

# Interações em processos fisiológicos: a importância da dinâmica entre matriz extracelular e proteoglicanos

Interactions in physiological processes: the importance of the dynamics between extracellular matrix and proteoglycans

Renan Salvioni de Souza<sup>1</sup>, Maria Aparecida da Silva Pinhal<sup>1</sup>

## Resumo

A matriz extracelular foi considerada por muito tempo uma estrutura inerte constituída por várias proteínas e polissacarídeos sintetizados e secretados pelas células para o preenchimento do espaço extracelular. Atualmente sabe-se que, além de auxiliar na ligação das células para a formação dos tecidos, a matriz extracelular tem papel importante no controle do crescimento e na diferenciação celular e, nessa interação, moléculas como proteoglicanos, glicosaminoglicanos, proteases e glicosidases desencadeiam eventos de sinalização celular. Os proteoglicanos presentes na matriz extracelular realizam importantes funções, dentre elas, regulação da atividade de moléculas sinalizadoras, controle do tráfego de células e moléculas, atuação como co-receptores e interação com proteínas fibrosas da matriz. Esta revisão tem enfoque nas características estruturais da matriz extracelular, de proteoglicanos e do papel fundamental das interações celulares.

**Palavras-chave:** Matriz extracelular; proteoglicanos; junções intercelulares.

## Abstract

The extracellular matrix was considered for a long time as an inert structure consisting of various proteins and polysaccharides synthesized and secreted by cells to fill the extracellular space. Currently it is known that, in addition to helping cells connection for the tissue formation, the extracellular matrix has an important role in the growth control and in the cellular differentiation, and in this interaction, some molecules like the proteoglycans, glycosaminoglycans, proteases, and glycosidases may trigger cellular signaling events. Proteoglycans present in the extracellular matrix perform important functions, such as: control of signaling molecules, the transit control of cells and molecules, co-receptors action and interaction with matrix fibrous proteins. This review is focused on the structural characteristics of extracellular matrix, of proteoglycans and of the fundamental role of cellular interactions.

**Keywords:** Extracellular matrix; proteoglycans; intercellular junctions.

**Recebido:** 27/4/2010

**Revisado:** 22/10/2010

**Aprovado:** 17/1/2011

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Disciplina de Bioquímica da FMABC, Santo André (SP), Brasil

Endereço para correspondência: Renan Salvioni de Souza – Faculdade de Medicina do ABC – Laboratório de Biologia Molecular – Avenida Lauro Gomes, 2.000 – Vila Sacadura Cabral – CEP: 09060-870 – Santo André (SP) – E-mail: renan\_salvioni@yahoo.com.br

## Introdução

As interações entre as células e a matriz extracelular são cruciais para determinar os padrões de comportamento celular, tais como crescimento, morte, diferenciação e motilidade, os quais, por sua vez, apresentam importância em diversos mecanismos, como morfogênese, inflamação, resposta imune, invasão parasitária, transformação celular e metástase.

A matriz extracelular não é apenas uma estrutura passiva. Nos últimos anos, verificou-se que a matriz é uma zona de ação dinâmica que funciona para instruir o fenótipo celular. Proteínas da matriz extracelular interagem diretamente com os receptores da superfície celular para iniciar vias de transdução de sinal e modular diferentes processos<sup>1</sup>. Nessa interação, moléculas como proteoglicanos apresentam papel fundamental nos mais variados processos.

## Matriz extracelular

### Conceito

No desenvolvimento dos organismos pluricelulares, as células vão progressivamente constituindo tecidos, conjuntos de células mais especializadas. Nos animais vertebrados existem quatro tipos essenciais de tecido: epitelial, nervoso, muscular e conjuntivo.

Nos epitélios, músculos e nervos, as células se apresentam bem próximas umas das outras, com pouca substância intercelular. Já nos tecidos conjuntivos, que incluem cartilagens, ossos e sangue, as células se encontram bastante espaçadas entre si. O espaço entre as células é preenchido por substâncias secretadas por elas que determinam a matriz extracelular.

Do ponto de vista estrutural, os componentes do tecido conjuntivo podem ser divididos em três classes: células, fibras e substância fundamental. Diferente de outros tecidos que são formados apenas por células (epitelial, muscular e nervoso), o principal constituinte do tecido conjuntivo é a matriz.

A substância fundamental amorfa, anteriormente assim denominada, constitui um complexo viscoso e altamente hidrofílico de macromoléculas aniônicas formadas por polissacarídeos lineares denominados glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas multiadesivas. Algumas das proteínas fibrosas da matriz extracelular – como laminina e fibronectina – são capazes de se ligar a proteínas receptoras da superfície celular (integrinas), bem como a outros componentes como os proteoglicanos, fornecendo, desse modo, força tênsil e organização à matriz extracelular<sup>2</sup>.

A matriz extracelular não serve apenas como uma rede para estabilização da estrutura física dos tecidos, mas também possui função importante nas interações célula-célula e célula-matriz, participando deste modo da integridade dos tecidos. Estruturalmente, está dividida em membrana basal, matriz conectiva e matriz sanguínea. Caracteriza-se por ser uma estrutura complexa formada por proteínas secretadas e

glicoconjugados, os quais, interagindo tridimensionalmente, originam uma rede molecular capaz de regular as funções celulares, como a diferenciação e a expressão de genes específicos para cada tecido. Participa de vários eventos celulares como adesão, migração, proliferação, diferenciação celular e apoptose e angiogênese pela interação entre as moléculas da matriz extracelular e receptores da superfície celular, fatores de crescimento e citocinas específicas<sup>3,4</sup>. Nessa interação, moléculas como proteoglicanos, glicosaminoglicanos, proteases e glicosidases, como heparanase, desencadeiam eventos de sinalização celular<sup>1</sup>.

## Constituição

A matriz extracelular é uma rede complexa composta por quatro grandes classes de macromoléculas: colágenos, proteoglicanos, glicosaminoglicanos e glicoproteínas adesivas, que proporcionam um arcabouço físico para a sustentação da estrutura tecidual, determinando a hidratação e, conseqüentemente, o volume do tecido, criando espaços para o transporte de moléculas, a organização dinâmica e a resistência às forças de compressão<sup>5</sup>.

As células depositam no meio extracelular componentes como colágeno, fibronectina, laminina, trombospondina, hemonectina, proteoglicanos e ácido hialurônico, produzidos principalmente pelos fibroblastos e distribuídos em uma rede organizada em íntima associação com a superfície da célula que a produziu<sup>6-8</sup>.

A matriz extracelular apresenta em sua estrutura:

- componentes fibrilares (colágenos fibrilares, laminina, fibronectina, elastina);
- componentes não-fibrilares (proteoglicanos e glicoproteínas não-colagênicas);
- microfibrilas (colágenos não-fibrilares e microfibrilas associadas à elastina);
- enzimas de reciclagem de matriz (metaloproteinases, catepsinas, heparanase).

## Proteoglicanos

### Conceito

Os proteoglicanos são moléculas formadas por um eixo proteico, ao qual se ligam covalentemente cadeias laterais de glicosaminoglicanos (GAGs) e encontram-se presentes em grânulos citoplasmáticos, na membrana celular ou na matriz extracelular.

Apresentam grande variação estrutural devido a uma série de fatores, tais como: a expressão diferencial de genes que codificam o esqueleto proteico de cada proteoglicano, as variações no tamanho, no número e nos tipos de cadeias de GAGs<sup>9,10</sup>. A Tabela 1 representa um resumo de alguns dos principais proteoglicanos atualmente descritos na literatura<sup>11-24</sup>.

Os proteoglicanos são conhecidos por apresentarem grande afinidade com uma variedade de ligantes, incluindo fatores de crescimento, moléculas de adesão, componentes da matriz, enzimas e inibidores de enzima<sup>25</sup>. A especificidade de ligação de tais macromoléculas depende da interação com o esqueleto proteico, porém, na grande maioria, as interações são dependentes das cadeias laterais de glicosaminoglicanos.

## Síntese e características estruturais

Na célula, o esqueleto proteico dos proteoglicanos é sintetizado nos ribossomos e transferido para o retículo endoplasmático rugoso. A ligação com cadeias de glicosaminoglicanos é efetuada no apare-

lho de Golgi em etapas que envolvem a atividade de várias enzimas. Após a síntese, o proteoglicano é transportado por vesículas secretoras e endereçado para grânulos intracelulares, superfície celular ou matriz extracelular<sup>26</sup>.

Os glicosaminoglicanos são polissacarídeos lineares, não-ramificados, constituídos de unidades dissacarídicas que se repetem, nas quais um dos resíduos de açúcar é um ácido urônico (idurônico ou glucurônico) e o outro é uma N-acetil-glucosamina ou N-acetil-galactosamina. A classificação dos GAGs é feita de acordo com a composição monomérica, com o tipo de ligações glicosídicas intra e interdissacarídicas, além do grau e da posição da sulfatação. Os GAGs conhecidos são: condroitim sulfato, dermatam sulfato, heparam sulfato e queratam sulfato, além da heparina e do ácido hialurônico<sup>27</sup>.

**Tabela 1** - Características estruturais e localização de alguns tipos de proteoglicanos

Proteoglicano	Nº de cadeias	Tipo GAG	Esqueleto proteico kDa	Localização
<b>Família Hialectans</b>				
Agrecam <sup>11</sup>	20-30	CS, DS	220	Cartilagem, cérebro e vasos sanguíneos
Brevican <sup>11</sup>	1 a 3	CS	100	Cérebro
Neurocam <sup>11</sup>	3 a 7	CS	136	Cérebro e cartilagem
Versicam <sup>11</sup>	10-30	CS, DS	26/ 5-360	Tecidos embrionários
<b>Família Leucine Rich</b>				
Biglicam <sup>12</sup>	2	CS, DS	40	Tecido conjuntivo
Decorim <sup>13</sup>	1	CS, DS	40	Conjuntivo, ossos, dentes
Epificam <sup>13</sup>	2 a 3	CS, DS	35	Cartilagem epifisária
Fibromodulina <sup>12</sup>	2 a 3	QS	42	Tecido conjuntivo
Lumicam <sup>12</sup>	3 a 4	QS	38	Córnea, intestino, fígado, músculo, cartilagem
Mimecam e Osteoglicina <sup>12</sup>	2 a 3	QS	35	Córnea e tecidos conjuntivos
Osteoadarina <sup>12</sup>	2 a 3	QS	42	Ossos
PRELP <sup>12</sup>	2 a 3	QS	44	Tecido conjuntivo
<b>Proteoglicanos de membrana basal</b>				
Agrim <sup>11</sup>	3	HS	250	Junções neuromusculares, membrana basal renal e de pulmão
Bamacam <sup>11</sup>	3	CS	138	Membrana basal
Leprecam <sup>14</sup>	nd	CS	220	Membrana basal
Perlecam <sup>11</sup>	3	HS, CS	400-467	Membrana basal, cartilagem
<b>Proteoglicanos de superfície celular</b>				
Sindecans <sup>15</sup>	2 a 3	HS, CS	22-88	Epitélio, fibroblasto, endotélio, sistema nervoso, células musculares lisas
Glipicans <sup>15</sup>	2 a 3	3 a 4	HS	Epitélio, fibroblasto, sistema nervoso central
<b>Proteoglicanos facultativos</b>				
Integrina $\alpha 5\beta 1$ <sup>16</sup>	nd	CS, HS	nd	Melanoma humano (Mel-85), CHO
Apicam <sup>17</sup>	nd	CS	120	Cérebro
Receptor de transferrina <sup>18</sup>	4 a 6	HS	2 a 90	Fibroblasto
Betaglicano <sup>19</sup>	0 a 4	CS, HS	110	Fibroblasto
CD-44 <sup>20</sup>	0 a 4	HS	32 a 38/49	Linfócitos e epitélio
Neuglicam-C <sup>21</sup>	56	CS	3 a 5	Sistema nervoso central
Colágeno $\alpha 2$ (IX) <sup>22</sup>	1	CS, DS	68	Cartilagem, humor vítreo
NG2 <sup>23</sup>	2 a 3	CS	300	Células neurais e mesenquimais
Trombomodulina <sup>22</sup>	0 a 1	CS	58 a 60	Endotélio
<b>Outros proteoglicanos</b>				
Fosfocam <sup>24</sup>	nd	CS	173	Cérebro
Testicam <sup>20</sup>	1 a 2	HS, CS	44	Testículos e cérebro

CS: condroitim sulfato; DS: dermatam sulfato; QS: queratam sulfato; HS: heparam sulfato; nd: não determinado.

O ácido hialurônico é o único GAG isento de sulfatação e que não se encontra na forma de proteoglicano.

A ligação do GAG ao núcleo proteico envolve um tetrassacarídeo xilose-galactose-galactose-ácido glucurônico (GAG-GluGalGalXyl-O-CH<sub>2</sub>-proteína). Estes resíduos sacarídicos são acoplados ao núcleo proteico por meio de uma ligação O-glicosídica de um resíduo de serina. Algumas formas estão ligadas ao núcleo proteico por meio de uma ligação N-asparagínil<sup>28-30</sup> (Figura 1).

## Interações e processos fisiológicos

Praticamente todas as células de mamíferos produzem proteoglicanos, secretando-os para a matriz extracelular, inserindo-os na membrana plasmática ou armazenando-os em grânulos secretores. As funções individuais *in vivo* dos proteoglicanos ainda não foram completamente compreendidas. Sabe-se, no entanto, que a especificidade do papel biológico desempenhado por cada tipo de proteoglicano pode ser atribuída à sua proteína central ou às cadeias de glicosaminoglicanos.

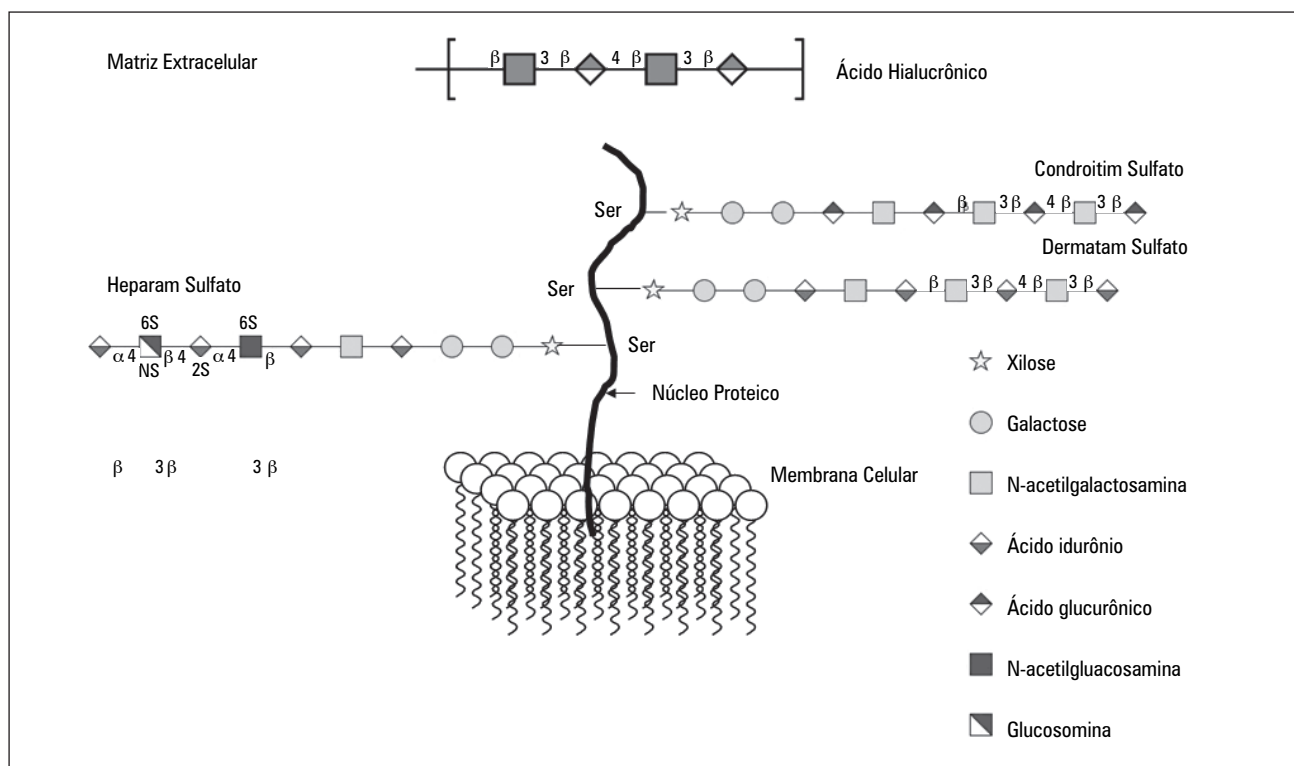
A sulfatação em diferentes posições, juntamente com os grupos carboxílicos dos resíduos de ácidos urônicos nas moléculas de glicosaminoglicanos sulfatados, confere ao queratam sulfato, heparam sulfato, condroitim-4-sulfato, condroitim-6-sulfato e ao dermatam sulfato alto teor de cargas negativas, aumentando a capacidade de tais compostos em formar complexos com vários componentes da matriz

extracelular por seu caráter aniônico, facilitando a interação com muitas moléculas da matriz extracelular e da superfície celular.

A ligação dos glicosaminoglicanos a várias moléculas da matriz extracelular, às moléculas de adesão celular e aos fatores de crescimento são, portanto, dependentes da posição da sulfatação, visto que a força da ligação e especificidade de interação com moléculas é determinada principalmente pelo grau de sulfatação e tipo de dissacarídeos constituintes do glicosaminoglicano. Esta ligação também é afetada pelo tamanho dos glicosaminoglicanos e/ou o número da cadeias destes<sup>31</sup>.

Na matriz extracelular, os proteoglicanos interagem com as proteínas fibrosas. A interação com o colágeno, por exemplo, possibilita a organização das fibras de colágeno na matriz extracelular. Os GAGs também estão envolvidos na ligação de cátions (como sódio, potássio e cálcio) e na retenção de água nos tecidos, possuindo papel fundamental na hidratação da matriz extracelular e na regulação de movimentos moleculares por meio desta. Alguns proteoglicanos, presentes na membrana celular, podem estabelecer ligações com fatores de crescimento e hormônios, apresentando papel fundamental no controle do crescimento celular e servindo como sinal para as células sofrerem divisão, podendo controlar, deste modo, processos importantes como o desenvolvimento de tumores e a embriogênese<sup>26,32</sup>.

É essencial que seja enfatizado que a importância dos proteoglicanos ultrapassa muito seu papel estrutural. Entre as diversas funções que estes podem desempenhar, são apresentadas a seguir algumas das



**Figura 1** - Estrutura de um proteoglicano de membrana. O esquema representa um proteoglicano ancorado à membrana citoplasmática pela região hidrofóbica do esqueleto proteico deste. As cadeias de heparam sulfato, dermatam sulfato e condroitim sulfato são ligadas a proteína por resíduos de serina. A região de ligação tetrassacarídica também se encontra representada pelos resíduos de xilose-galactose-galactose e ácido glucurônico. O ácido hialurônico não se encontra ligado a um esqueleto proteico (Imagem adaptada de Gandhi NS, Mancera R<sup>30</sup>).

funções biológicas mediadas por proteoglicanos em processos fisiológicos normais ou em doenças. Portanto, o estudo de tais macromoléculas elucidou vários mecanismos moleculares essenciais.

#### **Regulação da atividade de moléculas sinalizadoras**

Proteoglicanos podem se ligar a várias moléculas e controlar a atividade de proteínas secretadas. A atividade de enzimas proteolíticas (metaloproteases) ou catepsinas pode ser regulada pela interação com proteoglicanos. A regulação de mecanismos de transdução de sinal também pode ser mediada por proteoglicanos quando tais compostos interagem com fatores de crescimento, como família do TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor*  $\beta$ ), controlando os processos que sinalizam para a proliferação celular<sup>33</sup>.

#### **Controle do tráfego de células e moléculas**

Os proteoglicanos são macromoléculas que podem formar complexos com outras moléculas na matriz extracelular como descrito anteriormente, gerando uma rede com tamanhos de poros e cargas características capazes de filtrar moléculas e células, funcionando como uma barreira. Essa é a função dos proteoglicanos de heparan sulfato, como o perlecan, na membrana basal<sup>29</sup>.

#### **Correceptores**

Nem todos os proteoglicanos são sintetizados e liberados para o meio extracelular, alguns são componentes integrais da membrana plasmática como a família dos sindecans e glicopiranos (Tabela 1). Nas superfícies celulares, os sindecans podem servir como receptores propriamente ditos ou como correceptores, ligando-se a moléculas. A apresentação do fator básico de crescimento de fibroblastos (FGF-2) ao seu respectivo receptor pela interação com cadeias específicas do heparan sulfato do proteoglicano é o exemplo mais característico de correceptor<sup>34</sup>. A ligação dos fatores de crescimento às cadeias de glicosaminoglicanos dos proteoglicanos pode servir para a apresentação de tais fatores ou como forma de proteção contra a degradação destes pela ação de proteases da matriz extracelular, tornando tais compostos mais concentrados, aumentando assim a atividade desencadeada pela ligação de tais fatores aos seus respectivos receptores.

#### **Interação com proteínas fibrosas da matriz**

Os GAGs e proteoglicanos podem interagir com proteínas da matriz, como o colágeno, formando estruturas altamente complexas, como a membrana basal<sup>35</sup>.

#### **Formação de complexos macromoleculares com ácido hialurônico na matriz extracelular**

A família de proteoglicanos de condroitim sulfato e dermatan sulfato de alto peso molecular, denominada versican, compreende proteoglicanos de matriz extracelular, os quais, em geral, encontram-se ligados ao ácido hialurônico, formando complexos macromolecu-

lares importantes em tecidos sujeitos a pressões, como cartilagens. O versican possui em seu esqueleto proteico domínios *EGF-like*, que fazem a interação do fator de crescimento epidermal-*like* (*EGF-like*) e, desse modo, controlam mecanismos de proliferação celular em fibroblastos<sup>35</sup>.

#### **Proliferação celular**

Os proteoglicanos ricos em leucina de baixo peso molecular, agrecan, biglican e decorin, formam um grande grupo de proteoglicanos associados à matriz extracelular<sup>36</sup>. O biglican possui a capacidade de interagir com vários tipos de colágeno, bem como com TGF<sup>37</sup>. O decorin apresenta interação com uma variedade de outras moléculas da matriz extracelular, tais como a fibronectina e a trombospondina. Demonstrou-se que pode se ligar ao receptor EGF, o qual, após fosforilação, provoca um aumento da regulação do p21WAF-1/CIP-1 e uma interrupção do crescimento das células tumorais, sugerindo um papel adicional para o decorin no controle do crescimento<sup>36</sup>. Trabalhos recentes de nosso grupo demonstraram que após infarto agudo do miocárdio, ocorrem alterações significativas no perfil de glicosaminoglicanos da matriz extracelular cardíaca que estão correlacionados com a resposta ao remodelamento tecidual, processo de angiogênese e proliferação celular<sup>38</sup>.

#### **Seletividade da membrana basal**

O perlecan e agrin são grandes proteoglicanos modulares que estão integrados a componentes da membrana basal, contribuindo para a integridade estrutural deste tipo especializado de matriz extracelular. Com a carga negativa de suas cadeias de heparan sulfato, estes contribuem para a seletividade da membrana basal glomerular<sup>37</sup>.

#### **Adesão e migração celular**

O proteoglicano sindecan, em virtude de sua interação com moléculas da matriz extracelular, pode afetar a adesão e migração celular. Este proteoglicano possui cadeias de heparan sulfato e condroitim sulfato e por meio de suas cadeias de glicosaminoglicanos pode se ligar à fibronectina e ao colágeno. A adesão da célula à matriz extracelular por tais proteoglicanos parece ser um mecanismo auxiliar que complementa a aderência mais específica mediada por integrinas. O receptor do tipo integrina se liga ao local de ligação celular Arg-Gly-Asp ou a um sítio equivalente na proteína de adesão, enquanto os proteoglicanos se ligam ao sítio de ligação dos glicosaminoglicanos. A importância da interação mediada por proteoglicanos está no fato desta promover a organização dos filamentos de actina do citoesqueleto na célula correspondente<sup>32</sup>.

#### **Resposta imune**

O proteoglicano-100 (PG-100) foi nomeado de acordo com o peso molecular de seu núcleo proteico. O PG-100 é sintetizado por diferentes células como os monócitos/macrófagos, as células endoteliais e os osteoblastos. Dentre suas funções, apresenta o papel de fator

estimulante de colônia de macrófagos – CSF-1. Regiões específicas do esqueleto proteico do PG-100 podem inibir o efeito estimulatório de crescimento FGF-2 (fator de crescimento de fibroblastos). Assim, PG-100 não é apenas um componente da matriz extracelular, mas também age como regulador da ação de citocinas e, na sua forma madura, uma citocina por si só<sup>39,40</sup>.

Conclui-se que as interações entre as células, a matriz extracelular e os componentes da membrana basal determinam os vários processos fisiológicos como diferenciação, proliferação, adesão, migração celular, angiogênese, entre outros<sup>8,9,34</sup>.

Os proteoglicanos estão intimamente relacionados com os processos de regulação controlados pela matriz extracelular, apresentando versatilidade e capacidade de múltiplas interações com várias moléculas. A alteração da estrutura de composição dissacarídica ou do grau ou posição de sulfatação dos glicosaminoglicanos constituintes dos proteoglicanos influencia significativamente nas interações de tais compostos com as várias moléculas, acarretando mudanças nas sinalizações dos processos fisiológicos e, conseqüentemente, desequilíbrios que podem desencadear doenças como tumores, metástases, inflamação e angiogênese<sup>41</sup>.

## Referências

1. Guest I, Uetrecht J. Drugs that induce neutropenia/agranulocytosis may target specific components of the stromal cell extracellular matrix. *Med Hypotheses*. 1999;53(2):145-51.
2. Hay ED. Biogenesis and organization of extracellular matrix. *FASEB J*. 1999;13 Suppl 2:S281-3.
3. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 92-241.
4. Kram V, Zcharia E, Yacoby-Zeevi O, Metzger S, Chajek-Shaul T, Gabet Y, et al. Heparanase is expressed in osteoblastic cells and stimulates bone formation and bone mass. *J Cell Physiol*. 2006;207(3):784-92.
5. Gambarini AG, Miyamoto CA, Lima GA, Nader HB, Dietrich CP. Mitogenic activity of acidic fibroblast growth factor is enhanced by highly sulfated oligosaccharides derived from heparin and heparan sulfate. *Mol Cell Biochem*. 1993;124(2):121-9.
6. Porcionatto MA, Nader HB, Dietrich CP. Heparan sulfate and cell division. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(5):539-44.
7. Tajika K, Ikebuchi K, Dan K, Asano S. A role of GAGs in ECM on morphogenesis of megakaryocytes. *Br J Haematol*. 1996;94(1):34-9.
8. Tenório D, Santos M, Zorn T. Distribution of biglycan and decorin in rat dental tissue *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(8):1061-5.
9. Theocharis AD, Skandalis SS, Tzanakakis GN, Karamanos NK. Proteoglycans in health and disease: novel roles for proteoglycans in malignancy and their pharmacological targeting. *FEBS J*. 2010;277(19):3904-23.
10. Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al. *Essentials of Glycobiology*. 2 ed. New York: Cold Spring Harbor; 2009.
11. Iozzo RV. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:609-52.
12. Iozzo RV. The biology of the small leucine-rich proteoglycans. *Functional network of interactive proteins*. *J Biol Chem*. 1999;274(27):18843-6.
13. Stichel CC, Kappler J, Junghans U, Koops A, Kresse H, Müller HW. Differential expression of the small chondroitin/dermatan sulfate proteoglycans decorin and biglycan after injury of the adult rat brain. *Brain Res*. 1995;704(2):263-74.
14. Wassenhove-McCarthy DJ, McCarthy KJ. Molecular characterization of a novel basement membrane-associated proteoglycan, leprecan. *J Biol Chem*. 1999;274(35):25004-17.
15. Bernfield M, Götte M, Park PW, Reizes O, Fitzgerald ML, Lincecum J, et al. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem*. 1999;68:729-77.
16. Franco CR, Trindade ES, Rocha HA, da Silveira RB, Paludo KS, Chammas R, et al. Glycosaminoglycan chains from alpha5beta1 integrin are involved in fibronectin-dependent cell migration. *Biochem Cell Biol*. 2009;87(4):677-86.
17. Shioi J, Pangalos MN, Ripellino JA, Vassilacopoulou D, Mytilineou C, Margolis RU, et al. The Alzheimer amyloid precursor proteoglycan (appican) is present in brain and is produced by astrocytes but not by neurons in primary neural cultures. *J Biol Chem*. 1995;270(20):11839-44.
18. Fransson LA, Carlstedt I, Cöster L, Malmström A. Binding of transferrin to the core protein of fibroblast proteoheparan sulfate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(18):5657-61.
19. Wang XF, Lin HY, Ng-Eaton E, Downward J, Lodish HF, Weinberg RA. Expression cloning and characterization of the TGF-beta type III receptor. *Cell*. 1991;67(4):797-805.
20. Iozzo RV, Murdoch AD. Proteoglycans of the extracellular environment: clues from the gene and protein side offer novel perspectives in molecular diversity and function. *FASEB J*. 1996;10(5):598-614.
21. Oohira A, Matsui F, Watanabe E, Kushima Y, Maeda N. Developmentally regulated expression of a brain specific species of chondroitin sulfate proteoglycan, neurocan, identified with a monoclonal antibody IG2 in the rat cerebrum. *Neuroscience*. 1994;60(1):145-57.
22. Esko JD, Lindahl U. Molecular diversity of heparan sulfate. *J Clin Invest*. 2001;108(2):169-73.
23. Stallcup WB. The NG2 proteoglycan: past insights and future prospects. *J Neurocytol*. 2002;31(6-7):423-35.
24. Garwood J, Heck N, Reichardt F, Faissner A. Phosphacan short isoform, a novel non-proteoglycan variant of phosphacan/receptor protein tyrosine phosphatase-beta, interacts with neuronal receptors and promotes neurite outgrowth. *J Biol Chem*. 2003;278(26):24164-73.

25. Wu YJ, La Pierre DP, Wu J, Yee AJ, Yang BB. The interaction of versican with its binding partners. *Cell Res.* 2005;15:483-94.
26. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5 ed. New York: Freeman; 2008. p. 237-40.
27. Taylor KR, Gallo RL. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation. *FASEB J.* 2006;20(1):9-22.
28. Bernfield M, Götte M, Park PW, Reizes O, Fitzgerald ML, Lincecum J, et al. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:729-77.
29. Irving-Rodgers HF, Hummitzsch K, Murdiyarso LS, Bonner WM, Sado Y, Ninomiya Y, et al. Dynamics of extracellular matrix in ovarian follicles and corpora lutea of mice. *Cell Tissue Res.* 2010;339(3):613-24.
30. Gandhi NS, Mancera RL. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. *Chem Biol Drug Des.* 2008;72(6):455-82.
31. Ruoslahti E. Structure and biology of proteoglycans. *Annu Rev Cell Biol.* 1988;4:229-55.
32. Ruoslahti E. Proteoglycans in cell regulation. *J Biol Chem.* 1989;264(23):13369-72.
33. Almeida PC, Nantes IL, Chagas JR, Rizzi CC, Faljoni-Alario A, Carmona E, et al. Cathepsin B activity regulation. Heparin-like glycosaminoglycans protect human cathepsin B from alkaline pH-induced inactivation. *J Biol Chem.* 2001;276(2):944-51.
34. Myhre K, Globe GC. Proteoglycan signaling co-receptors: roles in cell adhesion, migration and invasion. *Cell Signal.* 2009;21(11):1548-58.
35. Michelacci YM, Mourão PA, Laredo J, Dietrich CP. Chondroitin sulfates and proteoglycans from normal and arthritic human cartilage. *Connect Tissue Res.* 1979;7(1):29-36.
36. Moscatello DK, Santra M, Mann DM, McQuillan DJ, Wong AJ, Iozzo RV. Decorin suppresses tumor cell growth by activating the epidermal growth factor receptor. *J Clin Invest.* 1998;101(2):406-12.
37. Honardoust D, Eslami A, Larjava H, Häkkinen L. Localization of small leucine-rich proteoglycans and transforming growth factor-beta in human oral mucosal wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(6):814-23.
38. Mataveli FD, Han SW, Nader HB, Mendes A, Kanishiro R, Pinhal MA, et al. Long-term effects for acute phase myocardial infarct VEGF165 gene transfer cardiac extracellular matrix remodeling. *Growth Factors.* 2009;27(1):22-31.
39. Chang MY, Olin KL, Tsoi C, Wight TN, Chait A. Human monocyte-derived macrophages secrete two forms of proteoglycan-macrophage colony-stimulating factor that differ in their ability to bind low density lipoproteins. *J Biol Chem.* 1998;273(26):15985-92.
40. Settembre C, Arteaga-Solis E, McKee MD, de Pablo R, Al Awqati Q, Ballabio A, et al. Proteoglycan desulfation determines the efficiency of chondrocyte autophagy and the extent of FGF signaling during endochondral ossification. *Genes Dev.* 2008;22(19):2645-50.
41. Heinegård D. Proteoglycans and more: from molecules to biology. *Int J Exp Pathol.* 2009;90(6):575-86.