

METALURŠKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET



Seminarski rad iz predmeta
Hemija prirodnih organskih jedinjenja

KOLAGEN

Profesor: Dr. Milica Kosović-Perutović	Student: Gordana Šuković
--	--------------------------

Mart 2025. godine, Podgorica

SADRŽAJ

1. APRSTRAKT.....	3
2. UVOD.....	4
3. KOLAGEN, VRSTE KOLAGENA	5
4. STRUKTURA KOLAGENA	9
5. SINTEZA KOLAGENA	13
6. ULOGE KOLAGENA.....	15
7. STARANJE I DEGRADACIJA KOLAGENA	17
8. PRIMJENA KOLAGENA U MEDICINI I KOZMETICI	19
9. LITERATURA.....	22

1. APRSTRAKT

Kolagen je osnovni strukturni protein u ljudskom organizmu, koji se nalazi u gotovo svim vrstama vezivnog tkiva, kao što su koža, kosti, tetive, hrskavica i krvni sudovi. Molekulska struktura kolagena omogućava mu da pruži čvrstoću, elastičnost i otpornost tkivima na stres i naprezanja. Sastoji se od tri polipeptidna lanca koji formiraju trostruku spiralu, što je ključ za njegovu stabilnost i funkcionalnost. Postoji više od 28 tipova kolagena, koji se klasifikuju u različite grupe prema njihovoj strukturi i funkcijama, među kojima su najvažniji tipovi I, II i III, koji čine osnovne komponente vezivnog tkiva.

Ovaj rad analizira molekulsku strukturu kolagena, uključujući detalje o načinu formiranja njegove trostruke spirale, kao i mehanizme koji omogućavaju njegovu stabilnost i funkcionalnost. Takođe, razmatra se podjela kolagena na različite tipove, uključujući fibrilarne, nefibrilarne, kratkolančane i bazalne membrane, sa posebnim osvrtom na njihove funkcije u različitim tkivima. S obzirom na njegovu ključnu ulogu u organizmu, degradacija i smanjenje proizvodnje kolagena tokom starenja dovode do značajnih promena u vezivnim tkivima, što se manifestuje pojavom bora, smanjenjem elastičnosti kože i oštećenjem hrskavice i kostiju.

Rad se takođe fokusira na primenu kolagena u medicini i kozmetici. U medicini, kolagen se koristi za regeneraciju tkiva, lečenje hroničnih rana, opekotina i u ortopedskoj hirurgiji za obnavljanje kostiju i zglobova. Kolagen je takođe koristan u tretmanima vezanim za bolesti vezivnog tkiva, kao što su osteoartritis i osteoporoza. U kozmetici, kolagen se primenjuje u tretmanima protiv starenja, kroz kreme, serume i dermalne filere, koji pomažu u smanjenju bora i vraćanju čvrstoće kože. Takođe, oralni suplementi kolagena postaju sve popularniji kao način za poboljšanje zdravlja kože, kose i zglobova.

Na kraju, rad istražuje prednosti i izazove primene kolagena u različitim industrijama, naglašavajući njegovu biokompatibilnost, ali i privremene efekte tretmana, kao i potrebu za daljim istraživanjima kako bi se unapredila efikasnost njegovih primjena.

2.UVOD

Kolagen je najzastupljeniji protein u ljudskom organizmu, a njegova uloga u održavanju strukture i funkcionalnosti vezivnog tkiva čini ga ključnim za očuvanje zdravlja i integriteta tela. Kao glavni strukturni element u tkivima poput kože, kostiju, tetiva, ligamenata i hrskavice, kolagen pruža čvrstoću, elastičnost i otpornost na naprezanje, omogućavajući tkivima da obavljaju svoje biološke funkcije. Molekulska struktura kolagena, koja se sastoji od tri polipeptidna lanca u formi trostruke spirale, daje ovom proteinu jedinstvena svojstva, kao što su izuzetna čvrstoća i stabilnost. Međutim, s obzirom na to da se kolagen postepeno razgrađuje tokom života i da proizvodnja ovog proteina opada s godinama, značaj razumijevanja njegovih svojstava postaje još veći.

Cilj ovog rada je da se detaljno istraži molekulsku strukturu kolagena, njegove različite vrste i funkcije, te njegov značaj u održavanju zdravlja vezivnog tkiva. Poseban akcenat biće stavljen na razumevanje kako starenje utiče na proizvodnju i kvalitet kolagena, kao i na načine na koje degradacija ovog proteina može dovesti do različitih zdravstvenih problema, uključujući smanjenje elastičnosti kože, osteoporozu, artritis i druge bolesti vezivnog tkiva. U kontekstu ovog istraživanja, takođe će biti razmatrana primena kolagena u medicini, naročito u tretmanima regeneracije tkiva, kao i u kozmetici, u borbi protiv starenja i poboljšanju zdravlja kože.

Zašto je ovo važno? Kolagen je neophodan za očuvanje čvrstine i elastičnosti tkiva, pa njegov nedostatak može dovesti do ozbiljnih problema u organizmu. Uz to, moderne terapije koje uključuju upotrebu kolagena, bilo u obliku suplemenata, injekcija ili kozmetičkih tretmana, postale su vrlo popularne, ali izazovi u vezi sa njihovom efikasnošću i dugoročnim efektima ostaju aktuelna pitanja. Razumevanje molekularne strukture i funkcije kolagena omogućava razvoj novih terapija, poboljšanje postojećih tretmana i bolje upravljanje zdravljem vezivnog tkiva.

Prikazana je molekulska struktura kolagena, različiti tipovi kolagena i njihove funkcije u ljudskom organizmu, kao i njegovu primjenu u medicinskim i kozmetičkim tretmanima. Pored toga, biće analizirani i izazovi u primeni kolagena, kao i potencijalne oblasti za buduća istraživanja i poboljšanja u ovoj oblasti.

Razumevanje molekulske strukture kolagena i njegovih funkcija u organizmu ima ključnu ulogu u medicinskoj i kozmetičkoj praksi. Ovaj rad ima značaj jer pruža temeljne informacije o tome kako kolagen funkcioniše na molekulskom nivou, kao i kako njegov gubitak utiče na zdravlje.

3. VRSTE KOLAGENA

Oko jedne četvrtine svih proteina u našem tijelu čini kolagen. Kolagen je najzastupljeniji protein u ljudskom organizmu i predstavlja osnovnu gradivnu komponentu različitih tkiva, uključujući kožu, kosti, tetive, ligamente, krvne sudove i hrskavicu. Kolagen čini oko 30% ukupne tjelesne mase proteina i igra ključnu ulogu u održavanju strukturne stabilnosti i elastičnosti tih tkiva. To je vlaknasti protein koji se sastoji od dugih lanaca aminokiselina, koji se upotpunjuju u trostruku spiralu, što mu daje čvrstinu i otpornost. Kolagen se pojavljuje u više vrsta, pri čemu su najpoznatiji tipovi I, II, III i IV, koji imaju specifične funkcije u organizmu.

Kolagen je jedan od najvažnijih proteina u ljudskom organizmu, jer obezbeđuje čvrstinu, elastičnost i otpornost većini tkiva i organa. Njegova osnovna funkcija je pružanje strukturalne potpore i stabilnosti. S obzirom na to da se kolagen nalazi u gotovo svim organima, tkivima i strukturama, od kože i kostiju do krvnih sudova i unutrašnjih organa, njegova važnost za zdravlje organizma ne može se preceniti.

Do 2011. godine, identifikovano je, opisano i klasifikovano 28 tipova ljudskog kolagena prema njihovoj strukturi. Ova raznovrsnost pokazuje raznolikost funkcionalnosti kolagena. Svi tipovi sadrže barem jednu trostruku spiralu. Više od 90% kolagena kod ljudi čine **tip I i tip III kolagena**.

Fibrilarni (tip I, II, III, V, XI)

Fibrilarni kolageni formiraju dugačka vlakna (fibrile), koja imaju ključnu ulogu u pružanju čvrstine i strukturalne stabilnosti mnogim vrstama tkiva. Ovi kolageni čine osnovnu potporu za tkiva koja su izložena fizičkim naprezanjima i mehaničkom stresu.

Nefibrilarni (IV kolagen)

Ovi kolageni ne formiraju vlakna (fibrile), već organizuju strukture u obliku mreža koje obezbeđuju posebnu vrstu podrške i funkcionalnosti.

Tip IV kolagen

Kolagen tipa IV je ključan za strukturu bazalne membrane, koja se nalazi ispod epitelnog tkiva i ima ključnu ulogu u filtraciji. Bazalne membrane se nalaze u mnogim organima, uključujući bubrege, pluća i krvne sudove. Tip IV formira specifičnu mrežastu strukturu koja omogućava filtraciju i fizičku barijeru između tkiva i krvnih sudova. U bubrezima, na primer, igra ključnu ulogu u filtraciji krvi i eliminaciji otpadnih materija. Kolagen tipa IV je ključan za stabilnost i

funkcionalnost bazalnih membrana, koje omogućavaju pravilnu razmenu materija između krvi i tkiva i pomažu u održavanju integriteta organskih sistema.

FACIT (kolageni povezani sa fibrilama sa prekinutim trostrukim spiralama) (tipovi IX, XII, XIV, XIX, XXI)

FACIT (Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple Helices) kolageni su specifični po tome što su povezani sa fibrilama kolagena, ali imaju prekinute trostruke spirale u svojoj strukturi. Ovi prekinuti segmenti omogućavaju specifične funkcije vezivanja kolagenih fibrila i drugih proteina.

FACIT kolageni su prisutni u različitim tkivima koja zahtevaju fine regulacije strukture, kao što su hrskavica, kosti i fibrozna tkiva.

Ovi kolageni pomažu u povezivanju fibrilarnog kolagena sa drugim proteinskim strukturama, čime se omogućava veća fleksibilnost i adaptabilnost tkiva.

Kratkolančani (tipovi VIII, X)

Kratkolančani kolageni (engl. Short-chain collagens) su posebna grupa kolagena koji se razlikuju od fibrilarnih kolagena po tome što ne formiraju dugačka, kontinuirana vlakna. Umesto toga, kratkolančani kolageni imaju kraće lančane sekvence u svojim trostrukim heliksima i imaju specifične funkcije u organizovanju ili podržavanju drugih struktura u organizmu. Ovi kolageni su manji, kraći i često se javljaju u specifičnim tkivima koja zahtevaju preciznu organizaciju i funkcionalnost.

Kolagen tip VIII

Kolagen tipa VIII je specifičan za endotelne ćelije i bazalne membrane. Nalazi se pretežno u krvnim sudovima, naročito u kapilarima i venama, kao i u oko očne jabučice (osobito u prednjem segmentu oka, u rožnjači).

Kolagen tipa VIII formira mrežu, koja se povezuje sa bazalnim membranama i endotelom, dajući strukturalnu potporu i stabilnost tim površinama.

Ovaj tip kolagena je ključan za podršku vaskularnim strukturama i obezbeđivanje stabilnosti krvnih sudova. Pomaže u održavanju integriteta vaskularnih barijera, koje su odgovorne za selektivnu filtraciju materija i zaštitu od prekomernog izlaska tečnosti iz krvnih sudova.

Kolagen tip X

Kolagen tipa X se primarno nalazi u hrskavici, posebno u završnim zonama hrskavice (u procesu endohondralne ossifikacije), koja je klasična zona gde hrskavica prelazi u kost tokom rasta i razvoja kostiju. Takođe se javlja u zglobovima i preko zglobnih hrskavica.

Kolagen tipa X ima specifičnu ulogu u mineralizaciji hrskavice, jer se povezuje sa mrežom kolagena koja se koristi kao potpora u procesu koštane mineralizacije. Kolagen tipa X igra ključnu ulogu u prelasku hrskavice u kost, pomažući u procesu ossifikacije, odnosno mineralizacije hrskavičnog tkiva koje se postepeno menja u kost tokom rasta i razvoja kostura. U ovom procesu, kolagen tipa X je prisutan u epifize kostiju i omogućava koštanu matriksnu formaciju koja se mineralizuje tokom sazrijevanja kostiju.

- **Bazalna membrana (tip IV)**
- **Multipleksin (više domena trostrukih spirala sa prekidima) (tipovi XV, XVIII)**
- **MACIT (kolageni povezani sa membranom sa prekinutim trostrukim spiralama) (tipovi XIII, XVII)**
- **Formirajući mikrofibrile (tip VI)**
- **Ankerske fibrile (tip VII)**

Pet najčešćih tipova su:

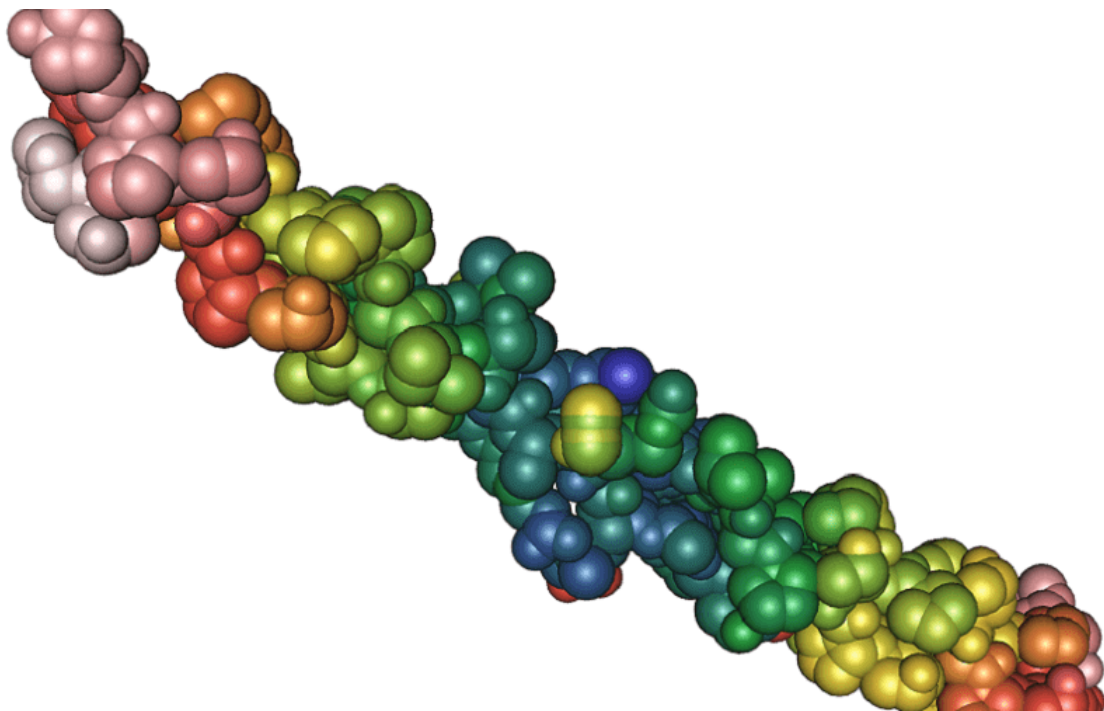
Tip I: Tip I kolagen je najzastupljeniji tip u ljudskom organizmu, čineći više od 90% svih kolagenih vlakana. Ovaj tip kolagena se nalazi u koži, kostima, tetivama, ligamentima, krvnim sudovima, organima i zubima. Kolagen tipa I pruža čvrstinu i strukturalnu potporu. U kostima pomaže u formiranju osnovne organske matrice koja daje čvrstinu i otpornost na savijanje. U koži, on pruža snagu, elastičnost i otpornost na istezanje i povrede. U tetivama i ligamentima, omogućava otpornost na naprezanje i omogućava fleksibilnost u pokretima. Ovaj tip kolagena je ključan za sve strukture koje moraju da podnose mehaničke sile, kao što su tetive koje prenose snagu sa mišića na kosti, te kosti koje moraju izdržati telesnu težinu i udarce.

Tip II: Kolagen tipa II je najzastupljeniji u hrskavici, naročito u zglobovima, nosu, ušima, kao i u staklastom telu oka. Tip II kolagen je veoma elastičan i igra ključnu ulogu u pružanju otpornosti na kompresiju, što je posebno važno za hrskavicu koja se koristi u zglobovima i gde je potrebno apsorbovati i distribuirati pritisak. Ovaj tip kolagena je ključan za povećanje elastičnosti hrskavice i omogućava pokretljivost zglobova. Takođe, pomaže u stabilizaciji struktura očne jabučice i omogućava pravilno funkcionisanje staklastog tela oka.

Tip III: Kolagen tipa III je prisutan u retikularnim vlaknima i nalazi se u krvnim sudovima, koži, plućima, jetri, limfnim čvorovima i koštanoj srži. Ovaj tip kolagena je tanak i elastičan, što omogućava tkivima veću fleksibilnost i otpornost na istezanje. Često se pojavljuje u kombinaciji sa kolagenom tipa I, čime zajedno formiraju osnovu za strukturalnu stabilnost tkiva. Kolagen tipa III je posebno važan u brzo regenerišućim tkivima ili tkivima koja moraju biti fleksibilna, kao što su krvni sudovi, koža i pluća. Takođe se često koristi u rani regeneraciji tkiva, jer omogućava obnavljanje i jačanje struktura nakon povreda.

Tip IV: Kolagen tipa III je prisutan u retikularnim vlaknima i nalazi se u krvnim sudovima, koži, plućima, jetri, limfnim čvorovima i koštanoj srži. Ovaj tip kolagena je tanak i elastičan, što omogućava tkivima veću fleksibilnost i otpornost na istezanje. Često se pojavljuje u kombinaciji sa kolagenom tipa I, čime zajedno formiraju osnovu za strukturalnu stabilnost tkiva. Kolagen tipa III je posebno važan u brzo regenerišućim tkivima ili tkivima koja moraju biti fleksibilna, kao što su krvni sudovi, koža i pluća. Takođe se često koristi u rani regeneraciji tkiva, jer omogućava obnavljanje i jačanje struktura nakon povreda.

Tip V: Kolagen tipa V se nalazi u površinama ćelija, placenti, kosi, kao i u koži i koštanoj srži. Kolagen tipa V pomaže u organizaciji drugih tipova kolagena u strukturalnim matricama. On je važan za stvaranje mreže koja omogućava pravilnu distribuciju kolagenskih vlakana, što omogućava normalno funkcionisanje ćelijskih struktura. Tip V kolagen je ključan za pravilnu organizaciju fibrilarnog kolagena u različitim vrstama tkiva i pomaže u održavanju strukturalne integracije u tkivima poput kose, placente i površinskih ćelija. [1]



Slika 1. Struktura kolagena

4. STRUKTURA KOLAGENA

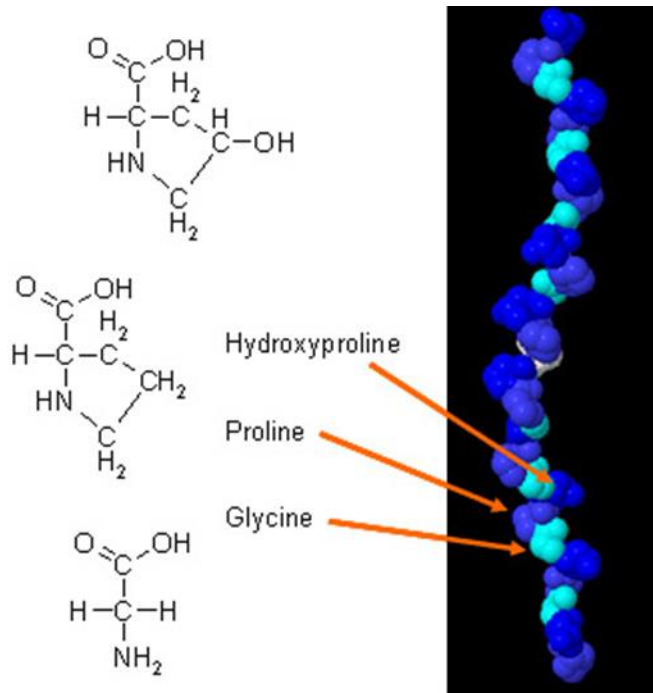
Kolagen se sastoji od tri lanca, koji su spiralno uvijeni u čvrstu trostruku heliks strukturu. Svaki lanac ima preko 1400 aminokiselina. Ponavljajući niz od tri aminokiseline formira ovu čvrstu strukturu. Svaka treća aminokiselina je glicin, mala aminokiselina koja savršeno pristaje unutar heliksa. Mnoge od preostalih pozicija u lancu popunjene su dvijema neobičnim aminokiselinama: prolinom i modifikovanim oblikom prolina – hidroksiprolinom. Ne bismo očekivali da je prolin toliko zastupljen, jer on stvara pregib u polipeptidnom lancu koji se teško uklapa u tipične globularne proteine. Kolagen se formira u organizmu kao vlaknasti protein, pri čemu svaki molekul kolagena ima specifičnu trostruku spiralu, koja mu daje visoku čvrstoću i stabilnost. Ova struktura je ključna za njegovu funkciju u održavanju čvrstoće i otpornosti tkiva na istezanje i povrede. Kolagen je, dakle, prisutan u velikom broju vitalnih struktura, uključujući kožu, gde doprinosi njenoj čvrstini i elastičnosti, kao i u kostima, gde se veže za minerale, omogućavajući im da ostanu čvrste i stabilne.

Oblik i strukturalna svojstva prirodnog kolagenog molekula određuju se njegovim trostruko-spiralnim α -domenima. Kod klasičnih kolagenih molekula, jedan trostruko-spiralni domen čini oko 95% molekula. Međutim, postoje i drugi tipovi kolagena koji se sastoje od više trostruko-spiralnih α -domena, koji čine samo dio ukupne mase molekula.

Struktura trostruko-spiralnog domena kolagena sastoji se od tri različita α -lanca, zbog čega kolagen nosi naziv "tropokolagen". Svaki od ovih lanaca sadrži karakterističnu L-levu aminokiselinsku sekvencu poliprolina, koja se često naziva poliprolinska tip II spirala. Pravilno savijanje svakog od ovih lanaca zahteva da u svakom trećem položaju u polipeptidnom lancu bude prisutna glicinova rezidua. Na primer, svaki α -lanac se sastoji od više triplet sekvenci Gly-Y-Z, gde Y i Z mogu biti bilo koja aminokiselina. Y je obično prolin, a Z je obično hidroksiprolin (slika 1). Prisustvo hidroksiprolina na poziciji Y se takođe smatra da doprinosi stabilnosti heliksne forme.

Ova tri α -lanca se zatim uvijaju jedan oko drugog u obliku konopca, stvarajući ukupni čvrsto upakovani trostruko-spiralni oblik molekula. Interakcija α -lanaca je stabilizovana međulancima vodoničnim vezama, što molekul čini prilično otpornim na napad drugih molekula. Svaki α -lanac je okružen hidratacionom sferom koja omogućava prisustvo mreže vodoničnih veza između molekula vode i peptidnih akceptornih grupa. Ove vodonične veze nastaju kada aminogrupe (NH) glicinove rezidue formiraju peptidnu vezu sa karbonilom (C=O) susjedne rezidue. Ukupni molekul je otprilike 300 nm dug i 1,5-2 nm u prečniku. Slika na desnoj strani prikazuje kako se svaka bočna grupa obeležava različitom bojom, prikazujući kako svaka pojedinačna spirala

interaguje sa drugima kako bi formirala ukupni molekul. Aktivna mesta su takođe ilustrovana kako bi se ukazalo na njihovu poziciju u trostrukoj spirali.



Slika 1. Pojedinačne aminokiseline u kolagenu. Glicin, prolin, hidroksiprolin.

Triple helix (trostruka spirala)

Osnovna strukturna jedinica kolagena je trostruka spirala. Tri polipeptidna lanca, poznata kao alfa-lanci, koji su u velikoj mjeri sastavljeni od glicina, prolina i hidroksiprolina, uvijaju se u jednu zajedničku spiralnu strukturu. Ova spirala daje kolagenu njegovu čvrstinu i stabilnost. Glicin je jedina amino kiselina koja se može smestiti u središnji dio spirale zbog svoje male veličine, dok prolin i hidroksiprolin formiraju bočne grane koje omogućavaju stabilizaciju spirale.

Svaka od ovih spirala ima oko 1.000 aminokiselinskih ostataka i one se stabilizuju vodoničnim vezama između atoma vodonika i atomima kiseonika u bočnim grupama. Trostruka spirala je stabilna zbog specifičnih interakcija između lanaca, naročito zbog uskih veza između prolinovih i hidroksiprolinovih ostataka, koji omogućavaju čvrstinu spirale.

U molekularnoj biologiji, kolagenska trostruka spirala ili heliks tipa-2 predstavlja glavnu sekundarnu strukturu različitih tipova vlaknastog kolagena, uključujući kolagen tipa I. Godine 1954. Ramačandran i Karta (Ramachandran & Kartha) predložili su strukturu kolagenske trostruke spirale na osnovu podataka dobijenih difrakcijom vlakana. Ona se sastoji od trostruke spirale formirane ponavljajućom sekvencom aminokiselina glicin-X-Y, gde su X i Y često prolin ili

hidroksiprolin. Kolagen savijen u trostruku spiralu poznat je kao tropokolagen. Kolagenske trostruke spirale često se grupišu u fibrile, koje se zatim udružuju u veća vlakna, kao što je to slučaj u tetivama.

Glicin, prolin i hidroksiprolin moraju se nalaziti na svojim tačno određenim pozicijama uz pravilnu konfiguraciju. Na primjer, hidroksiprolin na poziciji Y povećava toplotnu stabilnost trostruke spirale, dok se taj efekat ne javlja kada se hidroksiprolin nalazi na X poziciji. Toplotna stabilnost je takođe smanjena ukoliko hidroksilna grupa ima pogrešnu konfiguraciju. Zbog velike zastupljenosti glicina i prolina, kolagen ne može da formira regularnu α -heliks ili β -ploču (beta-sheet) strukturu. Tri lijeve spirale se uvrću da bi formirale desnorotacionu trostruku spiralu. Kolagenska trostruka spirala ima 3,3 ostatka (rezidua) po jednom okretu spirale.

Aminokiselinski sastav kolagena predstavlja jednu od njegovih jedinstvenih osobina. Četiri aminokiseline čine većinu polipeptida u kolagenskim makromolekulima. Glavne aminokiseline su glicin (35%), prolin (12%), hidroksiprolin (10%) i alanin (11%). U citoplazmi fibroblasta, oko 250 do 300 aminokiselina se kombinuje pomoću poliribozoma povezanih sa rER-om da bi se formirao polipeptid molekulske mase 30.000 Da. Ova translacija se odvija pod kontrolom mRNA. Tri polipeptidna lanca se zatim kombinuju u alfa trostruke spirale molekulske mase oko 100.000 Da, koje se oslobađaju u cisterne rER-a. Glicin je treća aminokiselina u svakom alfa lancu novoformirane trostruke spirale. Aminokiselina posle glicina često je prolin, a ona pre glicina obično je hidroksiprolin. Razlike u hemijskoj strukturi alfa lanaca odgovorne su za najmanje 19 različitih tipova kolagena.

Svaki od tri lanca stabilizovan je steričkim odbijanjem zbog pirolidinskih prstenova prolina i hidroksiprolina. Pirolidinski prstenovi se međusobno izbegavaju kada polipeptidni lanac zauzme ovu izduženu spiralnu formu, koja je znatno otvorenija od čvrsto uvijene alfa-spirale. Tri lanca međusobno su povezani vodoničnim vezama. Donori vodoničnih veza su peptidne NH grupe glicinskih ostataka, dok su akceptori CO grupe ostataka sa drugih lanaca. OH grupa hidroksiprolina ne učestvuje direktno u formiranju vodoničnih veza, ali stabilizuje trans-izomer prolina putem stereoelektronskih efekata, čime doprinosi stabilnosti cele trostruke spirale.

Tropokolagen je strukturna jedinica kolagenskog vlakna. Sastoji se od tri polipeptidna lanca (poznata kao alfa-peptidi) koji su uvijeni zajedno u superheliks ili desnorotacionu trostruku spiralu. Aminokiseline u svakom lancu raspoređene su u pravilnom obrascu. Tipičan obrazac je Gly-Pro-X ili Gly-X-Hyp (pri čemu X predstavlja bilo koji drugi ostatak aminokiseline). Skup tropokolagenskih jedinica naziva se fibrila.

Sinteza tropokolagena počinje transkripcijom mRNA iz gena koji obično imaju prefiks „COL“. Završeni mRNA transkript napušta jedro i vezuje se za ribosome kako bi započela translacija, što

rezultira formiranjem pre-pro-peptida. Pre-pro-peptid se zatim premešta u endoplazmatski retikulum radi posttranslacionih modifikacija. Prva modifikacija je uklanjanje signalnog peptida na N-terminalu pre-pro-peptida, čime on postaje propeptid. Propeptid zatim prolazi kroz hidroksilaciju lizina i prolina uz pomoć vitamina C (kao kofaktora) i enzima prolil hidroksilaze i lizil hidroksilaze. Nakon toga dolazi do glikozilacije, gde se monosaharidi (glukoza ili galaktoza) vezuju za hidroksilne grupe lizina. To dovodi do formiranja trostruke spirale, sada nazvane prokolagen, ali sa još uvek nerazvijenim, labavim krajevima. [3]

Prokolagen se zatim pakuje u transportne vezikule koje ga prenose do Golgijevog aparata radi daljih posttranslacionih modifikacija. U Golgijevom aparatu se oligosaharidi dodaju na prokolagen, nakon čega se pakuje u sekretornu vezikulu i prenosi izvan ćelije. Kada izađe iz ćelije, kolagen-peptidaze „skraćuju“ labave krajeve prokolagena i tako nastaje tropokolagen. Enzim lizil oksidaza pomaže u povezivanju molekula tropokolagena u agregat koji se naziva kolagenska fibrila.

Tropokolagen molekuli su dugi 300 nm i široki 1,5 nm. Sastoje se od tri polipeptidna lanca u obliku desnostruko upletene spirale sa „glavom“ i „repom“. Više molekula tropokolagena se poređa end-to-end, ali i paralelno, u redove. Svi molekuli su orijentisani u istom smeru, a oko jedne četvrtine dužine jednog molekula se preklapa sa drugim molekulom iz susednog reda. Ova konfiguracija daje pravilnu periodičnost od 64 do 67 nm, vidljivu pod elektronskim mikroskopom.

Najfinija struktura kolagena vidljiva svjetlosnim mikroskopom jeste fibrila, čiji prečnik iznosi 0,2–0,3 μm . Fibrile se sastoje od još manjih jedinica prečnika 45–100 nm koje se nazivaju mikrofibrile. Nove mikrofibrile imaju oko 20 nm prečnika i pokazalo se da rastu sa godinama. Većina mikrofibrila je vidljiva samo elektronskim mikroskopom i pokazuje karakteristično unakrsno prugasto pojavljivanje s periodičnošću od 64 do 67 nm. Paralelno poređane mikrofibrile formiraju fibrile, koje se zatim grupišu u snopove da bi formirale deblja kolagena vlakna. Ova vlakna imaju prečnik od 1 do 12 μm , pa i više. [2]

5. SINTEZA KOLAGENA

Kolagen je najvažniji tip vlakana vezivnog tkiva. Kolagena vlakna su sačinjena od kolagenskih makromolekula, koje predstavljaju najzastupljeniji protein u ljudskom telu. Kolagena vlakna su fleksibilna i jaka, i sastoje se od snopa tankih, nitastih podjedinica koje se nazivaju kolagenske fibrile. Kolagen je stabilan protein pod fiziološkim uslovima u vezivnom tkivu, ali se stalno razgrađuje i obnavlja zahvaljujući ćelijama koje ga sintetišu.

Dugo se smatralo da sinteza kolagena uglavnom potiče iz fibroblasta, hondroblasta, osteoblasta i odontoblasta, ali su novija istraživanja pokazala da i mnoge druge vrste ćelija proizvode ovaj jedinstveni protein. Sinteza kolagena je detaljno proučavana kod fibroblasta. Fibroblasti poseduju razvijen hrapavi endoplazmatski retikulum (rER) i dobro razvijen Golgijev aparat koji su potrebni ćelijama koje aktivno učestvuju u sintezi proteina. Obeležene aminokiseline koje fibroblasti endocituju mogu se pratiti autoradiografski do rER-a, zatim do Golgijevog kompleksa, a potom izvan fibroblasta do novoformiranih kolagenih vlakana. Ovo ukazuje da je put sinteze kolagena sličan sintezi drugih proteina. Fibroblasti sintetišu kolagen de novo i izlučuju ga u vanćelijski matriks. Takođe, fibroblasti imaju sposobnost da razgrađuju kolagen putem specifičnih enzima – kolagenaza.

Kolagen je sveprisutan i izuzetno važan za integritet Z zglobova i međupršljenskih diskova. Trenutna istraživanja, kao i mogući budući načini lečenja (prehrambeni i farmakološki), mogu uključiti pojedinačne korake u sintezi kolagena. Zbog kliničkog značaja sinteze kolagena, ovaj proces se ovde ukratko opisuje.

Sinteza kolagena počinje unutar ćelija. Međutim, završna obrada i sklapanje u vlakna odvija se nakon što se gradivni elementi kolagena izluče izvan ćelije. Unutarćelijski događaji uključuju sintezu pro-alfa lanaca u rER-u, hidrosilaciju i glikozilaciju pro-alfa lanaca u Golgijevom aparatu i formiranje sekretornih vezikula. Vanjećelijski događaji uključuju odsecanje ekstenzionih peptida, fibrilogenezu i umrežavanje, kao i sklapanje fibrila u zrela vlakna.

Pored toga, sinteza kolagena u organizmu zavisi od različitih enzima, vitamina i aminokiselina, od kojih je najpoznatiji vitamin C, koji je neophodan za pravilnu proizvodnju kolagena. S godinama ili usled određenih faktora, poput nezdravih životnih navika, povreda ili bolesti, količina i kvalitet kolagena u organizmu može opasti, što dovodi do različitih problema, poput bora, slabosti zglobova i smanjenja elastičnosti kože. Već dugo je poznato da je visoka zatezna čvrstoća kolagena rezultat formiranja međumolekulskih ukrštenih veza unutar vlakna. Nakon što su 1968. godine (Bailey i Peach, 1968) identifikovane prve međumolekulske dvovalentne ukrštene veze,

predloženo je još nekoliko drugih dvovalentnih i viševalentnih ukrštenih veza. Neki od tih predloženih oblika ukrštenih veza nisu izdržali test vremena, jer se kasnije pokazalo da su artefakti ili pogrešno okarakterisani. Ipak, iako celokupan mehanizam još uvek nije potpuno razjašnjen, danas su dobro poznati: enzimatsko pokretanje, hemija formiranja, lokacija dvovalentnih ukrštenih veza i osnova promena povezanih sa starenjem koje dovode do formiranja viševalentnih ukrštenih veza (videti prikaze u Bailey et al., 1974; 1980; Eyre et al., 1984).

Specifičnost ukrštenih veza, u smislu njihove prirode i lokacije, u velikoj meri zavisi od strukture kolagenskog molekula i organizacije molekula u vlaknu. Precizno poravnanje molekula unutar vlakna omogućava da minimalan broj ukrštenih veza – otprilike jedna veza na svakih 6.000 aminokiselinskih ostataka – bude izuzetno efikasan u pretvaranju vlakna zanemarljive zatezne čvrstoće u vlakno koje po čvrstoći može da se meri sa nekim metalima. Krajnja zatezna čvrstoća tetive iznosi oko 100 Nm^{-2} nakon istezanja od samo 10% do 15%, što se može uporediti sa aluminijumom koji ima zateznu čvrstoću od 220 Nm^{-2} .

U cisternama rER-a i Golgijevog aparata dolazi do nekoliko modifikacija polipeptidnih lanaca. Unutar svakog polipeptidnog lanca i između susednih lanaca formiraju se disulfidne veze. Vitamin C je neophodan za stvaranje disulfidnih veza, a njegov nedostatak dovodi do kolagenopatija kao što je skorbut. Ove veze daju oblik i stabilnost trostrukoj spirali kolagenskog makromolekula, koja sada predstavlja prokolagen. Prokolagen se zatim pomoću sekretornih vezikula prenosi iz ćelije. Napolju, enzimi odstranjuju neuvijene krajeve i konvertuju prokolagen u tropokolagen. Ovi molekuli se dalje udružuju u kolagenske fibrile. Umrežavanja između lizina i hidroksilizina daju molekulu zateznu čvrstoću. Promene u ovim vezama primećene su kod degeneracije međupršljenskih diskova. [4]

6. ULOGE KOLAGENA

Kolagen ima izuzetno važnu strukturnu i funkcionalnu ulogu u različitim tkivima ljudskog organizma. On predstavlja okvirnu komponentu vanćelijskog matriksa, čineći osnovu za organizaciju ćelija i pružajući podršku organima i sistemima. Njegova specifična struktura omogućava otpornost na mehanička opterećenja, čime doprinosi očuvanju oblika i stabilnosti tkiva tokom fizičkih aktivnosti, rasta, regeneracije i starenja.

1. Strukturna uloga kolagena u tkivima

Kolagen se nalazi u gotovo svim vrstama vezivnog tkiva i njegova distribucija zavisi od specifičnih potreba pojedinih tkiva. On omogućava organizaciju i povezivanje ćelija u trodimenzionalnu mrežu koja pruža:

Mehaničku čvrstinu i otpornost, naročito u koži, kostima i tetivama;

Fleksibilnost i elastičnost, naročito u zglobovima i krvnim sudovima;

Integraciju ćelija sa vanćelijskim matriksom, čime se omogućava pravilna ćelijska funkcija, komunikacija i migracija.

Uloga kolagena u pojedinim tkivima:

Koža: Kolagen (pretežno tip I i III) daje čvrstoću i elastičnost dermisu. Smanjenje sinteze kolagena dovodi do pojave bora, gubitka tonusa i starenja kože.

Kosti: Kolagen tip I čini osnovu organskog matriksa kostiju, koji se zatim mineralizuje. On omogućava da kost ima kombinaciju čvrstoće i otpornosti na savijanje.

Hrskavica: U hrskavici dominira kolagen tip II, koji formira mrežastu strukturu i zajedno sa proteoglikanima omogućava otpornost na kompresiju.

Tetive i ligamenti: Kolagen tip I se organizuje u paralelne snopove koji prenose silu između mišića i kostiju, omogućavajući snažnu i elastičnu vezu.

Krvni sudovi: Kolagen tip III je prisutan u retikularnim vlaknima krvnih sudova, dajući im elastičnost i otpornost na pritisak.

Bazalne membrane: Kolagen tip IV formira mrežu koja podržava epitelne ćelije i učestvuje u filtraciji između krvi i tkiva.

2. Mehanička svojstva kolagena

Specifična molekulska struktura kolagena, pre svega njegova trostruka spirala i visoka organizacija u fibrile i vlakna, omogućava mu da poseduje izuzetna mehanička svojstva, neophodna za funkciju tkiva pod fizičkim opterećenjem.

Otpornost na istezanje (tensil strength): Kolagen je veoma otporan na sile koje pokušavaju da ga istegnu. U tetivama, vlakna kolagena tipa I su orijentisana u pravcu delovanja sile, čime omogućavaju maksimalnu otpornost na naprezanje.

Otpornost na kompresiju: Iako sam po sebi nije idealan za kompresivne sile, u kombinaciji sa proteoglikanima (posebno u hrskavici), kolagen pruža strukturalnu potporu tkivima koja trpe pritisak, poput zglobova.

Elastičnost i fleksibilnost: Iako je kolagen čvrst, njegovi fibrilarni oblici u kombinaciji sa drugim komponentama matriksa (npr. elastinom) omogućavaju elastična svojstva tkiva, što je naročito značajno za krvne sudove i kožu.

Biomehanička stabilnost: Zahvaljujući kros-link vezama između molekula, kolagenska vlakna su izuzetno stabilna i postojana na dug vremenski period, što osigurava trajnost tkiva.

Povrat elastične forme: Nakon fizičkog deformisanja (npr. istezanja kože ili savijanja tetive), kolagen omogućava tkivu da se vrati u prvobitni oblik, što je ključno za dinamičku funkciju organizma. [5]

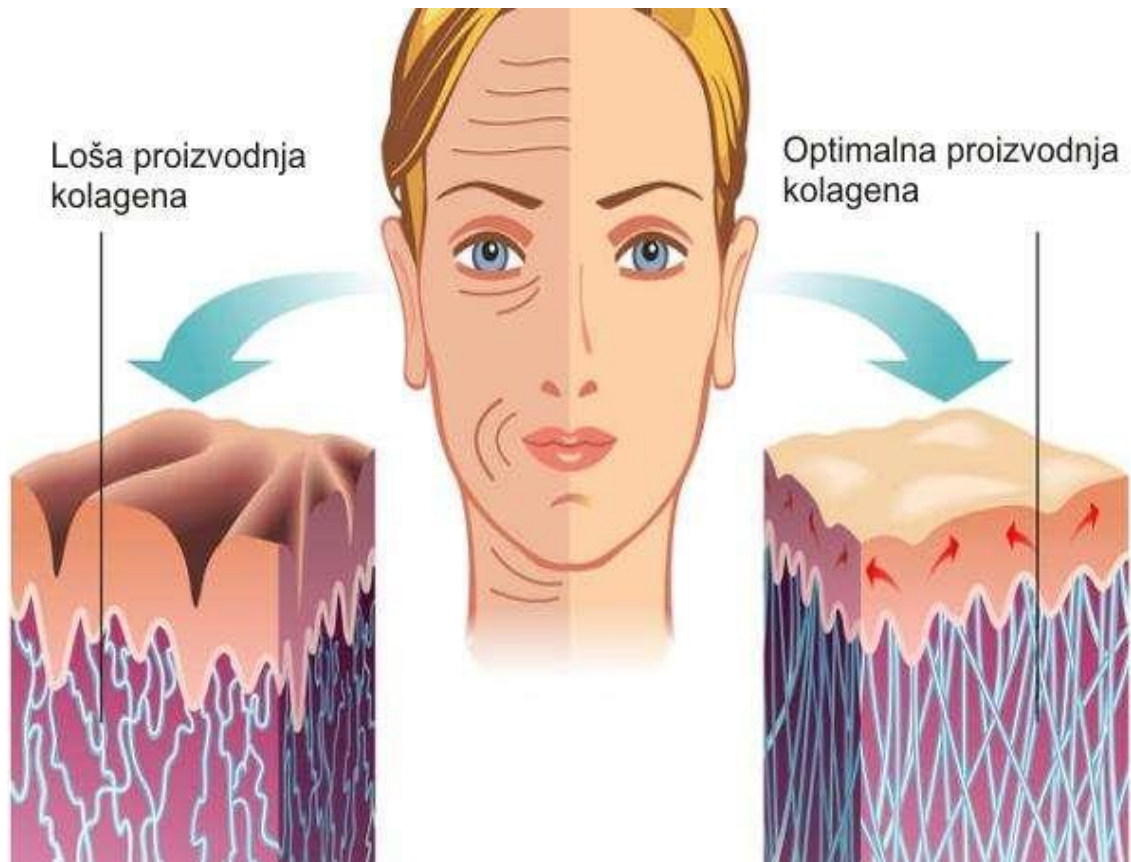
7. STARANJE I DEGRADACIJA KOLAGENA

Starenje kože je kontinuiran proces koji je povezan sa smanjenjem fiziološke funkcije kože. I prirodni i neprirodni faktori uzrokuju fiziološke promjene u različitim organima kako vrijeme prolazi, kako kod ljudi, tako i kod životinja. Starenje kože je multifaktorski proces koji zavisi od urođenih (genetskih, hormonskih i metaboličkih) i spoljašnjih faktora (dugotrajna izloženost UV zracima, pušenje, zagađenje vazduha, hemikalije i loša ishrana). Starenje ima štetan uticaj na vezivno tkivo u koži, što dovodi do smanjenja elastinskih i kolagenskih vlakana, čime nastaju sitne bore i borice. Takođe, starenje smanjuje proizvodnju proteoglikana i glikozaminoglikana (kao što je hijaluronska kiselina) u koži, kao i u hrskavici. Kao rezultat toga, kožno tkivo slabi, gubi svoju integritet, a koža postaje suva i nesposobna da zadrži dovoljnu količinu vlage. Iako mnogi unutrašnji procesi mogu uticati na proces starenja, faktori poput izlaganja suncu, unosa tečnosti, životnog stila i zagađenja mogu pogoršati proces starenja. Štaviše, starenje kože napreduje kako se debljina dermisa smanjuje tokom vremena usljed smanjenja kolagena.

Većina kolagenih suplemenata koje stručnjaci preporučuju obogaćena je peptidima koji sadrže aminokiseline – uključujući prolin, glicin i hidrokisiprolin – koji se smatraju ključnim komponentama kolagena. Pored toga, istraživači su tvrdili da povećanje proizvodnje peptida hijaluronske kiseline u fibroblastima kože podstiče migraciju fibroblasta i jača kolagen, čime povećava količinu vlage u rožnom sloju kože. Stoga, postojeći podaci sugerišu da prisustvo ovih proteina u tijelu pomaže održavanju količine kolagena u koži. Štaviše, kolagen se smatra ključnim za zdravlje kože, jer i foto-starenje i unutrašnje starenje smanjuju njegovu prisutnost u telu. To zauzvrat dovodi do smanjenja debljine kože, kao i gubitka elastičnosti i fleksibilnosti.

Posljednjih godina, kolageni suplementi su sve češće korišćeni, jer se reklamiraju kao potencijalni lek protiv procesa starenja. Utvrđeno je da kolagen iz morskih riba ima homologiju sa ljudskim kolagenom i stoga se široko koristi kao nutritivni dodatak u kombinaciji sa kolagenim peptidima: imaju vrlo dobar profil sigurnosti, biokompatibilnosti, visoku biodostupnost u ljudskoj gastrointestinalnoj barijeri, sigurnost i visoku bioaktivnost.

Trenutna istraživanja otkrivaju da upotreba kolagena može dovesti do smanjenja bora, pomlađivanja kože i obrnutog starenja kože, što može poboljšati hidrataciju i elastičnost kože. Međutim, dostupni dokazi u vezi sa vrstama kolagena ili mehanizmom njegovog delovanja, trajanjem potrebnim da bi se postigli željeni rezultati i nuspojavama nisu rigorozno pregledani ili sintezirani. Ovo može izazvati kontroverze u vezi sa upotrebom kolagena za obrnutu promjenu procesa starenja. Štaviše, još uvek nije jasno koja vrsta kolagena (topički ili oralni) treba da se koristi kako bi se postigli ovi željeni efekti. [5]



Slika 2. Prikaz loše proizvodnje kolagena

8. PRIMJENA KOLAGENA U MEDICINI I KOZMETICI

Kolagen je jedan od najvažnijih proteina u ljudskom organizmu, a njegova primena u medicini i kozmetici poslednjih decenija doživjela je veliki napredak. Zbog svojih biokompatibilnih, regenerativnih i strukturalnih svojstava, kolagen se koristi u širokom spektru tretmana koji poboljšavaju zdravlje, izgled kože i regeneraciju tkiva.

1. Primjena kolagena u medicini

Kolagen se u medicinske svrhe koristi zbog svoje sposobnosti da stimuliše regeneraciju tkiva, ubrzava zaceljivanje rana i ima pozitivne efekte u lečenju raznih bolesti vezivnog tkiva. Neke od najvažnijih medicinskih primena kolagena uključuju:

a) Rekonstrukcija i regeneracija tkiva

Kolagen je ključan u procesu zaceljivanja rana, jer stimuliše migraciju fibroblasta i proizvodnju novih kolagenih vlakana, čime ubrzava proces obnavljanja kože i drugih tkiva. Kolagenski hidrogeli i obloge često se koriste za tretiranje hroničnih rana, opekotina, i postoperativnih rana. Kolagenske obloge pomažu u održavanju vlažnog okruženja rane, što je ključno za bržu regeneraciju.

Kolagen se koristi kao materijal za implantate u ortopedskoj i stomatološkoj hirurgiji. Koristi se za obnavljanje oštećenih kostiju, ligamenata i hrskavice. Zbog svoje biokompatibilnosti, kolagen se koristi za izradu koštanih i zglobnih implantata, koji pomažu u obnovi funkcionalnosti tih tkiva.

Kolagen se koristi u izradi krvnih sudova, kao materijal za konstrukciju arterija i vena. Po svojoj strukturi, kolagen omogućava prilagođavanje ćelija na nove uslove i pruža stabilnu osnovu za rast novih krvnih sudova.

b) Liječenje bolesti vezivnog tkiva

Osteoporoza i osteoartritis: Kolagen, posebno tip II, koristi se u lečenju degenerativnih bolesti zglobova kao što su osteoartritis. Dodatci kolagena mogu pomoći u smanjenju bola, poboljšanju funkcionalnosti zglobova i obnavljanju hrskavice, jer podstiču sintezu novih kolagenskih vlakana u zglobnoj hrskavici.

Kolagen tip I i III koristi se u tretmanima koji obnavljaju kožu i kosi. Iako se kolagen oralno koristi u formi dodataka, takođe se koristi i u kozmetici, kao injektabilni tretman za popunjavanje bora i u poboljšanju čvrstoće kože.

c) Terapija opekotina i plastična hirurgija

Kolagen se koristi u plastičnoj i rekonstruktivnoj hirurgiji kao materijal za obnovu oštećenih tkiva nakon opekotina, povreda ili hirurških zahvata. U ovim slučajevima, kolagen se koristi kao biokompatibilna supstanca koja pomaže u obnovi oštećenih struktura, formiranju novih krvnih sudova, i ubrzavanju zaceljivanja.

2. Primjena kolagena u kozmetici

Kolagen se široko koristi u kozmetici, kako bi se poboljšala struktura kože, obnovila njena elastičnost i smanjili znakovi starenja. Kolagen u kozmetici se koristi u različitim oblicima: kao topički tretman, injekcije i oralni suplementi.

a) Kolagenske kreme i serumi

Topička primena kolagena u kozmetici, pretežno u formi kreme i seruma, postala je vrlo popularna. Kolagen u ovim proizvodima deluje kao hidratantna supstanca koja poboljšava barijernu funkciju kože. Međutim, važno je napomenuti da molekuli kolagena imaju prilično veliku veličinu i teško prodiru u dublje slojeve kože. Uprkos tome, korišćenje topičkih proizvoda sa kolagenom može imati kratkoročne koristi, poput povećanja vlažnosti kože, poboljšanja njene teksture i smanjenja vidljivosti sitnih bora.

b) Kolagen u tretmanima protiv starenja

Jedna od najpoznatijih primena kolagena u kozmetici je popunjavanje bora i povećanje volumena kože. Kolagen se koristi u dermalnim filerima, koji se ubrizgavaju u kožu kako bi popunili bore, smanjili opuštenost kože i povratili njen mladalački izgled. Dermalni fileri na bazi kolagena pomažu u vraćanju volumena, posebno u područjima poput usana i obraza.

c) Injekcije kolagena

Injekcije kolagena često se koriste kao procedura za smanjenje bora, povećanje volumena usana i za rekonstrukciju ožiljaka. Ovaj tretman podrazumeva ubrizgavanje kolagena direktno u kožu,

čime se nadomestuju prirodne zalihe kolagena koje opadaju sa starenjem. Postupak se koristi u korekciji naborane kože i dubokih bora i može značajno poboljšati izgled kože.

d) Oralni suplementi kolagena

U poslednjim godinama, upotreba oralnih suplemenata kolagena postala je vrlo popularna. Ovi suplementi, obično u obliku praha, kapsula ili tečnosti, sadrže hidrolizovani kolagen koji se lakše apsorbuje u organizmu. Oralni unos kolagena može doprineti poboljšanju zdravlja kože, povećanju njene elastičnosti, smanjenju bora i održavanju njene hidratacije. Studije su pokazale da suplementacija kolagenom može stimulisati sintezu kolagena u koži i poboljšati njenu strukturu.



Slika 3. Kolagen u medicini

9. LITERATURA

1. National Library of Medicine [1]
[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2846778/#:~:text=The%20defining%20feature%20of%20collagen,triple%20helix%20\(Figure%201\)](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2846778/#:~:text=The%20defining%20feature%20of%20collagen,triple%20helix%20(Figure%201))
2. Kolagen Structure and Function [2]
https://proteopedia.org/wiki/index.php/Collagen_Structure_%26_Function
3. Collagen Structure, Properties and Application[3]
http://www.biomaterials.pl/pdf-134140-62520?filename=Collagen%20%20structure_.pdf
4. Biochemistry, Collagen Synthesis [4]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507709/>
5. Collagen Supplements for Aging and Wrinkles: A Paradigm Shift in the Fields of Dermatology and Cosmetics [5]
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8824545/>