



Ecological Life Sciences
ISSN: 1308 7258 (NWSAELS)
ID: 2020.15.1.5A0130

Status : Review
Received: 04.08.2019
Accepted: 16.01.2020

Erkan Uğurlu, Önder Duysak

Iskenderun Technical University, Hatay-Turkey
erkn.ugurlu@yahoo.com; onder.duysak@iste.edu.tr

İlker Saygılı

Sanko University School of Medicine, isaygili@sanko.edu.tr,
Gaziantep-Turkey

Sinem Uğur, Selin Sayın

Iskenderun Technical University, Hatay-Turkey
ssinemugur@gmail.com; selin.sayin@iste.edu.tr

DOI	http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2020.15.1.5A0130		
ORCID ID	0000-0001-8940-8421	0000-0002-7484-3102	0000-0002-0102-4237
	0000-0003-4309-7415	0000-0002-7497-388X	
CORRESPONDING AUTHOR	Erkan Uğurlu		

DENİZEL OMURGASIZ CANLILARDAN ELDE EDİLEN KOLAJENLER VE KULLANIM ALANLARI

ÖZ

Kolajen tüm canlılarda mevcut olan bir protein molekülüdür. Kolajen kaynakları arasında su ürünlerinden elde edilen kolajen, yüksek ürün eldesi, biyo-uyumluluk, yüksek işlenebilirlik ve herhangi bir hastalık riski taşımaması gibi sahip olduğu avantajlı özelliklerinden dolayı karasal kökenli kolajenlerin en iyi alternatifidir. Sadece balık ve balık ürünlerinden ibaret olmayan denizel canlılardan omurgasızlar da iyi birer kolajen kaynağıdır. Denizel omurgasızların medikal, tıp, biyomedikal, farmakoloji, doku mühendisliği ve malzeme mühendisliği gibi birçok alanda ham madde olarak kullanılması mümkündür. Bu derleme çalışmasında, kolajen, kolajenin özellikleri, kolajenin yapısı ve tipleri ile ilgili bilgilerin yanı sıra, denizel omurgasız canlılardan elde edilen kolajenler ve bu kolajenlerin kullanım alanları hakkında son yıllarda yapılmış olan çalışmalar derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kolajen, Sucul Omurgasızlar, Biyomateryal, Doku Mühendisliği, Biyomedikal

COLLAGENES FROM MARINE INVERTEBRATES AND USAGE AREAS

ABSTRACT

Collagen is a protein molecule that is present in all living things. Among the collagen sources, the collagen obtained from seafood is the best alternative to terrestrial collagen due to its advantageous properties such as high product yield, biocompatibility, high processability and no risk of any disease. Not only fish and fish products but also invertebrates are also a good source of collagen. It is possible to use marine invertebrates as raw materials in many fields such as biomedical, pharmacology, tissue engineering, and material engineering. In this review, besides information about collagen, the properties of collagen, the structure and types of collagen, collagen obtained from marine invertebrates and the areas of use of this collagen have been compiled.

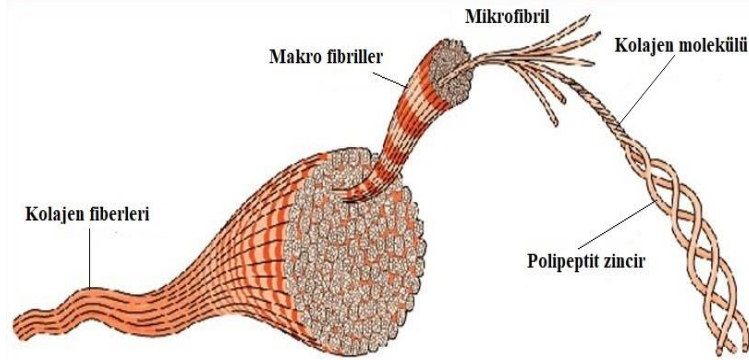
Keywords: Collagen, Marine Invertebrates, Biomaterial, Tissue Engineering, Biomedical

How to Cite:

Uğurlu, E., Duysak, Ö., Saygılı, İ., Uğur, S. ve Sayın, S., (2020). Denizel Omurgasız Canlılardan Elde Edilen Kolajenler ve Kullanım Alanları, Ecological Life Sciences (NWSAELS), 15(1):24-35, DOI: 10.12739/NWSA.2020.15.1.5A0130.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Kolajen deride, tendonda, kıkırdakta, kemiklerin organik matriksinde, gözün korneası gibi farklı bağ dokularında bulunan, memelilerde toplam proteinin yaklaşık %30'unu içeren lifli bir proteindir ve genellikle ağsı veya lifsi yapıdadır [1]. Memeli hayvanların vücut ağırlığının %6'sını, tüm vücut proteinlerinin %30'unu oluşturur [2]. Kolajen moleküllerinin en belirleyici özelliği, üç polipeptit alt biriminden oluşan bükümlenmiş kangal görüntüsünde üçlü sarmal yapıdır. Kolajen molekülü şekilsel olarak incelendiğinde, polipeptit alt birimler olan α -zincirler, bir ortak eksen etrafında dönerek farklı uzunluklarda ve çapta katı çubuk benzeri bir molekül yapar ki bunlar fibrilleri oluşturur, fibriller de bir araya gelerek fiberleri oluştururlar (Şekli 1). Ekstraselüler matriksin (ESM) önemli bir kısmını oluşturan kolajen biyolojik yapılardaki bağ rolü nedeniyle birçok canlı organizmada en çok bulunan moleküllerden biridir. Kolajen moleküllerinin ana görevi omurgalılara yapısal ve mekaniksel özellikler sağlamaktır [3].



Şekil 1. Kolajen proteinin moleküler yapısı
(Figure 1. Molecular structure of collagen)

Deri, kemik gibi kolajence zengin maddelerden sıcak su ile ekstrakte edilen kolajene jelatin denilmektedir. Jelatinin enzimatik veya asidik hidroliz yoluyla daha ileri derecede parçalanması sonucu, suda çözünür formdaki kolajen hidrolizati elde edilir. Kolajen hidrolizatının antioksidan, anti-inflamatuar, anti-hipertansif, anti-osteoporotik, anti-tümör gibi sağlığa faydalı birçok etkisi bulunur [4]. Kolajenin, çeşitli endüstriyel uygulamalara sahip olması kullanışlı biyo materyallerden biri olarak kabul görmesini sağlar [5]. Yüksek protein içeriği ve su emme kapasitesi, jel oluşumu ve emülsiyonları oluşturma-stabilize etme gibi fonksiyonel özellikleri nedeniyle gıda endüstrisinde çoğunlukla talep edilmektedir [6]. Bununla beraber, geniş hammadde kaynaklarına sahip olması, yenilenebilir, parçalanabilir, biyo-uyumlu ve yapısının ayarlanabilir olması kolajen proteinin sahip olduğu avantajlardandır. Bu nedenle, sağlık ürünlerinde, gıdalarda, kozmetikte ve tıbbi malzeme içeriğinde yaygın şekilde kullanılır [1].

2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

Bu derleme çalışmasında, kolajen, kolajenin özellikleri, kolajenin yapısı ve tipleri ile ilgili bilgilerin yanı sıra, denizel omurgasız canlılardan elde edilen kolajenler ve bu kolajenlerin kullanım alanları hakkında son yıllarda yapılmış olan çalışmalar derlenmiştir.

İlk olarak kolajen üretimi, karasal hayvanlardan elde edilmiş olsa da daha sonraları, bu karasal hayvanlarda görülen bazı

hastalıklar nedeniyle kolajen üretimi denizel kaynaklı hayvanlara doğru yönelmiştir. Denizel kaynak olarak da önceleri balıkların kullanılmayan iç organları gibi dokulardan elde edilmiş ve böylece bu atık kısımlar ekonomiye kazandırılmıştır. Son yıllarda buna denizel omurgasızlardan elde edilen kolajenler eklenmiştir. Bu çalışmada; denizel kaynaklardan özellikle omurgasız canlılardan elde edilen kolajen tipleri, kullanım alanları ve kolajen eldesinde kullanılan omurgasızların tür ve familyaları ile ilgili bilgiler derlenmiştir.

3. KOLAJEN VE YAPISI (COLLAGEN AND STRUCTURE)

Lifli, lifsiz (ağ oluşturu) fibril, mikrofibril (ipliksi) ve membran olarak sınıflandırılan en az 29 farklı kolajen tipi vardır [7] (Tablo 1). Her kolajen tipi ayırt edici amino asit sekansı ile moleküler yapısına sahiptir [8]. Genellikle, kolajenlerdeki amino asit sekansları, enerji depolama kapasitesi, sertlik veya esneklikle ilgili fonksiyonel özelliklerden sorumludur [9]. Kolajen yapısında on dokuz farklı amino asit bulunur ve ortalama olarak kolajendeki toplam amino asitlerin %57'sini glisin, prolin ve hidroksiprolin oluşturur [10]. Kolajenin temel yapısal birimi, iki özdeş zincir ($\alpha 1$) ve üçüncüsü kimyasal bileşiminde ($\alpha 2$) bir dereceye kadar farklılık gösteren üçlü sarmal şeklinde düzenlenmiş üç polipeptid zincirinden oluşur ve bir heteropolimerdir. Her zincir yaklaşık 300 nm uzunluğunda tipik sağa doğru dönen sarmal yapı içinde birbirine dolanmış 1050 amino aside sahiptir. Çapı yaklaşık 15 nm ve molekül ağırlığı yaklaşık 290.000 daltondur. Yapısı, X ve Y'nin herhangi bir amino asit olabileceği, ancak çoğunlukla prolin ve hidroksiprolin olduğu tekrarlayan bir motif Gly-X-Y'ye sahiptir. Her üçüncü amino asit pozisyonunda glisin, tropocollagen molekülünde 3α zincirinin sıkı şekilde paketlenmesi çok önemlidir. Kolajen, fibril kolajen tiplerini oluşturan altıgen ve yarı altıgen şekiller halinde paketlenir. Mikroskobik olarak kolajen, uzatılmış fibiller olarak bulunur [11].

Kolajenin yapısını oluşturan fibriller ve fiberler, Şekil 1'de şematik olarak gösterildiği üzere, deride ve tendonlarda birbirine paralel demetler halinde, akciğerlerde düzensiz bir şekilde, korneada ortogonal tabakalar halinde, kıkırdakta gevşek ağ yapısında, kemik ve dişlerde kalsiyum fosfat kristalleri için matriks oluşturacak şekilde yerleşirler. Kolajen soğuk suda çözünmez, sıcak suda ve sulu asit ve alkalilerle kaynatmakla jelatin oluşturur. Oluşan jelatin de suda kolaylıkla çözünerek koloidal jel çözeltileri halini alır [12]. Kolajen bulunduğu dokuya gerilme direnci sağlar, dokulara dayanıklılık verir ve doku şeklini korur. Kanın pıhtılaşmasında etkilidir. Kolajen yaraların iyileşmesinde de rol oynar. Kondroitin sülfatla 1:1 oranında birleşerek kıkırdağı, 9:1 oranında elastin alarak tendonları, kendinin 4 katından daha fazla su ile birleşerek ve bünyesine kalsiyum fosfat alarak kemikleri oluşturur. Deride ise 1:1 oranında dermatan sülfat ve 9:1 oranında elastin ile birlikte bulunur [12].

4. DOKULARDAKİ KOLAJEN TIPLERİ VE DAĞILIMI (COLLAGEN TYPES IN TISSUES AND DISTRIBUTION)

Günümüzde 46 farklı polipeptid zincirinden oluşan yaklaşık 29 tip kolajen tanımlanmıştır [7]. Hepsi yapısal olarak karakteristik üçlü sarmaldan oluşmaktadır ancak sarmalın uzunluğu ve sarmal olmayan kısmın büyüklüğü birbirinden farklıdır [13]. Tablo 1'de bazı kolajen tipleri, dokulardaki dağılımı ve bu kolajenlerin kullanım alanları verilmiştir.

Tablo 1. Kolajen tipleri ve kullanım alanları
(Table 1. Collagen types and their usage areas)

Tip	Moleküler Bileşimi	Bulunduğu Doku	Kullanım Alanı
Fibril Oluşturan Kolajenler ()			
I	[α1(I)] ₂ α2(I)	Kemik, Dermis, Tendon, Bağdoku, Kornea	Doku Yenilemede [14]
II	[α1(II)] ₃	Kıkırdak, Vitreus, Nükleus Pulposus	Kıkırdak Onarımı ve Artrit Tedavisinde [15]
III	[α1(III)] ₃	Cilt, Damar Duvarı, Çoğu Dokudaki Retiküler Lifler (Akciğer, Karaciğer, Dalak vb)	Hemostat ve Doku Sızdırmaz Ürünlerinde [16]
V	α1(V) α2(V) α3(V)	Tip I Kolajen ile Birlikte; Akciğer, Kornea, Kemik, Fetal Membranlar	Kornea Tedavisinde Biomalzeme Hammaddesi Olarak [17]
XI	α1(XI) α2(XI) α3(XI)	Kıkırdak, Vitreus	Kireçlenme İçin Mabs Üretiminde [18]
Membran Oluşturan Kolajenler			
IV	[α1(IV)] ₂ α2(IV) α1-α6	Hücre Membranın Yapısında	Hücre Kültürü ve Diyabetik Nefropati Göstergesinin Ek Arttırıcısı olarak [19]
Mikrofibril Oluşturan Kolajenler			
VI	α1(VI) α2(VI) α3(VI)	Dermis, Kıkırdak, Plasenta, Akciğer, Damar Yapısında	Obezite, Kanser ve Diyabet [20]
Ankraj Fibrilleri Oluşturan Kolajenler			
VII	[α1(VII)] ₃	Deri, Eklem, Oral Mukoza, Serviks	Kelebek Hastalığı Tedavisinde [21]
Kesintili Üçlü Tabakalara Sahip Fibril Kolajenler			
IX	α1(IX) α2(IX) α3(IX)	Kıkırdak, Vitreus, Kornea	Kıkırdak ve Vitreus Tedavisinde [22 ve 23]
XII	[α1(XII)] ₃	Kıkırdak, Bağdoku, Tendon	Fibrillogenez Erken Evrelerinde Fibril Çapı Düzenleyicisi Olarak [22 ve 24]
XIV	[α1(XIV)] ₃	Dermis, Tendon, Damar Duvarı, Plasenta, Akciğer, Karaciğer	Bazal Membran Oluşumunda [24]
XIX	[α1(XIX)] ₃	İnsan Rabdomiyosarkom	XII ve XIV Kolajen Tiplerine Benzer. Bu Kolajenin İşlevi Nispeten Bilinmiyor [25]
XX	[α1(XX)] ₃	Korneal Epitel, Embriyonik Cilt, Sternal Kıkırdak, Tendon	Kan Damarı Oluşumunda [26]
XXI	[α1(XXI)] ₃	Mide, Böbrek	
Transmembran Oluşturan Kolajenler			
XIII	[α1(XIII)] ₃	Epidermis, Saç Folikülü, Endomysium, Bağırsak, Kondrositler, Akciğer, Karaciğer	Kemik Oluşumu ve Düzenlenmesinde [24] Enflamasyon ve Vaskülojenizde [25]
XVII	[α1(XVII)] ₃	Dermal-Epidermal Eklemler	Diş Oluşumunda [25]
Çoklu Kolajenler			
XV	[α1(XV)] ₃	Kılcal Damarlar, Testis, Böbrek, Kalp	Fibrilleri Bağlayan Bir Köprü Oluşturur [24]
XVI	[α1(XVI)] ₃	Dermis, Böbrek	İlaç Salınımında veya Biyo- belirteç Olarak Kullanılabilir [27]
XVIII	[α1(XVIII)] ₃	Bazal Membran, Akciğer, Karaciğer	Retina Yapısının Belirlenmesinde ve Nöral Tüpün Kapanmasında [27]

5. KOLAJENLERİN ÖZELLİKLERİ VE KULLANIM ALANLARI (COLLAGEN: FEATURES AND USAGE AREAS)

Kolajenler, dokuları hücre dışı matris şeklinde destekler ve yapı kazandırır. Tendon, kemik, kıkırdak ve cilde esneklik sağlar, doku ve organ gelişimine yardımcı olur. Toksinlerin ve patojenlerin emilimini engelleyerek cilde koruma sağlar [28]. Hasarlı kemiklerin veya kan damarlarının iyileşmesine yardımcı olur [29]. Kolajenler mükemmel su tutma özelliklerine, düşük alerjik reaksiyonlara ve hasarlı cildi onarıcı özelliğe sahip olduğundan kozmetik sanayide

yaygın olarak kullanılmaktadır [30]. Ciltteki glikozaminglikan (GAG) (proteoglikanların karbonhidrat kısımları) ve hiyaluronik asit (polisakkarit) miktarlarındaki düşüş de yine cilt yaşlanması açısından önemlidir [31 ve 32]. Denizel kaynaklardan elde edilen kolajenin güneş koruyucu losyonlar, şampuanlar, saç jelleri, ojeler ve rujlarda kullanım potansiyeli yüksektir [33]. Ayrıca denizel kolajenler tırnak güçlendirici ve saç besleyici gibi kozmetik ürünlerde de sıklıkla kullanılmaktadır [34].

- **İlaç Endüstrisi (Pharmaceutical Industry):** Kolajen zayıf antijenite, hücrenin bağlanma kabiliyeti, biyo-bozunurluk ve biyo-uyumluluk gibi özelliklerinden dolayı farmasötik ve biyomedikal alanlarında çoğunlukla kullanılmaktadır [35]. İlaç endüstrisinde mikro partiküller, enjekte edilebilir karışımlar ve ilaç salınım sistemlerinde kullanılmaktadır.
- **Doku Mühendisliği (Tissue Engineering):** Doku mühendisliğinde kullanılan biyo malzemeler esas olarak fibril içeren I, II, III, V, XI tip kolajenden üretilir [36 ve 37]. Kolajen tip I, yüksek biyo uyumluluğu nedeniyle bu alan için altın standart olarak kabul edilir. Hücre kültürü sistemi için temel kalıp olarak kullanılır. Kolajene dayalı biyo materyaller, enjekte edilebilir matris olarak, kemik rejenerasyonu için tasarlanan iskeleler vb. gibi doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır.
- **Biyomedikal Endüstrisi (Biomedical Industry):** Dokuların yenilenmesi için iskele gereklidir. Kolajen amaca hücreleştirilmiş ESM şeklinde hizmet eder. Böyle bir hücresiz kolajen matrisi, domuz veya insan dermisinden ve domuz alt mukozasından veya bağırsaktan elde edilir. Kolajen iskeleleri, sinir sistemi modellerindeki hücreleri görselleştirmek gibi birçok amaca hizmet etmektedir [38, 39 ve 40].
- **Tıp (Medicine):** Modern tıpta, kolajen bazlı iskeleler hayati rol oynar. Kıkırdak ve kemiklerin yeniden yapılanmasına yardımcı olur. Cerrahi bir dikişte, yaralar veya yanıklar için kolajen filmler ve tozlar ile sünger şeklinde kolajen bazlı pansuman kullanılır. Ürogenital bozukluklarda kornea defektleri, nöral göç, dental, kemik grefti, artrit ve obezite vb birçok alanda kullanılmaktadır [41 ve 42]. Kolajen, Kardiyoloji (kalp kapağı), Dermatoloji (cildin değiştirilmesi, yumuşak dokunun büyütülmesi, cilt dokusu mühendisliği, yapay cilt dermisi gibi), Cerrahi (hemostatik ajan, yara onarımı ve pansuman, sinir onarımı, kan damarı protezleri gibi), Ortopedik (tendon, kemik ve bağ onarımı, kıkırdağın yeniden yapılanması gibi), Oftalmoloji (kornea greftleri, kontakt lensler gibi), Üroloji (diyaliz membran hemodiyaliz, büzücü kas tamiri gibi) ve Vasküler (vasküler greft, damar replasmanı) gibi alanlarda çeşitli uygulamalara sahiptir [43].

Denizel omurgasızlardan elde edilen kolajen tipleri ve kullanım alanları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2. Denizel omurgasızlardan elde edilen kolajen tipleri ve kullanım alanları
(Table 2. Types of collagen obtained from marine invertebrates and usage areas)

Şube: Porifera	Kolajen	Kullanım Alanları	Referans	
<i>Sycon coactum</i>	IV	Biyomedikal, Farmakoloji, Kozmetik Sanayi ve Doku Mühendisliği	[9]	
<i>Corticium candelabrum</i>				
<i>Spongilla lacustris</i>				
<i>Ircinia fasciculata</i>				
<i>Chondrilla nucula</i>				
<i>Hexactinellida</i>				
<i>Hyalonema sieboldii</i>	I	Biyomedikal	[44]	
<i>Chondrosia reniformis</i>	I ve IV			
<i>Aplysina aerophoba</i>	I, II ve IV			
Şube: Cnidaria				
<i>Sarcophyton ehrenbergi</i>	I ve II	Biyomedikal, Farmakoloji, Kozmetik Sanayi ve Doku Mühendisliği	[45]	
<i>Actinia equina</i>	I		[46]	
<i>Rhizostoma pulmo</i>	I		[47 ve 48]	
<i>Cotylorhiza tuberculata</i>	I		[47]	
<i>Pelagia noctiluca</i>	I			
<i>Aurelia aurita</i>	I			
<i>Ircinia fusca</i>	I ve IV		[49]	
<i>Stomolophus nomura</i>	I ve V		[50 ve 51]	
<i>Lobonema smithi</i>	I		[52]	
<i>Rhopilema esculentum</i>	I		[53]	
<i>Chrysaora sp.</i>	II		Doku Mühendisliği ve Rejeneratif Tıp	[54 ve 55]
<i>Stomolophus meleagris</i>	II			[56]
<i>Rhopilema asamushi</i>	I		Biyomedikal, Farmakoloji, Kozmetik Sanayi ve Doku Mühendisliği	[51]
<i>Catostylus mosaicus</i>	I			[57]
<i>Cyanea nozakii</i>	I	[58]		
Şube: Nematoda				
<i>Caenorhabditis elegans</i>	III	Biyomedikal, Farmakoloji, Kozmetik Sanayi, Doku Mühendisliği ve Rejeneratif Tıp	[59]	
Şube: Mollusca				
<i>Sepiolidae</i>	II	Doku Mühendisliği ve Rejeneratif Tıp	[60]	
<i>Helix pomatia</i>	II		[61]	
<i>Coelomactra antiquata</i>	I	Biyomedikal, Farmakoloji ve Kozmetik Sanayi	[62]	
<i>Mytilus sp.</i>	I ve VI	Biyomedikal, Farmakoloji, Kozmetik Sanayi ve Doku Mühendisliği	[63]	
<i>Pecten sp.</i>	I, V ve VI			
<i>Octopus vulgaris</i>	I		[64]	
<i>Sepiella inermis</i>	I		[65]	
<i>Sepia pharaonis</i>	I		[66]	
<i>Sepia officinalis</i>	I		[67 ve 68]	
Şube: Arthropoda				
<i>Oratosquilla nepa</i>	I	Biyomedikal, Farmakoloji ve Kozmetik Sanayi	[69]	
<i>Procambarus clarkii</i>	I ve II	Biyomedikal, Farmakoloji, Kozmetik Sanayi, Doku Mühendisliği ve Rejeneratif Tıp	[70]	
<i>Scylla serrata</i>	V	Farmakoloji	[71]	
<i>Penaeus japonicus</i>	I ve II	Biyomedikal, Farmakoloji, Kozmetik, Doku Mühendisliği ve Rejeneratif Tıp	[72]	
Şube: Echinodermata				
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	I	Biyomedikal, Farmakoloji, Kozmetik Sanayi ve Doku Mühendisliği	[73]	
<i>Arbacia punctulata</i>	I			
<i>Acanthaster planci</i>	I		[74]	
<i>Asterias amurensis</i>	I		[75]	
<i>Bohadschia sp.</i>	I		[76]	

6. SONUÇ VE ÖNERİLER (CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS)

Kolajen tüm canlılarda mevcut olan bir protein molekülüdür. Kolajen kaynakları arasında su ürünlerinden elde edilen kolajen, yüksek ürün eldesi, herhangi bir hastalık riski taşımaması ve dini açıdan da kullanımında bir engeli olmaması sebebiyle iyi bir alternatiftir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, denizel kaynaklardan elde edilen kolajenler domuz kolajenine göre daha saf ve güvenli bulunmuştur [77]. Denizel kolajenler balık, karides, kalamar, ahtapot gibi su ürünlerinde insan gıdası olarak kullanılan kısmının (balıketi, vb) haricindeki değerlendirilmeyen (atılan) doku ve organlarının kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Genel olarak denizel kolajen kaynağı olarak balık vb. omurgalı canlılarda çalışmalar yapılmış olup, omurgasız canlılarda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Ülkemiz denizlerinde sayısız denizel omurgasız türü bulunmaktadır. Bu türlerden bazıları ekonomik öneme sahip olup, avcılıkları ile ülke ekonomisine hali hazırda katkı sağlamaktadır. Bu ekonomik omurgasızların yanı sıra diğer türlerin de direkt insan gıdası olarak kullanımı dışında değerlendirilmesi için ihtiva ettikleri kolajen yapısının ve tipinin belirlenmesi gerekmektedir. Dolayısı ile ileride, şu anda gerekli değeri görmeyen omurgasızların, değerlendirilmesi ve böylece ülke ekonomisine kazandırılması söz konusu olabilecektir. Denizel canlıların sadece balık ve balık ürünlerinden ibaret olmayıp, sucul omurgasızların da bu değerli kaynaklar içerisinde yer aldıkları unutulmamalıdır. Böylece omurgasız kaynakların medikal, tıp, biyomühendislik, farmakoloji, doku mühendisliği ve malzeme mühendisliği gibi birçok alanda ham madde olarak kullanılması mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] Yang, H. and Shu, Z., (2014). The Extraction of Collagen Protein From Pig Skin. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(2):683-687.
- [2] Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Watson, J.D., (1995). *Molekularbiologie der Zelle*. CH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 3. Auflage, Kap. 4, 7, 12.5, 16.5.6, 16.5.7, 19.3.8-22.7.
- [3] Ferraro, V., Martinie, B.G., Sayd, T., Chambon, C., Anton, M., and Lhoutellier, V.S., (2017). Collagen Type I from Bovine Bone. Effect of Animal Age, Bone Anatomy and Drying Methodology on Extraction Yield, Self-Assembly, Thermal Behaviour And Electrokinetic Potential. *International Journal of Biological Macromolecules*.97:55-66.
- [4] Song, H. and Li, B., (2017). Beneficial Effects of Collagen Hydrolysate: A Review on Recent Developments. *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*, 1(2):1-4.
- [5] Lafarga, T. and Hayes, M., (2014). Bioactive Peptides from Meat Muscle and By-Products: Generation, Functionality and Application As Functional Ingredients. *Meat Science*, 98(2):227-239.
- [6] Schmidt, M.M., Dornelles, R.C.P., Mello, R.O., Kubota, E.H., Mazutti, M.A., Kempka, A.P., and Demiate, I.M., (2016). Collagen Extraction Process. *International Food Research Journal*, 23(3):913-922.
- [7] Damodaran S., Parkin, K., and Fennema, O.R., (2010). *Química de alimentos de fennema*. p. 726-730. 4^a ed. São Paulo: Artmed.
- [8] Cheng, F.Y., Hsu, F.W., Chang, H.S., Lin, L.C., and Sakata, R., (2009). Effect of Different Acids on the Extraction of Pepsin-Solubilised Collagen Containing Melanin From Silky Fowl Feet. *Food Chemistry*. 113(2):563-567.

-
- [9] Ehrlich, H., Wysokowski, M., Żółtowska-Aksamitowska, S., Petrenko, I., and Jesionowski, T., (2018). Collagens of Poriferan Origin. *Marine Drugs*.
- [10] Li, P. and Wu, G., (2018). Roles of Dietary Glycine, Proline, and Hydroxyproline in Collagen Synthesis and Animal Growth. *Amino Acids*, 50(1):29-38.
- [11] Szpak, P., (2011). Fish Bone Chemistry and Ultrastructure: Implications for Taphonomy and Stable Isotope Analysis. *Journal of Archaeological Science*. 38(12):3358-3372.
- [12] Temel, B., (2006). Doğal ve Sentetik Biomateriyallerde, Osteogenic (rhBMP-7) ve Angiogenic (bFGF) Büyüme Faktörleri İle İnsan Osteoblast Hücrelerinin Gelişiminin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi. s.54
- [13] Miller, A., (1984). *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 11, 304. 4% -477.
- [14] Khan, R., Khan, M.H., and Bey, A., (2011). Use of Collagen as an Implantable Material in the Reconstructive Procedures, an overview. *Biol Med*. 3:25-32.
- [15] Poole, A.R., Kobayashi, M., Yasuda, T., Laverty, S., Mwale, F., Kojima, T., Sakai, T., Wahl, C., ElMaadawy, S., Webb, G., and Tchetina, E., (2002). Type II Collagen Degradation and Its Regulation in Articular Cartilage in Osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(suppl 2), 78-81.
- [16] Gupta, R., Canerdy, T., Skaggs, P., Stocker, A., Zyrkowski, G., Burke, R., Wegford, K., Goad, J.T., Rohde, K., Barnett, D., DeWees, W., Bagchi, M., and Bagchi, D., (2009). Therapeutic Efficacy of Undenatured Type-II Collagen (UC-II) in Comparison to Glucosamine and Chondroitin in Arthritic Horses. *Vet Pharmacol Ther*. 32:577-584
- [17] Howkins, A., (2015). Elucidation of Porcine Corneal Ultrastructure to Inform Development of Corneal Xenografts or Biomimetic Replacements.
- [18] Birmingham, J., Vilim, V., and Kraus, V., (2007). Collagen Biomarkers for Arthritis Application. *Biomarkers insights*. 1:61-76. PMID: PMC2716783.
- [19] Banu, N., Hotoshi, H., Shinukuro, K., and Genshi, E., (1994). A Novel Method for Concentrating Urinary Type IV Collagen Based on Participation with Polyethylene Glycol: Application to its Measurement by Enzyme Immunoassay. *Ann Clin Biochem*.31:485-491.
- [20] Lamandé, S.R. and Bateman, J.F., (2018). Collagen VI Disorders: Insights on form and Function in the Extracellular Matrix and Beyond. *Matrix Biology*, 71, 348-367.
- [21] Woodley, D., Keene, D., Atha, T., Huang, Y., Lipman, K., Li, W., and Chen, M., (2004). Injection of Recombinant Human Type VII Collagen Restores Collagen Function on Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Nat Med*.10:693-695.
- [22] Gelse, K., Poschl, E., and Aigner, T., (2003). Collagens-Structure, Function, and Biosynthesis. *Adv DrugDeliv Rev*. 55:1531-1546.
- [23] Wotton, S., Duance, V., and Fryer, P., (1988). Type IX Collagen: a Possible Function in Articular Cartilage. *FEBS Lett*. 234:79-82
- [24] Ricard-Blum, S., (2010). The Collagen Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 3:a004978.
- [25] Karsdal, M., (2016). *Biochemistry of Collagens Structure, Function and Biomarkers*. London, United Kingdom: Academic Press.
- [26] Brinckmann, J.C.B.C., Notbohm, H., Muller, P.K., and Bachinger, H.P., (2005). *Collagen: Primer in Structure, Processing and Assembly*. Berlin, Germany: Springer:56.

- [27] Royce, P.M. and Steinmann, B., (2003). *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*. New York: Wiley.
- [28] Fratzl, P., (2008). *Collagen: Structure and Mechanics*. New York: Springer. p 1-496.
- [29] Buehler, M.J., (2006). Nature Designs Tough Collagen: Explaining the Nanostructure of Collagen Fibrils. *PNAS*. 103(33):12285-2290.
- [30] Morimura, S., Nagata, H., Uemura, Y., Fahmi, A., Shigematsu, T., and Kida, K., (2002). Development of an Effective Process for Utilization of Collagen from Livestock and Fish Waste. *Process Biochemistry*, 37, 1403-1412.
- [31] Bernstein, E.F., Underhill, C.B., Hahn, P.J., Brown, D.B., and Uitto, J., (1996). Chronic Sun Exposure Alters Both the Content and Distribution of Dermal Glycosaminoglycans. *British Journal of Dermatology*, 135(2), 255-262.
- [32] Elsner, P. and Maibach, H.I., (2005). *Cosmeceuticals and Active Cosmetics: Drugs vs Cosmetics*. CRC Press.
- [33] Kim, S., (2012). *Marine cosmeceuticals Trends and Prospects*. Taylor and Francis Group, New York, 397s.
- [34] Kim, S.K. and Mendis, E., (2006). Bioactive Compounds from Marine Processing Byproducts-A Review. *Food Research International*, 39(4):383-393.
- [35] Leitinger, B. and Hohenester, E., (2007). Mammalian Collagen Receptors. *Matrix Biology*. 26:146-155.
- [36] Oliveira, S., Ringshia, R., Legeros, R., Clark, E., Terracio, L., Teixeira, C., and Yost, M., (2009). An Improved Collagen Scaffold for Skeletal Regeneration. *Journal of Biomedical Materials*, 94(2):371-379.
- [37] Parenteau-Bareil, R., Gauvin, R., and Berthod, F., (2010). Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Materials*, 3, 1863-1887.
- [38] Badylak, S.F., (2004). Xenogeneic Extracellular Matrix as a Scaffold for Tissue Reconstruction. *Transplant Immunology*, 12, 367-377.
- [39] Gingras, M, Beaulieu, M.M., Gagnon V., Durham H.D., and Berthod F., (2008). In Vitro Study of Axonal Migration and Myelination of Motor Neurons in a Three-Dimensional Tissue Engineered Model. *Glia*, 56: 354-364.
- [40] Che, Z.M., Jung, T.H., Choi, J.H., Yoon-do, J., Jeong, H.J., Lee, E.J., and Kim, J., (2006). Collagen Based Co-culture for Invasive Study on Cancer Cells-Fibroblasts Interaction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 346:268-275.
- [41] Sanz-Herrera J.A. and Reina-Romo, E., (2011). Cell-Biomaterial Mechanical Interaction in the Framework of Tissue Engineering: Insights, Computational Modeling and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 12, 8217-8244.
- [42] Cunniffe, G.M. and Brien, F.J.O., (2011). Collagen Scaffolds for Orthopedic Regenerative Medicine. *The Journal of the Minerals, Metals and Materials Society*, 63(4):66-73.
- [43] Rose, F.R. and Oreffo, R.O., (2002). Bone Tissue Engineering: Hope VS Hype. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 292:1-7.
- [44] Gökalp, M., (2006). Doğu Akdeniz-Ege Süngerlerinden (Porifera) Seçilen Türlerin İncelenmesi, Bu Canlılardaki Kolajen Tip II, IV ve Integrin $\beta 1$ Proteinlerinin Varlığının İmmünohistokimyasal ve Moleküler Genetik Düzeyde Araştırılması. Ankara Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. s. 90.

- [45] Orgel, J., Sella, I., Madhurapantula, R.S., Antipova, O., Mandelberg, Y., Kashman, Y., and Benayahu, Y., (2017). Molecular and Ultrastructural Studies of a Fibrillar Collagen from Octocoral (Cnidaria). *The Journal of Experimental Biology*, 220(Pt 18), 3327-3335.
- [46] Stabili, L., Schirosi, R., Parisi, M., Piraino, S., and Cammarata, M., (2015). The Mucus of *Actinia Equina* (Anthozoa, Cnidaria): An Unexplored Resource for Potential Applicative Purposes. *Marine drugs*, 13(8):5276-5296.
- [47] Addad, S., Exposito, J., Faye, C., Ricard-Blum, S., and Lethias, C., (2011). Isolation, Characterization and Biological Evaluation of Jellyfish Collagen for Use in Biomedical Applications. *Marine drugs*.
- [48] Kantarcioğlu, İ., (2017). Denizanası Kolajeni/Misvak Hibrit Membranların Üretimi ve Periodontal Doku Grefti Olarak Kullanımının Araştırılması. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. s. 58.
- [49] Pallela, R., Bojja, S., and Janapala, V.R., (2011). Biochemical and Biophysical Characterization of Collagens of Marine Sponge, *Ircinia fusca* (Porifera: Demospongiae: Irciniidae). *International journal of Biological Macromolecules*, 49(1):85-92.
- [50] Miura, S. and Kimura, S., (1985). Jellyfish Mesogloea Collagen. Characterization of Molecules as $\alpha_1(\text{I})_2\alpha_2(\text{I})_2$ Heterotetramers. *Journal of Biological Chemistry*, 260, 15352-15356.
- [51] Nagai, T., Ogawa, T., Nakamura, T., Ito, T., Nakagawa, H., Fujiki, K., Nakao, M., and Yano, T., (1999). Collagen of Edible Jellyfish *Exumbrella*. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 79, 855-858.
- [52] Rerk-am, U., Chawanoraset, K., Kongsombat, B., Tanstirapakdee, S., Sematong, T., and Thubthimthed, S., (2016). Extraction and Characterization of Collagen from the White Jellyfish (*Lobonema smithi* Mayer.). European Chemistry Congress, Rome, Italy.
- [53] Felician, F.F., Yu, R.H., Li, M.Z., Li, C.J., Chen, H.Q., Jiang, Y., Tang, T., Qi, W.Y., and Xu, H.M., (2019). The Wound Healing Potential of Collagen Peptides Derived from The Jellyfish *Rhopilema Esculentum*. *Chinese Journal of Traumatology*, 22(1):12-20.
- [54] Cheng, X., Shao, Z., Li, C., Yu, L., Raja, M.A., and Liu, C., (2017). Isolation, Characterization and Evaluation of Collagen from Jellyfish *Rhopilema Esculentum* Kishinouye for Use in Hemostatic Applications. *Plos one*, 12(1):e0169731.
- [55] Barzideh, Z., Latiff, A.A., Gan, C.Y., Benjakul, S., and Karim, A.A., (2014). Isolation and Characterisation of Collagen from the Ribbon Jellyfish (*Chrysaora* sp.). *International Journal of Food Science and Technology*, 49(6):1490-1499.
- [56] Hsieh, Y.H.P., (2005). Use of Jellyfish Collagen (Type II) in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. No. 6,894,029. US Patent.
- [57] Rastian, Z., Pütz, S., Wang, Y., Kumar, S., Fleissner, F., Weidner, T., and Parekh, S.H., (2018). Type I Collagen from Jellyfish *Catostylus Mosaicus* for Biomaterial Applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 4(6):2115-2125.
- [58] Zhang, J., Duan, R., Huang, L., Song, Y., and Regenstein, J.M., (2014). Characterisation of Acid Soluble and Pepsin-solubilised Collagen from Jellyfish (*Cyanea nozakii* Kishinouye). *Food Chemistry*, 150:22-26
- [59] Kramer, J.M., (1994). Structures and Functions of Collagens in *Caenorhabditis Elegans*. *The FASEB Journal*, 8(3):329-336.

- [60] Jridi, M., Bardaa, S., Moalla, D., Rebaïi, T., Souissi, N., Sahnoun, Z., and Nasri, M., (2015). Microstructure, Rheological and Wound Healing Properties of Collagen-based gel from Cuttlefish Skin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 77, 369-374.
- [61] Schmut, O., Roll, P., Reich, M.E., and Palm, W., (1980). Biochemical and Electronmicroscopic Investigations on Helix pomatia Collagen. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 35:376-379.
- [62] Wu, J., Guo, X., Liu, H., and Chen, L., (2019). Isolation and Comparative Study on the Characterization of Guanidine Hydrochloride Soluble Collagen and Pepsin Soluble Collagen from the Body of Surf Clam Shell (*Coelomactra antiquata*). *Foods*.
- [63] Dyachuk, V., (2018). Extracellular Matrix Components in Bivalvia: Shell and ECM Components in Developmental and Adult Tissues. *Fisheries and Aquaculture Journal*. 9(2), 1a-1a.
- [64] Kimura, S., Takema, Y., and Kubota, M., (1981). Octopus Skin Collagen. Isolation and Characterization of Collagen Comprising Two Distinct Alpha Chains. *Journal of Biological Chemistry*. 25;256(24):13230-13234.
- [65] Shanmugam, V., Ramasamy, P., Subhapradha, N., Sudharsan, S., Seedeivi, P., Moovendhan, M., Krishnamoorthy, J., Shanmugam, A., and Srinivasan, A., (2012). Extraction, Structural and Physical Characterization of Type I Collagen from the Outer Skin of *Sepiella Inermis*. *African Journal of Biotechnology*, 11(78):14326-14337.
- [66] Shanmugam, A., Ramasamy, P., Bharti, M.K., Saravanan, R., Subhapradha, N., Vairamani, S., and Jayalakshmi, K., (2011). Isolation and Characterization of Collagen from the skin of *Sepia pharaonis* (Ehrenberg, 1831). *International Journal of Current Research*. 33(6):107-111.
- [67] Bairati, A. and Gloria, M., (2004). Collagen Fibrils of an Invertebrate (*Sepia officinalis*) are Heterotypic: Immunocytochemical Demonstration. *Journal of structural biology*, 147(2):159-165.
- [68] Balti, R., Jridi, M., Sila, A., Souissi, N., Nedjar-Arroume, N., Guillochon, D., and Nasri, M., (2011). Extraction and Functional Properties of Gelatin from the Skin of Cuttlefish (*Sepia officinalis*) Using Smooth Hound Crude Acid Protease-Aided Process. *Food Hydrocolloids*, 25(5):943-950.
- [69] Jose, H.M.P.M., Murugesan, P., Arumugam, M., and Kumar, K.M., (2014). Isolation and Characterization of Acid and Pepsin-solubilised Collagen from the Muscle of Mantis Shrimp (*Oratosquilla nepa*). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 14.
- [70] Mizuta, S., Yoshinaka, R., Sato, M., and Sakaguchi, M., (1994). Characterization of Collagen in Muscle of Several Crustacean Species. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 107(2):365-370.
- [71] Sivakumar, P., Suguna, L., and Chandrakasan, G., (2000). Molecular Species of Collagen in the Intramuscular Connective Tissues of the Marine Crab, *Scylla Serrata*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 125(4):555-562.
- [72] Yoshinaka, R., Mizuta, S., Itoh, Y., and Sato, M., (1990). Two Genetically Distinct Types of Collagen in Kuruma Prawn *Penaeus Japonicus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 96(3):451-456.
- [73] Golob, R., Chetsanga, C.J., and Doty, P., (1974). The Onset of Collagen Synthesis in Sea Urchin Embryos. *Biochimica et*



-
- Biophysica Acta (BBA)-Nucleic Acids and Protein Synthesis, 349(1):135-141.
- [74] Wijanarko, A., Januardi, Ginting, M., Sahlan, M., Krisanta Endah Savitri, I., Florensia, Y., Regina-Sudiarta, M., and Hermansyah, H., (2017). Saponin Isolation as Main Ingredients of Insecticide and Collagen Type I from Crown of Thorn-Starfish (*Acanthaster planci*). IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 89(1)
- [75] Kimura, S., Omura, Y., Ishida, M., and Shirai, H., (1993). Molecular Characterization of Fibrillar Collagen from the Body Wall of Starfish *Asterias Amurensis*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 104(4):663-668.
- [76] Siddiqui, Y.D., Arief, E.M., Yusoff, A., and Suzina, A.H., (2013). Isolation of Pepsin-Solubilized Collagen (Psc) from Crude Collagen Extracted from Body Wall of Sea Cucumber (*Bohadschia* spp.)
- [77] El-Rashidy, A.A., Gad, A., Abu-Hussein, A.E.G., and Habib, S.I., (2015). Chemical and Biological Evaluation of Egyptian Nile Tilapia (*Oreochromis niloticas*) Fish Scale Collagen. *International Journal of Biological Macromolecules*. 79:618-626.