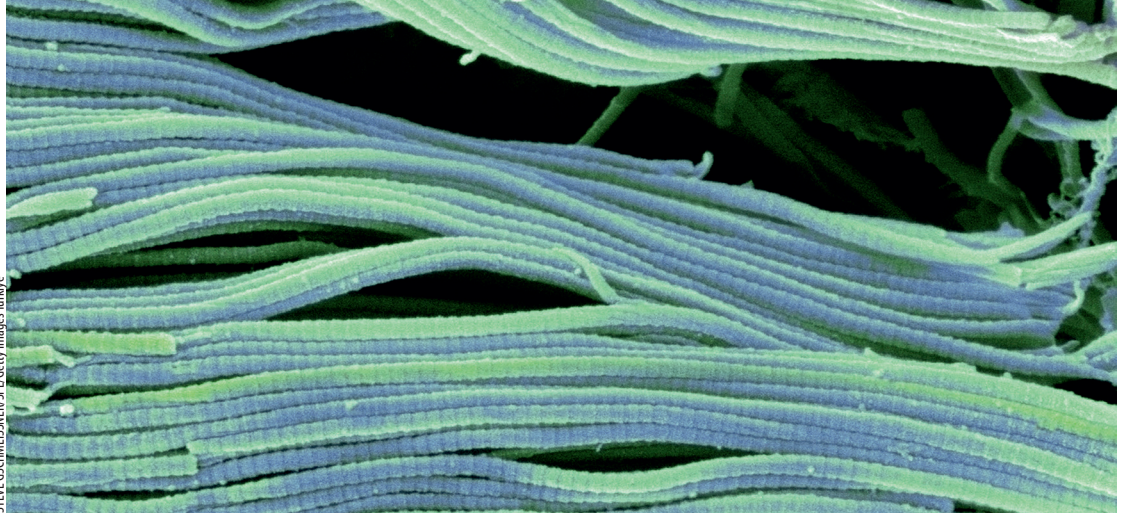


Kolajen

Gençliğe Giden Yol Ondan Geçiyor

Vücudumuzdaki proteinlerin üçte birini oluşturan kolajen aynı zamanda bilinen en sağlam malzemelerden biri. 68 milyon yıl önce yaşamış bir dinozorun (*Tyrannosaurus Rex*) fosilinde sağlam kolajen proteinleri bulunmuş. Başta kemik ve deri olmak üzere tüm dokularda bulunan kolajen aynı zamanda genç ve pürüzsüz bir cilde sahip olmamıza da yardımcı olur. Son 10 yılda kolajenle ilgili çalışmalar hız kazanmış olmakla birlikte daha bilmediğimiz pek çok şey var. Kolajen dünyasında olup bitenleri kontrol edemediğimiz gün, yaşam boyu gençliğin kapısını da aralamış olacağız.

Kolajen liflerinin elektron mikroskobu altındaki görüntüsü



Hücrelerden oluşmayan hiçbir canlı yok. Çok hücreli canlılarda benzer işlevleri olan hücreler bir araya gelerek dokuları, dokular da organları oluşturuyor. Her bir dokunun milyarlarca hücresi var ve tümü uyum içinde çalışıyor. Uyumlu çalışma için uygun yerleşim yerleri ve altyapı tesislerinin bulunması şart. Çünkü milyarlarca hücrenin bir arada bulunması ve daha da önemlisi hareket sırasında dağılmaması gerekiyor. İnsan saatte ortalama 5 km hızla yürüebilir, bunun 3-4 katı bir hızla koşabilir. En hızlı kara hayvanlarından çita saatte 70 km hızla koşar ve gerektiğinde hızını saatte 120 km'ye çıkarabilir. Ani hız artışı özellikle av sırasında ona büyük bir üstünlük sağlar. Kuşlar ise, inanılması güç ama saatte 300 km hıza ulaşabilir. Tüm bu hareketler sırasında canlıları oluşturan organlar (ve doğal olarak hücreler) dağılmaz, buldukları yerlerdeki konumlarını muhafaza ederler. Hücrelerimizi bir

arada tutan ve istenilen işlevleri yapabilmelerini sağlayan şey özel proteinlerden oluşan bir yapıdır. Bu yapının ana çatısını proteinler oluşturur, kolajen de bu proteinlerin başında gelir.

Bulunduğu Yerler

Vücudumuz temel olarak proteinlerden, şekerlerden ve yağlardan oluşur. Bunlardan en bol olanı proteinlerdir. Proteinler içinde en bol olanı da kolajendir. Birbirinden çok farklı farklı dokularda görev alan kolajenden başka bir protein yok denilebilir. Kemikte, deride, damar duvarında, tendonda, epitel hücrelerin üzerine oturduğu yapılarda (bazal membranlar) kolajen temel proteindir. Kolajen sadece bu yapılarla sınırlı kalmayıp beyin dâhil hemen hemen tüm dokularda bulunur. Kolajen sadece insanlara özgü bir protein de değildir, tüm hayvanlar tarafından sentezlenir.

Kolajen Mimarisi

Vücudumuzda görev yapan diğer proteinlerin mimarisinde çok sayıda ortak yön bulunurken kolajenin kendine özgü bir mimarisi var. Kolajen protein olduğundan doğal olarak amino asitlerden oluşur. Zincir şeklinde birbirlerine bağlı aminoasitler sentezden sonra sarmal şeklinde kıvrılarak yeni bir yapı oluşturur. Bu yapıya kolajen alfa zinciri denir. Kolajen zincirinde tekrarlanan üçlü birimler vardır. Zincirler glisin ve prolin isimli amino asitler bakımından zengindir. Her üç amino asitten biri glisindir. Ancak tüm zincirlerde bu üçlü yapı düzenli gitmez. Bazı kolajen tiplerinde üçlü amino asit tekrarının kesintiye uğradığı yerler bulunur ve bu özellik ilgili kolajene işlevsellik ve esneklik kazandırır. Daha da ilginç olan nokta, kolajen zincirlerinin içinde kolajen olmayan yapılar keşfedilmesi oldu. Kolajen bu yapılar sayesinde diğer biyomoleküllerle etkileşir ve işlevlerini yerine getirir. Kolajen zincirlerinin uzunlukları farklı farklıdır. Son yapılan araştırmalarda zincir uzunluğunun 662 amino asitten 3152 amino aside kadar değişebildiği gösterilmiştir. Kolajen mimarisi sadece tek zincirle sınırlı değil. DNA'da olduğu gibi zincirler de kendi aralarında yeni sarmallar oluşturuyor, ancak kolajende ikili değil üçlü sarmal var. Üç zincir sarmal şeklinde bir araya gelerek kolajen sarmalı denilen yeni bir yapı oluşturuyor, tıpkı halat gibi.

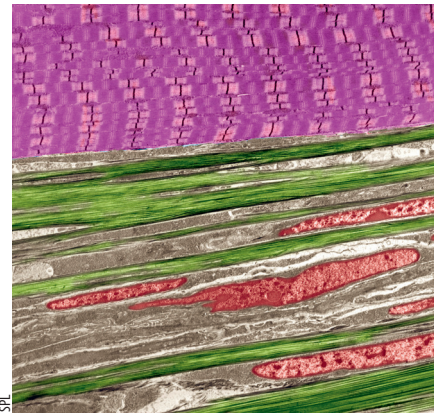
İnsan genomunda 42 farklı gen farklı kolajen zincirleri kodlar. Farklı dokularda bu genlerin farklı kombinasyonları bulunur. 42 genin kodladığı farklı zincirlerden, binlerce kolajen üçlü zinciri oluşturmak mümkün. Oysa günümüzde bilinen kolajen tiplerinin sayısı sadece 28. Bu da demektir ki çok sayıda yeni kolajen tipi keşfedilmeyi bekliyor. Kolajen bulunduğu dokudaki işlevine göre daha karmaşık yapılar oluşturur. Örneğin kemik, tendon, deri gibi yapılarda kolajen lif şeklinde iken, bazal membran dediğimiz epitel hücrelerin üzerinde oturduğu yapılarda daha çok ağ şeklinde bulunur. Çok sayıda farklı dokuda görev aldığı için adeta ilgili dokuya özgü ve onun gereksinimlerini karşılayacak şekilde organize olur.

Kolajen Sentezi

Tüm moleküller gibi kolajen de hücre içinde sentezlenir. Ancak bu devasa protein, sentezden sonra pek çok aşamadan geçer, değişime uğrar. Tıpkı mobilya yapımı için ahşap malzemenin kullanılması gibi. Dalları ile birlikte ormandan getirilen ağaçlar önce yontulur, daha sonra kesilip biçilerek türlü işlerde kullanılır. Kolajen de sentezlendikten sonra lif, ağ veya kullanılacağı diğer amaçlara göre yeniden düzenlenir. Fazlalıklar kesilir ve zincirlere yeniden şekil verilir. Ayrıca zincirler arası etkileşimi artırmak için bazı eklemeler de yapılır.

Kolajen mekanik olarak bilinen en dayanıklı biyolojik moleküldür. Sahip olduğu dayanıklılık yapısal organizasyondan kaynaklanır. Kolajen zincirleri arasında kolajene özgü özel çapraz bağlar vardır. Bunlar kolajene ek dayanıklılık sağlar. Topuğun arkasında yer alan Aşil tendonda olduğu gibi, gerilmeye karşı dirençli olan kolajen liflerinde zincirler arası çapraz bağ sayısı hayli fazladır. Bağların oluşumunu sağlayan özel biyolojik katalizörlerin (enzimler) çalışabilmesi için vitaminlere (C vitamini) ve eser elementlere (bakır) gerek vardır.

C vitamini eksikliğinde kolajen sentezi baskılanır ve azalan kolajenin yerine yenisi yapılamaz. 18. yüzyıla kadar denizcilerin en önemli hastalıklarından biri de diş eti kanamasıyla kendini belli eden iskorbüt hastalığıydı. Ölümcül olan bu hastalıkta C vitamini eksikliği vardır. C vitamini eksik olunca kolajen liflerinin arasında

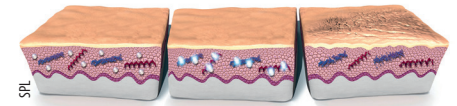


İskelet kası (pembe) ve tendon. Tendonlar kasları kemiklere bağlar.

ki çapraz bağlar oluşmaz ve sonuçta kolajen kendisinden beklenen yapısal işlevleri yerine getiremez. Damar duvarlarındaki en önemli yapılardan biri de kolajendir. C vitamini eksikliği nedeniyle yapısı bozulan damar duvarlarındaki sorunların kanamaya yol açması doğal. İskorbütte sadece damar duvarında değil, yara iyileşmesinde de sorunlar görülür ve kolajenin bulunduğu pek çok başka doku da etkilenir. İskorbüt, sağlıklı kolajen için sağlıklı beslenmenin ne kadar önemli olduğunu gösteren iyi bir örnek.

Yaşam Süreleri

Kolajen hayli uzun ömürlü bir protein. Yapımı ve organizasyonu için hücrelerimiz çok uğraşır. Ancak diğer proteinler gibi onun da bir yaşam süresi var. Yıpranan kolajenlerin yenisi ile değiştirilmesi gerekiyor.



Yaşlanan deride kolajen ve elastin proteinleri yıkıma uğrar ve miktarları giderek azalır.

Hücre içi ve dışı proteinlerin yaşam süreleri farklıdır. Hücre içi proteinlerin yaşam süreleri saatler ya da günlerle sınırlıdır. Bunlar hızla yenilenen proteinlerdir. Hücre içinde bulunan proteinlerden en uzun ömürlü olanı histonlardır. Histonlar genetik bilginin saklandığı DNA'nın organizasyonunda görev alır ve ömürlerinin 18 gün kadar olduğu gözlenmiştir.

Kolajenler hücreler arası alanda bulunur, yani hücre dışı protein olarak işlev yapar. Hücre içi proteinlerin hızlı döngüsüne karşılık, hücre dışı yapısal proteinler nispeten daha uzun ömürlüdür. Örneğin deride bulunan tip I ve II kolajenin 15 ila 95 yıl kadar durabildiği bildirilmiştir. Kolajenleri yıkmak için özel bir enzim grubu kullanılır. Bunlar matriks metalo proteinaz olarak adlandırılır ve her biri belli tip kolajeni daha küçük parçalara ayırır. Kolajen hücre dışı bir protein olmakla birlikte yapımı gibi yıkımı da hücre içinde gerçekleşir.

Kolajenin Yıkım Ürünleri de Aktif

Nasıl kolajen protein dünyasında hem miktar hem organizasyon olarak kendine özgü bir yere sahipse, işlevsel olarak da kendine özgü yönleri var. Çok sayıda kolajen tipinin dağılımı, işlevleri ve yapıları birbirlerinden çok farklı. Bazı kolajenler yıkılınca bambaşka moleküller ortaya çıkıyor, bunların da önemli işlevleri var. Kolajenin yıkım ürünlerinin işlevleri kendilerini oluşturan moleküllerden hayli farklı. Kolajenin bu özelliği onu adeta eşsiz kılar. Yıkım ürünleri ile birlikte zaten kalabalık olan kolajen ailesi daha da çoğalır ve çok sayıda yeni işlev kazanarak zenginleşir. Matrikriptinler dediğimiz bu yıkım ürünlerinden pek çoğunun işlevleri ve yapıları aydınlatılmıştır. Matrikriptinler özellikle kanserin gelişiminde, yayılmasında ve yara iyileşmesinde önemli. Kolajen kanser ilişkisi, önümüzdeki yıllarda belki de üzerinde en çok araştırma yapılacak konulardan biri.

Kolajenin İşlevleri

Bir haltercinin kaldırdığı yüzlerce kilogram ağırlık kolajenlere biner. Organlarımızı oluşturan hücreler kolajen sayesinde bir arada durur, kemiklerimiz kolajen sayesinde mekanik olarak dayanıklı ve işlevsel olabilir. Damarlarımız kolajen sayesinde esnek ve sağlamdır. Kısacası vücudumuzda nereye bakarsak bakalım karşımıza kolajen çıkar. Kolajen, dokuların şeklini belirlemede rol aldığı gibi metabolik olayları organize etmede de rol alır.

Bundan birkaç yıl öncesine kadar kolajenin daha çok mekanik dayanıklılık sağlayan ve lif şeklinde organize olmuş bir yapı olduğu düşünülüyordu. Oysa günümüzde kolajenin yapısı ve işlevleri ile ilgili çok önemli bilgiler elde edildi. Şimdiye kadar kolajen süper ailesinin (büyük aile) 28 farklı üyesi tespit edildi. Kuşkusuz bunların tümünün işlevi ve yapısı aynı değil. Bunlar mekanik dayanıklılık sağlamakla birlikte daha pek çok ek işleve de sahip. Kolajen hücre dışına gönderildiğinde de hücre ile sürekli etkileşim içindedir. Böy-

lece hücre, kolajenle ilgili olup biten her şeyden haberdar olur. Bu amaçla hücrelerin yüzeyinde kolajeni tanıyan almaçlar bulunur. Kolajen bu almaçlar yoluyla hücre ile iletişim kurar. Bu etkileşim ile kolajen hücrenin çoğalmasını, gerekirse başka yere göç etmesini ya da şekil değiştirmesini düzenler.

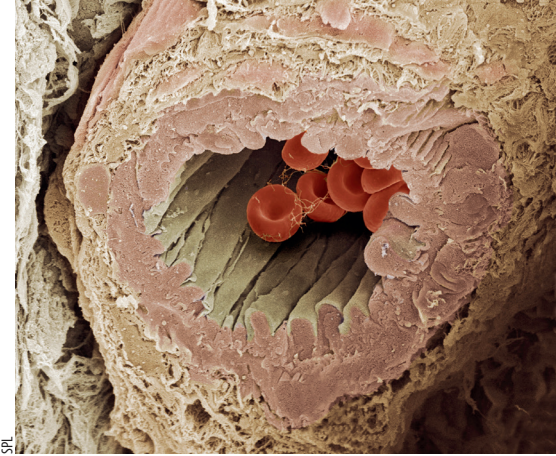
Kolajenin lif şeklinde olan tipi en bol bulunan kolajen tipidir. Bazı kolajen tipleri son derece az miktarda bulunmakla beraber çok önemli işlevlere sahiptir. Örneğin kolajen tip VII deride bulunur ve derideki kolajenin ancak % 0,001'i kadardır, fakat derinin yapısal organizasyonu açısından son derece önemli işlevlere sahiptir.

Araştırmalar kolajenin dokuların yapısal, işlevsel ve gelişimsel yönleri konusunda ve özellikle de sinir sistemindeki işlevleriyle ilgili önemli bilgiler sağlamıştır. Kolajenin artık sadece deri, kemik, kırdak, tendon gibi yerlerle sınırlı olmadığı biliniyor. Örneğin kolajen tip 28, ağırlıklı olarak sinir sisteminde sentezleniyor. Sinir sisteminin gelişiminde kolajenlerin önemli işlevleri var. Beynin bazı bölge-lerindeki sinir hücrelerinin bağlantı bölgeleri olan sinapsların oluşumunda da yine kolajenin önemli işlevleri var. Sinir sisteminin yapısında ve organizasyonunda görev aldığına göre, bazı sinir sistemi hastalıklarında da karşımıza kolajenin çıkması hiç şaşırtıcı değil. Yaşlı nüfusun arttığı günümüzde başta Alzheimer olmak üzere sinir sistemi hastalıkları gündemdeki yerlerini koruyor ve daha uzun yıllar tıp dünyasını meşgul edecek. Alzheimer hastalarının beyinlerinde bazı kolajen tiplerinin biriktiği ve daha da önemlisi kolajen ile Alzheimer arasında genetik bir ilişki olduğu gösterildi.

Vücut Yamaları ve Kolajen

Kolajen tüm bu yaşamsal işlevlerinin yanı sıra bambaşka bir işlevle daha karşımıza çıkıyor. Dokularımızın önemli bir kısmının kendi kendini yenileme yeteneği yok. Örneğin kalp kasını oluşturan hücrelerin ölümü durumunda kalbimiz kendini yeni kalp hücreleri ile onaramıyor. Çünkü kalbimizin rejenerasyon yani kendini ye-

nileme yeteneği yok. Ancak bu kalbimiz zarar gördüğünde ölen hücrelerin yeri boş kalacak demek değil. Kalbimiz ölen hücrelerin yerine yenilerini yapamıyor, ancak hasarlı bölgede yama yaparak hiç olmazsa kalbin bütünlüğünü sağlıyor. Yama için kolajen kullanılıyor. Yamalar hasarlı bölgeyi belki yapısal olarak kapatabiliyor, ancak işlevsel değil. Kasılma işlevine katılmıyorlar. Adı üstünde: Yama. Yamalar daha pek çok yerde görülebilir. Yanık sonrası cildin kendini onarması bir başka yama örneğidir. Büyük yanıklarda onarım öz-ğün cilt hücreleri ile yapılamıyor. Yanık bölge bağ dokusu ile anatomik olarak kapatılarak vücudun bütünlüğü sağlanmaya çalışılıyor.



Kılcal damarın elektron mikroskopu altındaki görüntüsü. Damar yapılarında kolajen mekanik dayanıklılık ve esneklik sağlar.

Kolajene Saldıran Antikorlar

Bu denli önemli işlevleri olan kolajenin kontrolsüz yıkımı ya da organizasyonundaki bozukluklar yaşamı tehdit eden hastalıklara neden oluyor. Bazen vücudumuz kendi kendine savaş açıyor ve bizleri çeşitli hastalıklardan koruyan silahların namlularını hücrelerimize, proteinlerimize çeviriyor. Tıpkı kendi kolajenlerimize saldırıran antikorlar gibi. Kendi moleküllerimizi yok etmek üzere vücudumuzun ürettiği antikorlara otoantikor diyoruz. Doku ve hücrelerimizi yıkıma uğratan antikorları kendimiz üretiyoruz. Bir an düşünün, vücudunuz en değerli yapıtaşlarına saldırıyor. Otoantikorlar tıpkı kontrolden çıkmış silahlı birimler gibi belli dokuları yok edi-

yor. Kolajen otoantikorları çok sayıda organı örneğin cildi, akciğeri, böbreği etkileyen ve yaşamı tehdit eden hastalıklara neden oluyor. Bu hastalıkları bağışıklık sistemine zamanında müdahale ederek önemli oranda tedavi edebiliyoruz. Ancak kolajeni ilgilendiren hastalıkların tümü otoantikorlardan kaynaklanmıyor. Kalıtsal olan ve kolajeni etkileyen pek çok hastalık var ve bunların tedavi edilme şansları da pek o kadar yüksek değil. Ancak son yıllarda hücre tedavileri umut vaat ediyor. Bu hastalıklarda kemiklerde, deride ve tendonlarda yapısal bozukluklar oluyor. Örneğin eklem aşırı derecede hareketli olabiliyor. Çeşitli gösterilerde vücutlarını şekilden şekle sokabilen kişilerde bazen bu hastalık görülebiliyor. Bunun bir hastalık olduğu, yetenek olmadığı unutulmaması gereken önemli bir nokta. Hastalar bu hareketlerle sadece kendilerine daha fazla zarar vermiş oluyor.

Kolajen ve Cildin Yaşlanması

En ağır organımız olan cilt, toplam ağırlığımızın %15'ini ve daha fazlasını oluşturur. Cildimiz, adeta barkodumuz. Sadece dış görünüşümüzü yansıtmakla kalmıyor, içimizde olup bitenlerin de aynası. Dış dünyanın tüm olumsuz etkenlerine karşı bizi bir zırh gibi koruyor. Sadece sıcak, soğuk gibi iklim etkilerinden değil aynı zamanda hastalık yapıcı pek çok mantara, parazite, bakteriye ve virüse karşı da bizi korur.

Derimiz iki tabakadan oluşur: Üsteki tabaka epidermis, alttaki ise dermis olarak adlandırılır. Cildin organizasyonunda ve iki tabakanın birleşiminde kolajen önemli rol oynar. Derinin esneklik ve dayanıklılığını sağlayan kolajen tip I ve tip III'tür. Bunlar dermiste en bol bulunan proteinlerdir. Cilde mekanik dayanıklılık yanında gergin bir görünüm de verirler. Deride kolajenin yanında glikozaminoglikan adlı bileşikler (zincir şeklinde bir tür şeker) ve önemli bir protein olan elastin de önemli yer tutar. Bunlardan özellikle glikozaminoglikanlar derinin su tutmasında önemlidir. Cildin yaşamsal işlevlerini sağlıklı bir biçimde sürdürürken, hücreler arası alanda belli oranda su tutması gerekir. Cilt yaşlanınca giderek esnekliğini kaybeder, kurumaya başlar ve hiç sevmediğimiz kırışıklıklar ortaya çıkar.

Cildin yaşlanmasına neden olan etkenleri iki temel grupta toplayabiliriz. İç ve dış etkenler. Kendini yenileyemediği sürece cildimiz bu etkenlerle baş edebilir. Ancak zamanla cildin kendini yenileme yeteneği giderek azalır. Cildin yaşlanması üzerinde diğer organlar üzerinde olduğundan daha fazla kontrole sahibiz. En azından dış etkenleri kontrol edip cilt yaşlanmasını önemli oranda yavaşlatabiliriz.

İç etkenlerin etkisiyle yaşanan deride, hücreler arası alanda bulunan yapıların organizasyonu bozulur ve kendini yenileme yeteneği azalır. Dış etkenlerin özellikle güneşin etkisiyle yaşanan deride kolajen miktarında azalma olduğu görülür.

Derinin hücreler arası kısmında görev alan proteinler çok uzun ömürlüdür. Örneğin deride bulunan tip I ve tip II kolajenin ömrü 15-95 yıl kadar uzun olabilir. Bu proteinler yıllar boyunca çeşitli olumsuz etkenlere maruz kalır. Bu nedenle derimizdeki kolajenlerin özellikle korunmaya ihtiyacı var. Çünkü onlar iç etkenlerin yanı sıra dış etkenlerin de olumsuz etkisi altında.

Güneş kuşkusuz yeryüzündeki yaşamın kaynağı. Onun yokluğu yaşamın yokluğu demek, ancak bu dostumuzun bazı zararlı yönleri de var. Cildimizin yaşlanmasına neden olan en önemli iki dış etken güneşin zararlı ışınları ve tütün. O zaman şu soruyu sormalıyız, güneş ışınları nasıl oluyor da derimizde yaşlanmaya ve kırışıklıklara neden oluyor, derimiz neden güneşe maruz kalınca daha hızlı yaşlanıyor? Güneş ışınları hem doğrudan proteinlerin yapısını bozuyor, hem de onların yıkımını sağlayan bazı enzimlerin etkinliğini artırıyor. Uzun ömürlü proteinlerin yıkımı beraberinde pek çok sorun da getiriyor. Proteinlerde bulunan bir grup amino asit (aromatik amino asitler olan fenilalanin, tirozin, triptofan) özellikle güneşin ultraviyole ışınlarını emer, onların etkilerine açıktır. Üstelik bu amino asitler derideki hücreler arası proteinlerde nispeten daha fazla bulunur. Güneşin zararlı ışınları ayrıca DNA'nın yapısını doğrudan bozar ve cilt kanserinin gelişimine neden olur. Derinin hem iç hem de dış etkenlerin etkisiyle yaşlanmasını geciktirmek için A vitamini içeren kremlerin ve nemlendiricilerin kullanılması yararlıdır. A vitamininin kolajen sentezini artırdığı ve mevcut kolajenlerin yıkımını yavaşlattığı düşünülüyor.

Sonuç olarak, uzun yıllar sadece kemiklerde ve tendonlarda etkin olduğu düşünülen kolajenin pek de öyle olmadığı artık biliniyor. Kolajen dünyası sürprizlerle dolu. Alzheimer gibi sinir sistemi hastalıklarından, kanser ve yara iyileşmesine kadar her alanda karşımıza çıkıyor. Keşfedilmeyi bekleyen kolajen, genç araştırmacıları bekliyor.

Kaynaklar

- Ricard-Blum, S., "The Collagen Family", *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, Cilt 3, s. 1-19, 2011.
- Naylor, E. C., Watson, R. E. B., Sherratt, M. J., "Molecular aspects of skin ageing", *Maturitas*, Cilt 69, s. 249-256, 2011.
- Shoulders, M. D., Raines, R. T., "Collagen structure and stability", *Annual Review of Biochemistry*, Cilt 78, s. 929-958, 2009.

- Varani, J., Warner, R. L., Gharrae-Kermani, M., Phan, S. H., Kang, S., Chung, J. H., Wang, Z. Q., Datta, S. C., Fisher, G. J., Voorhees, J. J., "Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin", *Journal of Investigative Dermatology*, Cilt 114, s. 480-486, 2000.



SR

Kolajen üçlü sarmalı