

MAÍRA ESTANISLAU SOARES DE ALMEIDA

Papel da glicação do colágeno I e da alta concentração de glicose sobre a migração de fibroblastos

Tese apresentada ao Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Biologia Celular e Tecidual

Orientadora: Marinilce Fagundes dos Santos

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

São Paulo
2015

RESUMO

ALMEIDA, M. E. S. **Papel da glicação do colágeno I e da alta concentração de glicose sobre a migração de fibroblastos.** 2015. 138 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de desordens metabólicas caracterizado pela hiperglicemia crônica. A metabolização da glicose elevada gera o estresse oxidativo e a glicosilação não enzimática de proteínas (glicação), graças à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs). Estes dois fatores são responsáveis pela maioria das complicações de longo prazo desta doença, dentre elas a cicatrização deficiente de feridas. Durante a cicatrização, fibroblastos proliferam, migram, secretam e degradam matriz extracelular (MEC), além de secretar fatores de crescimento e de se diferenciar em miofibroblastos. De maneira geral, os componentes da MEC do tecido conjuntivo, como o colágeno, possuem meia-vida longa e estão sujeitos ao acúmulo de AGEs. Estudos prévios demonstraram que a glicose elevada reduz a migração de células (inclusive fibroblastos) *in vitro* ou fibroblastos derivados de animais diabéticos. Este estudo teve como objetivos: 1) avaliar o papel da glicação do colágeno I sobre a migração de fibroblastos dérmicos derivados de animais controle e diabéticos e 2) avaliar o efeito da alta concentração de glicose sobre a contratilidade celular, utilizando fibroblastos NIH-3T3. Utilizou-se ácido glicólico para glicação *in vitro* do colágeno I obtido de cauda de rato. A glicação foi eficiente, havendo aumento de AGEs e redução de amins livres. A glicação não inibiu a polimerização do colágeno, mas a matriz apresentou fibras mais espessas. Houve redução da elasticidade e da resistência à tração no colágeno glicado. Em comparação ao controle, células derivadas de diabéticos apresentaram migração reduzida e maior co-localização de α -actina de músculo liso com fibras de estresse. Em todas as células, o colágeno glicado atrasou o espraiamento inicial e reduziu a velocidade de migração. Em células derivadas de diabéticos a migração foi completamente inibida, houve redução de integrinas β 1 nas adesões e a proliferação foi reduzida. Propriedades viscoelásticas do citoesqueleto também foram alteradas. Em células NIH-3T3, a glicose elevada (30 mM) reduziu fibras de estresse e houve dificuldade de retração da parte traseira das células. A adesão, espraiamento e polaridade não foram alterados, mas houve redução na velocidade de migração e aumento da direcionalidade celular. Inibidores das cinases ROCK e MLCK promoveram efeitos diferenciados em células controle e sob glicose elevada, alterando a morfologia e velocidade celulares. A expressão de miosinas IIA (MIIA) e IIB (MIIB) não foi alterada pela glicose, mas houve alteração da distribuição intracelular de MIIB e menor fosforilação da cadeia leve de miosina II, sugerindo menor contratilidade. Ensaio utilizando Traction Force Microscopy mostraram uma menor força sobre o substrato exercida por células expostas à glicose elevada. Informações sobre a regulação do citoesqueleto em fibroblastos expostos à glicose elevada, assim como sobre o comportamento destas células derivadas de animais controle e diabéticos frente à uma matriz modificada pela glicose elevada, mais próximo do que ocorre *in vivo*, contribuem significativamente para uma melhor compreensão da cicatrização deficiente na pele de indivíduos diabéticos.

Palavras-Chaves: Diabetes Mellitus. Fibroblasto. Glicação do colágeno I. Migração. Miosina II. Cicatrização de feridas.

ABSTRACT

ALMEIDA, M. E. S. **Roles of collagen I glycation and high glucose concentration on fibroblast migration.** 2015. 138 p. Ph D. Thesis (Cell Biology and Tissue). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Diabetes Mellitus (DM) is a group of metabolic disorders characterized by chronic hyperglycemia. Glucose metabolism generates oxidative stress and non-enzymatic protein glycosylation (glycation), due to the formation of advanced glycation end products (AGEs). These two factors are responsible for the majority of long-term complications of the disease, including impaired wound healing. During the healing process, fibroblasts proliferate, migrate, secrete and degrade extracellular matrix (ECM), and secrete growth factors that regulate other cell types. They also differentiate into myofibroblasts. The components of connective tissue ECM, such as collagen, have long half-lives and are subject to the accumulation of AGEs under hyperglycemic conditions. Previous studies have shown that high glucose in vitro reduces cell migration (including fibroblasts), as well as the migration of fibroblasts derived from diabetic animals. This study aimed to: 1) evaluate the role of type I collagen glycation on migration of dermal fibroblasts derived from control and diabetic rats and 2) evaluate the effects of a high glucose concentration on cell contractility, important to cell migration, using NIH 3T3 fibroblasts. Glyoxylic acid was used for in vitro glycation of collagen I obtained from rat tails. Glycation was efficient, with increase of advanced glycation end products and a reduction of free amines. Glycation did not inhibit collagen polymerization, but the matrix fibers were apparently thicker, suggestive of increased intermolecular crosslinking. There was a reduction of elasticity and tensile strength in glycated collagen. Compared to the control, cells derived from diabetics showed reduced migration and increased co-localization of smooth muscle α -actin with stress fibers (intracellular bundles of actin and myosin II). In all cells, glycated collagen delayed the initial spreading and reduced migration velocity. In cells derived from diabetic rats migration was completely inhibited, there was great reduction of integrins containing the β 1 subunit in adhesions and the proliferation was reduced. Viscoelastic properties of the cytoskeleton were also altered under these conditions. In NIH-3T3 cells, high glucose (30 mM) decreased the amount of stress fibers and there was difficulty in the retraction of the cell rear. Adhesion, spreading and polarity did not change, but there was a reduction in migration speed and increased cell directionality. Inhibition of ROCK and MLCK kinases differentially affected migration of cell cultured under low and high glucose, altering cell morphology and speed. The expression of myosin IIA (MIIA) and IIB (MIIB) was not affected by glucose, but there was a change in the intracellular distribution of MIIB and lower phosphorylation of the myosin II light chain, suggesting less contractility. Assays using Traction Force Microscopy showed a smaller force exerted on the substrate by cells exposed to high glucose. Information on the regulation of the cytoskeleton in fibroblasts exposed to high glucose, as well as on the behavior of these cells derived from control and diabetic animals on a matrix modified by high glucose, more similar to what occurs in vivo, significantly contribute to a better understanding of impaired wound healing on the skin of diabetic individuals.

Keywords: Diabetes Mellitus. Fibroblast. Collagen I Glycation. Migration. Myosin II. Wound healing.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de desordens metabólicas que acomete mais de 360 milhões de pessoas no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013) e, independentemente da sua etiologia, caracteriza-se pela hiperglicemia crônica. Na hiperglicemia ocorre um aumento da captação de glicose pelas células, que ocasiona um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) pelas mitocôndrias. EROs são altamente reativas, sendo capazes de interagir com proteínas e alterar sua função. Além do estresse oxidativo, que deriva de um desequilíbrio entre a geração de EROs e a defesa antioxidante celular, um evento frequente no DM é a glicação de moléculas, processo aleatório e espontâneo que ocorre entre carbonilas de açúcares e porção amina de proteínas, formando produtos irreversíveis de glicação avançada (AGEs), que são insolúveis (DEGENHARDT; THORPE; BAYNES, 1998). Proteínas com meia vida longa como o colágeno são mais sujeitos à glicação ao longo dos anos. Além disso, o colágeno possui os aminoácidos mais reativos à glicação, como a lisina e arginina. Estudos investigam os efeitos da glicação sobre propriedades físicas da matriz extracelular (MEC) e o que poderia afetar sua interação com as células (CHEN et al., 2002; FRANCIS-SEDLAK et al., 2009; HARTOG et al., 2005). Para isso, utiliza-se com frequência a glicação in vitro do colágeno por variados agentes glicantes, como o ácido glioxílico e glioxalato de sódio.

Dentre as complicações clínicas mais frequentes do paciente com DM encontram-se a retinopatia, nefropatia, cardiopatia, microangiopatia, neuropatia e cicatrização deficiente que, juntamente com outros fatores, contribui para as feridas crônicas, principalmente em membros inferiores. Estas feridas crônicas possuem elevada incidência, comprometem a qualidade de vida dos pacientes e acarretam custos elevados para o sistema público de saúde.

No DM o processo de cicatrização cutânea encontra-se alterado em diferentes aspectos, incluindo células inflamatórias, células endoteliais, queratinócitos e fibroblastos/miofibroblastos; estes últimos produzem diversos fatores de crescimento, proteínas da MEC e metaloproteinasas de matriz (MMPs). Pelo fato de fibroblastos desempenharem função central na cicatrização e reparação de tecidos lesados e de serem os principais constituintes celulares do tecido conjuntivo, responsáveis por

sintetizar e degradar os componentes da MEC, sua alteração funcional pode afetar significativamente a cicatrização. Apesar de sua importância, poucos estudos avaliaram detalhadamente o papel da hiperglicemia sobre fibroblastos. Loots et al. (1999, 2002) demonstraram que fibroblastos derivados de úlceras crônicas de pacientes hiperglicêmicos proliferam menos que aqueles derivados de pacientes normoglicêmicos e respondem diferentemente a fatores de crescimento mitogênicos. Ainda, Lerman et al. (2003) mostraram que a migração de fibroblastos provenientes de camundongos diabéticos foi diminuída em torno de 75%; estes fibroblastos também eram menos responsivos à hipóxia, produziam menos fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e mais metaloproteinase-9 (MMP-9). Mais recentemente, foi observado que a glicose elevada afeta negativamente a migração de fibroblastos, reduzindo a sua velocidade e direcionalidade (LAMERS et al., 2011). Este efeito foi acompanhado de um aumento da frequência de formação de protruções de membrana instáveis e pouco persistentes. A menor persistência destas protruções, por sua vez, foi acompanhada de uma diminuição da maturação das adesões junto à MEC, um processo que depende da atividade de miosina II. Naquele estudo observou-se também que muitos dos efeitos da glicose excessiva foram parcialmente ou totalmente revertidos pelo tratamento com um agente antioxidante (N-acetilcisteína - NAC), demonstrando que estavam associados ao estresse oxidativo (LAMERS et al., 2011).

A migração celular é um processo cíclico que envolve a protrusão de um processo celular na direção do movimento denominado lamelipódio, rico em filamentos de actina, com a formação de adesões ao substrato de MEC. Posteriormente algumas adesões amadurecem e servem como pontos de inserção de feixes contráteis de actina e miosina II (fibras de estresse), que fazem a contração do corpo celular e impulsionam a célula para a frente. Fibroblastos derivados de ratos diabéticos apresentam menor expressão de receptores de fibronectina (integrinas contendo subunidades αv e $\alpha 5$) na superfície celular e uma reduzida fibrilogênese de fibronectina pericelular (em fase de elaboração)¹. Além disso, apresentam uma cauda alongada, morfologia típica de células com deficiência de contratilidade, e diminuição

¹ Almeida MES, Monteiro KS, Kato EE, Sampaio SC, Braga TT, Camara NOS, Lamers ML, Santos MF. Diabetes Mellitus Reduces the Cell Surface Expression of Fibronectin Receptors in Rat Dermal Fibroblasts and Impairs Cell Adhesion and Migration. 2015.

da velocidade migração também sobre colágeno I, em matriz bidimensional ou tridimensional (ALMEIDA, 2011).

Considerando que *in vivo* os fibroblastos dérmicos em condições de hiperglicemia migram deficientemente em um microambiente contendo componentes da MEC afetados pela glicação, este estudo abordou aspectos relacionados à deficiência de migração promovida pela glicose em fibroblastos frente à MEC (colágeno I) normal e MEC glicada.

7 CONCLUSÕES

- A glicação do colágeno I com ácido glioxílico aumentou a rigidez e reduziu a elasticidade do colágeno, com a maior presença de AGEs totais e ligações cruzadas e menor disponibilidade de amins livres. A glicação não impediu a polimerização do colágeno, embora o aspecto do gel tenha sido modificado, com o aparecimento de fibras mais grossas e grumos.
- O colágeno glicado *in vitro* por ácido glioxílico afetou negativamente a migração de fibroblastos provenientes de ratos normais e, principalmente, de fibroblastos derivados de ratos diabéticos. De forma geral, houve maior lentidão no espraiamento celular e formação de protrusões. Em células derivadas de diabéticos houve redução da proliferação e alteração de adesões celulares, com grande redução da integrina $\beta 1$ nestas adesões. As células apresentaram também uma menor rigidez do citoesqueleto.
- A alta concentração de glicose reduziu a contratilidade em fibroblastos NIH-3T3, demonstrada pela menor fosforilação da cadeia leve de miosina II e por uma menor tensão exercida pelas células sobre o substrato. A expressão de isoformas Miosina IIA e IIB não foi alterada. Já a distribuição de miosina IIB foi modificada, tornando-se mais difusa nas células, inclusive em processos celulares.

REFERÊNCIAS*

AHMED, N. et al. Glycated and oxidized protein degradation products are indicators of fasting and postprandial hyperglycemia in diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 10, p. 2465-2471, Oct 2005. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186281> >.

ALIKHANI, M. et al. Advanced glycation end products induce apoptosis in fibroblasts through activation of ROS, MAP kinases, and the FOXO1 transcription factor. **Am J. Physiol Cell Physiol.**, v. 292, n. 2, p. C850-C856, Feb 2007. ISSN 0363-6143. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005604> >.

ALMEIDA, M. E. S. Hiperglicemia e interação fibroblasto-matriz extracelular-influências na adesão e migração em substratos bidimensional e tridimensional. 2011. 83 f (Mestrado em Biologia Celular e Tecidual)- Instituto de Ciências Biomédicas- Universidade de São Paulo, São Paulo. 2011.

ARAGNO, M. et al. Oxidative stress impairs skeletal muscle repair in diabetic rats. **Diabetes**, v. 53, n. 4, p. 1082-1088, Apr 2004. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047625> >.

ARONSON, D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. **J. Hypertens.**, v. 21, n. 1, p. 3-12, Jan 2003. ISSN 0263-6352. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544424> >.

AVERY, N. C.; BAILEY, A. J. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. **Pathol Biol (Paris)**, v. 54, n. 7, p. 387-395, Sep 2006. ISSN 0369-8114. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962252> >.

*De acordo com:

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BACZYK, M.; CARRACEDO S.; GULLBERG D. Integrins. **Cell Tissue Res**, v. 339, p.269-280, 2010. ISSN 1432-0878. Disponível em: <>.

BAO, J.; JANA, S. S.; ADELSTEIN, R. S. Vertebrate nonmuscle myosin II isoforms rescue small interfering RNA-induced defects in COS-7 cell cytokinesis. **J. Biol Chem.**, v. 280, n. 20, p. 19594-19599, May 2005. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774463> >.

BAUMGARTNER-PARZER, S. M. et al. Modulation by high glucose of adhesion molecule expression in cultured endothelial cells. **Diabetologia**, v. 38, n. 11, p. 1367-1370, Nov 1995. ISSN 0012-186X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8582548> >.

BETAPUDI, V. Life without double-headed non-muscle myosin II motor proteins. **Front Chem**, v. 2, p. 45, 2014. ISSN 2296-2646. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072053> >.

BLOCK, J. et al. Filopodia formation induced by active mDia2/Drf3. **J. Microsc.**, v. 231, n. 3, p. 506-517, Sep 2008. ISSN 1365-2818. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755006> >.

BRODSKY, B.; BAUM, J. Modelling collagen disease. **Nature**, v. 453, n. 19, p. 998-999. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v453/n7198/fig_tab/453998a_F1.html>.

BROWN, M. J.; LOEW, L. M. Electric field-directed fibroblast locomotion involves cell surface molecular reorganization and is calcium independent. **J. Cell Biol.**, v. 127, n. 1, p. 117-128, Oct 1994. ISSN 0021-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7929557> >.

BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 813-820, Dec 2001. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742414> >.

BU, D. X. et al. Activation of the ROCK1 branch of the transforming growth factor-beta pathway contributes to RAGE-dependent acceleration of atherosclerosis in diabetic ApoE-null mice. **Circ Res**, v. 106, n. 6, p. 1040-1051, Apr 2010. ISSN 1524-4571. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133903> >.

CAI, Y. et al. Nonmuscle myosin IIA-dependent force inhibits cell spreading and drives F-actin flow. **Biophys J.**, v. 91, n. 10, p. 3907-3920, Nov 2006. ISSN 0006-3495. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16920834> >.

CALÁBRIA, L. K. et al. Overexpression of myosin-IIb in the brain of a rat model of streptozotocin-induced diabetes. **J. Neurol Sci.**, v. 303, n. 1-2, p. 43-49, Apr 2011. ISSN 1878-5883. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306737> >.

CARPENTER, C. L. et al. Lipid kinases are novel effectors of the GTPase Rac1. **Adv Enzyme Regul.**, v. 39, p. 299-312, 1999. ISSN 0065-2571. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470380> >.

CHARRAS, G.; SAHAI, E. Physical influences of the extracellular environment on cell migration. **Nat Rev Mol Cell Biol.**, v. 15, n. 12, p. 813-824, Dec 2014. ISSN 1471-0080. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355506> >.

CHEN, A. C. et al. Induction of advanced glycation end products and alterations of the tensile properties of articular cartilage. **Arthritis Rheum.**, v. 46, n. 12, p. 3212-3217, Dec 2002. ISSN 0004-3591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483725> >.

CHOQUET, D.; FELSENFELD, D. P.; SHEETZ, M. P. Extracellular matrix rigidity causes strengthening of integrin-cytoskeleton linkages. **Cell.**, v. 88, n. 1, p. 39-48, Jan 1997. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9019403> >.

CHRZANOWSKA-WODNICKA, M.; BURRIDGE, K. Rho-stimulated contractility drives the formation of stress fibers and focal adhesions. **J. Cell Biol.**, v. 133, n. 6, p. 1403-1415, Jun 1996. ISSN 0021-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8682874> >.

COIRAULT, C. et al. Oxidative stress of myosin contributes to skeletal muscle dysfunction in rats with chronic heart failure. **Am J. Physiol Heart Circ Physiol.**, v. 292, n. 2, p. H1009-H1017, Feb 2007. ISSN 0363-6135. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17040975> >.

CONNELL, L. E.; HELFMAN, D. M. Myosin light chain kinase plays a role in the regulation of epithelial cell survival. **J Cell Sci.**, v. 119, n. Pt 11, p. 2269-81, Jun 2006. ISSN 0021-9533. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16723733> >.

CONGET, P. et al. Replenishment of type VII collagen and re-epithelialization of chronically ulcerated skin after intradermal administration of allogeneic mesenchymal stromal cells in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. **Cytotherapy**, v. 12, n. 3, p. 429-431, May 2010. ISSN 1477-2566. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20230217> >.

DA COSTA, A. V. et al. Glibenclamide treatment modulates the expression and localization of myosin-IIb in diabetic rat brain. **J. Neurol Sci.**, v. 340, n. 1-2, p. 159-164, May 2014. ISSN 1878-5883. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725740> >.

DANUSER, G. Testing the lamella hypothesis: the next steps on the agenda. **J. Cell Sci.**, v. 122, n. Pt 12, p. 1959-1962, Jun 2009. ISSN 0021-9533. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494124> >.

DEGENHARDT, T. P.; THORPE, S. R.; BAYNES, J. W. Chemical modification of proteins by methylglyoxal. **Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)**, v. 44, n. 7, p. 1139-1145, Nov 1998. ISSN 0145-5680. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846896> >.

DeMali, K. A.; Sun, X.; Bui, G. A. Force transmission at cell-cell and cell-matrix adhesions. **Biochemistry**, v. 53, n. 49, p. 7706-7717, Dec 2014. ISSN 1520-4995. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25474123> >.

DEVECI, M. et al. Glutathione enhances fibroblast collagen contraction and protects keratinocytes from apoptosis in hyperglycaemic culture. **Br J. Dermatol.**, v. 152, n. 2, p. 217-224, Feb 2005. ISSN 0007-0963. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15727631> >.

DISCHER, D. E.; JANMEY, P.; WANG, Y. L. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. **Science**, v. 310, n. 5751, p. 1139-1143, Nov 2005. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293750> >.

Dugina, V. et al. Focal adhesion features during myofibroblastic differentiation are controlled by intracellular and extracellular factors. **J. Cell Sci.**, v. 114, n. Pt 18, p. 3285-3296, Sep 2001. ISSN 0021-9533. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11591817> >.

ERICKSON, C. A.; NUCCITELLI, R. Embryonic fibroblast motility and orientation can be influenced by physiological electric fields. **J. Cell Biol.**, v. 98, n. 1, p. 296-307, Jan 1984. ISSN 0021-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6707093> >.

ESPOSITO, C.; CAPUTO, I. Mammalian transglutaminases. Identification of substrates as a key to physiological function and physiopathological relevance. **FEBS J**, v. 272, n. 3, p. 615-631, Feb 2005. ISSN 1742-464X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670145> >.

FALANGA, V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. **Lancet**, v. 366, n. 9498, p. 1736-1743, Nov 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291068> >.

FRANCIS-SEDLAK, M. E. et al. Characterization of type I collagen gels modified by glycation. **Biomaterials**, v. 30, n. 9, p. 1851-1856, Mar 2009. ISSN 1878-5905. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19111897> >.

GABBIANI, G.; RYAN, G. B.; MAJNE, G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. **Experientia**, v. 27, n. 5, p. 549-550, May 1971. ISSN 0014-4754. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5132594> >.

GASIOROWSKI, J. Z.; MURPHY, C. J.; NEALEY, P. F. Biophysical cues and cell behavior: the big impact of little things. **Annu Rev Biomed Eng**, v. 15, p. 155-176, 2013. ISSN 1545-4274. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23862676> >.

GAUTIERI, A. et al. Age- and diabetes-related nonenzymatic crosslinks in collagen fibrils: candidate amino acids involved in Advanced Glycation End-products. **Matrix Biol**, v. 34, p. 89-95, Feb 2014. ISSN 1569-1802. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060753> >.

GIACCO, F.; BROWNLEE, M. Oxidative stress and diabetic complications. **Circ Res**, v. 107, n. 9, p. 1058-1070, Oct 2010. ISSN 1524-4571. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030723> >.

GIANNONE, G. et al. Periodic lamellipodial contractions correlate with rearward actin waves. **Cell**, v. 116, n. 3, p. 431-443, Feb 2004. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15016377> >.

GOLDIN, A. et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. **Circulation**, v. 114, n. 6, p. 597-605, Aug 2006. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894049> >.

GOMES, E. R.; JANI, S.; GUNDERSEN, G. G. Nuclear movement regulated by Cdc42, MRCK, myosin, and actin flow establishes MTOC polarization in migrating cells. **Cell**, v.

121, n. 3, p. 451-463, May 2005. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882626> >.

HAKKINEN, K. M. et al. Direct comparisons of the morphology, migration, cell adhesions, and actin cytoskeleton of fibroblasts in four different three-dimensional extracellular matrices. **Tissue Eng Part A**, v. 17, n. 5-6, p. 713-724, Mar 2011. ISSN 1937-335X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929283> >.

HALL, A. G proteins and small GTPases: distant relatives keep in touch. **Science**, v. 280, n. 5372, p. 2074-2075, Jun 1998. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9669963> >.

_____. Rho family GTPases. **Biochem Soc Trans**, v. 40, n. 6, p. 1378-1382, Dec 2012. ISSN 1470-8752. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23176484> >.

HALLIDAY, N. L.; TOMASEK, J. J. Mechanical properties of the extracellular matrix influence fibronectin fibril assembly in vitro. **Exp Cell Res**, v. 217, n. 1, p. 109-117, Mar 1995. ISSN 0014-4827. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7867709> >.

HANAHAH, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, Jan 2000. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647931> >.

_____. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, Mar 2011. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376230> >.

HANSEN, M. D.; NELSON, W. J. Serum-activated assembly and membrane translocation of an endogenous Rac1:effector complex. **Curr Biol**, v. 11, n. 5, p. 356-360, Mar 2001. ISSN 0960-9822. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11267873> >.

HARTOG, J. W. et al. Accumulation of advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, in renal disease. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1043, p. 299-307, Jun 2005. ISSN 0077-8923. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037252> >.

HELFMAN, D. M.; PAWLAK, G. Myosin light chain kinase and acto-myosin contractility modulate activation of the ERK cascade downstream of oncogenic Ras. **J Cell Biochem**, v. 95, n. 5, p. 1069-80, Aug 2005. ISSN 0730-2312. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15962288> >.

HELOU, C. et al. Microorganisms and Maillard reaction products: a review of the literature and recent findings. **Amino Acids**, v. 46, n. 2, p. 267-277, Feb 2014. ISSN 1438-2199. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588491> >.

HIROSE, A. et al. Advanced glycation end products increase endothelial permeability through the RAGE/Rho signaling pathway. **FEBS Lett**, v. 584, n. 1, p. 61-66, Jan 2010. ISSN 1873-3468. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944695> >.

HOTULAINEN, P.; LAPPALAINEN, P. Stress fibers are generated by two distinct actin assembly mechanisms in motile cells. **J. Cell Biol.**, v. 173, n. 3, p. 383-394, May 2006. ISSN 0021-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651381> >.

HUMPHRIES, J. D.; BYRON, A.; HUMPHRIES, M. J. Integrin ligands at a glance. **J. Cell Sci.**, v. 119, n. Pt 19, p. 3901-3903, Oct 2006. ISSN 0021-9533. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988024> >.

HYNES, R. O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. **Science**, v. 326, n. 5957, p. 1216-1269, Nov 2009. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965464> >.

HUDSON, B. I. et al. Interaction of the RAGE cytoplasmic domain with diaphanous-1 is required for ligand-stimulated cellular migration through activation of Rac1 and Cdc42. **J Biol Chem**, v. 283, n. 49, p. 34457-34468, Dec 2008. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922799> >.

JUNQUEIRA L. C, CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12 ed. Rio de Janeiro. Guanabara-Koogan. 2013.

KEMENY, S. F. et al. Glycated collagen alters endothelial cell actin alignment and nitric oxide release in response to fluid shear stress. **J. Biomech.**, v. 44, n. 10, p. 1927-1935, Jul 2011. ISSN 1873-2380. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555127> >.

KEREN, K. et al. Mechanism of shape determination in motile cells. **Nature**, v. 453, n. 7194, p. 475-480, May 2008. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18497816> >.

KERN, J. S. et al. Forty-two novel COL7A1 mutations and the role of a frequent single nucleotide polymorphism in the MMP1 promoter in modulation of disease severity in a large European dystrophic epidermolysis bullosa cohort. **Br J. Dermatol.**, v. 161, n. 5, p. 1089-1097, Nov 2009. ISSN 1365-2133. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19681861> >.

KIM, K. Y. et al. Disease-associated mutations and alternative splicing alter the enzymatic and motile activity of nonmuscle myosins II-B and II-C. **J. Biol Chem.**, v. 280, n. 24, p. 22769-22775, Jun 2005. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845534> >.

KLEIN, T.; Bischoff, R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. **Amino Acids**, v. 41, n. 2, p. 271-290, Jul 2011. ISSN 1438-2199. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20640864> >.

KNAPOWSKI, J.; WIECZOROWSKA-TOBIS, K.; WITOWSKI, J. Pathophysiology of ageing. **J. Physiol Pharmacol.**, v. 53, n. 2, p. 135-146, Jun 2002. ISSN 0867-5910. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12120891> >.

KOESTLER, S. A. et al. Differentially oriented populations of actin filaments generated in lamellipodia collaborate in pushing and pausing at the cell front. **Nat Cell Biol**, v. 10, n. 3, p. 306-313, Mar 2008. ISSN 1476-4679. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18278037> >.

KOLEGA, J. Cytoplasmic dynamics of myosin IIA and IIB: spatial 'sorting' of isoforms in locomoting cells. **J. Cell Sci.**, v. 111 (Pt 15), p. 2085-2095, Aug 1998. ISSN 0021-9533. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9664030> >.

KOVÁCS, M. et al. Load-dependent mechanism of nonmuscle myosin 2. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 24, p. 9994-9999, Jun 2007. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548820> >.

_____. Functional divergence of human cytoplasmic myosin II: kinetic characterization of the non-muscle IIA isoform. **J Biol Chem**, v. 278, n. 40, p. 38132-38140, Oct 2003. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847096> >.

LAMERS, M. L. et al. High Glucose-Mediated Oxidative Stress Impairs Cell Migration. **Plos One**, v. 6, n. 8, p. 9, Aug 2011. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000293558900039 >.

_____. Chronic hyperglycaemia increases TGFbeta2 signaling and the expression of extracellular matrix proteins in the rat parotid gland. **Matrix Biol**, v. 26, n. 7, p. 572-582, Sep 2007. ISSN 0945-053X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574405> >.

LAPOLLA, A.; BASSO, E.; TRALDI, P. Mass spectrometry of advanced glycation end products. **Adv Clin Chem**, v. 40, p. 165-217, 2005. ISSN 0065-2423. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16355923> >.

LAUFFENBURGER, D. A.; HORWITZ, A. F. Cell migration: a physically integrated molecular process. **Cell**, v. 84, n. 3, p. 359-369, Feb 1996. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608589> >.

LEDERER, M. O.; BÜHLER, H. P. Cross-linking of proteins by Maillard processes--characterization and detection of a lysine-arginine cross-link derived from D-glucose. **Bioorg Med Chem**, v. 7, n. 6, p. 1081-1088, Jun 1999. ISSN 0968-0896. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10428377> >.

LEITINGER, B.; HOHENESTER, E. Mammalian collagen receptors. **Matrix Biol**, v. 26, n. 3, p. 146-155, Apr 2007. ISSN 0945-053X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141492> >.

LERMAN, O. Z. et al. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. **Am J. Pathol.**, v. 162, n. 1, p. 303-312, Jan 2003. ISSN 0002-9440. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507913> >.

LI, X. et al. Inhibition of protein geranylgeranylation and RhoA/RhoA kinase pathway induces apoptosis in human endothelial cells. **J Biol Chem**, v. 277, n. 18, p. 15309-16, May 2002. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11839765> >.

LIAO, H.; ZAKHALEVA, J.; CHEN, W. Cells and tissue interactions with glycated collagen and their relevance to delayed diabetic wound healing. **Biomaterials**, v. 30, n. 9, p. 1689-1696, Mar 2009. ISSN 1878-5905. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157537> >.

LIAO H. et al. Cell movement is guided by the rigidity of the substrate. **Biophys J**, v. 79, n. 1, p. 144-152, Jul 2000. ISSN 0006-3495. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10866943> >.

LIAO, J. K.; SETO, M.; NOMA, K. Rho kinase (ROCK) inhibitors. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 50, n. 1, p. 17-24, Jul 2007. ISSN 0160-2446. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666911> >.

LO, C. M. et al. Nonmuscle myosin IIb is involved in the guidance of fibroblast migration. **Mol Biol Cell**, v. 15, n. 3, p. 982-989, Mar 2004. ISSN 1059-1524. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699073> >.

_____. Cell movement is guided by the rigidity of the substrate. **Biophys J.**, v. 79, n. 1, p. 144-152, Jul 2000. ISSN 0006-3495. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10866943> >.

LOOT, M. A. et al. Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls. **Eur J. Cell Biol.**, v. 81, n. 3, p. 153-160, Mar 2002. ISSN 0171-9335. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11998867> >.

LOOTS, M. A. et al. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. **Arch Dermatol Res**, v. 291, n. 2-3, p. 93-99, 1999 Feb-Mar 1999. ISSN 0340-3696. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10195396> >.

LOUGHLIN, D. T.; ARTLETT, C. M. 3-Deoxyglucosone-collagen alters human dermal fibroblast migration and adhesion: implications for impaired wound healing in patients with diabetes. **Wound Repair Regen**, v. 17, n. 5, p. 739-749, 2009 Sep-Oct 2009. ISSN 1524-475X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19769726> >.

LOWE, B. The role of Ca²⁺ in deflection-induced excitation of motile, mechanoresponsive balancer cilia in the ctenophore statocyst. **J. Exp Biol.**, v. 200, n. Pt 11, p. 1593-1606, Jun 1997. ISSN 0022-0949. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202448> >.

MADAULE, P.; AXEL, R. A novel ras-related gene family. **Cell**, v. 41, n. 1, p. 31-40, May 1985. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3888408> >.

MARTIN, P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. **Science**, v. 276, n. 5309, p. 75-81, Apr 1997. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9082989> >.

MATSUMURA, F. Regulation of myosin II during cytokinesis in higher eukaryotes. **Trends Cell Biol**, v. 15, n. 7, p. 371-377, Jul 2005. ISSN 0962-8924. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15935670> >.

MATTILA, P. K.; LAPPALAINEN, P. Filopodia: molecular architecture and cellular functions. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 9, n. 6, p. 446-454, Jun 2008. ISSN 1471-0080. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18464790> >.

MECHAM, R. P. Overview of extracellular matrix. **Curr Protoc Cell Biol**, v. Chapter 10, p. Unit 10.1, Dec 2012. ISSN 1934-2616. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208544> >.

MEJILLANO, M. R. et al. Lamellipodial versus filopodial mode of the actin nanomachinery: pivotal role of the filament barbed end. **Cell**, v. 118, n. 3, p. 363-373, Aug 2004. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15294161> >.

MONNIER, V. M. et al. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. **Diabetes**, v. 45 Suppl 3, p. S67-72, Jul 1996. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674897> >.

MORIYA H. T. et al. Citometria ópticomagnética de rotação: exemplo de um método para medir as propriedades reológicas da célula. **21o Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**. 2008.

MYLLYHARJU, J.; KIVIRIKKO, K. I. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. **Trends Genet**, v. 20, n. 1, p. 33-43, Jan 2004. ISSN 0168-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14698617> >.

NABA, A. et al. The matrisome: in silico definition and in vivo characterization by proteomics of normal and tumor extracellular matrices. **Mol Cell Proteomics**, v. 11, n. 4, p. M111.014647, Apr 2012. ISSN 1535-9484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22159717> >.

NEELY, A. N. et al. Gelatinase activities in wounds of healing-impaired mice versus wounds of non-healing-impaired mice. **J. Burn Care Rehabil**, v. 21, n. 5, p. 395-402, 2000 Sep-Oct 2000. ISSN 0273-8481. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020045> >.

NGUYEN, S.; PASCARIU, M.; GHITESCU, L. Early glycation products of endothelial plasma membrane proteins in experimental diabetes. **Biochim Biophys Acta**, v. 1762, n. 1, p. 94-102, Jan 2006. ISSN 0006-3002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139995> >.

NIYIBIZI, C.; LI, F. Potential implications of cell therapy for osteogenesis imperfecta. **Int J. Clin Rheumatol**, v. 4, n. 1, p. 57-66, Feb 2009. ISSN 1758-4272. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20490372> >.

PAGEON, H. et al. Collagen glycation triggers the formation of aged skin in vitro. **Eur J. Dermatol**, v. 17, n. 1, p. 12-20, 2007 Jan-Feb 2007. ISSN 1167-1122. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324821> >.

_____. Skin aging by glycation: lessons from the reconstructed skin model. **Clin Chem Lab Med**, v. 52, n. 1, p. 169-174, Jan 2014. ISSN 1434-6621. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770560> >.

PASZEK, M. J.; WEAVER, V. M. The tension mounts: mechanics meets morphogenesis and malignancy. **J. Mammary Gland Biol Neoplasia**, v. 9, n. 4, p. 325-342, Oct 2004. ISSN 1083-3021. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15838603> >.

PASZEK, M. J. et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. **Cancer Cell**, v. 8, n. 3, p. 241-254, Sep 2005. ISSN 1535-6108. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169468> >.

PENNACCHI, P. et al. Glycated reconstructed human skin as a platform to study pathogenesis of skin aging. *Tissue Engineering*. 2015

PIRILÄ, E. et al. Collagenase-2 (MMP-8) and matrilysin-2 (MMP-26) expression in human wounds of different etiologies. **Wound Repair Regen**, v. 15, n. 1, p. 47-57, 2007 Jan-Feb 2007. ISSN 1067-1927. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244319> >.

PONTI, A. et al. Two distinct actin networks drive the protrusion of migrating cells. **Science**, v. 305, n. 5691, p. 1782-1786, Sep 2004. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15375270> >.

REIGLE, K. L. et al. Non-enzymatic glycation of type I collagen diminishes collagen-proteoglycan binding and weakens cell adhesion. **J. Cell Biochem.**, v. 104, n. 5, p. 1684-

98, Aug 2008. ISSN 1097-4644. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18348167> >.

RICARD-BLUM, S. The collagen family. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 3, n. 1, p. a004978, Jan 2011. ISSN 1943-0264. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21421911> >.

RIENTO, K.; RIDLEY, A. J. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 4, n. 6, p. 446-456, Jun 2003. ISSN 1471-0072. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778124> >.

ROJAS, A. M. et al. The Ras protein superfamily: evolutionary tree and role of conserved amino acids. **J. Cell Biol.**, v. 196, n. 2, p. 189-201, Jan 2012. ISSN 1540-8140. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270915> >.

ROZARIO, T.; DESIMONE, D. W. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. **Dev Biol**, v. 341, n. 1, p. 126-140, May 2010. ISSN 1095-564X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854168> >.

SARANAK, J.; FOSTER, K. W. Rhodopsin guides fungal phototaxis. **Nature**, v. 387, n. 6632, p. 465-466, May 1997. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9168108> >.

SCHWARZBAUER, J. E.; SECHLER, J. L. Fibronectin fibrillogenesis: a paradigm for extracellular matrix assembly. **Curr Opin Cell Biol**, v. 11, n. 5, p. 622-627, Oct 1999. ISSN 0955-0674. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10508649> >.

SELL, D. R. et al. Glucosepane is a major protein cross-link of the senescent human extracellular matrix. Relationship with diabetes. **J. Biol Chem.**, v. 280, n. 13, p. 12310-12315, Apr 2005. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677467> >.

SIMM, A. et al. Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? **Exp Gerontol**, v. 42, n. 7, p. 668-675, Jul 2007. ISSN 0531-5565. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482402> >.

SINGH, V. P. et al. Advanced glycation end products and diabetic complications. **Korean J. Physiol Pharmacol**, v. 18, n. 1, p. 1-14, Feb 2014. ISSN 1226-4512. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634591> >.

SPRAVCHIKOV, N. et al. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. **Diabetes**, v. 50, n. 7, p. 1627-1635, Jul 2001. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423485> >.

TALIOR-VOLODARSKY, I. et al. Glycated collagen induces α 11 integrin expression through TGF- β 2 and Smad3. **J. Cell Physiol.**, Jun 2014. ISSN 1097-4652. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24962729> >.

TAN, I. et al. A tripartite complex containing MRCK modulates lamellar actomyosin retrograde flow. **Cell**, v. 135, n. 1, p. 123-136, Oct 2008. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854160> >.

TAN, K. C. et al. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 49, n. 11, p. 2756-2762, Nov 2006. ISSN 0012-186X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16969649> >.

TOTSUKAWA, G. et al. Distinct roles of MLCK and ROCK in the regulation of membrane protrusions and focal adhesion dynamics during cell migration of fibroblasts. **J. Cell Biol.**, v. 164, n. 3, p. 427-439, Feb 2004. ISSN 0021-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14757754> >.

_____. Distinct roles of ROCK (Rho-kinase) and MLCK in spatial regulation of MLC phosphorylation for assembly of stress fibers and focal adhesions in 3T3 fibroblasts. **J. Cell Biol.**, v. 150, n. 4, p. 797-806, Aug 2000. ISSN 0021-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953004> >.

TSCHUMPERLIN D. J. Fibroblast and the ground of walk on. **Phys.**, v. 28, p. 380-390, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24186933>>

VAALAMO, M. et al. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds. **J. Invest Dermatol.**, v. 109, n. 1, p. 96-101, Jul 1997. ISSN 0022-202X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9204962> >.

VALLOTTON, P.; Small, J. V. Shifting views on the leading role of the lamellipodium in cell migration: speckle tracking revisited. **J. Cell Sci.**, v. 122, n. Pt 12, p. 1955-1958, Jun 2009. ISSN 0021-9533. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494123> >.

VICENTE-MANZANARES, M. et al. Segregation and activation of myosin IIB creates a rear in migrating cells. **J. Cell Biol.**, v. 183, n. 3, p. 543-554, Nov 2008. ISSN 1540-8140. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18955554> >.

_____. Non-muscle myosin II takes centre stage in cell adhesion and migration. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 10, n. 11, p. 778-790, Nov 2009. ISSN 1471-0080. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19851336> >.

_____. Myosin IIA/IIB restrict adhesive and protrusive signaling to generate front-back polarity in migrating cells. **J. Cell Biol.**, v. 193, n. 2, p. 381-396, Apr 2011. ISSN 1540-8140. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482721> >.

_____. Regulation of protrusion, adhesion dynamics, and polarity by myosins IIA and IIB in migrating cells. **J. Cell Biol.**, v. 176, n. 5, p. 573-580, Feb 2007. ISSN 0021-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312025> >.

WWW.MECHANOBIO.INFO. Acessado em: 01 de junho de 2015.

WANG, J. et al. RhoA/ROCK-dependent moesin phosphorylation regulates AGE-induced endothelial cellular response. **Cardiovasc Diabetol**, v. 11, p. 7, 2012. ISSN 1475-2840. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22251897> >.

WANG, N.; Butler, J. P.; Ingber, D. E. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. **Science**, v. 260, n. 5111, p. 1124-1127, May 1993. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7684161> >.

WANG, Z. et al. Clinical significance and pathogenic role of anti-cardiac myosin autoantibody in dilated cardiomyopathy. **Chin Med J (Engl)**, v. 116, n. 4, p. 499-502, Apr 2003. ISSN 0366-6999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875710> >.

WEI, Q.; Adelstein, R. S. Conditional expression of a truncated fragment of nonmuscle myosin II-A alters cell shape but not cytokinesis in HeLa cells. **Mol Biol Cell**, v. 11, n. 10, p. 3617-3627, Oct 2000. ISSN 1059-1524. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029059> >.

WENDT, T. et al. Three-dimensional image reconstruction of dephosphorylated smooth muscle heavy meromyosin reveals asymmetry in the interaction between myosin heads and placement of subfragment 2. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 98, n. 8, p. 4361-4366, Apr 2001. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11287639> >.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2013.

WORTHYLAKE, R. A. et al. RhoA is required for monocyte tail retraction during transendothelial migration. **J. Cell Biol.**, v. 154, n. 1, p. 147-160, Jul 2001. ISSN 0021-9525. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11448997> >.

YUEN, A. et al. Methylglyoxal-modified collagen promotes myofibroblast differentiation. **Matrix Biol**, v. 29, n. 6, p. 537-548, Jul 2010. ISSN 1569-1802. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20423729> >.

ZHU, D. et al. Hydrogen peroxide alters membrane and cytoskeleton properties and increases intercellular connections in astrocytes. **J. Cell Sci.**, v. 118, n. Pt 16, p. 3695-3703, Aug 2005. ISSN 0021-9533. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046474> >.