

KOLLAJEN ve ELASTİN: Yapı Özellikleri ve Sentez

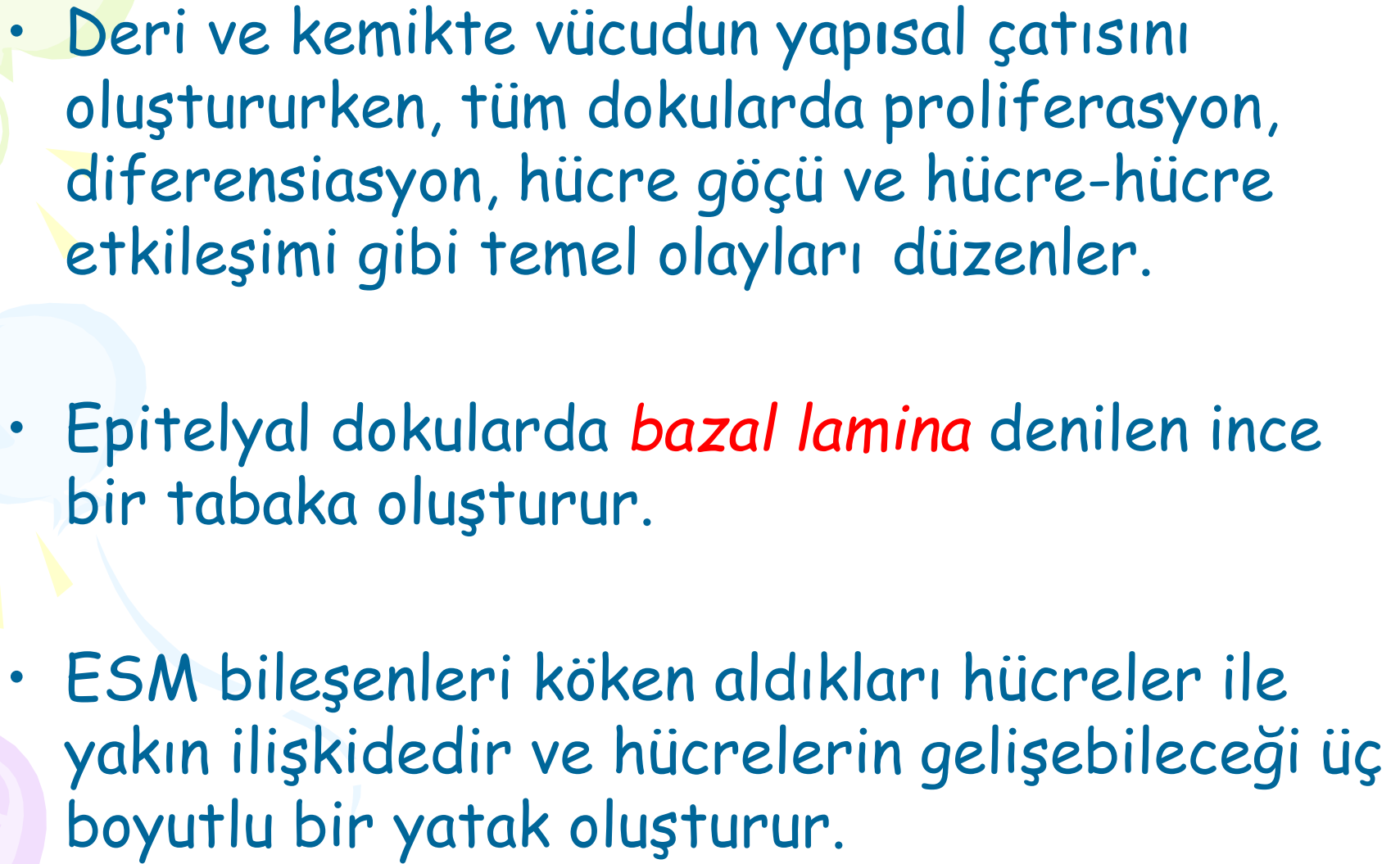
Prof.Dr.Serenay Elgün Ülkar

Kaynaklar:

- 1- Harper's Biochemistry, Lange
- 2- Lippincott's Illustrated Reviews:Biochemistry, LW&W
- 3- Tıbbi Biyokimya, S.Elgün Ülkar, Hipokrat/Pelikan

EKSTRASELLÜLER MATRİKS

- Ekstrasellüler alanda yer alan ve sekrete edilmiş makromoleküllerden oluşan kompleks bir ağıdır.
- Hücreleri bir arada tutmanın yanı sıra, hücrelerin başka yerlere göçünü ve mikroorganizmaların hücreye ulaşmasını önler.
- Bağ dokusunun ana bileşenidir.
- Fibroblast ve epitel hücrelerinden kaynaklanan kollajen, elastin, glikoproteinler ve proteoglikanları içerir.

- 
- Deri ve kemikte vücudun yapısal çatısını oluştururken, tüm dokularda proliferasyon, diferensiasyon, hücre göçü ve hücre-hücre etkileşimi gibi temel olayları düzenler.
 - Epitelyal dokularda *bazal lamina* denilen ince bir tabaka oluşturur.
 - ESM bileşenleri köken aldıkları hücreler ile yakın ilişkidir ve hücrelerin gelişebileceği üç boyutlu bir yatak oluşturur.

ESM'de Bulunan Biyomoleküller:

- 1- Yapısal proteinler: Kollajen, elastin, fibrillin
- 2- Özelleşmiş proteinler: Fibronektin, laminin
- 3-Proteoglikanlar: Özel çekirdek proteinlerine bağlı uzun zincirli tekrarlayan disakkaridler

KOLLAJEN

- Vücuttaki toplam proteinlerin %25'ini oluşturur.
- Fibröz protein sınıfına girer, su ve seyreltik asitle kaynatılınca jelatine dönüşür.
- Kollajen insanda sindirilemezken, jelatin sindirilir.
- Kemik, tendon, deri, kan damarları ve korneada bulunur.



• Kollajen mekanik etkilere çok dayanıklıdır ama esneme özelliği yoktur.

• Üç peptid zincirinin birbirine sarılmasıyla oluşan *üçlü heliks* (*süperheliks*) şeklinde demetler yapar.

• Sağlamlık çok sayıda süperheliksin sıkıca paketlenerek oluşturduğu yapıdan kaynaklanır.

Sınıflandırma

Fibriler: Tip I, II, III, V, XI. Tipik üçlü heliks ve ip benzeri yapı vardır.

Non-fibriler:

Ağ oluşturanlar: Tip IV, VIII, X. Fibril yerine iç-içe geçen ağ benzeri yapı vardır. Tip IV bazal membranda bulunur.

Fibril ile birlikte bulunanlar (FACIT): Tip IX, XII, XIV, XVI, XIX. Kollajen fibrillerinin yüzeyine bağlanarak bunları hem birbirlerine hem de diğer ESM elemanlarına bağlarlar.

Transmembran: Tip XIII, XVII

Diğerleri

Kollajen Tipleri

Tip I	Bir çok bağ dokusu, özellikle kemik, deri, tendon
Tip II	Kıkırdak (başlıca), vitröz sıvı
Tip III	Deri, akciğer, damar gibi esnek yapılar
Tip IV	Bazal membran
Tip V, XII, XIV	Tip I içeren dokular
Tip VI	Birçok bağ dokusu
Tip VII	Demirlenen fibriller
Tip VIII	Endotel ve diğer dokular
Tip IX, XI	Tip II içeren dokular
Tip X	Hipertrofik kıkırdak
Tip XIII, XV, XVI, XVIII	Birçok doku
Tip XVII	Deri hemidezmozomları
Tip XIX	Rabdomiyosarkoma hücreleri

- Üç peptid zincirinin birbirine sarılmasıyla oluşan temel yapı birimine **tropokollajen** denir.

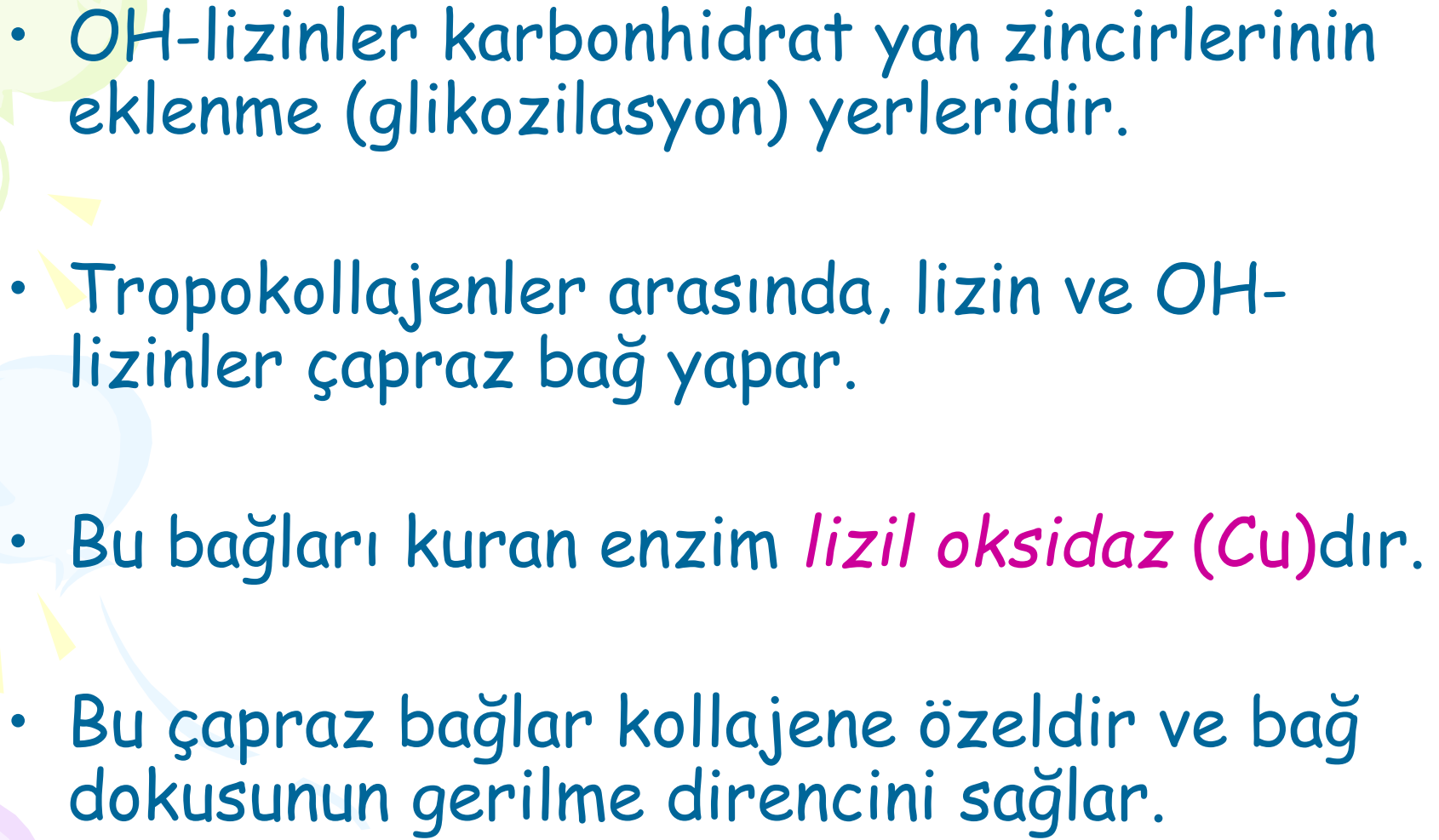
<https://ovigenex.com/collagen-facts>

- Her bir zincirde eşit sayıda ortalama 1000 amino asit vardır. Üç zincirdeki amino asitler aynı olabilir ya da iki zincirdeki aynı, üçüncüdekiler farklı olabilir.
- Her 3 amino asitten biri **glisin** dir. Tekrarlayan **Gly-X-Y** formülü geçerlidir. Alanin, prolin, OH-prolin, lizin ve OH-lizin (az) de bulunur.
- X genellikle prolin, Y de OH-prolindir.

- X ve Y'nin yan zincirleri dışarı doğru uzanarak, diğer üçlü heliksler ve proteinlerle etkileşime girebilir.
- Zincirler arasında ve bitişik tropokollajenler arasında **hidrojen bağları** vardır (OH-prolin).

*OH-prolin, C vit ve α -ketoglutarat kullanılarak, **prolil hidroksilaz** kataliziyle üretilir.*

* C vit. eksikliğinde kollajen yapımı bozulur ve **skorbüt** ortaya çıkar. Subkutan kanama, dişeti kanaması ve yara iyileşmesinde gecikme olur.

- 
- OH-lizinler karbonhidrat yan zincirlerinin eklenme (glikozilasyon) yerleridir.
 - Tropokollajenler arasında, lizin ve OH-lizinler çapraz bağ yapar.
 - Bu bağları kuran enzim *lizil oksidaz (Cu)*dir.
 - Bu çapraz bağlar kollajene özeldir ve bağ dokusunun gerilme direncini sağlar.

A decorative vertical strip on the left side of the page features three balloons: a green one at the top, a light blue one in the middle, and a purple one at the bottom. Each balloon is attached to a streamer and has several yellow triangular shapes radiating from it, resembling sunbeams or confetti.

[https://en.wikipedia.org/wiki/Collagen#/media/File:Collagen_biosynthesis_\(en\).png](https://en.wikipedia.org/wiki/Collagen#/media/File:Collagen_biosynthesis_(en).png)

Ehlers-Danlos Sendromu

- Kollajen sentezinde ve yapısında defekt ile ortaya çıkan genetik bağ dokusu hastalıklarıdır.
- Ciltte aşırı esneklik ve eklem mobilitesinde artış ile kendini gösterir. Kardiyovasküler bulgular (arter yırtılması, kapak hastalıkları vb) da gözlemlenir.
- Aorta diseksiyonu, çıkıklar, skolyoz, kronik ağrı ve erken gelişen osteoartrit başlıca komplikasyonlarıdır.
- 12'den fazla farklı gende mutasyonla ortaya çıkan hastalıkları kapsar.
- Tanı genetik testler ve deri biyopsisiyle konur. Destek tedavisi yapılır.

Osteogenesis Imperfeka

- Pro a zincirlerini kodlayan genlerde mutasyon ile Tip I kollajen sentezi bozular.
- Glisin yerine daha kalabalık yan zincirli amino asitler gelir.
- Kemik, tendon, diř, ligamentler ve deri bozuklukları ile kendini gösterir.
- Kemiklerin kolay kırılması, yara iyileşmesinde gecikme, boy kısalığı, omurga eğrilikleri görülür. Solunum ve damar sorunları ortaya çıkar.
- Skleralar řeffaf ve mavimsidir.
- Destek tedavisi verilir.

Kollajen Sentezi

Tropokollajenin polipeptid (α) zincirleri fibroblastlarda sentezlenir.

Ribozom: N-ucunda ekstra bir amino asit dizisi taşıyan **preprokollajen** sentezlenir.

RER:

- Sinyal peptid ayrılır. **Prokollajen α zincirleri (pro α)** oluşur.

- Lizin ve prolinlerin bir kısmı hidroksillenir.

Enzimler **lizil** ve **prolil hidroksilaz**dır. C vit ve α -ketoglutarat gerekir.

- OH-lizinelere karbonhidrat eklenir (glikozilasyon).

Hücre içi değişimler sona erer.

- Hidroksilasyon ve glikozilasyonun ardından pro α zincirleri birbirlerine sarılır ve **prokollajen** oluşur.

GOLGİ:


- Prokollajen, salgı vezikülleri içinde paketlenir ve hücre dışına salınır.

Hücre Dışı:

- *Prokollajen peptidazlar* ile N ve C-uçlarındaki fazlalıklar ayrılır ve *tropokollajen* oluşur.
- Polipeptid zincirleri arasında ve bitişik tropokollajenler arasında H bağları kurulur.
- Lizin ve OH-lizinlerin oksidatif deaminasyonu ile aldehid grupları oluşur. Bu allizin ve OH-allizinler ile okside olmamış lizin ve OH-lizinler sayesinde tropokollajenler arasında çapraz bağlar kurulur (*Lizil oksidaz*, Cu).

A decorative vertical strip on the left side of the page features three balloons: a green one at the top, a light blue one in the middle, and a purple one at the bottom. Each balloon is attached to a streamer and has several small yellow triangles radiating from it, resembling a sun or a starburst.

[http://aris.gusc.lv/ChemFiles/MedBiochem2edBaynes07/HTML/
bookcontent.cfm?id=hc027015.htm](http://aris.gusc.lv/ChemFiles/MedBiochem2edBaynes07/HTML/bookcontent.cfm?id=hc027015.htm)

- 
- Tropokollajenlerin yan yana dizilmesiyle **kollajen lifçığı (fibril)** oluşur.
 - Bunların paralel sıralar halinde dizilmeleriyle **kollajen lifleri (fiber)** meydana gelir.


Kollajenin Posttranslasyonel Modifikasyonları

Hücre içi:

- Sinyal dizi kesilmesi
- γ -pro ile bazı γ -lizinlerin hidroksilasyonu
- Bazı OH-lizinlerin glikozilasyonu
- Üçlü heliks oluşumu

Hücre dışı:

- N ve C ucundaki propeptidlerin kesilmesi
- Lizil ve OH-lizillerin oksidatif deaminasyonu
- Tropokollajenler arasında çapraz bağ kurulması
- Kollajen fiberlerinin düzenlenmesi



Menkes Hastalığı: Bakır eksikliğine bağlı kollajen ve elastinde çapraz bağlar kurulamaz. Bağ dokusu, damar ve sinir sistemi etkilenir.



Alport Sendromu: Böbrek glomerüllerinde bazal membranda tip IV kollajen üretimi bozuktur.

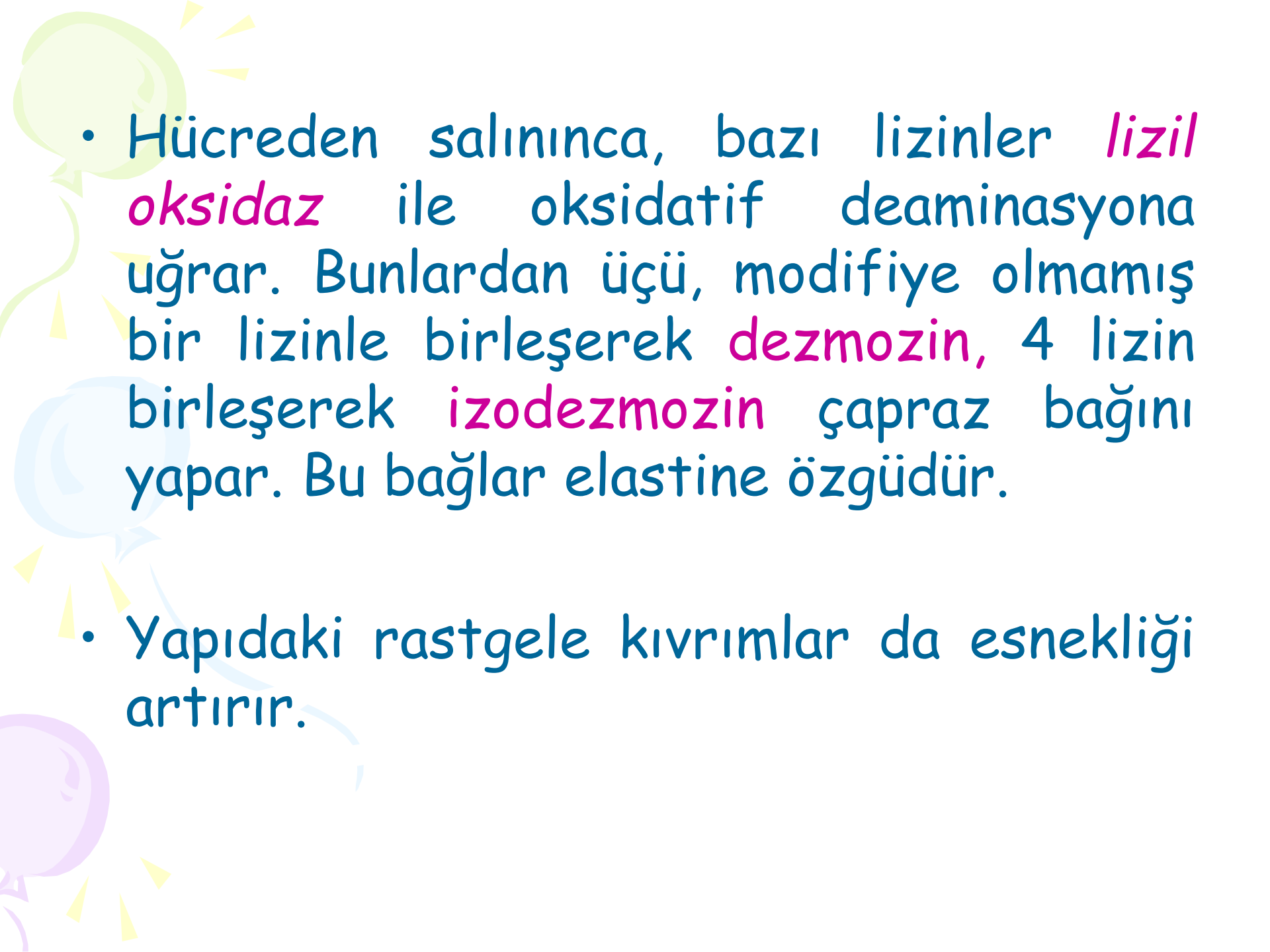


Epidermolizis bülloza: Tip VII kollajen üretimi bozuktur.

ELASTİN

- Çok fazla esneme özelliği vardır.
- Akciğer, büyük arterler ve bazı elastik ligamentlerin yanı sıra daha az oranda deri ve kulak kıkırdığı gibi dokularda bulunur.
- Elastin çözünmezken, temel yapı birimi olan **tropoelastin** çözünür bir monomerdir.
- Tropoelastin ~700 amino asitlik tek polipeptid zinciridir, küçük ve nonpolar amino asitler içerir.

- Kollajenle benzer yanı, glisin ve alaninden zengin olmasıdır, valin, lizin ve prolin de vardır. Hidroksiprolin çok az, hidroksilizin hiç yoktur.
- Tropoelastinler tek bir noktada bağlanıp ışınal tarzda uzanırlar.
- Hücre dışında **fibrillin** ile etkileşime girerek depolanır.
- Kollajen gibi N ve C ucunda ekstra peptidler, Gly-X-Y tekrarı, üçlü heliks ve karbonhidrat takıları yoktur.



- Hücreden salınıncaya, bazı lizinler *lizil oksidaz* ile oksidatif deaminasyona uğrar. Bunlardan üçü, modifiye olmamış bir lizinle birleşerek *dezmozin*, 4 lizin birleşerek *izodezmözün* çapraz bağıny yapar. Bu bağlar elastine özgüdür.

- Yapıdaki rastgele kıvrımlar da esnekliğı artırır.

Kollajen ve Elastinin Farkları

Kollajen

- Farklı genetik tipleri vardır.
- Üçlü heliks yapısı vardır.
- Glisin-X-Y tekrarı vardır.
- Hidroksilizin içerir.
- Karbonhidrat içerir.
- N ve C ucunda ekstra peptid vardır.
- Aldol çapraz bağları vardır.

Elastin

- Tek genetik tipi vardır.
- Üçlü heliks yok, rastgele kıvrımlar vardır, bu nedenle esnek yapılardır.
- Glisin-X-Y tekrarı yoktur.
- Hidroksilizin içermez.
- Karbonhidrat içermez.
- Dezmozin çapraz bağları vardır.



<https://www.sciencephoto.com/media/647982/view/structure-of-elastin-illustration>