

Bağ dokusu lifleri

Doç. Dr. Sinan Özkavukcu

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi Laboratuvar Sorumlusu

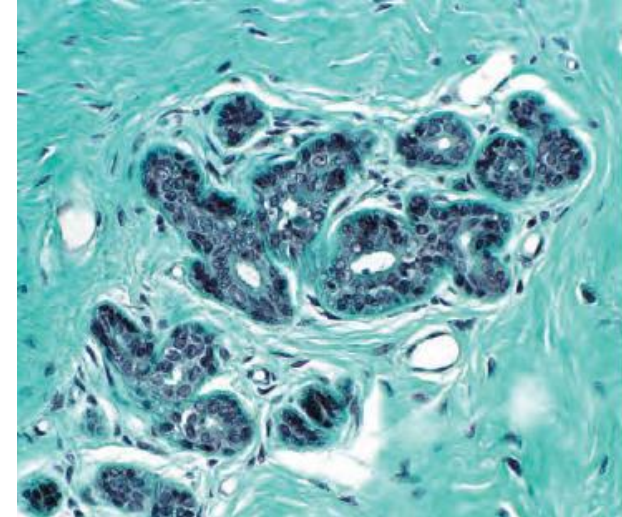
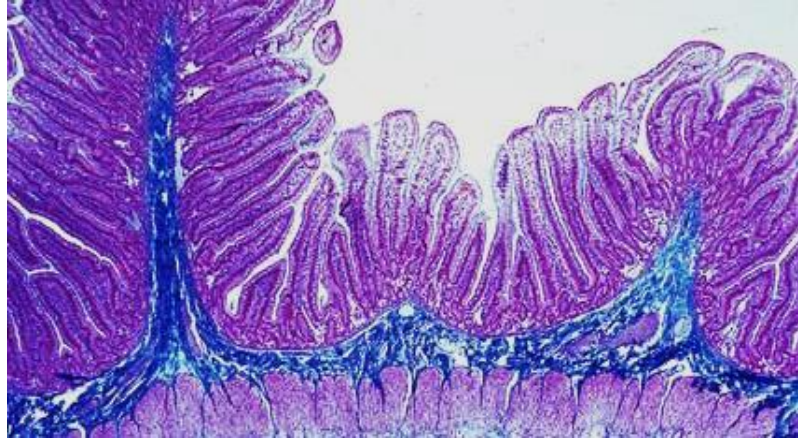
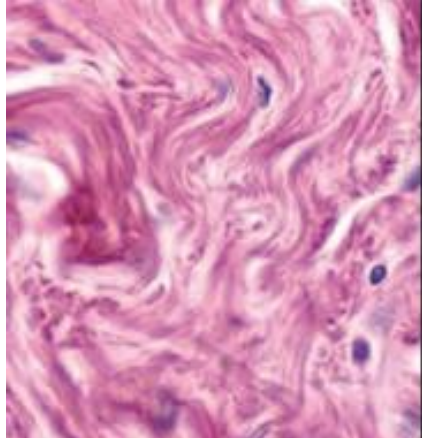
sinozk@gmail.com

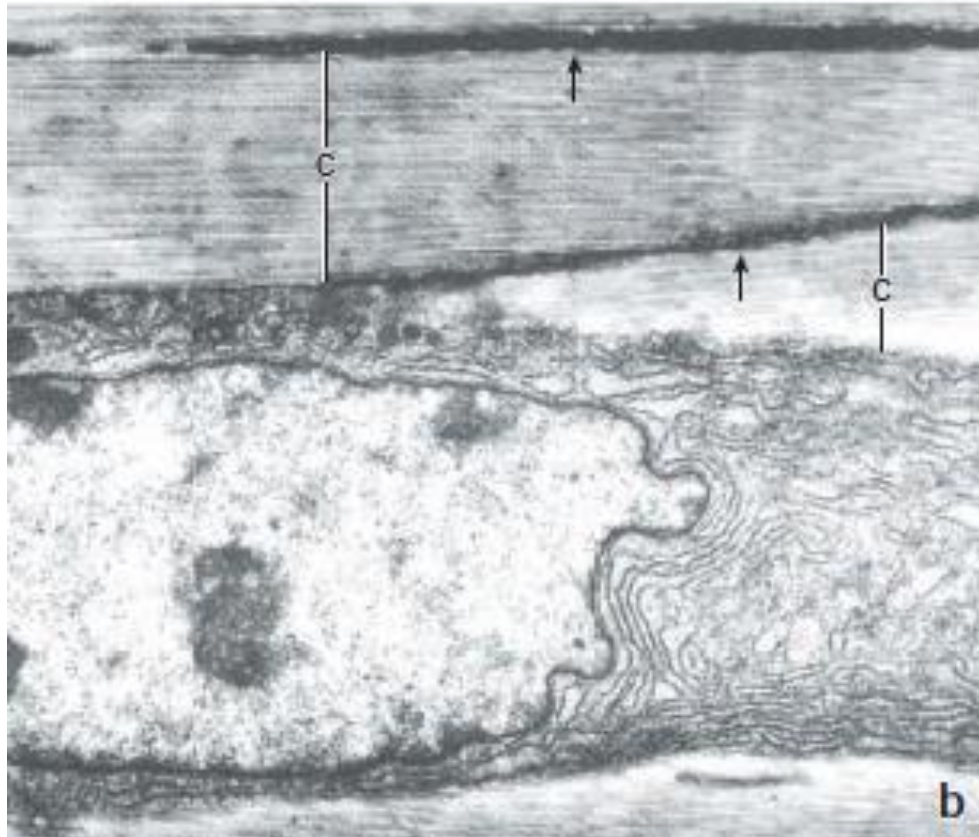
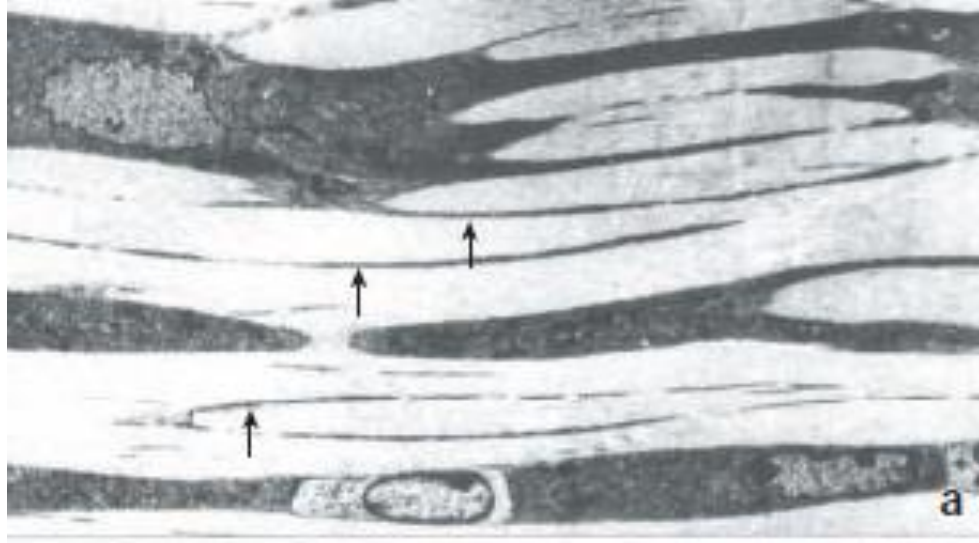
Bağ Dokusu Lifleri

- Temel olarak 3 tip lif yapısı mevcuttur
 1. Kollajen Lifler
 2. Retiküler Lifler
 3. Elastik Lifler

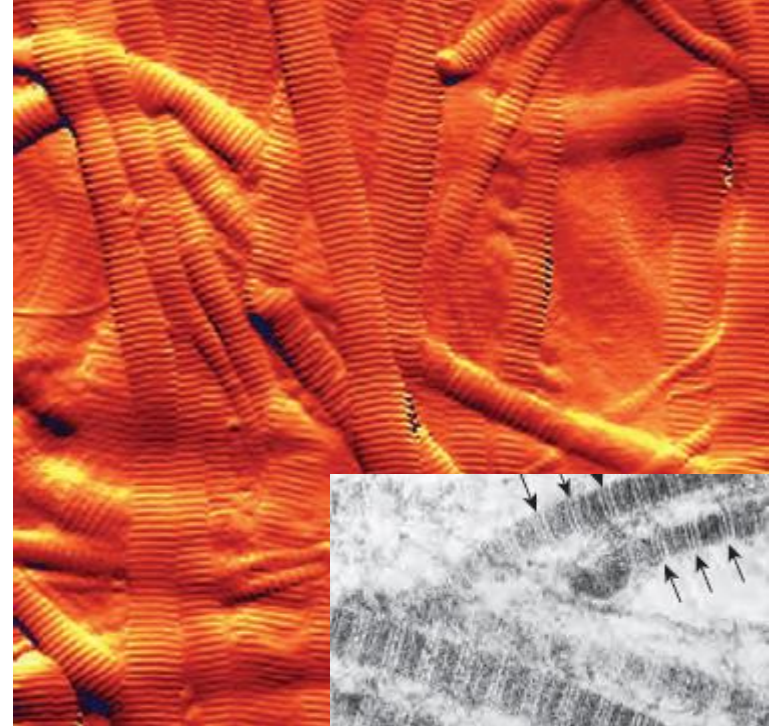
Kollajen Lifler ve Demetler

- Bağ dokularında en fazla bulunan lif tipidir.
- Esnektir, aynı zamanda gerilmeye dayanıklıdır.
- Işık mikroskobunda dalgalı, orta uzunlukta, değişken kalınlıkta izlenir
- Eozin ve diğer asidik boyalarla boyanır
- Mallory bağ dokusu boyasıyla anilin mavisi,
- Masson boyasıyla açık yeşil boyanır



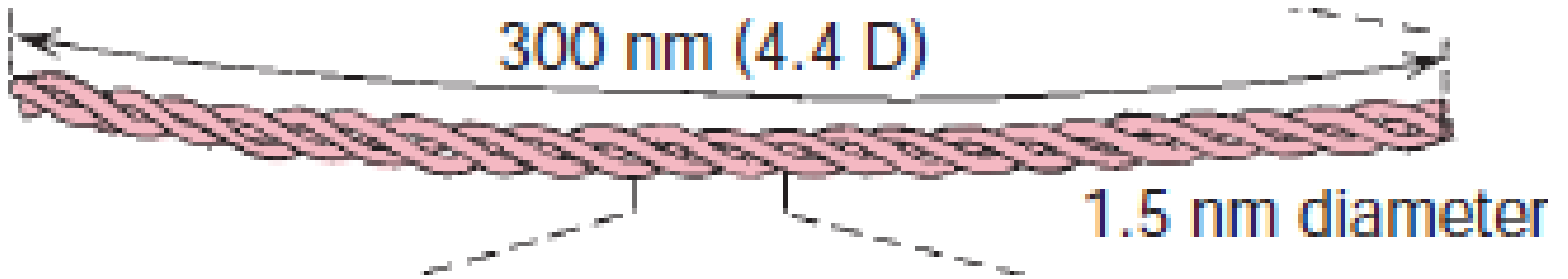


- Kollajen demetlerinin ince, ipliksi alt birimlerden oluştuğu görülür: **Kollajen telcikler**
- Kollajen telciklerin çapı dokunun tipine göre 15 ila 300 nm kalınlıkta olabilir.
- Kollajen telcikler TEM incelemeleri için osmium ile boyandığında, uzunlukları boyunca, 68 nm'de bir enine bant dizisi gösterirler.
- Kollajen molekülünün yapısı nedeniyle oluşan bu bant dizisi Atomik Güç Mikroskopisinde de izlenebilir.



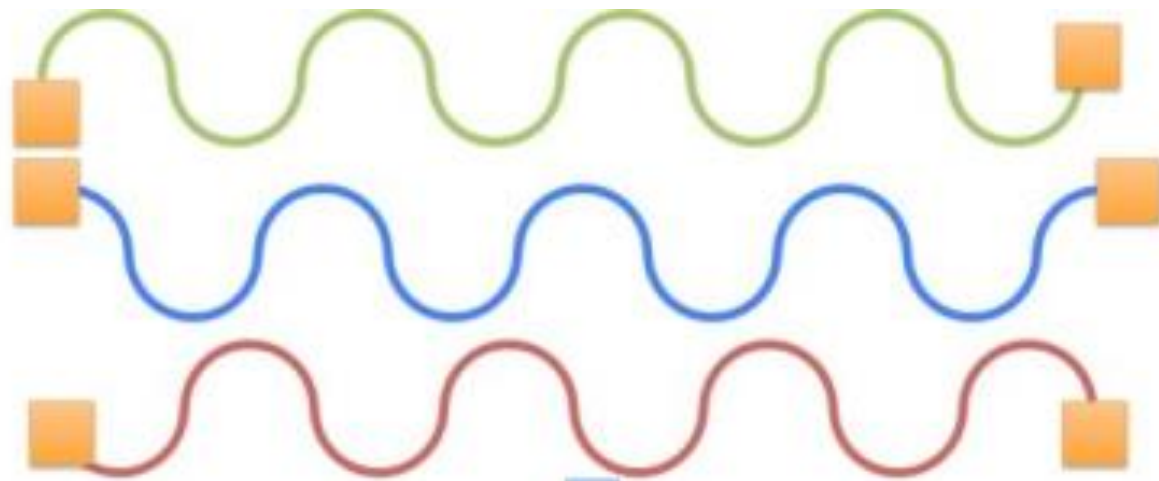
Kollajen molekülü

- Eski adı **tropokollajen**dir.
- 300 nm uzunluğunda, 1,5 nm eninde, baş ve kuyruk kısımlarına sahip birim moleküldür.



- 3 adet heliks şeklinde sarılmış polipeptit zincirden meydana gelir = **α (alfa) zincirleri**

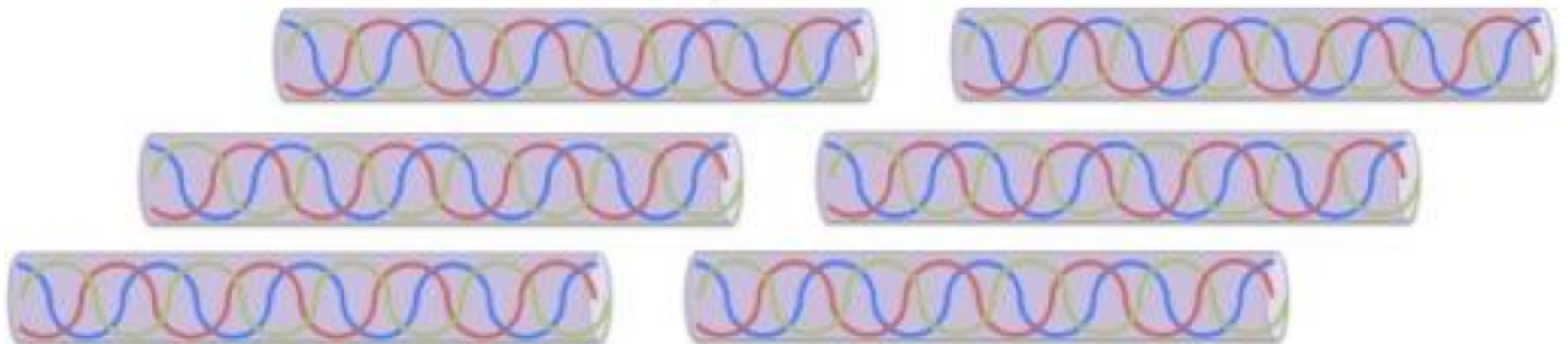
alfa zincirleri



tropocollagen



collagen fibrils



- **Alfa zincirleri**; heliks yapısı oluşturacak şekilde sarmal yapar.
- Alfa zincirlerinde dizili olan amino asitlerin her 3 tanesinden birisi **Glisin**'dir. Ancak glisin zincirin son amino asiti olamaz.
- Glisinden önce zincirde genellikle hidroksiprolin veya hidroksilizin, sonra prolin amino asiti sıralanır.
- Kollajen molekülü üçlü heliks yapısı için hidroksiprolin, prolin ve glisin esansiyeldir.
- Kollajen molekülüne bağlı şeker grupları bulunur, o yüzden kollajen aslında bir glikoprotein yapısındadır.
- Heliks yapısını oluşturan alfa zincirleri farklı yapılarda olabilir. AA dizileri 600-3000 arasında olabilir. Günümüze kadar **40'ın üzerinde alfa zincir yapısı** keşfedilmiş ve bunların hangi kromozomlardaki lokuslerde sentezlendiği belirlenmiştir.

–Gly – X – Y – Gly – X – Y – Gly – X – Y –

Amino acid sequence

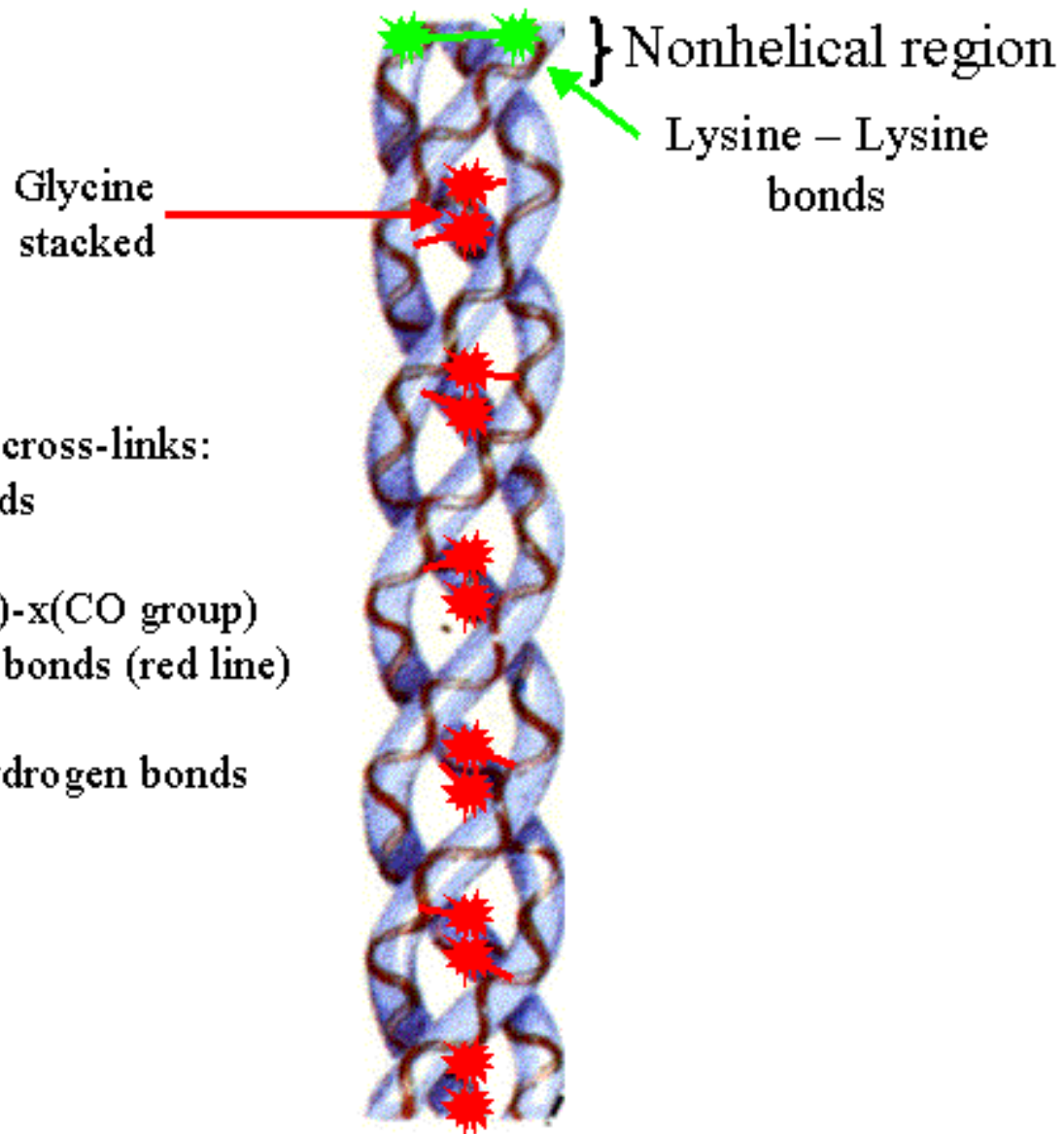


Alpha-chain



1.4 nm Triple helix

N-terminal

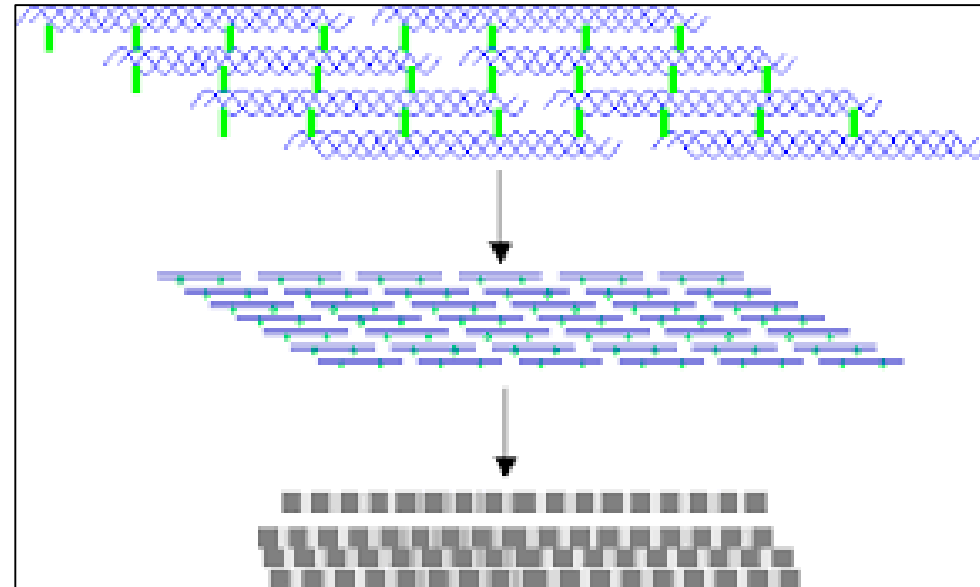
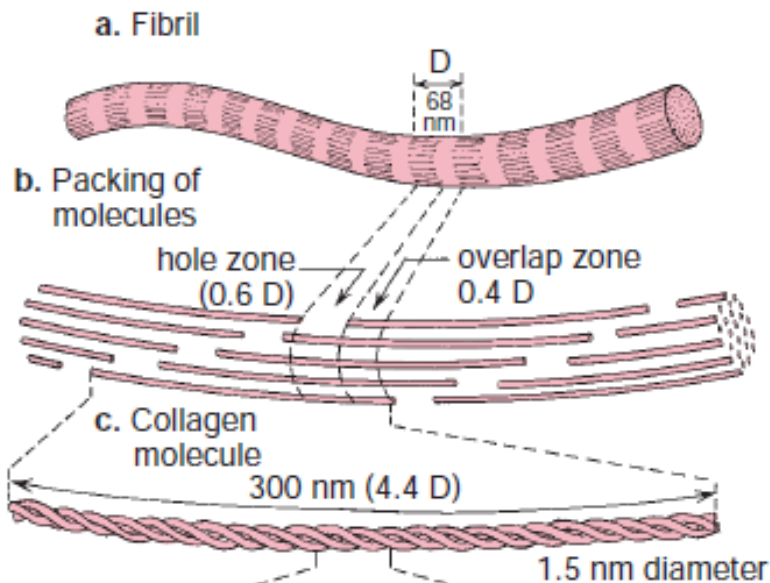
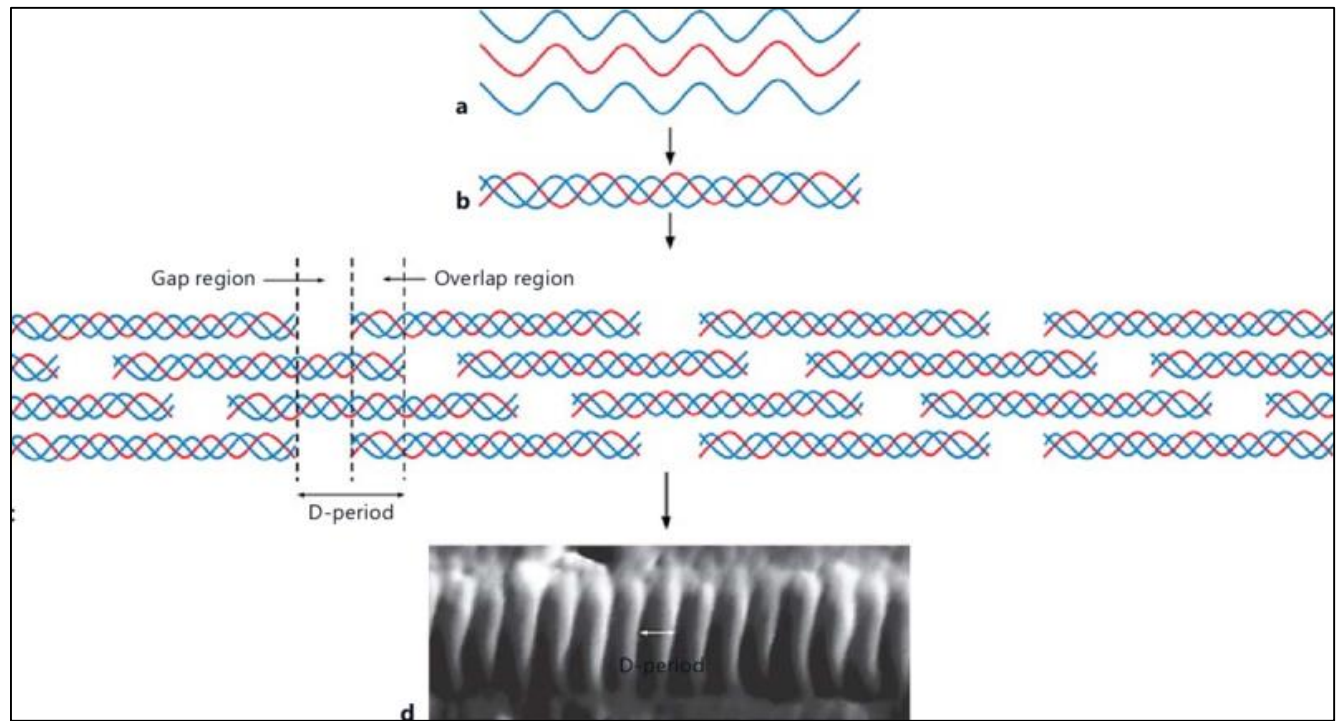


Intra-tropocollagen cross-links:

- Lysine-Lysine bonds
- Glycine(NH group)-x(CO group) hydrogen bonds (red line)
- Hydroxyproline hydrogen bonds

C-terminal

Fibril = telcik
 Fiber = tel
 Bundle = demet



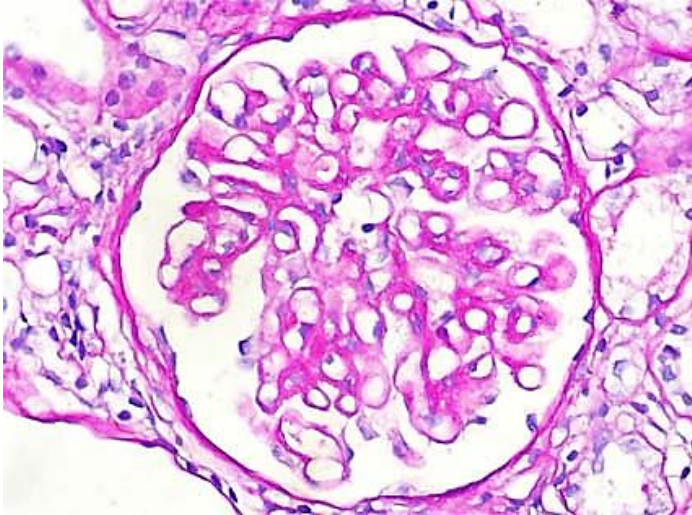
Kollajen tipleri

- Farklı alfa zincirleriyle oluşturulmuş en az 28 çeşit kollajen tipi mevcuttur ve bunlar Romen rakamlarıyla keşif sırasına göre numaralandırılmıştır.
- **Homotrimetrik**: Her 3 alfa zinciri de aynıdır.
- **Heterotrimetrik**: 2 ya da 3 farklı alfa zinciri içerirler.
- **Tip I kollajen**: Gevşek ve sıkı bağ dokusunda bulunur. Heterotrimetrik. $[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$ şeklinde ifade edilir. Kemik, tendon, dentin, deride bulunur germe kuvveti sağlar.
- **Tip II kollajen**: Homotrimetrik. Hiyalin ve elastik kıkırdakta, çok ince telcikler şeklinde bulunur. $[\alpha 1(II)]_3$ şeklinde ifade edilir.

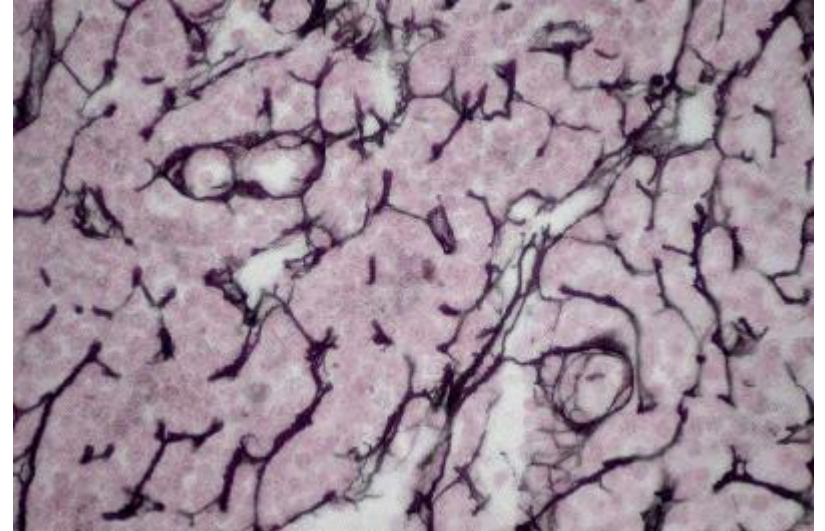
Kollajen tipleri

Retiküler lifler ve genelde kollajenler, glikoprotein yapısında olduklarından Periodic asit-Schiff (PAS) reaksiyonuyla (karbohidrat içerikleri nedeniyle) iyi görüntülenirler.

- **Tip III kollajen:** Bazal membranın retiküler laminasında yer alır. **Retiküler liflerdir.** Yara iyileşmesi sürecinde ilk üretilen, daha sonra tip I kollajene dönüşen yapılardır.
- Argirofiliktirler. Gümüş-seven anlamına gelir. Gümüş tuzlarının çöktürülmesiyle iyi gözlemlenirler.
- **Tip IV kollajen:** Bazal laminada yer alır. Laminine bağlanır.



PAS (+)



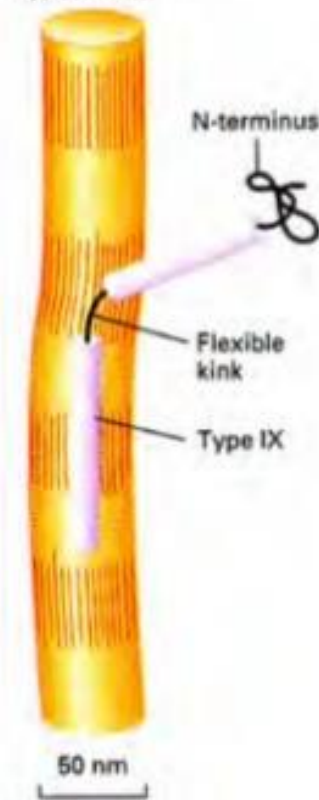
Kollajen grupları

- **Telcik yapısında (*fibriler*) kollajenler: Tip I, II, III, V, XI.** Kesintisiz glisin-prolin-hidroksiprolin dizilerine sahiptirler. Üst üste yerleşerek 68 nm bant yapısını gösterirler.
- **Kesintili üçlü helikse sahip, telcikle ilişkili kollajenler (*Fibril-associated collagens with interrupted triple helixes* - **FACIT grubu**):** Kesintili üçlü heliks yapısı esneklik kazandırır. Teltik yapıların üzerine yapışık aksesuar kollajenlerdir. Tip **IX**, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII

FACIT: Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple helices

1. Triple helices interrupted by non-helical domains
2. Retain propeptides at ends
3. Do not aggregate into large fibrils
4. Bind collagen fibrils to each other and/or the ECM

Type-II fibril

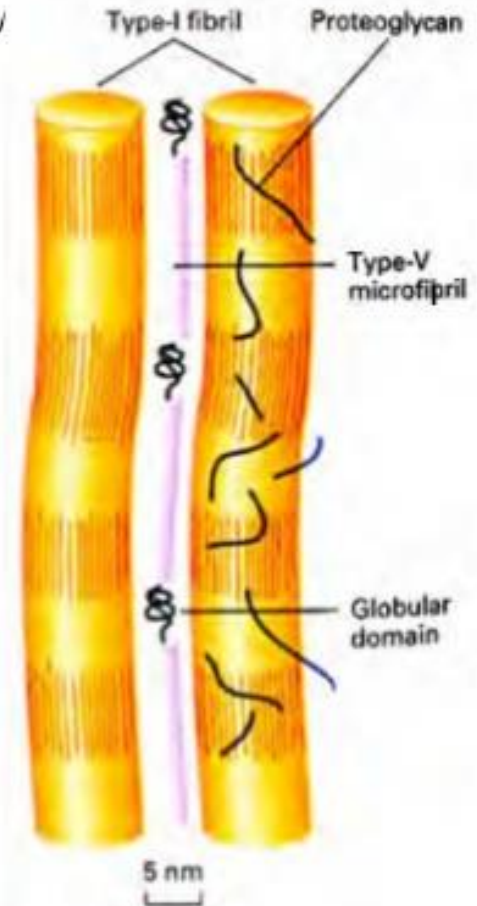


Type IX Collagen (left)

- Binds type II Fibrils to the ECM
- Globular N-terminus interacts with ECM
- Heparin-SO₄ at kink interacts with ECM
- Helical region interacts with type II fibril

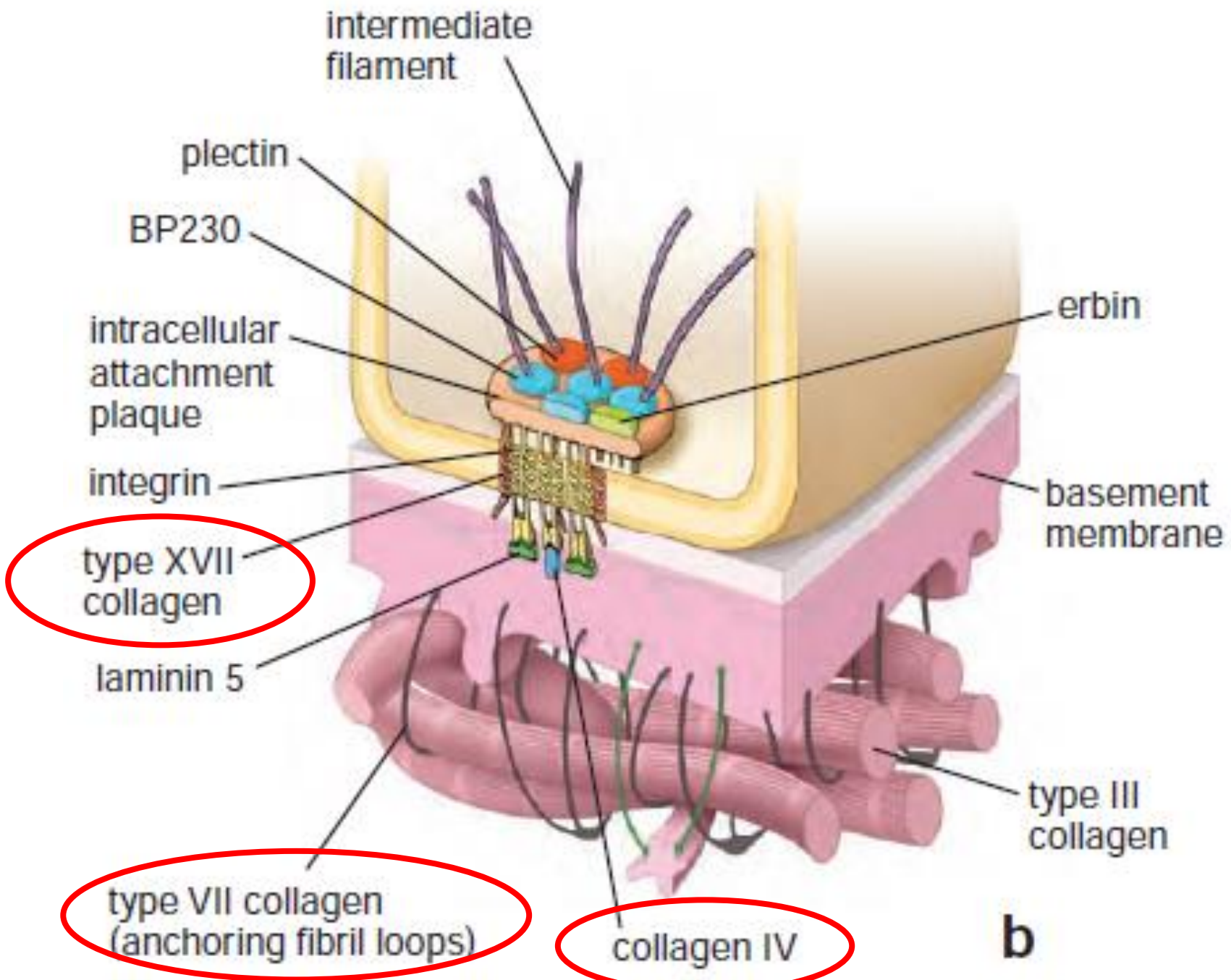
Type VI Collagen (right)

Bundles type I fibrils into FIBERS
Binds fibrils via helical domains



Kollajen grupları

- Hekzagon ağ oluşturan kollajenler: Tip VIII ve X.
- Transmembran kollajenler: XIII (fokal adezyonlarda), **XVII (hemidesmozomlarda)**, XXIII (metastatik kanser hücrelerinde), ve XXV (beyine özgü kollajen).
- Multipleksinler (çoklu üçlü heliks yapısı): Bazal membran yapısında tip XV ve XVIII
- Bazal membran oluşturan kollajenler: **Tip IV kollajen** epitel hücrelerinin altında bazal membran oluşumunda yer alır. **Tip VI** = göz lensindeki boncuklu filamanlardır. **Tip VII** = bazal membran ve ekstraselüler matriks arasındaki demirleyici (anchoring) telciklerdir.



Type	Composition ^a	Location	Functions	
I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	Connective tissue of skin, bone, tendon, ligaments, dentin, sclera, fascia, and organ capsules (accounts for 90% of body collagen)	Provides resistance to force, tension, and stretch	●
II	$[\alpha 1(II)]_3$	Cartilage (hyaline and elastic), notochord, and intervertebral disk	Provides resistance to intermittent pressure	●
III	$[\alpha 1(III)]_3$	Prominent in loose connective tissue and organs (uterus, liver, spleen, kidney, lung, etc.); smooth muscle; endoneurium; blood vessels; and fetal skin	Forms reticular fibers, arranged as a loose meshwork of thin fibers, provides a supportive scaffolding for the specialized cells of various organs and blood vessels.	●
IV	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$ or $\alpha 3(IV) \alpha 4(IV) \alpha 5(IV)$ or $[\alpha 5(IV)]_2\alpha 6(IV)$	Basal laminae of epithelia, kidney glomeruli, and lens capsule	Provides support and filtration barrier	●
V	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$ or $\alpha 1(V)\alpha 2(V)\alpha 3(V)$	Distributed uniformly throughout connective tissue stroma; may be related to reticular network	Localized at the surface of type I collagen fibrils along with type XII and XIV collagen to modulate biomechanical properties of the fibril	
VI	$[\alpha 1(VI)]_2\alpha 2(VI)$ or $\alpha 1(VI) \alpha 2(VI) \alpha 3(VI)$	Forms part of the cartilage matrix immediately surrounding the chondrocytes	Attaches the chondrocyte to the matrix; covalently bound to type I collagen fibrils	
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	Present in anchoring fibrils of skin, eye, uterus, and esophagus	Secures basal lamina to connective tissue fibers	●
VIII	$[\alpha 1(VIII)]_2\alpha 2(VIII)$	Product of endothelial cells	Facilitates movement of endothelial cells during angiogenesis	

Type	Composition ^a	Location	Functions
IX	$\alpha 1(\text{IX})\alpha 2(\text{IX})\alpha 3(\text{IX})$	Found in cartilage associated with type II collagen fibrils	Stabilizes network of cartilage type II collagen fibers by interaction with proteoglycan molecules at their intersections
X	$[\alpha 1(\text{X})]_3$	Produced by chondrocytes in the zone of hypertrophy of normal growth plate	Contributes to the bone mineralization process by forming hexagonal lattices necessary to arrange types II, IX, and XI collagen within cartilage
XI	$[\alpha 1(\text{XI})]_2\alpha 2(\text{XI})$ or $\alpha 1(\text{XI}) \alpha 2(\text{XI}) \alpha 3(\text{XI})$	Produced by chondrocytes; associated with type II collagen fibrils, forms core of type I collagen fibrils	Regulates size of type II collagen fibrils; it is essential for cohesive properties of cartilage matrix
XII	$[\alpha 1(\text{XII})]_3$	Isolated from skin and placenta; abundant in tissues in which mechanical strain is high	Localized at the surface of type I collagen fibrils along with type V and XIV collagen to modulate biomechanical properties of the fibril
XIII	$[\alpha 1(\text{XIII})]_3$	An unusual transmembrane collagen detected in bone, cartilage, intestine, skin, placenta, and striated muscles	Associated with the basal lamina along with type VII collagen

Type	Composition ^a	Location	Functions
XIV	[$\alpha 1$ (XIV)] ₃	Isolated from placenta; also detected in the bone marrow	Localized at the surface of type I collagen fibrils along with type V and XII collagen to modulate biomechanical properties of the fibril; has a strong cell–cell binding property
XV	[$\alpha 1$ (XV)] ₃	Present in tissues derived from mesenchyme; expressed in heart and skeletal muscles	Involved in adhesion of basal lamina to the underlying connective tissue
XVI	[$\alpha 1$ (XVI)] ₃	Broad tissue distribution; associated with fibroblasts and arterial smooth muscle cells, but not associated with type I collagen fibrils	Contributes to structural integrity of connective tissue
XVII	[$\alpha 1$ (XVII)] ₃	Another unusual transmembrane collagen found in epithelial cell membranes	Interacts with integrins to stabilize hemidesmosome structure
XVIII	[$\alpha 1$ (XVIII)] ₃	Found in epithelial and vascular basement membrane	Represents a basement membrane heparan sulfate proteoglycan thought to inhibit endothelial cell proliferation and angiogenesis
XIX	[$\alpha 1$ (XIX)] ₃	Discovered from the sequence of human rhabdomyosarcoma cDNA; present in fibroblasts and liver	Pronounced vascular and stromal interaction suggests involvement in angiogenesis
XX	[$\alpha 1$ (XX)] ₃	Discovered from chick embryonic tissue; also in corneal epithelium, sternal cartilage, and tendons	Binds to the surface of other collagen fibrils
XXI	[$\alpha 1$ (XXI)] ₃	Found in human gingiva, heart and skeletal muscle, and other tissues containing type I collagen fibrils	Plays a role in maintaining three-dimensional architecture of dense connective tissues

Type	Composition ^a	Location	Functions
XXII	[$\alpha 1(XXII)$] ₃	Found in myotendinous junction, skeletal and heart muscle, articular cartilage–synovial fluid junction, at the border between hair follicle and dermis	Belongs to FACIT family Expressed at tissue junctions In skin, influences epithelial–mesenchymal interactions during hair follicle morphogenesis and cycling
XXIII	[$\alpha 3(XXIII)$] ₃	Discovered in metastatic tumor cells Also expressed in heart, retina, and metastatic prostate cancer cells	Transmembrane collagen Interacts with ECM proteins (collagen XIII and XXV, fibronectin, heparin) Increased expression in patient with metastatic prostate cancer
XXIV	[$\alpha 1(XXIV)$] ₃	Found co-expressed with type I collagen in the developing bone and eye	Fibrillarlike collagen Regarded as an ancient molecule that regulates type I collagen fibrillogenesis in bone and eye during fetal development
XXV	[$\alpha 1(XXV)$] ₃	A brain-specific transmembrane collagen Discovered in amyloid plaques in brains of patients with Alzheimer's disease Overexpressed in neurons	Binds to fibrillized β -amyloid peptide of amyloid plaques in Alzheimer's disease

^aEach collagen molecule is composed of three polypeptide α chains intertwined in a helical configuration. The Roman numerals in the parentheses in the Composition column indicate that the α chains have a distinctive structure that differs from the chains with different numerals. Thus, collagen type I has two identical $\alpha 1$ chains and one $\alpha 2$ chain; collagen type II has three identical $\alpha 1$ chains.

■ fibrillar collagen; ■ FACITs; ■ basement membrane-forming collagen; ■ hexagonal network-forming collagen; □ transmembrane collagens; ■ multiplexins

Kollajen Biyosentezi

- **Kollajen sentezi yapan hücreler:**

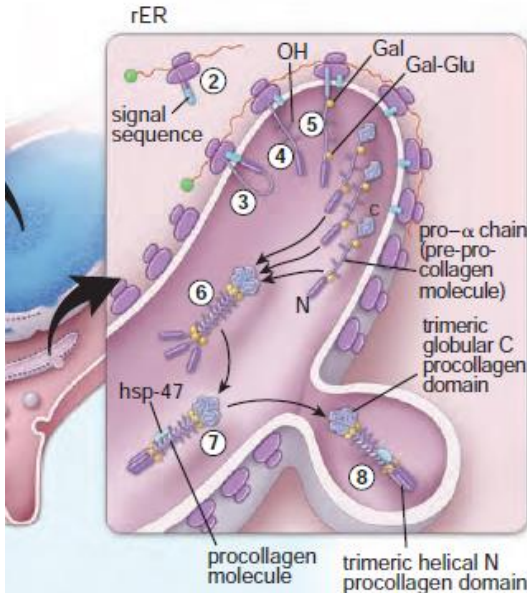
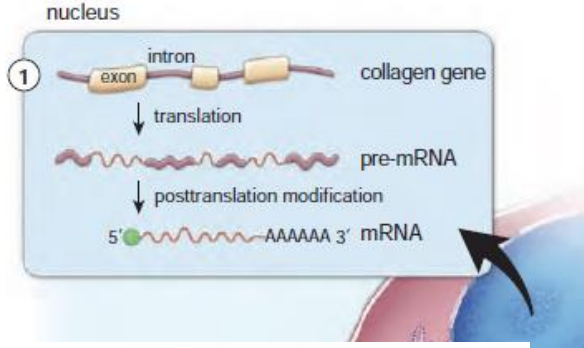
- **Fibroblast** (bağ dokusu)
- Retiküler hücreler (tip III, kemik iliği, lenfoid organlar)
- Osteoblast (kemik)
- Kondroblast (kıkırdak)
- Odontoblast (diş)
- Epitel hc (tip IV)
- Perisit (kan damarları)

Transforming büyüme faktörü β (TGF- β) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) kollajen sentezini artırırken glukokortikoidler (steroidler) azaltır.

- **Fibroblastların içinde ve dışında süregelen bir dizi olaydır.**
- **Fibroblast içinde** kollajen molekülünün öncül maddesi olan **protokollajen** üretimi gerçekleştirilir.
- Daha sonra telcik oluşumu hücrenin dışında, hücre zarında bulunan enzimlerin aktivitesiyle gerçekleştirilir.
- Tel oluşumu için gerekli inşaa, ekstraselüler matrikste hücrenin gözetiminde meydana gelir.

Kollajen Biyosentezi

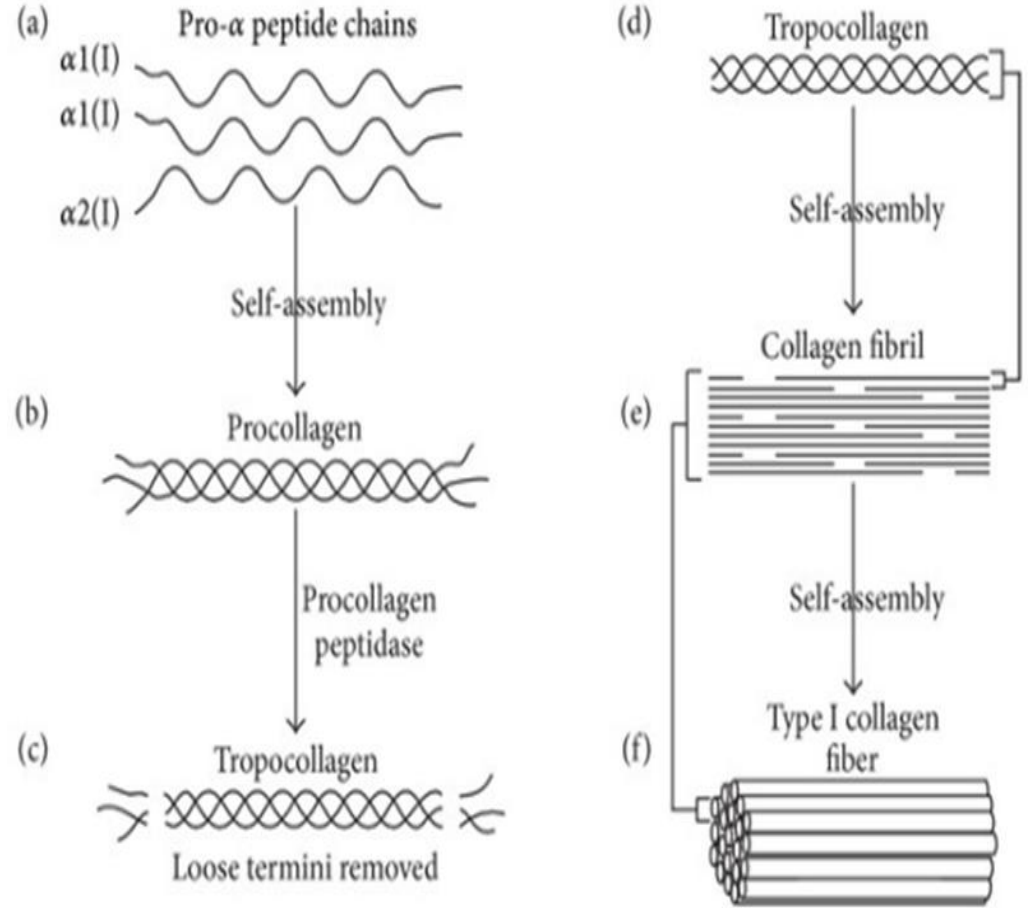
- İlgili DNA dizininden çekirdekte mRNA oluşumu

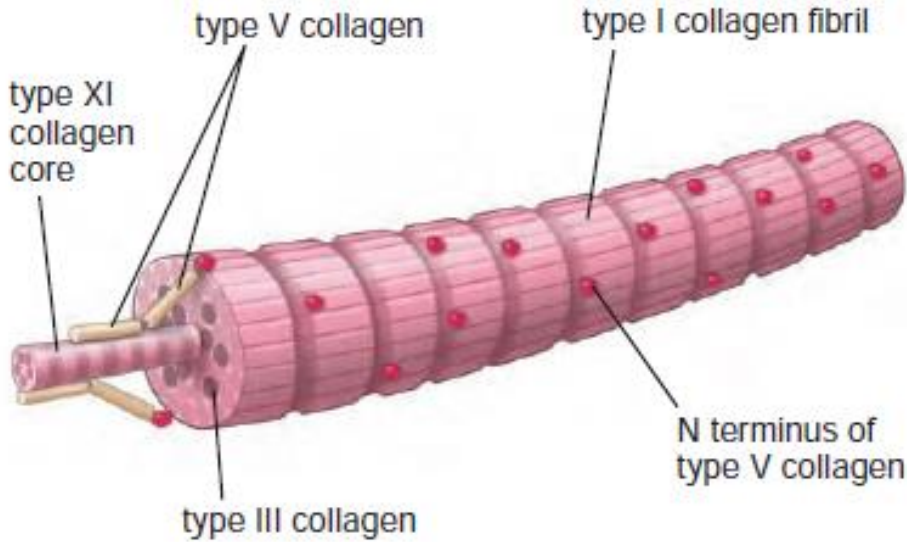


- mRNA'nın çekirdekten GER'e geçişi ve pro- α zincirlerin oluşumu (pre-prokollajen)
- Henüz heliks formu oluşmadan prolin ve lizin rezidülerinin hidroksilasyonu gerçekleşir. (prolin hidroksilaz ve lizil hidroksilaz enzimleri) (**Vitamin C** gerekir-skörbüt) (hidrojen bağları için gerekli)
- Hidroksilizil rezidülerinin glikolizasyonu
- Prokollajen üçlü heliks yapısının C terminalinden N terminaline doğru oluşumu
- Prokollajenin Golgi cismine nakli ve hücre dışına taşınması

Kollajen Biyosentezi

- Hücre dışına taşınan prokollajenin globüler C ucu ve halikal N ucunun «prokollajen N- ve C- peptidaz» ile kesilmesi
- Fibroblastların hücre zarı oyuklarında, ekstra selüler alanda, polimerizasyon ile kendi kendine kolajen telciklerin hizalanması, çapraz bağlantıların oluşması (Lizil oksidaz enzimiyle) ve tel yapılarının ortaya çıkması
- Diğer kollajenlerin (FACIT) katılması





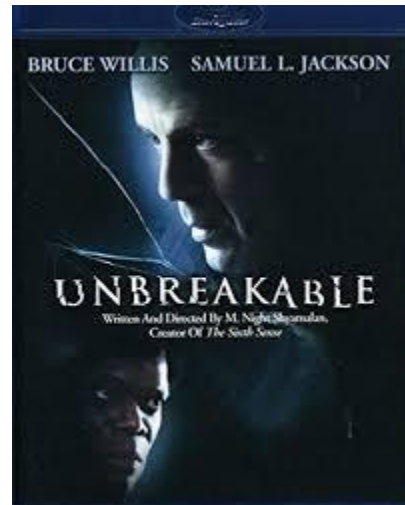
- **Tip I kollajen** üretiminde tip V ve XI kalıp moleküllerinin oluşumu ilk adımdır.
- Bu fibriler kalıbın üzerine tip I eklenir
- Tip II ve III kollajen, tip I kollejene entegre yapı oluşturur
- Tip V ve XI kalınlığı kontrol eder ve kalınlık yeterli düzeye gelince telcik eklenmesini engellerler

- Kollajen yapımı ve yıkımı düzenli olarak süren bir olaydır. Proteinazlar kollajeni parçalar ve bu parçalar fagositozla uzaklaştırılır.
- **Matriks metalloproteinazlar**ca ekstraselüler matrikste gerçekleştirilir (**MMP**'ler).
- Metalloproteinazların doku inhibitörleri (**TIMP**'ler), MMP etkilerini sınırlar
- Fibroblastlar, kondrositler, monositler, nötrofiller, makrofajlar, epitel hücreleri ve kanser hücrelerince salgılanırlar.
- **Kollajenaz** (I, II, III, X'u parçalar), **jelatinaz** (laminin, fibronektin, elastin, denatüre kollajeni parçalar), **stromelisin** (proteoglikan, fibronektin denatüre kollajen), **matrilisin** (IV ve proteoglikanı parçalar), **makrofaj metalloelastazı** (elastin, IV, laminin)

Kollajenopatiler



Ehlers–Danlos Sendromu

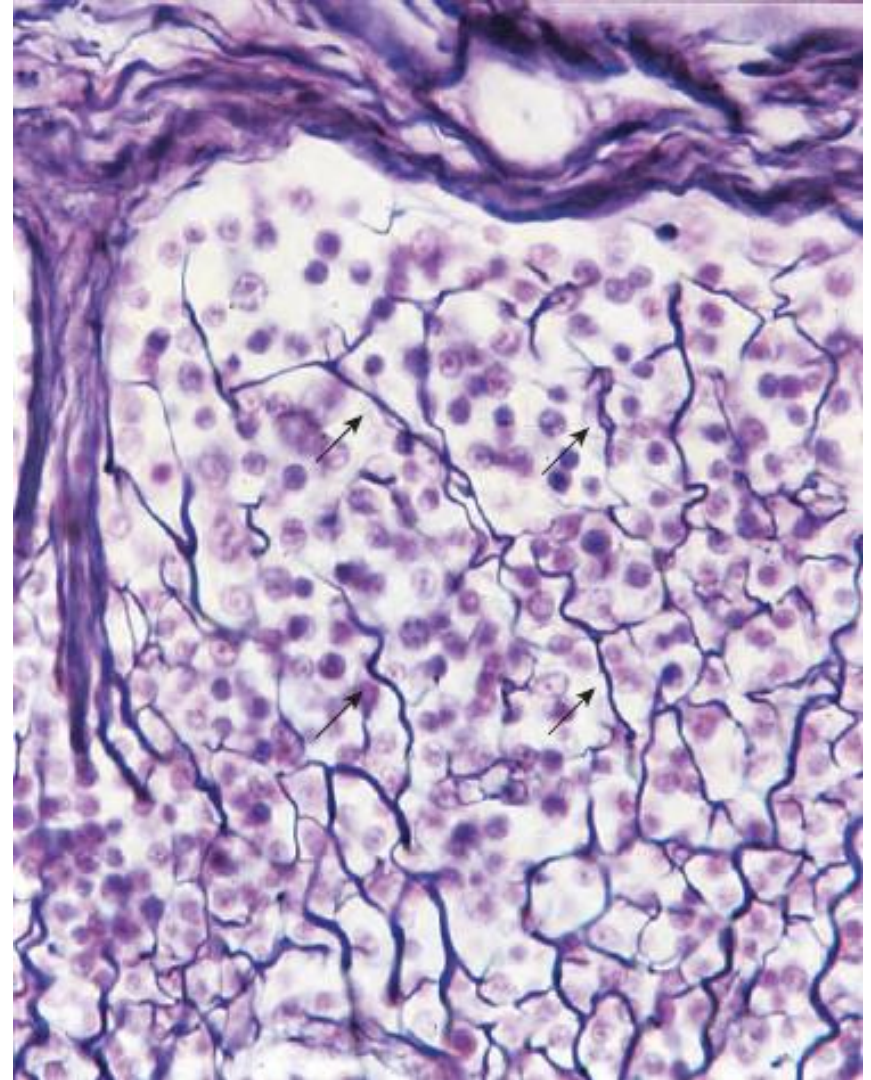


Osteogenesis imperfecta

Type of Collagen	Disease	Symptoms
I	Osteogenesis imperfecta	Repeated fractures after minor trauma, brittle bones, abnormal teeth, thin skin, weak tendons, blue sclerae, progressive hearing loss
II	Kniest dysplasia; Achondrogenesis, type 2	Short stature, restricted joint mobility, ocular changes leading to blindness, wide metaphyses, and joint abnormality seen in radiographs
III	Ehlers-Danlos type IV	Hypermobility of joints of digits, pale thin skin, severe bruisability, early morbidity and mortality, resulting from rupture of vessels and internal organs
IV	Alport's syndrome	Hematuria resulting from structural changes in the glomerular basement membrane of the kidney, progressive hearing loss, and ocular lesions
VII	Kindler's syndrome	Severe blistering and scarring of the skin after minor trauma, resulting from absence of anchoring fibrils
IX	Multiple epiphyseal dysplasia (MED)	Skeletal deformations resulting from impaired endochondral ossification and dysplasia (MED), premature degenerative joint disease
X	Schmid metaphysal chondrodysplasia	Skeletal deformations characterized by modifications of the vertebral bodies and chondrodysplasia metaphyses of the long bone
XI	Weissenbacher-Zweymuller syndrome Stickler's syndrome (includes also additional mutations of type II collagen gene)	Similar clinical features to type II collagenopathies in addition to craniofacial and skeletal deformations, severe myopia, retinal detachment, and progressive hearing loss
XVII	Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa (GABEB)	Blistering skin disease with mechanically induced dermal-epidermal separation, epidermolysis bullosa resulting from faulty hemidesmosomes, skin atrophy, nail dystrophy, and alopecia

Retiküler Lifler

- **Tip III** kollajenden meydana gelmiştir.
- 68 nm bant yapısına sahiptirler
- Çapları incedir (20 nm)
- Dallı yapıları vardır ve demetler oluşturmazlar
- H&E preparatlarında görüntülenemezler
- Kollajene göre daha çok **şeker** grubu içerdiklerinden **PAS reaksiyonu** ile gözlemlenir.
- Argirofiliktirler (gümüş çöktürme metodları)



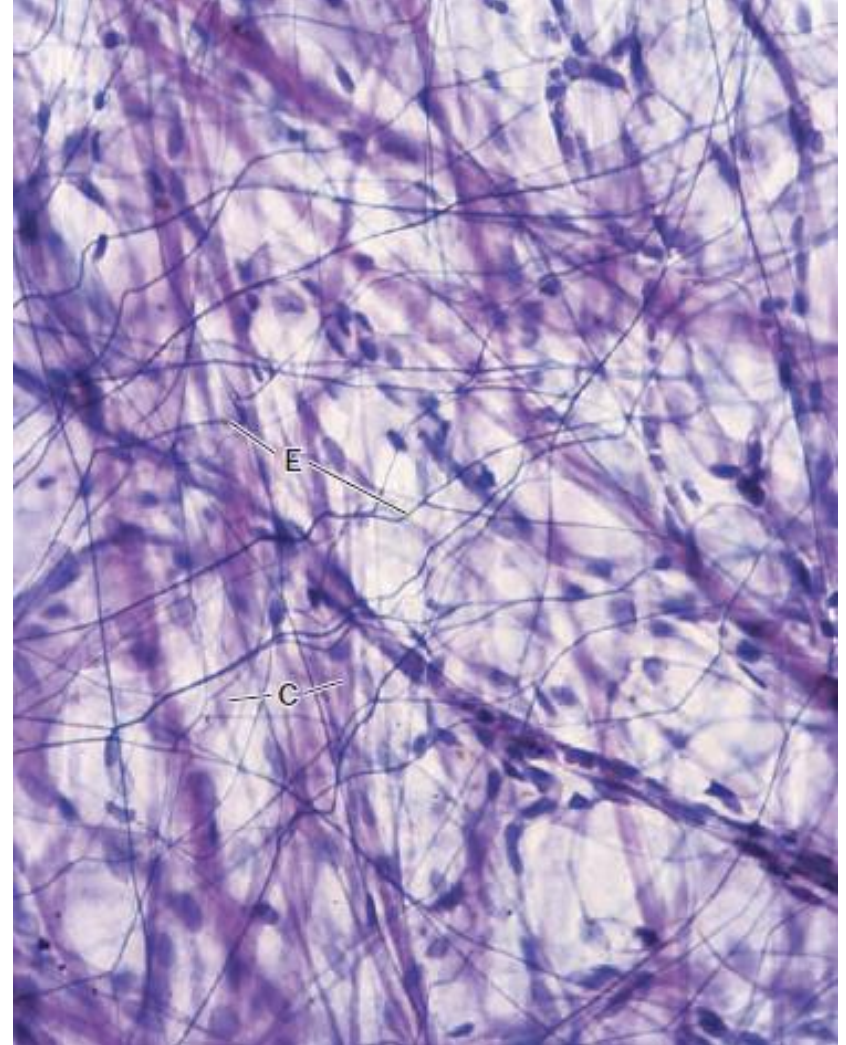
Lenf nodu, gümüş çöktürme

Retiküler Lifler

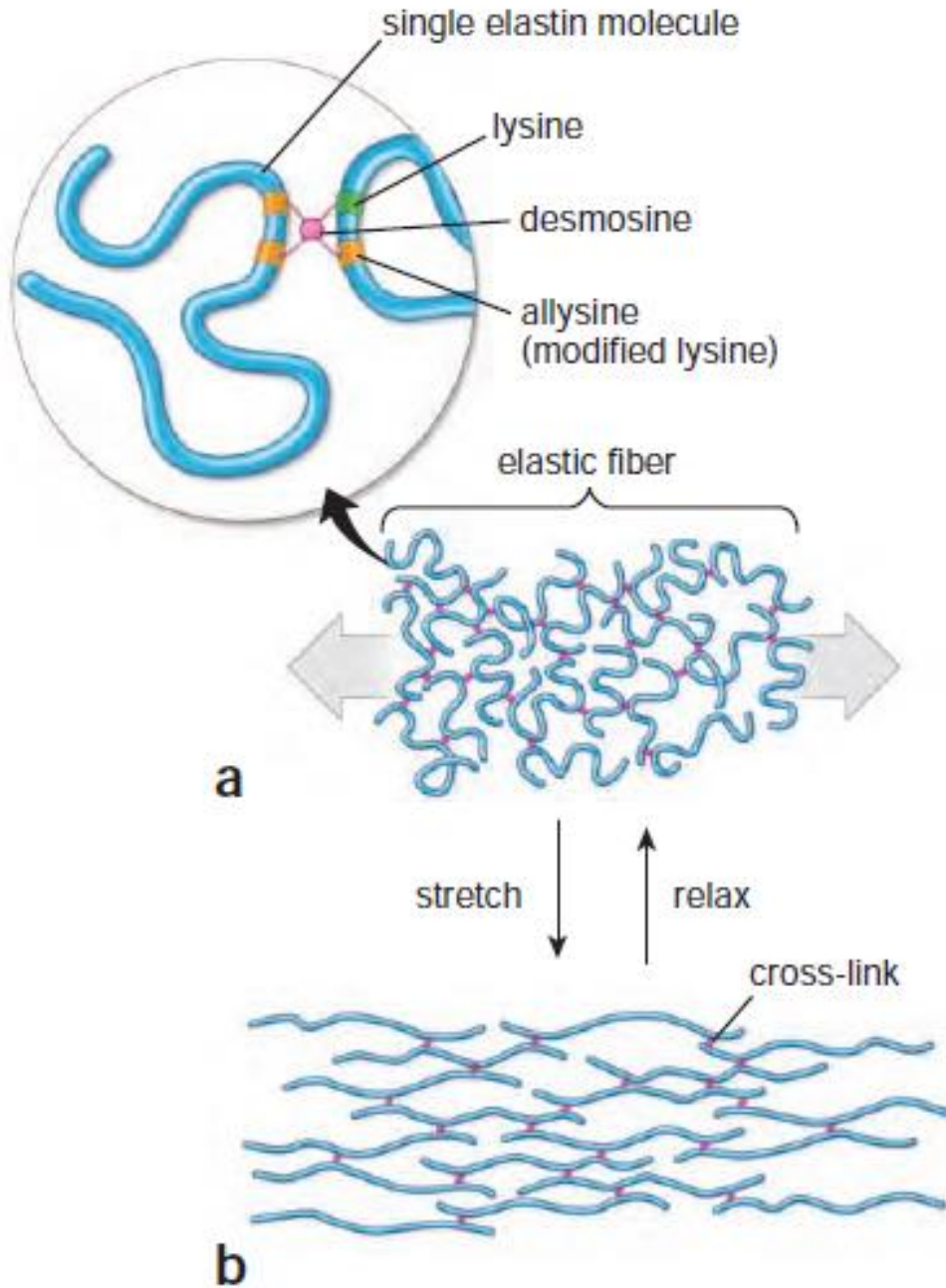
- Epitel ile altındaki bağ dokusunun sınırında, adipozitlerin çevresinde, küçük kan damarlarında bolca bulunur
- Embriyonik dokularda ve iyileşmekte olan doku bölgelerinde bulunur (tip I ile replase edilir)
- **Hematopoetik** ve **lenfatik** organlarda (timüs hariç) destekleyici bağ dokusunu oluşturur. Bu organlarda **retikulum hücreleri** tarafından sentezlenir.
- Periferik sinir endonöryumu (Schwann hc), kan damarlarının tunika mediyası (düz kas hc) dışında fibroblastlarca üretilir

Elastik Lifler

- Üç boyutlu bir ağ yapısı oluşturacak şekilde dallanan yapıda organize olan, kollajenden daha ince liflerdir.
- Kollajen telleriyle iç içe geçmiş bir yapılanma mevcuttur ve aşırı gerilmelerde yırtılmaları engellerler.
- H&E ile eosinofilik boyandığından kollajenler ayırt edilemez. **Orsein, rezorsin-fuksin** gibi özel boyalarla incelenirler.



Mezenter, rezorsin-fuksin



Elastik liflerin elastikliği, polipeptit iskeletinin rastgele kıvrılabilme özelliğinden kaynaklanır.

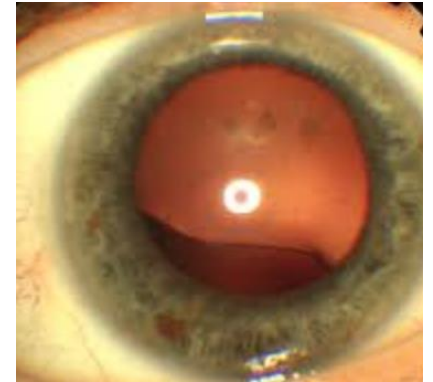
- Kollajen sentezleyen tüm hücrelerce sentezlenebilirler (öz. fibroblast ve düz kaslar)
- İki yapısal bileşeni vardır
 - Merkezde yer alan **elastin**
 - Sarmal ağ şeklinde **fibrillin**
 - Bunları bağlayan **fibulin**

Elastin:

- Kollajene bezer şekilde prolin ve glisinden zengindir.
- Hidroksiprolin azdır
- Hidroksilizin hiç bulunmaz.
- Glisin rastgele yerleşmiştir. Bu yüzden molekül hidrofobiktir ve rastgele kıvrılma eğilimi gösterir.
- Elastine özgü **desmosin** ve **isodezmosin**, 4 elastini birbirine kovalent bağlar

Fibrillin-1:

- 10-12 nm çaplı ince telciklerden oluşan glikoproteindir
- Elastin sentezinden önce yapılırlar, elastin fibrillin-1'in üzerine sentezlenir.
- Elastinin organize olmasında fibrillin önemli rol oynar
- Fibrillin olmadan elastin damarlarda lameller ve tabakalar şeklinde çöker.
- Fibrillin geninin (FBN1) anormal ifadesinde **Marfan Sendromu** denilen otozomal dominant, kompleks bir bağ dokusu hastalığı ortaya çıkar.



Elastik lifler

- **Vertebral ligamanlarda, larenkste ve elastik (büyük) arterlerde** ekstraselüler maddenin ana komponentidir.
- Lig. flava elastik liflerden zengindir. Buradaki lifler daha kalındır ve kollajenle birliktelik gösterir.
- Larenkste lifler incedir.
- Elastik arterlerde pencereci lameller halinde kas liflerinin arasında konsantirik bir yapıda bulunurlar. Düz kas tarafından sentezlenir ve mikrofibril içermezler.

