

KOLLAGENİN VE KOLLAGEN TİPLERİNİN YAPISI

Dr. Nusret Çiftçi* Süleyman Kaplan** M. Çetin Rağbetli***

Kollagen terimi; görev, yapı ve kimyasal özellikleri geniş olarak birbirine yakınlık gösteren protein serilerini ifade eder.¹ Kollagen, bağ dokusunun en bol proteindir. Topluluk şekli fibrildir.²

Bu derlemede üzerinde durulan bilgiler, kollagenin yapısı, kimyası ve görevi ile ilgilidir. Bir proteinin tanımında kullanılan en önemli ölçülerden biri görevdir. Kollagenin şimdilik kabul edilen birkaç ek fizyolojik rolleri olmakla beraber başlıca hücrelerarası ara maddesi için kısmen de olsa desteklik sağlamaktır.¹ Kollagen olarak kabul edilen protein serilerinin sınıflandırılmaları incelenmeye çalışılacaktır.

Kollagen kavramı

Kollagen; Yunanca zank anlamına gelen kolla'dan gelmektedir.³ 19. asrın sonlarında ve günümüzde kollagen terimi; sıkı bağ dokusunun erimez bir elemanı olarak tarif edilir.¹

Üçlü sarmal yapıdaki kollagen molekülleri, yapısal genden çıkarılan zincirlerin kullanılması ile bir araya gelmesidir. Böylece kollagen; farklı kollagen tiplerinin kolleksiyonuna veya farklı molekül tipleri ile şekillenen topluluklara işaret etmede sıklıkla kullanılmaktadır.¹ Kollagen ailesine ait proteinlerin tipik özelliklerinden birisi de hücrelerarası alanda supramoleküller şekliyle yer almasıdır.⁴

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

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

*** Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi.

Kollagenin yapısı

Kollagenin kimyasal özellikleri ve temel yapısı zincirleriyle bilinmektedir.¹ Her kollagen molekülü α olarak isimlendirilen üç polypeptid zincirinin sarmal şeklinde birbiri üzerinde dolanmasıyla gelişmiş,⁵ 300 nm uzunluğunda^{6,7} ve 1,4 nm genişliğinde⁷ sert bir çubuk şeklindedir.⁸ Üçlü sarmal yapısı 8,6 nm'de bir tamamlanır.⁷ Her bir α zinciri yaklaşık 1000 amino asit içerir⁸⁻¹¹ ve amino asitler arasındaki mesafe hemen hemen sabit uzunlukta olup 0,29 nm dir.⁹ Bu dizi her üç amino asitte bir glycine molekülünün tekrarlanması^{8,11} veya Gly-X-Y formülüyle ifade edilir.^{1,4,8,11-13} X ve Y bileşenleri çok sıklıkla proline veya hydroxyproline ve daha seyrek lysine veya diğer amino asitler olabilir.^{8,11} Hydroxyprolinler hiçbir zaman X pozisyonunda görülmezler.¹⁴

Her kollagen molekülünün, bir karboksil (COOH), bir de amino (NH₂) ucu bulunmaktadır.^{1,4,6,7,11,13} Kollagen molekülündeki her α zincirinin sonunda 15-20 amino asit uzunluğunda küçük sarmal olmayan (telepeptid alanlar) vardır.^{6,11,15} Buralar çok fazla değişebilen uzunlukta oluj, molekül içi ve molekül dışı kovalent çapraz bağlantı yerleridir.¹¹

Belirli aralıkla uç uca gelen kollagen molekülünün daha sonra kendi arasında düzenlenmesi sonucu oluşan fibrillerde birbiri ardına gelen bandlaşmalar ortaya çıkar. Kollagen fibrilde bitişik görülen bir açık ve koyu bölgeye D periyodu ismi verilir. Bir D periyodu 0,6 eksenel uzunluğunda bir açık, 0,4 D eksenel uzunluğunda bir **karanlık** bölgeden oluşur.⁹ Her bir D periyodu 67 nm uzunlukta ve 234 amino asit içerir.^{9,10} Bir kollagenin molekül yapısına onun amino asit dağılımı ile karar verilmektedir.⁶

Kollagen fibrillerinin electron mikroskopla görülebilen bandlı ve bandsız tiplerinin herbirinin bir erime ısı vardır, yüksek ısıda bozulurlar. Erime ısı, çapraz köprü bağlantılarının düzeyleri, fibril genişliği ve fibril paketçığının düzenlenmesi gibi durumlar ile tanımlanabilmektedir.¹⁶

Kollagen fibriller, nisbeten değişmeyen yapıda olmalarına rağmen, farklı yerleşim yerlerinde, farklı gelişim durumlarında farklı çapta olabilirler.¹⁷ Farklı yerlerden rastgele seçilen kollagen fibrillerden 150 tanesinin çap ölçümleri 23 nm ile 54 nm arasında değişim gösterdiği gözlenmiştir.¹⁸ Kollagen fibrillerin submikroskopik (tropokollagen) fibrillerden yapıldığı electron mikroskopun'da görülür.⁵ Boyasız preparatlarda kollagen fibriller renksiz görünürler. Kollagen fibriller, hematoksilen eozin ile, eozini, Malory ile anilin mavisini, Van Gieson ile asid fuchsini alarak boyanırlar.⁷ Işık mikroskopunda kollagen fibriller dalgali ve sınırları seçilmez.¹⁷ Kolay büküle-

bilir, kuvvetli çekilmeye karşı dayanıklıdır^{3,7} 1 mm çapındaki kollagen fibril demeti yaklaşık 6 kg'lık yükü kaldırabilmektedir.¹⁹

Kollagen familyasının en az on farklı tipi vardır.^{1,12,20—22} Tarama kalorimetresi ile kollagen molekül ve fibril tipleri arasında çok açık farklılıkların olduğu bilinmektedir.¹⁶ Her kollagen tipi, görev, yerleşim, makromoleküler düzen ve karbonhidrat içeriği ile diğer tiplerden farklıdır.²⁰

Tip I kollageni

Tip I kollagen molekülü iki benzer ve bir farklı α zincirinden oluşur.^{2,4,7—10,12,23—25} Kollageni oluşturan her α zinciri, özel bir gen tarafından belirlenmektedir. Örneğin $\alpha 1$ (I) geni, 17. kromozomun uzun kolu, $\alpha 2$ (I) geni ise 7. kromozomun üzerindedir.⁸ Tip I kollagen molekülü en çok çalışılan moleküldür.⁶ Fibrillerin çapı farklı olmasına rağmen genelde 400 Å'dan daha geniş çaptadırlar. Tip I kollagen fibrillerinin uzunluğu kesin olarak bilinmemektedir. Tip I kollagen fibrillerinin düzeni ve dağılımı onların çok az gerilebileceğini ve çok sınırlı elastikiyetleriyle beraber çok fazla gerilme kuvvetine sahipliğini göstermektedir.

Bağ dokularında ve derinin dermasında fibroblastlarca,^{1,2} kas dokusunda, düz kas hücrelerince,⁶ kemikte osteoblastlarca,¹¹ tip I kollageni yapılır. Tip I kollageni tüm büyük bağ dokularında,¹ deride,² normal embriyonik gelişmenin ilk safhalarında²¹ tüm iç organların stroma veya kapsül veya her ikisinde,¹ amnion ve korion bağ dokusunda,²⁶ genital yollarda,²⁷ kan damarlarının intima ve media arasında bulunur.²⁰ Görevi gerilmeye karşı dayanıklılığı sağlamaktır.⁷

Tip II kollageni

Tip II kollagen molekülü, benzer üç $\alpha 1$ (II) zincirinden oluşur. ^{7,8,2,15;22—24,28} Tip II fibril çaplarında önemli farklılıklar bulunmaktadır.¹ Çap farklılığının görevle ilgili olabileceği bildirilmektedir. Örneğin elastik kıkırdakta fibrillerin çapı ince, eklem kıkırdaklarında ise önemli sayılabilecek kadar kalındır.²⁹

Tip II'nin yalnızca hyalin kıkırdakta bulunduğunu ifade edenler olduğu gibi,^{6,12} gözün çeşitli kısımlarında, nukleus pulposa ve notokordda,^{7,15} embriyonik korneada⁷ bulunduğunu ifade edenler de vardır. Tip II, kıkırdak ara maddesinde bulunan kollagenlerin en fazla olanıdır.^{15,28} Kıkırdağın kuru ağırlığının % 40'ının üstünde bir değere sahiptir.

Hyalin kıkırdakta kollagen fibriller rastgele düzenlenmiş liflerden oluşan üç boyutlu bir ağ görünümündedir.^{28,29} Territorial matrixteki kollagen fibril düzenlenmesi genel ara maddeninkinden farklı değildir.²⁹

Tip III kollageni

Tip III kollageni benzer üç α 1 (III) zincirinden oluşur.^{3,7,12,22—25} Tip III kollageni, tip I kollagen yapımının fazla olduğu hücrelerin pek çoğunda yapılır. Bu iki tip beraber ifade edilmesine karşılık organ ve dokularda farklı oranlarda bulunurlar.¹² Tip III ve tip I derinin dermasında sıklıkla bulunurlar.^{2,6} Derma fibroblastı iki tipi aynı oranda salgılayabilir. Tip II prokollagenin tip III'e değişmesi tip I sistemine nisbeten daha yavaştır. Gerçekten tip III prokollagen formlarını dokularda sıklıkla görebiliriz.¹

BECKER ve arkadaşları (1986) tip III prokollagen/kollagenin sert dokunun tamiri için geçici köprü ödevi gördüğünü ve ara maddenin olgunlaşmadan önce mineralize olmasını önlediğini bildirmişlerdir.¹¹ Tip III prokollagenin işlemleri hakkında çok az bilgi mevcuttur.²²

İnce fibrillerden olan tip III kollagen molekülünün çapı 400 Å'ü geçmemektedir. Bu ince fibriller ince filamentlerle sıklıkla karıştırılırlar.¹ Tip III kollagen molekülünden oluşan fibriller elastik fibrillere çok veya az bitişik devamlı kılıflar gibi bulunur. Tip III kollagen fibrillerinin bir ağı tendonlardaki yoğun tip I kollagen fibril paketleri etrafında bulunmaktadır. Çok yaygın düzenlenen tip III fibrilleri tendonlardaki küçük fibril bantlarının hareketlerini kolaylaştırmaya yardım eder. Ara madde fibrillerinin bu tipi çoğu bölümlerde retikulum fibrilleri gibi anlatılmaktadır.¹ Tip III kollageni, arter, barsak, uterus düz kas hücrelerince de yapılır.^{1,6,20,22} Tip III yeni kemik yapımı alanlarında,¹¹ akciğer parankimasında, kalp kasında, karaciğerde, plasentada, göbek bağında, amnion ve korionda, hyalin kıkırdak ara maddesinde,⁴⁹ elastik bağ dokusunda¹ bulunur. Organizmadaki görevi genişliyeabilen organların yapısal devamlılığının sağlanmasıdır.⁷

Tip IV kollageni

Bu tip kollagene bazal membran kollageni de denir. Tip IV kollageninin üç benzer α zincirinden oluştuğunu⁷ ifade edenler olduğu gibi, farklı iki tip α zincirinden oluştuğunu^{1,30} bildirenler de vardır. Bu iki tip zincirden hangi-

sinin baskın olduğu bilinmemektedir.¹ α 1(IV) zinciri 229 amino asit içerir, α 2(IV) zincirinin amino asit dizisi bilinmemesine rağmen, bilgiler α 1 (IV) zincir yapısına benzerliğini düşündürmektedir.¹³

Tip IV kollajeni bazal membranların mekanik sağlamlığı ile bütünlüğü için gerekli olan bir kollajen tipidir.^{1,31} Hücreler tip IV kollajeni ile bazal membranlara bağlanırlar.³¹

Tip IV, farklı yüzey epiteli ve damar endoteli tarafından sentez edilir.^{1,6} Görevi desteklik ve filtrasyondur.⁷

Tip V kollajeni

Tip V kollajenine perisellüler kollajen ismi de verilmektedir. Tip V kollajeni iki farklı α zincirinden meydana gelir. Tip V yalnızca hücre çevresinde yapılır. Düz kas hücre kültüründe tüm plazma membranı üzerinde ince filamentöz ağ örgüsü şeklinde geniş dağılımı görülür.¹

Tip V kollajenini, Von der Mark ve Öcalan (1982) antikor yardımıyla tanımladılar.¹¹ BECKER ve arkadaşları (1982) ise tip V kollajenin kalsifiye veya kısmen kalsifiye olmuş ergin dokularının bir bileşeni olmadığını ifade etmişlerdir. Ayrıca kırık kemik iyileşmesinin ileri safhalarında tip V kollajeni için az reaksiyon bulunmuştur.¹¹ Tip V kollajen örneklerinin tamamı hücre membranına sıkı bağlanır. Tip V kollajen toplulukları elektron mikroskopla anlaşılabilir. Yalnızca çok özel antikorların kullanılmasıyla böyle yapılar gösterilebilir.¹

Tip V kollajeni alveoller ve kapillerde, akciğerin parankimasında, kırıkta, plasentada, deride,²² ve aortta da²⁰ bulunur.

Tip VI kollajeni

İlk tanımlanması 1976 yılında CHUNG ve arkadaşları tarafından, insan aortasının intimasında yapılmıştır. Bu kollajen için JANDER ve arkadaşları (1981) zincirlerinin kısalığına uygun olarak «kız zincirli kollajen», ODERMATT ve arkadaşları (1983) ise «İntima kollajeni» ismini kullandılar. Yapılan elektron mikroskopik ve biyokimyasal çalışmalar bu kollajenin üç farklı α zincirinden oluştuğunu ve tip VI kollajeni olarak isimlendirmenin daha uygun olacağını göstermiştir.³²

Tip VI kollajeni, şimdilik bilinen molekül yapısı ile en küçük kollajendir. Zincirlerarası disülfid bağları yaygındır.³² Tip VI kollajeni, tip V ile do-

kulardaki diğer kollagen fibrillerinin birbirine kavuşma bölgelerinde¹ bulunur. Von der Mark ve arkadaşları (1984) özel antikorlar kullanarak tip VI kollageninin birçok ara bağ dokularında ağ yapısında düzenlenme gösterdiğini bildirmiştir.³²

Tip VI kollageninin hücre içi sentezi³² ve görevi ile ilgili henüz yeterli bilgi yoktur.¹¹

Tip VII kollageni

Bu tip, kollagen familyasına çok yeni ilave edilenlerden birisidir. Tip VII kollagen molekülü bir genin ürünüdür.²⁵

Tip VII kollageni, anchoring fibril olarak isimlendirilen fibrillerin bir büyük bileşenidir.^{23,25} Anchoring fibriller, ektodermal orjinli çok katlı keratinize epitel bazal membranı altında bulunan özel hücre dışı yapılardır.²⁵ Anchoring fibriller, dimerik tip VII kollagen molekülünün kayma yapmadan birbirine paralel düzenlenmesiyle oluşur.²³

Tip VII kollageninde molekül disülfid bağları ile uç uca getirilerek sağlamlaştırılır. Bu ikili toplanmalar daha ileride yaklaşık 800 nm uzunlukta ince fibröz paket şeklini almaktadır.²⁵

Tip IX kollageni

MAYNE, ve IRWIN, (1986) tip IX kollagen molekülünün, üç farklı α zincirinden oluşabileceğini bildirmişlerdir. Tip IX kollagen molekülünde 4 kollagen olmayan (NCI-NC4) ve üç kollagen bölge (COL 1-COL 3) vardır.²⁸

Tip IX kollageni, kırıldak ara maddesinin her yerinde dağılım göstermesine rağmen iskelet kası veya diğer bağ dokularında mevcut değildir. Tip IX, tip II ile beraber bulunurlar. Tip IX kondrositler çevresinde daha fazladır. Tip IX'un hyalin kırıldakta tip II kollageninin ağ şeklinde yaptığı örgünün sağlanmasında iş gördüğü tahmin edilmektedir. Fakat bu konuda henüz yeterli bilgi mevcut değildir.²⁸

Tip X kollajeni

KWAN, ve arkadaşları (1986) tip X'nu embriyonik civciv tibiotarsal kondrositlerinin uzun süreli kültüründen elde etmişlerdir.³⁴ Tip X molekülü, benzer üç α zincirinden meydana gelir. Tip X kollajenin zincirleri arasında disülfid bağları, civciv tip X'unda bulunmasına karşılık, sığır tip X kollajeninde görülmemiştir.²⁸

Tip X kollajeni en çok, hipertrofik kondrositlerce yapılır.²⁸ Tip X kollajeni kırıkdağın kısa zincirli kollajenidir.³⁴ Kemik ile yer değiştiren ve kalsifikasyona yönelen bölgelerdeki kondrositlerce tip X kollajeni yapılmaktadır.²⁸ Kırıkdağ ara maddesinde tip X'un görevi henüz bilinmemekle beraber, iskelet sisteminin gelişmesi ve büyümesinde ara madde kalsifikasyonunda anahtar rol oynadığı sanılmaktadır.³⁴

Bağ dokusunun biyolojisinde kollajen

Değişik dokuların farklı kollajenleri, vücudun tümünde, doku yapılarının desteklenmesine yardımcı olur.^{1,23} Genetik bakımdan farklı kollajen tiplerinin düzenlenmesi ve dağılımı, bağ dokusunun çevresi ile hücrelerinin etkileşimini sağlamakla beraber, mekanik destekliği de sağlar. Ayrıca dokuların fiziksel ve görev bütünlüğüne de yardımcı olur.¹

Kollajen aktivitesinin kuvvetli inhibitörleri hücre dışı sıvısında gösterilmiştir.⁶ Embriyonal gelişmenin ilk 2 ve 4 hücreli döneminde, hücreler arasında ilk kollajen fibriller bırakılır.¹

KAYNAKLAR

- 1 — Cay, S., Miller, E.J. What is collagen, what is not, **Ultrastructural Pathology**, 4, 365-377, 1983.
- 2 — Fleischmajer, R., Collagen fibrillogenesis, a mechanism of structural biology, **J. Invest. Dermatology**, 553-554, 1986.
- 3 — Torunoğlu, M. **İntegröfzyoloji ve fizyopatoloji ders kitabı**, Erzurum : Atatürk Univ. Basımevi, 1972.
- 4 — Milmer, E.J.I, The structure of fibril-forming collagens, **Ann. NY. Acad. Sci.**, 460, I-13, 1985.
- 5 — Eryürek, F. Romatoid artritte kollajen değişikliği ve kortikosteroidler, **Doğa Bilim Dergisi**, 3(I), 47-49, 1979.
- 6 — Weiss, L., Greep, R.O. **Histology**, Fourth edition. New York : Mc Graw-Hill Book Company, 1977.
- 7 — Bloom, W., Fawcett, D.W. **A Textbook of Histology**, Eleventh edition, Philadelphia W.B. Saunders Company, 1986.
- 8 — Kaplan, J., Maroteaux, P., Frezal, L. Genetique des maladies du collagene, **Ann. Biol. Clin.**, 44, 289-295, 1986.
- 9 — Tzaphlidou, M. Negative staining electron microscopy of collagen fibrils, **Microm and Microscopica Acta**, 17(2), 201-213, 1986.
- 10 — Tzaphlidou, M. A Study of staining for E.M. Using collagen as a model system V: The effect of subermidate fixation on native staining patterns, **Micron and Microscopica Acta**, 17(3), 281-287, 1986.
- 11 — Becker, J. Schuppan, D., Benjamin, H. et al. Immunohistocheal distribution of collagens type IV, V and VI and of pro-collagens types I and III in human alveolar bone dentine, **Histochemistry and Cytochemistry**,
- 12 — Ramirez, F. et al. Isolation and characterization of the human fibrillar collagen genes, **Ann. NY. Acad. Sci.**, 460, 117-129, 1985.
- 13 — Timpl, R., Oberbauer, 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.
- 14 — Nemethy, G., Scheraga, H.A. Stabilization of collagen fibril by hydroxyproline **Biochemistry**, 25(II), 3184-88, 1986.
- 15 — Upholt, W.B., Strom, C.M., Sandell, J. Structure of the type II collagen gene, **Ann. NY. Acad. Sci.**, 460, 130-140, 1985.
- 17 — Ross, M.H., Reith, E.J. **Histology, A Text and Atlas**, New York : Harperrow and J.B. Lippincott Company, 1985.
- 18 — Meyer, F.A. Layer-Rudich, Z. and Tanenbaum, R. Evidence for a mechanical coupling of glycoprotein microfibrils with collagen in Wharton's Jelly, **Biochimica et Biophysica Acta.**, 755, 376-387, 1983.

- 19 — Demirsoy, A., Yaşamın Temel Kuralları, Ankara : H.Ü. Yayınları, A. 28, 1979.
- 20 — 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. Pract.*, 181(5), 568-576, 1986.
- 21 — Sage, H., Low molecular weight fibroblast collagen : structure, secretion and differential expression as a function of fetal and cellular age, *Biochemistry*, 24, (25), 7430-7440, 1985.
- 22 — Bornstein, P., Sage, H., Structurally distinct collagen types, *Ann. Rev. Biochem.*, 49, 957-1003, 1980.
- 23 — Miller, E.J., Biochemical characteristics and biological significance of the genetically-distinct collagens, *Molecular and Cellular Biochem.*, 13,3 1976.
- 24 — Miller, E.J., Finch, J.E., Chung, E. et al., Specific cleavage of the native type III collagen molecule with trypsin, *Archives of Biochem and Biophys.*, 173, 631-637, 1976.
- 25 — Scott, J.M. and Wilkinson, R., Further studies on the umbilical cord it's water content, *J. Clinical Pathology*, 31, 943-944, 1978.
- 26 — Schwarzfurtner, V.H., Isidor, H., Walter, S. et al. Quantitative analysis of the collagen contents in the human amnion and chorion, *Anat Anz. Jena* 161, 3-9, 1986.
- 27 — Pranko, J., Foidart, J-M., and Pelliniem, L.J. Developmental changes in interstitial collagens of fetal rat genital ducts, *Developmental Biol.*, 113, 364-372, 1986.
- 28 — Mayne, R. and Irwin, M.H. Articular cartilage Biochemistry, New York, Edited. K. Kuettner et. al. Raven Press. Collagen Types in Cartilage, 23-38, 1986.
- 29 — Bont, L.G.M. de., Liem, R.S.B., Havinga, p., et al. Collagenous network in cartilage of human femoral condyles. A Light Microscopic and SEM Study, *Acta Anatomica*, 126, 41-47, 1986.
- 30 — Meenehan, M.A., Josepin, R., et. al., Morphologic observations of processed human umbilical cord Vein Biografts in Man, *Anat. Rec.*, 196, (3A) 241, 1980.
- 31 — Aukailey, M. and Timpl, R., Attachment of cells to basement membrane (collagen types Iv.) *J. Cell. Biol.* 103 (Oct), 1569-1575, 1986.
- 32 — Rauterberg, J., Jander, R., Troyer, D., Type VI Collagen. A Structural Glycoprotein with a Collagenous Domain, *Frontiers of Matrix Biology*, Karger, Basel, Vol. 11, 90-109, 1986.
- 33 — Sakai, L.Y., Keene, D.R. et. al. Type VII Collagen is Major Structural Component of Anchoring Fibrils, *J. Cell Biol.*, 103, (October), 1577-1586, 1986.
- 34 — Kwan, A.P.L., Freemont, A.J., and Grant, M.E., Immunoperoxidase localization of type X collagen in chick tibiae. *Bioscience Reports*. vol. 6. No. 2, 155-161. 1986.