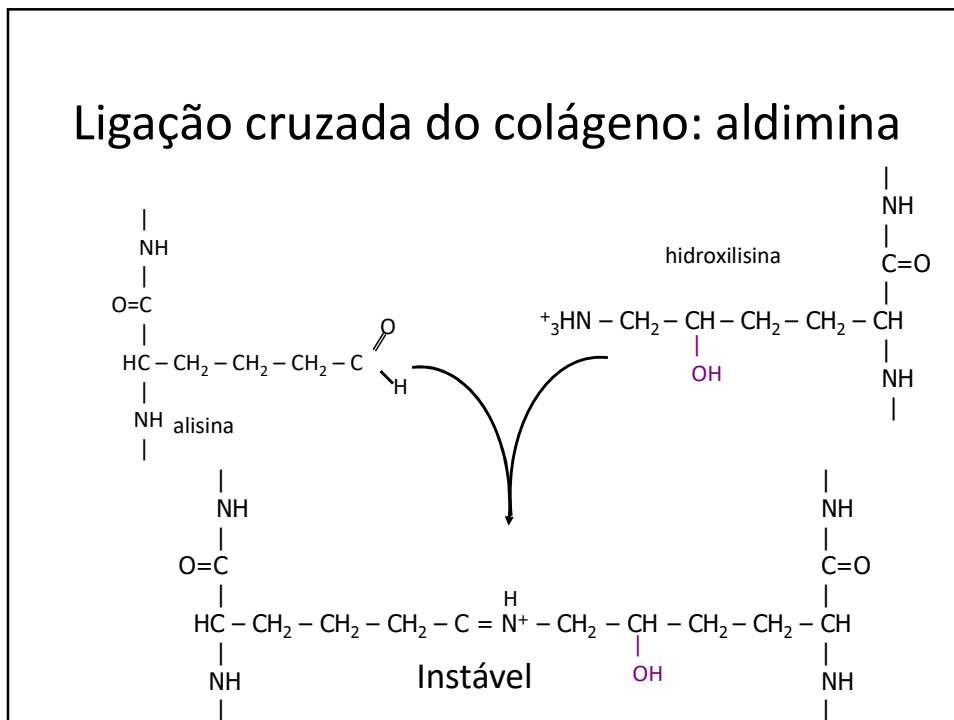
118

Ligação cruzada do colágeno: aldimina



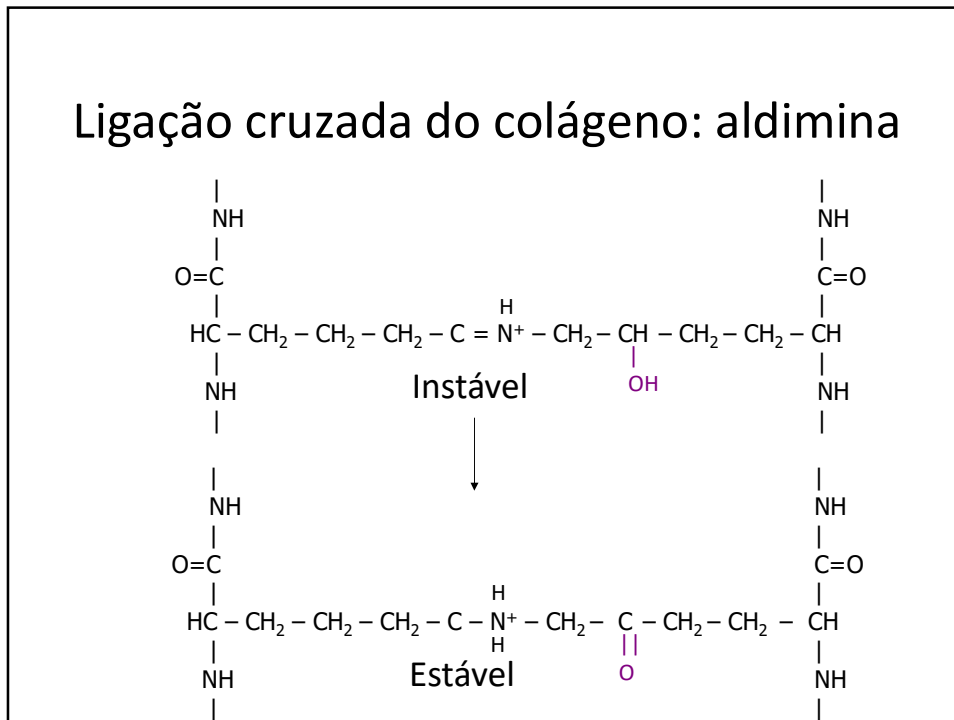
119

Ligação cruzada do colágeno: aldimina



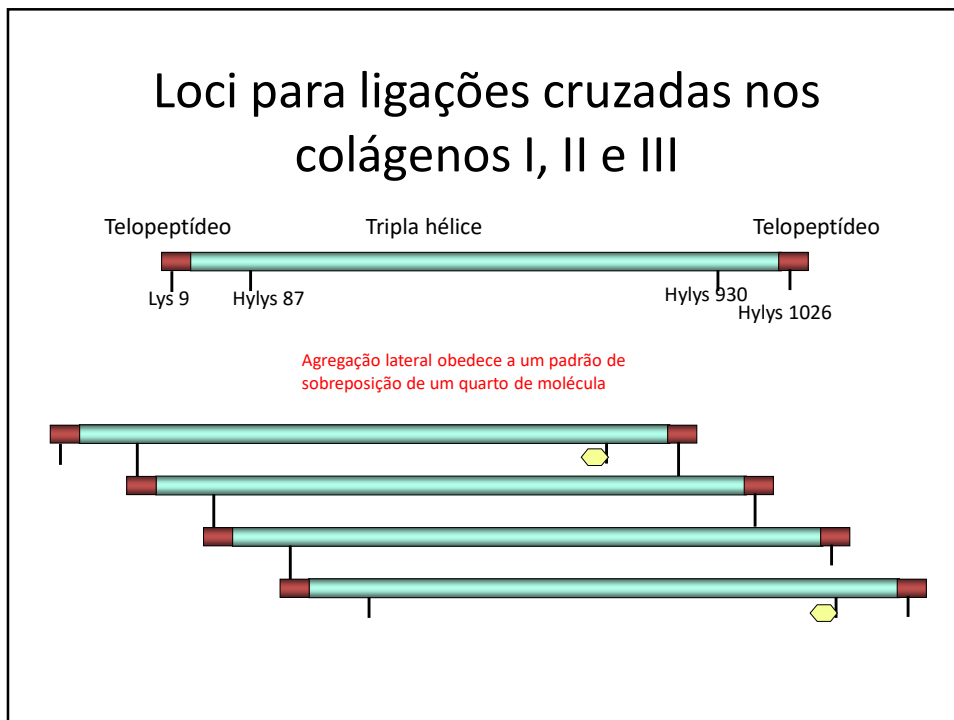
120

Ligação cruzada do colágeno: aldimina

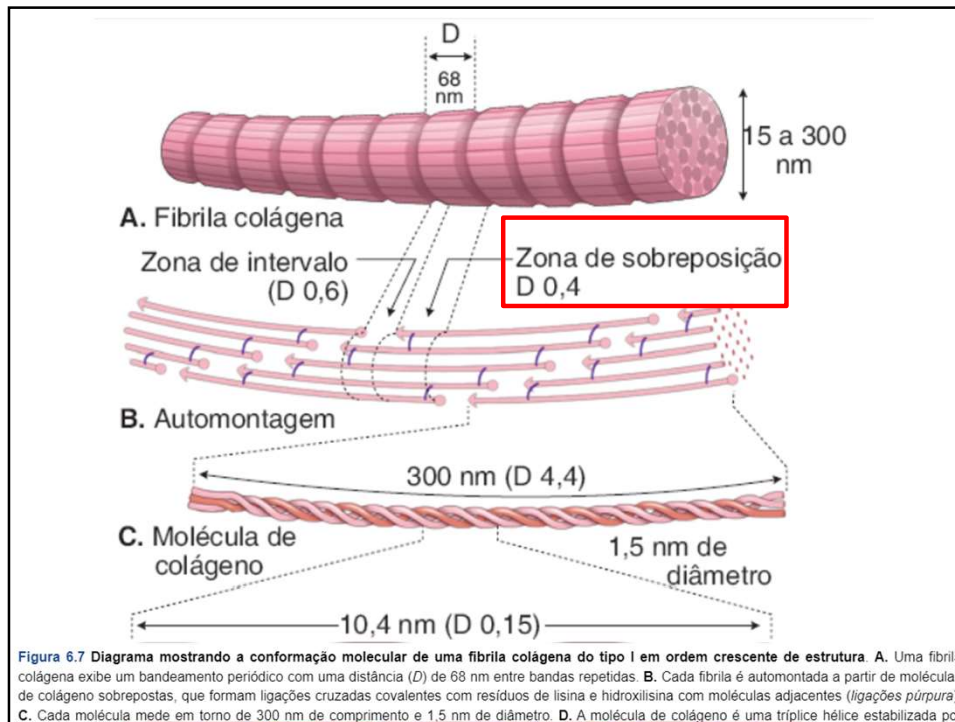


121

Loci para ligações cruzadas nos colágenos I, II e III



122

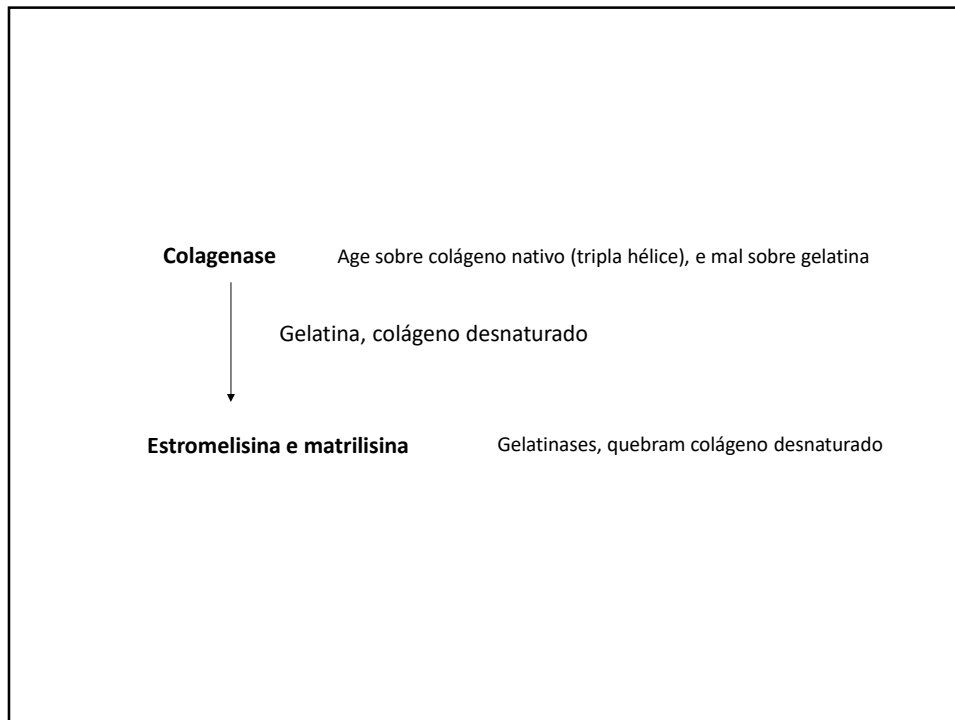


123

Enzimas que degradam colágeno na matriz - metaloproteases

Tipo	Colagenase	Estromelisinase	Matrilisina
I	+	-	-
II	+	-	-
III	+	-	-
IV	-	+	+
V	-	+	+
VI	-	-	-
VII	-	+	+
VIII	-	+	-
IX	-	-	-
X	+	-	+

124



125

Colágeno

- Erros na biossíntese
 - Nos genes de colágeno
 - Nas enzimas de processamento
 - Cofatores

126

Doenças que comprometem o colágeno:

- **Erro em um dos genes que codificam cadeias alfa do colágeno:**
- Osteogênese Imperfecta (colágeno tipo I) - ossos frágeis
- Ehlers-Danlos (I e III) - pele e vasos frágeis, articulações hipermóveis
- Condrodisplasias (II) - cartilagens anormais
- Epidermólise bulhosa (VII) - pele frágil
- **2. Erros em genes que codificam enzimas da biossíntese:**
- Outros tipos de Ehlers-Danlos
- Pro-colágeno N-peptidase (mutação)
- Lisil-oxidase (↓ligações cruzadas)

127

Doenças que comprometem o colágeno:

- **3. Ausência de cofatores para enzimas de biossíntese:**
- Síndrome de Menkes ou deficiência de cobre
- Escorbuto
- **4. Acúmulo de metabólito (homocisteína):**
- Homocistinúria

128

Table: Major pathologic mutations, modes of inheritance, and phenotypes for OI types I-IV

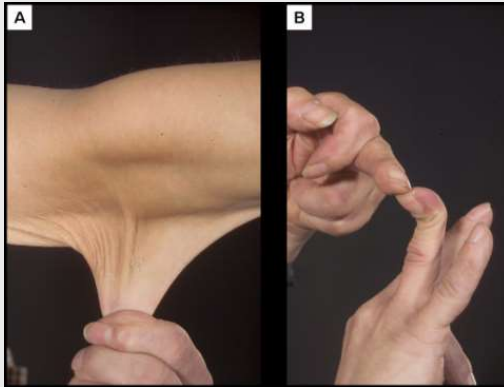
	Type I	Type II	Type III	Type IV
Mutated gene	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i> (collagen type 1 alpha 1 and 2 chains)	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i> , and <i>CRTAP</i> (cartilage-associated protein)	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>
Inheritance modality	Autosomal dominant	Autosomal dominant AND autosomal recessive	Autosomal dominant	Autosomal dominant
Defect	Frameshift mutations in collagen type 1 alpha 1 and 2 chains leading to decreased amounts of normal collagen	Disrupted formation of the collagen triple helix structure, leading to little or no normal collagen	Mutations causing structural protein defects leading to severe pathology	Mutations causing structural protein defects leading to minimal or mild pathology

129



130

Ehlers-Danlos syndrome



The 13 clinical subtypes of EDS:

- Classical EDS (cEDS)
- Vascular EDS (vEDS)
- Kyphoscoliotic EDS (kEDS)
- Arthrochalasia EDS (aEDS)
- Dermatosparaxis EDS (dEDS)
- Brittle cornea syndrome (BCS)
- Classical-like EDS (clEDS)
- Spondylodysplastic EDS (spEDS)
- Musculocontractural EDS (mcEDS)
- Myopathic EDS (mEDS)
- Periodontal EDS (pEDS)
- Cardiac-valvular EDS (cvEDS)
- Hypermobile EDS (hEDS).

131

Ehlers-Danlos syndrome

Classical type (cEDS):

- Autosomal dominant inheritance
- *COL5A1* and *COL5A2* genes mutated
- Type I collagen fibrils affected

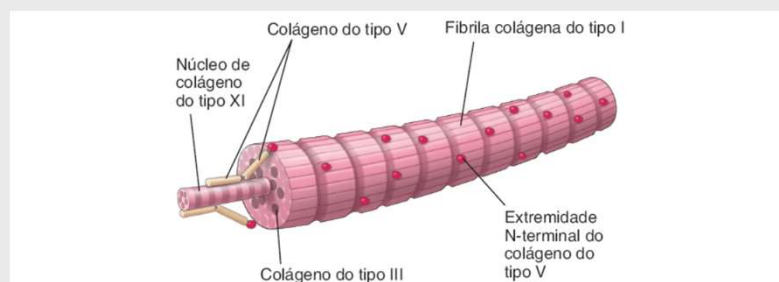


Figura 6.10 Fibrila colágena do tipo I. A fibrila colágena do tipo I contém pequenas quantidades de outros tipos de colágeno, como os tipos II, III, V e XI. Observe que o núcleo da fibrila contém também colágeno dos tipos V e XI, que auxiliam a inicialização de sua montagem.

132

Table 2: Etiology of EDS

Villefranche classification	Berlin classification	Protein abnormality	Gene abnormality
Classical	EDS type I/II	Type V collagen	COL5A1, COL5A2
Hypermobility	EDS type III	Unknown	Unknown
Vascular	EDS type IV	Type III collagen	COL3A1
Kyphoscoliosis	EDS type VI	Lysyl hydroxylase deficiency	PLOD1
Arthrochalasia	EDS type VIIA/B	Type I collagen	COL1A1, COL2A2
Dermatosparaxis	EDS type VIIC	N-proteinase	ADAMST2

EDS: Ehlers-Danlos syndrome

133

Outras doenças que afetam a biossíntese do colágeno- cofatores

- Síndrome de Menkes
 - Deficiência de cobre
 - Mutação no gene (*ATP7A*) da proteína que absorve cobre no intestino
 - Atividade da lisil oxidase é diminuída (alterações ósseas, ruptura arterial)



FIGURE 1 A: sparse, coarse and white hair; B: clinical appearance at age 4 months: divergent strabismus, saggy cheeks; C: hypotonic posture.

134

Outras doenças que afetam a biossíntese do colágeno- cofatores

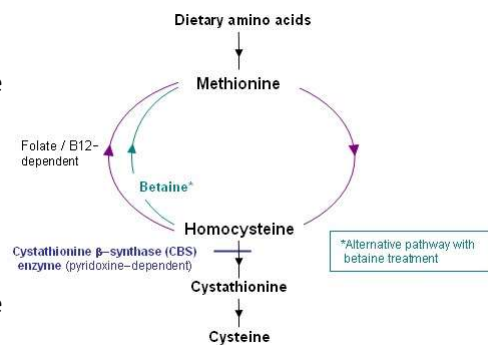
- Escorbuto
 - Deficiência de ácido ascórbico
 - Atividades das prolil e lisil hidroxilases são diminuídas (colágeno mais suscetível a desnaturação, falta de hidroxiprolina; menos glicosilado, com menos ligações cruzadas, falta de hidroxilisina).



135

Outras doenças que afetam a biossíntese do colágeno

- Homocistinúria
 - Acúmulo do metabólito **homocisteína**, que reage com o derivado aldeídico e impede que se formem as ligações cruzadas.
 - Deficiência da **cistationina sintetase**.
 - A cistationina sintetase usa piridoxal fosfato como cofator.
 - Em alguns casos, o erro é menor afinidade pelo piridoxal fosfato e pode ser corrigido pela administração de piridoxina.




Sintomas da doença: deslocamento do cristalino do olho, osteoporose, ossos longos mais finos e compridos, retardo mental, trombose afetando artérias, veias.

136

Facilitadores

Equipe Inova Docente

f @inovadocente
i @inovadocente



Adriana
Taveira

Débora
Kimura

Gabriela
Pintar de Oliveira

Roberta
Stilhano Yamaguchi

Giovani
Bravin Peres