

TİP IV VE TİP VII KOLLAGENLERİNİN YAPI VE FONKSİYONLARI

Süleyman Kaplan*

M.Çetin Rağbetli**

Dr.Nusret Çiftçi***

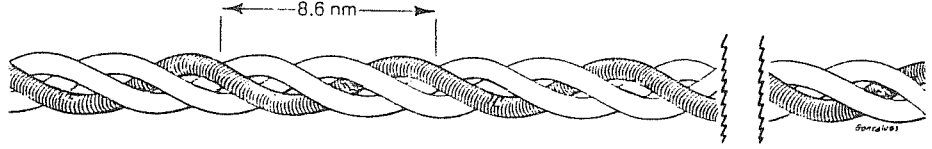
Günümüze kadar on^{1,2,3}, onbir kollagen tipi tarif edilmiştir^{4,5,6}. Muh-
telif yöntemlerle kollagen molekül ve tipleri arasında çok açık fark-
lılıkların olduğu görülmüştür⁷. Her kollagen tipi yerleşim, makromole-
küler düzen ve karbonhidrat içeriği ile diğer tiplerden farklıdır⁸.
Herbir kollagenin farklı görevle yükümlü olduğuna inanılır^{9,10}. Bütün
kollagen tiplerini bağ dokusunda görebiliriz. Gevşek bağ dokusunun
boyanmamış preparatlarında kollagen fibriller renksiz görünür-
ler¹¹. Herbir kollagen molekülü üç α polipeptid zincirinin sarmal
şekilde birbiri üzerine dolanmasıyla gelişmiş¹², 300 nm uzunlu-
ğunda^{11,13,14} ve 1,4 nm genişliğinde sert bir çubuk şeklinde-
dir¹³. Üçlü sarmal yapısı 8,6 nm'de bir tamamlanır¹⁴. Herbir α zinciri
yaklaşık bir amino asit içerir^{6,13}. Amino asitler arasındaki mesafe
hemen hemen sabit olup 0,29 nm'dir¹⁵. Amino asit dizisi her üç
amino asitte bir glisin molekülünün tekrarlanması ile karakterize-
dir¹³. Bu dizi Gly- X - Y formülüyle ifade edilir^{3,5,6,16,17}. X ve
Y bileşenleri sıklıkla proline veya hidroksiprolinler ve daha az olarak
lisin veya diğer amino asitler olabilir^{13,16}. Hidroksiprolinler hiç bir
zaman X pozisyonunda bulunmazlar¹⁹. Her kollagen molekülünün
bir karboksil (COOH), birde amino ucu (NH₂) bulunmaktadır^{5,11,14,16,18,20}.
Kollagen molekülündeki her α zincirinin sonunda
15-20 amino asit bulundurabilecek uzunlukta sarmal olmayan (telopep-
tid) alanlar vardır^{6,14,18}. Bu bölgeler çok fazla değişebilen uzunlukta
olup molekül içi ve molekül dışı kovalent çapraz bağlantı bölgeleri-
dir¹⁸. Belirli aralıklarla uç uca gelen kollagen moleküllerinin kendi
aralarında düzenlenmesi sonucu oluşan fibrillerde birbiri ardına gelen
bantlaşmalar ortaya çıkmaktadır. Kollagen fibrilde birbirine bitişik
birer açık ve koyu bölgeye D periyodu ismi verilmektedir. Bir D
periyodu 0,6 D eksenel uzunluğunda bir açık, 0,4 D eksenel uzunlu-
ğunda bir koyu bölgeden oluşur^{15,21,22}. Herbir D periyodu 67 nm
uzunluğunda²³ ve yaklaşık 234 amino asit içermektedir^{15,21,22}.

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Araştırma
Görevlisi.

** Ondokuz Mayıs Üni. Sağlık Bilimleri Enst. Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı
Yüksek Lisans Öğrencisi.

*** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Doçenti.

Kollagen fibrillerin yapıları değişken değildir. Ancak farklı bölge ve gelişim aşamalarında çap farkı gösterebilirler²³.



Şekil 1. Kollagenlerin Genel Yapısına Örnek Gösterilen Tip I Kollagenin moleküler yapısı şematize edilmiştir¹¹.

TIP IV KOLLAGENİ

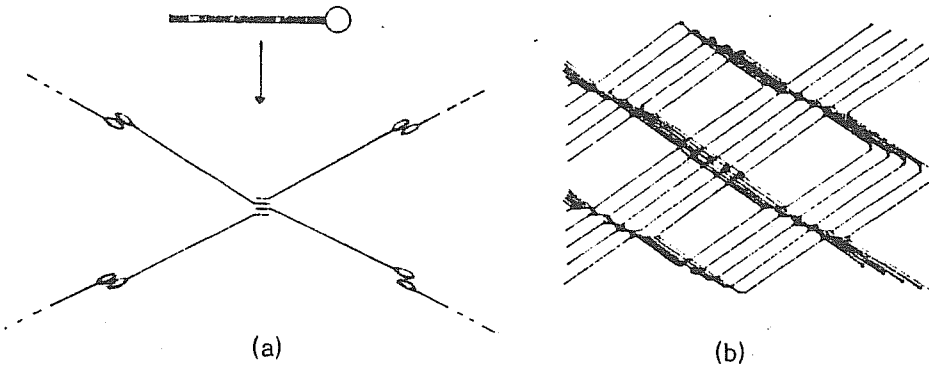
Bazal membran kollajeni olarak da isimlendirilmektedir^{14,24}. Tip IV kollajeni tüm bazal membranların büyük bir yapısal elemanıdır^{25,26,27,28}. Bu kollajen tipinin benzer üç α zincirinden ($\alpha 1(IV)_3$) oluştuğunu bildirenler olduğu gibi^{11,14,29}, iki farklı α zincirinden oluştuğunu bildirenler de vardır^{2,20,24,27,30,31}. En son yapılan biyokimyasal çalışmalar ikinci görüşü desteklemektedir^{16,20,30,31}. Buna göre tip IV kollajen molekülünün zincir yapısı ($\alpha 1(IV)_2 \alpha 2(IV)$) olarak kabul edilmektedir^{27,31,32}.

Tip IV kollajeni nonperiyodik fibrillerdendir¹⁴. Bazal membranlarda kompleks ağ yapısında bulunurlar³⁴ (Şekil 2). Tip IV kollajen molekülündeki non kollajen 1 (NC1) alanı dimerlerin şekillenmesinden ve ağ yapısının başlatılmasından sorumludur³³.

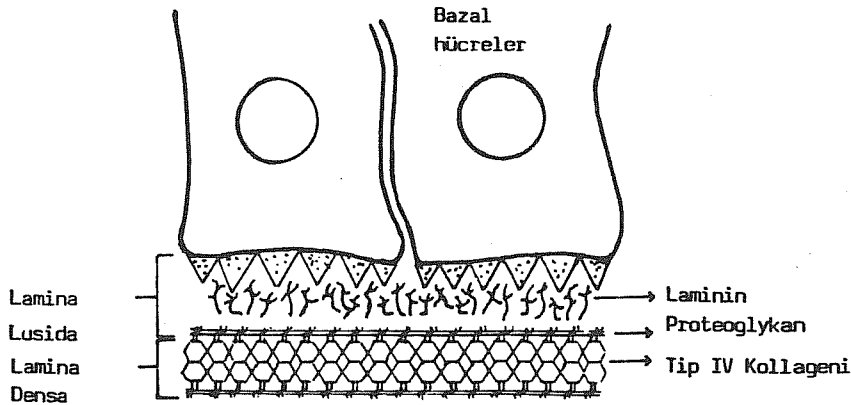
Farklı tip yüzey epiteli¹⁴ ve damar endotelini tarafından sentez edilmektedir^{14,35}. Laminin, tip IV'e özel biçimde bağlanmaktadır³⁶. Lamininde tip IV kollajeni gibi bazal membranın çok önemli komponentlerindedir^{36,37,38}. Bazal membranda ayrıca tip IV kollajeni ile beraber bir glikoprotein olan entaktin de bulunmaktadır³⁴. Düz kas hücrelerinin altındaki bazal membranlarda tip IV ve laminin^{8,35} korneal epitelin bazal membranı ve desement membranında ise tip IV kollajeni bulunmaktadır²⁴. Keratokonus korneada tip IV kollajeni korneal epitelin bazal membranında kesintisiz ve fazla miktarda dağılım gösterirken, tip I, III ve V kollajenlerinin dağılımında ise hiçbir fark gözlenmemiştir²⁴. İmmun boyama tekniği ile glomerular bazal membranlarda da tip IV ve V ile laminin gösterilmiştir³⁹.

Ekstrasellüler matriks elemanları ve hücre faaliyetleri arasındaki ilişki ilk defa Paul WEISS tarafından sunulmuştur⁴⁰. Ekstrasellüler matriks komponentlerinden olan tip IV kollajeni bazal membranlara bağlanırlar². Özel ekstrasellüler matriks yapısındaki bazal membranlar²⁵ hücre bağlılığında⁴¹, göçünde, büyümesinde, farklılaşmasında^{25,42} ve moleküler filtre olarak hizmet etmesi gibi^{41,43} önemli görev-

ler gösterirler^{25,42}. Tip IV kollagenin bazal membran yapısına moleküler düzeydeki katkısı tam bilinmemektedir⁴¹. Bazal membran terimi, PAS boyaması ile boyanan epitel ve kas hücrelerinin etrafında görünerek tanımlanmıştır. Bu tanımlama ışık mikroskopunda görülen bir yapı olup bir çok detayı elektron mikroskobu kullanılarak görülmüştür⁴². Bazı bazal membranların yaklaşık 4 nm çapındaki fibrillerden oluşan ince ağ yapısında olduğu tanımlanmıştır²⁶(Şekil 2, 3).



Şekil 2. (a). Tip IV Kollagen Moleküllerinin Toplanmasıyla Oluşan Açık Ağ.
(b). Tip IV Kollagen Moleküllerinin bazal membrandaki diziliş modeli^{16,23}



Şekil 3. Bazal membran elemanlarının organizasyonu görülmektedir²⁸.

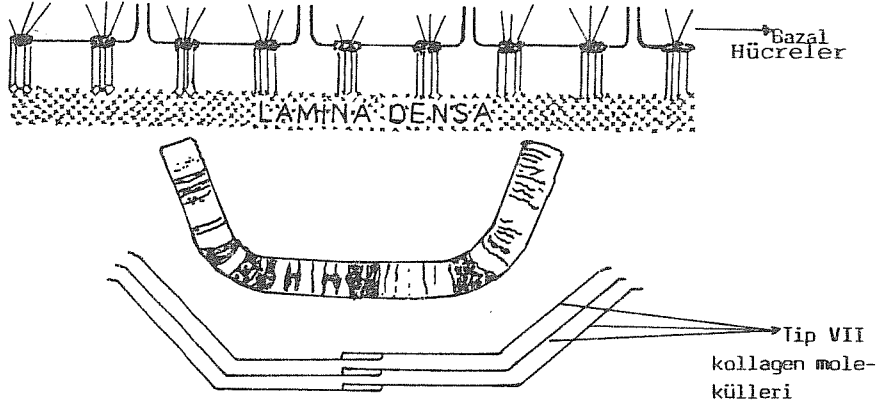
TIP VII KOLLAGENİ

Tip VII, kollagen fibril grubunun yeni tanımlanan üyelerinden birisidir^{41,43,44}. Bu tip kollagen, benzer üç alfa zincirinden oluşur ($\alpha 1(VII))_3$ ^{9,32,41}. Tip VII kollagenin azincir yapısı tüm bilinen kol-

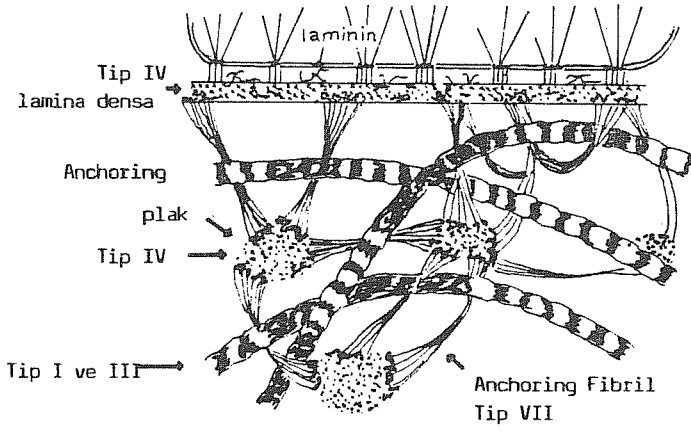
lagen α zincirlerinden genetik olarak farklılık göstermekle beraber ¹⁰, tek bir genin ürünüdür ⁴¹. Tip VII kollagen molekül zincirlerinin herbiri yaklaşık 424 nm uzunluğunda bir üçlü sarmal alan içermektedir. Bu özelliğiyle kollagen fibril grubunda bulunan diğer tiplerden farklılık göstermektedir ⁹. Bundan dolayı bu tipe uzun zincirli kollagen (Long - Chain Collagen) ismi de verilmektedir ¹⁰. Tip VII kollagen zincirleri, nonkollagen¹ (NC-1) bölgesinde karboksi terminal globular alanı ve nonkollagen² (NC-2) bölgesinde ise amino terminal globular alanı içerir. Her iki kollagen alanı daha önceden tip VII prokollageninde tanımlanmıştır ⁴⁵. Teknik işlemler esnasında globular alanların büyük bir kısmının kaybolması sonucu görülememektedir. Bu alanlar kollagen moleküllerinin birbiriyle etkileşme bölgeleridir. Bu bölgeler sıklıkla disülfid bağlarıyla kuvvetlendirilmektedir ^{9,41}. Moleküller arasındaki disülfiti bağları yalnızca üst üste gelen bu bölgelerde bulunur. Tip VII kollagenin büyük dokulardaki yapısı amino terminal ucunun disülfid bağları ile üst üste gelmesiyle oluşan ikili topluluğu şeklindedir ⁹. Bu ikili toplanmalar daha ileride yaklaşık 780-800 nm uzunluğunda ince fibröz paket şeklini alır ^{9,41}.

Tip VII kollageni, anchoring (bağlayıcı) fibril olarak adlandırılan özel fibröz yapının bir büyük bileşenidir ^{41,43,44}. Bağlayıcı fibriller ikili tip VII kollagen moleküllerinin kayma yapmadan birbirine paralel olarak dizilmesinden oluşur ⁴⁴. Bağlayıcı fibriller çoğu epitellerin lamina densasının hemen altında bulunabilen özel ekstrasellüler yapılarıdır ^{43,44}. Lamina densa ise tip IV kollagenini içermektedir³⁹. Bağlayıcı fibriller ayrıca ektodermal orjinli çok katlı keratinize epitellerin bazal membranları altında da bulunur ^{41,44}. Lamina densanın altında bulunan amorfelektron dens yapıdaki plaklar, anchoring plak olarak isimlendirilmektedir. Bu plaklar tip IV kollagenini ve tip VII kollageninin karboksil ucunu içermektedir. Bu plaklardan lamina densaya bağlayıcı fibril bantları uzanmaktadır. Anchoring plaklar ile lamina densa ve diğer anchoring plaklar arasındaki bağlanmanın fiziksel tutunma ile olduğu düşünülmektedir ^{43,44}. Bağlayıcı fibril içeren dokuların çoğunun bazal laminası altında anchoring plaklar ve çok tabakalı bağlayıcı fibril ağının olması (Şekil 4, 5), lamina densanın altındaki stromaya yapışmasını ve ek sağlamlılığını, bağlayıcı fibrillerin sağladığı hipotezini doğrulamaktadır ^{43,46}.

Bağlayıcı fibriller insan vajinal, servikal ⁴⁴, dil ve mide fundus mukozalarında ^{44,46}, fare uterusu, insan ve sıçan gingiva mukozasında, amfibia⁴⁴ ve insan derisi ile solunum sisteminde (alveolar bölme hariç) ⁴⁶ bulunur. Amniotik epitelial hücrelerinin primer kültüründe tip VII kollagenin sentezi görülmüştür ⁴⁴. Bağlayıcı fibrillerin kimyasal tabiatı tam bilinmemektedir ⁴⁶. Fibroblastlar tip IV ve tip VII kollagenin her ikisini de sentezleyebilmektedir ⁴⁴.



Şekil 4. Bazal membran altında anchoring fibrili oluşturur dimerik tip VII kollagen molekülleri görülmektedir⁴⁴.



Şekil 5. Bazal membran ve altındaki çok tabakalı fibril ağı görülmektedir⁴⁵.

KAYNAKLAR

1. Amenta PS, Gay S, Vaheri A, et al. The extracellular matrix is an integrated unit: Ultrastructural localization of collagen types I, III, IV, V, VI, fibronectin and laminin in human term placenta. *Collagen Res Rel*, 6: 125-152, 1986.
2. Aumailley M, and Timpl R. Attachment of cells to basement membranes collagen type IV. *J Cell Biology*, 103: 1569-1575, 1986.
3. Ramirez F, Bernard M, Chu ML, et al. Isolation and characterization of the human fibrillar collagen genes. *Ann NY Acad Sci*, 460: 117-129, 1985.
4. Smith GN, Jr. and Hastly KA. Type XI collagen is retained at the chondrocyte surface by a cell - associated polyanion, *J Cell Biology*, 105 (4)pt 2. 296a, 1987.
5. Miller EJ. The structure of fibril - forming collagens. *Ann NY Acad Sci*, 460: 1-13, 1985.
6. Fleischmajer R. Collagen fibrillogenesis: A mechanism of structural biology. *L Invest Dermatology*, 553-554, 1986.
7. Wallace DG, Condell RA, Donovan JW, et al. Multiple denaturational transitions in fibrillar collagen. *Biopolymers*, 25:1875-1893, 1986.
8. Voss B, and Rauterberg J. Localization of collagen types I, III, IV and V fibronectin and laminin in human arteries by the indirect immunofluorescence method. *Pathol Res Pract*, 181(5): 568-576, 1986.
9. Morris NP, Keene DR, Glanville RW, et al. The tissue form of type VII collagen is an antiparallel dimer. *J Cell Biological Chem*, 261(12): 5638-5644, 1986.
10. Bentz H, Morris NP, Murray LW, et al. Isolation and partial characterization of a new human collagen with an extended triple - helical structural domain. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 80: 3168-3178, 1983.
11. Bloom W, and Fawcett DW. *A Textbook of Histology*. Philadelphia, Eleventh Edition, 131-161, 1986.
12. Eryürek F. Romatoid artrit kollajen değişikliği ve kortikosteroidler. *Doğa Bilim Dergisi*, 3(1): 47-49, 1979.
13. Kaplan J, Maroteaux P, Frezal J. Génétique des maladies du collagéné. *Ann Biol Clin*, 44:289-295, 1986.
14. Weiss L, and Greep RO. *Histology*, New York, McGraw-Hill Book Company, fourth edition, 160-168, 1977.

15. Tzaphlidou M. Negative staining electron microscopy of collagen fibrils. *Micron and Microscopica Acta*, 17(2): 201-213, 1986.
16. Gay S, and Millar EJ. What is collagen what is not. *Ultrastructural Pathol*, 4: 365-377, 1983.
17. Jones EY, and Miller A. Structural models for the N and C terminal telopeptide region of interstitial collagen. *Biopolymers*, 26: 463-480, 1987.
18. Becker J, Schuppan D, Benzian H, et al. Immunohistochemical distribution of collagen types IV, V and VI and of collagens types I and III in human alveolar bone and dentine. *J Histochem - Cytochem*, 34 (11): 1417-1429, 1986.
19. Nemethy G, and Scheraga HA. Stabilization of collagen fibrils by hydroxyproline. *Biochemistry*, 25(11): 3184-3188, 1986.
20. Timpl R, Oberbaumer I, Von Der Mark H, et al. Structure and biology of the globular domain of basement membrane type IV collagen. *Ann NY Acad Sci*, 460: 58-72, 1985.
21. Nakamura Y. Structure of type I Collagen dimers. *Int J Biol Macromol*, 9:281-290, 1987.
22. Tzaphlidou M. Study of staining for electron microscopy using collagen as a model system V. The effect of suberimidate fixation on negative staining patterns. *Micron and Microscopica Acta*, 17(3): 281-287, 1986.
23. Garrone R. Aspects ultrastructuraux des collagènes. *Ann Biol Clin*, 44: 162-167, 1986.
24. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, et al. Distribution of types I, II, III, IV, and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophtalmic Res*, 18:1-10, 1986.
25. Brauer PR, and Keller JM. Structural organization of a model basement membrane lacking type IV collagen. *J Cell Biology*, 105 (4): pt.2: 42a, 1987.
26. Yurchenco PD, and Ruben GC. Basement membrane structure in situ: Evidence for lateral associations in the type IV Collagen network. *J Cell Biology*, 105 (6) pt 1: 2559-2568, 1987.
27. Tsilibary EC, and Charonis AS. The role of the main noncollagenous domain (NC-1) in type IV collagen self assembly. *J Cell Biology*, 103(6) pt 1: 2467-2473, 1986.
28. Katz SI. The epidermal basement membrane: structure, ontogeny and role in disease, *Basement Membranes and Cell Movement*. Pitman, London, Ciba Foundation Symposium 108, 243-259, 1984.

29. Miller EJ. Biochemical characteristics and biological significance of the genetically distinct collagens. **Molecular and Cellular Biochemistry**, 13(3): 165-192, 1976.
30. Bornstein P, and Sage H. Structurally distinct collagen types. **Ann Rev Biochem**, 49: 957-1003, 1980.
31. Trygvason K, Pihlajaniemi T, and Salo T. Studies on the molecular composition and degradation of type IV procollagen, **Basement Membranes and Cell Movement**. Pitman, London, Ciba Foundation, Symposium 108, 117-129, 1984.
32. Vuorio E. Connective tissue diseases: Mutations of collagen genes. **Ann Clin Res**, 18: 234-241, 1986.
33. Tsilibary EC, Charonis AS, Wohlhueter R, et al. Identification of an undecapeptide from the sequence of the $\alpha 1$ chain of the main non-collagenous NC1 domain which mediates binding to type IV collagen. **J Cell Biology**, 105(4) pt : 43a, 1987.
34. Woodley DT, Rao CN, Hassel JR, et al. Interactions membrane components. **Biochemica et Biophysica Acta**, 761: 278-283, 1983.
35. Bannerman PGC, Mirsky R, Jessen KR, et al. Light microscopic immunolocalization of laminin, type IV collagen, nidogen heparan sulphate proteoglycan and fibronectin in the enteric nervous system of rat and guinea pig. **J Neurocytology**, 15: 733-743, 1986.
36. Charonis AS, Tsilibary EC, Yurcheco PD, et al. Binding of laminin to type IV collagen: A morphological study. **J Cell Biology**, 100: 1848-1853, 1985.
37. Martin GR, Kleinman HK, Terranova VP, et al. The regulation of basement membrane formation and cell matrix interactions by defined supramolecular complexes. **Basement Membranes and Cell Movement**. London, Ciba Found. Symp. 108, 197-212, 1984.
38. Burbelo PD, Killen PD, Martin GR, et al. Characterization of the promoter for the $\alpha 1$ (IV) collagen gene. **J Cell Biology** 105 (4): 43a, 1987.
39. Courtoy PJ, Timpl R, and Farquhar MG. Comparative distribution of laminin, type IV collagen and fibronectin in the rat glomerulus. **J Histochemistry and Cytochem**, 30(9): 874-886, 1982.
40. Bernfield M. Introduction. **Basement Membranes and Cell Movement**. Pitman, London, Ciba Foundation Symposium 108, 1-5, 1984.
41. Burgeson RE, Morris NP, Murray LW, et al. The structure of type VII collagen. **Ann NY Acad Sci**, 460: 47-57, 1985.

-
42. Madri JA, Pratti BM, Yurchenco PD, et al. The Ultrastructural organization and architecture of basement membranes. **Basement Membranes and Cell Movement**. Pitman London, Ciba Foundation Symposium 108, 6-24, 1984.
 43. Keene DR, Sakai LY, Lunstrum GP. Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibril. **J Cell Biology**, 104: 611-621, 1987.
 44. Sakai LY, Keene DR, Morris NP, et al. Type VII collagen is major structural component of anchoring fibrils. **J Cell Biology**, 103: 1577-1586, 1986.
 45. Lunstrum GP, Kuo H, Keene DR, et al. The tissue form of type VII collagen contains an intact NC-1 domain and lacks the NC-2 domain identified on procollagen precursors. **J Cell Biology**, 105 (4): 214a, 1987.
 46. Kawanami O, Ferrans VJ, and Crystal RG. Anchoring fibrils in the normal canine respiratory. **Am Review Res Dis**, 120: 595-611, 1979.

