

綜 說

Collagen 生合成

서울대학교 齒科大學 口腔生化學教室

鄭 泰 英

BIOSYNTHESIS OF COLLAGEN
TAI-YOUNG CHUNG.

Collagen 합성은 細胞外로 分泌되기 위해 合成되는 다른 蛋白質合成과 많은 유사성을 가지고 있지만 최소한 두가지 관점에서 區別될 수 있다. 첫째 collagen은 수종의 중요한 機能을 충족하는 前驅物質로서 우선 合成된다. 둘째 合成에 있어서 amino acid가 3 polypeptide chain으로 組立(assembly)후에 나타나고 그의 결정적인 구조에 필요한 posttranslational modification이 관여된다.

Collagen의 前驅型은 procollagen이고 分子내의 3 polypeptide chain에 부가적 peptide연장(extension)을 함유하는것이 collagen과 다르다.

Peptide extension은 procollagen을 collagen보다 더욱 可溶性으로 만들고 procollagen의 機能의 하나가 生合成과정중 조기에 纖維形成을 방지하는「transport」형으로 작용한다. procollagen이 collagen으로 전환은 分子가 細胞에서 分泌된후 일어나고 전환을 촉진하는 細胞外 peptidase는 蛋白質이 정상纖維로 重合되는 時期를 결정하는데 도움이 된다.

Procollagen peptide extension은 collagen의 3 polypeptide chain이 결합하여 자연상태의 分子인 triple helix로 folding에 필요하다.

일반적으로 대부분 細胞外蛋白質合成은 적절한 m-RNA의 解讀후에 일어나는 酵素反應이 관여하나 collagen합성은 어떤 다른 蛋白質合成보다도 더욱 많은 posttranslational modification이 관여된다. 특히 collagen에서 발견되는 hydroxylysine, hydroxyproline, 과 glycosylated hydroxylysine은 모두 prolyl과 lysyl기의 posttranslational modification의 결과이다.

Peptide extension에 나타나는 interchain disulfide bond도 이런 posttranslational modification의 결과이다. Procollagen 合成에서 posttranslational modification의 중요성은 한反應이 억제된다면 그의 정확한 구조를 이루지 못하고 세포에서 分泌되고 변형을 받게된

다는 실험결과로 증명되었다.

I. Collagen型

高等動物細胞는 collagen 合成에 必要한 일련의 構造 遺傳子를 함유한다는 사실이 최근 알려져 있다. 현재 총 遺傳力은 측정되지 않았으나 최소 4種의 독특한 collagen型이 알려져 있다.

더욱 collagen 合成의 gene expression(遺傳表現)은 各組織이 必要로 하는 collagen型에 특수성을 갖는 細胞에서 選擇의 일 것이다. 예를 들면, 皮膚, 髓, 象牙 質 등 數種 結締組織 collagen은 2種의 α -chain($\alpha 1(I)$ 과 $\alpha 2$)을 함유한다. $\alpha 1(I)$ 과 $\alpha 2$ 는 2:1의 比例로 결합하며($\alpha 1(I)_2\alpha 2$)로 表示하고 Type I collagen이다.

軟骨 collagen은 3種의 同一한 α -chain으로 構成되는데 이는 $\alpha 1(I)$ 과 $\alpha 2$ 와는 amino acid組成, 配列順序 및 hydroxylysine-linked carbohydrate量이 다르며 $\alpha 1(II)_3$ chain으로 表示하며 Type II collagen이라 부른다. $\alpha 1(II)_3$ chain의 collagen은 여러軟骨組織, 닭의 胸骨 및 生長板, 소의 鼻關節과 사람의 生長板과 關節軟骨 등에서 나타난다.

$\alpha 1(III)_3$ 로 表示되는 collagen은 幼兒皮膚의 不溶性 collagen에서 유래되는 cyanogen bromide peptide에서 관찰되었는데 $\alpha 1(III)_3$ chain은 心臟血管系, 즉 心臟 瓣膜과 大動脈組織 collagen의 50% 이상을 차지한다 하였다. $\alpha 1(IV)_3$ 로 表示되는 collagen은 수종의 basement membrane에서 유래된다.

II. Collagen m-RNA의 解讀

collagen 合成에 관여하는 m-RNA의 解讀의 研究는 進행되어왔으나 아직도 완전히 구명된것은 아니다.

여러 실험실에서 collagen의 polypeptide chain 合成에 관한 실험이 시험관내에서 進행되고있는데 m-RNA를 함유하는 polysome이 分離되고 collagenous poly-

peptide의 合成은 放射能 표식된 amino acid와 같이 배양된 polysome에 관찰되었다. 이런 실험에서 얻어진 polypeptide產物은 peptidase가 cell-free system에 존재함으로 α -chain의 크기이며 pro- α -chain 크기 정도는 아니었다. 그후 약간 변형된 cell-free system 조건으로 pro- α -chain과 같은 크기의 polypeptide를 얻을 수 있었다.

Collagen m-RNA를 分離하고 pro- α -chain合成에 이용하려는 실험관실현은 더욱 곤란한 문제이다. Collagen m-RNA를 함유하는 RNA分割은 分離되었지만 分離된 message의 성공적인 解讀은 성취 시키기가 더욱 곤란하였다.

Collagen m-RNA의 효율적인 解讀은 여러 관점에서 興味있는 것으로 collagen m-RNA는 成熟核細胞(eukaryotic cell)에서 가장 큰 m-RNA의 하나이다. 또한 collagen은 보통 존재하는 amino acid 組成과는 다르기 때문에 m-RNA도 鹽基組成이 다르다. Proline의 모든 m-RNA 4 codon의 최초 2 base는 cytosine이다. Glycine의 4 codon의 최초 2 base는 guanine이다. Glycine은 collagen polypeptide chain의 1/3정도이고 hydroxyproline (Hypro)과 proline(Pro)은 polypeptide chain의 1/4정도를 차지함으로 collagen m-RNA는 cytosine과 guanine이 특히 많이 존재한다.

III. Polypeptide組立의 時期

網狀赤血球의 hemoglobin合成, E. coli의 β -galactosidase合成과 肝臟의 여러종의 蛋白質合成研究에서 amino acid는 약 9~15殘基/部位/秒當 比率로 polypeptide chain에 편입된다고 추측하였다. Collagen의 pro- α -chain合成에 이런 比率를 적용한다면 이들 chain의 하나를 合成하는 時間은 2분이내이다. 그러나 骨 collagen의 polypeptide chain내로 amino acid가 組立되는 것은 대단히 느려서 秒當 3개의 amino acid이고 procollagen의 pro- α -chain組立時間은 약 5.8분이 소요된다. 비슷한 實驗이 軟骨에서도 進行되었는데 Type II collagen에서 pro- α -chain組立은 약 6분이 소요되었다.

예 hemoglobin, β -galactosidase와 肝臟蛋白質과 比較하여 amino acid가 collagen으로 組立되는 時間이 늦은가하는 理由는 잘 모르지만 合成經路를 관찰하는데

重要하다. 즉 procollagen의 比較的 긴 合成時間은 새로 合成된 pro- α -chain이 endoplasmic reticulum을 통과하는데 필요하다고 할수있다. 合成時間測定은 몇蛋白質에서만 測定되었지만 細胞外로 分泌되는 蛋白質은 hemoglobin과 같은 細胞內蛋白質보다는 느리게 合成된다는 것은 잘 알려져있다.

IV. Procollagen

Collagen을 포함하여 많은 蛋白質은 먼저 分子量이 巨大한 前驅物로서 合成되고 蛋白質分解에 의해 變形되어 機能的蛋白質을 形成한다는 事實이 最近 밝혀져 있다.

현재 collagen의 生合成前驅物인 procollagen은 究明되어지고 있고 일련의 collagen 生合成系統도 研究가 進行되고 있다(Fig. 1).

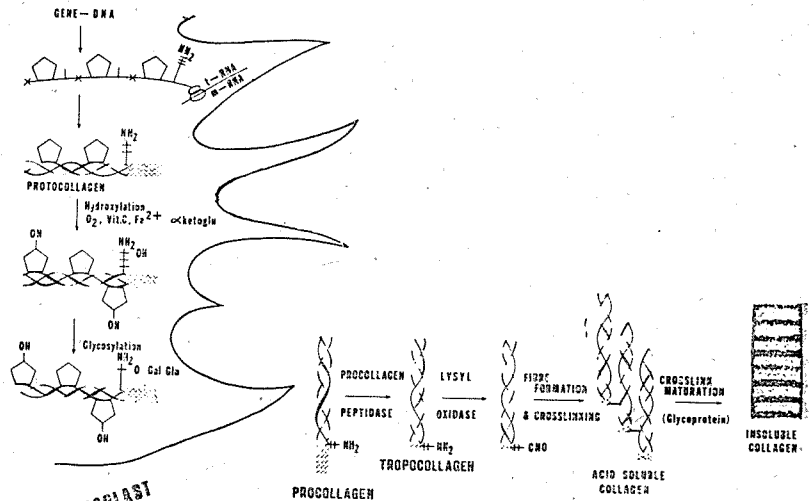


Fig. 1. 合成과 纖維化過程

이런 合成과정에서 최종產物은 $\alpha 1(I)_2\alpha 2$ chain을 갖는 collagen을 合成하는데 여러 종의 纖維芽細胞, 培養胎과 쥐頭蓋冠과 胎生體細胞 등에서 分離한 polysome 등에서 合成된다. 더욱 첨가해서 procollagen分子가 胎胸軟骨細胞와 胎수정체세포의 培養으로 合成되었는데 最終產物은 各各 $[\alpha 1(II)]_3$ 과 $[\alpha 1(IV)]_3$ 의 chain형성을 관찰하였다.

일반적으로 이러한 研究結果는 procollagen分子가 異例의 可溶性性質을 갖고있고 collagen分子가 自發적으로 沈澱되어 纖維로 形成되는 狀態하에서 溶液내에 남아있다고 할수 있다. procollagen의 變性は α -chain보다 15~20%의 分子量이 큰 pro- α -chain을 얻는다. 그러나 procollagen이 變性되기전 pepsin으로 제한된 蛋白質分解를 한다면 變性產物은 α -chain으로 同一시되는 chromatography性質을 나타낸다. 이러한 證據는 附加的 pepsin感受性配列順序(pepsin-susceptible sequence)

nce)는 pro- α -chain의 amino-terminal end에 국한된다는 것에 의한다. 예를들어 amino-terminal sequence는 cysteine을 함유하고 Hypro가 없으며 glycine이 殘基의 1/3을 넘지 못한다. 그러나 amino-terminal sequence組成에 있어서 많은 다양성은 이部位의 true extent가 아직도 완전히 알려져 있지않고 pro- α -chain의 다양한 部位가 procollagen의 分離와 精製에 있어서 인위적으로 除去된것이라 추측할 수있다.

Procollagen의 附加的 amino-terminal sequence는 여러가지 生理的 役割을 가지고 있다고 가정하였다. 이 役割의 하나가 collagen helix가 이分子合成中 급격히 形成된다는 理論的 根據가 있다. 이의 가정에 있어서 附加的 配裂은 helix形成에 3개의 각 chain이 精確한 配裂을 하도록 특수한 集積(aggregation)性質을 가지고있다. 試驗管實驗에서 α -chain은 collagen helix를 대단히 서서히 再建하고 收率이 대단히 적기 때문에 合成中 chain의 配裂을 촉진하는 어떤 機轉이 必要하다는 위의 가정이 타당한것같이 보인다. 더욱 生産되는 collagen chain의 다양한 型과 各型이 分布되는 觀點에서 amino-terminal extension은 精確한 chain構成成分을 갖는 分子의 組立의 recognition site(인식장소)를 제공한다고 가정될 수 있다. 이런 특수한 機能은 어떤 細胞는 여러 型의 分子를 동시에 合成한다는 결정적 重要性을 가지고 있다. 또한 amino-terminal extension은 procollagen分子의 異例의 可溶性에서 유래되는 附加的 機能이다. 즉 이 extension이 細胞와 細胞外를 통해 纖維形成이 일어나는 部位까지 完전한 分子의 運搬을 촉진한다고 할수 있다.

正常合成과정에서는 procollagen의 amino-terminal extension은 生理的으로 中性 protease인 procollagen peptidase에 의해 제거된다. peptidase活性이 결핍되거나 감소되어 皮膚의 伸張強度가 약한 不安定한 纖維形成을 이끈다. 이런 疾患에 이환된 皮膚에서 抽出된 collagen은 pro- α -chain과 유사한 많은 양의 構成成分을 함유하며 dermatosparatic skin collagen에서 形成된 segment-long-spacing crystallite는 分子내에 amino-terminal region에 peptide extension의 존재를 볼수 있다. 첨가하여 dermatosparatic skin의 不定形의 纖維는 正常纖維보다 aldimine-type-cross-link가 적게 함유하는데 이는 纖維形成中 amino-terminal extension이 正常纖維에 必要한 精確한 分子配裂을 방해한다고 추측할 수 있다. 이런 結果는 collagen分子를 完成하는데 일어나는 여러가지 生化學的 過程의 重要性을 인식시키고 있다.

현재 procollagen을 collagen으로 전환하는 일련의 反應에 관해 아직도 잘 알려져 있지 않다. 예를들어

amino-terminal extension의 여러部位는 서로다른 機能, 즉 配裂, 인식, 細胞內運搬, 細胞外運搬 및 纖維化 調節등에 必要하다고 할수있다.

V. 遺傳解讀後의 變型 (Posttranslational modification)

Collagen合成中에 prolyl과 lysyl基의 hydroxyl化는 異例의 反應들이 일어나고 이로인해 α -chain의 一次構造는 解讀후에 變性된다. 이러한 反應은 collagen分子에서만 있는것은 아니지만 양적면에서 collagen分子合成에 많은 비율로 관여함으로 collagen生合成에 관한 많은 研究가 進行되고 있다. 예를들어 Hypro는 collagen α -chain내의 amino acid중 10%정도 함유하고 있다.

Collagen pro- α -chain이 形成되면서 glycyyl殘基알의 prolyl基는 水酸化酵素 peptidyl proline hydroxylase의 基質이 된다. 이 酵素는 cofactor로서 O_2 , Fe^{+++} , α -ketoglutarate와 ascorbic acid가 必要하다. Collagen triplet의 第3位置에 存在하는 대부분의 lysyl基는 peptidyl proline hydroxylase와 같은 cofactor를 必要로 하는 peptidyl lysine hydroxylase에 의해 水酸化된다.

水酸化反應의 cofactor에 있어서는 O_2 는 OH基에 대한 酸素源이라는것은 오래전 부터 알려져왔다. 다른 cofactor의 役割은 아직 불확실하나 α -ketoglutarate는 결대로 必要하며 形成되는 Hypro量과 比較하여 量的인 평형으로 脫炭酸을 행한다. 또한 peptidyl proline hydroxylase는 Fe^{+++} 과 結合되어 活性化되는데 分子狀態의 酸素의 結合場所로서 作用한다. Ascorbic acid는 이 反應의 還元劑로서 作用한다 할 수 있다. 최근 ascorbic acid가 또한 proline hydroxylase의 不活性前驅體를 活性酵素로 전환하는데 촉진작용이 있다는 보고가 있다.

細胞내에서 proline과 lysine의 水酸化位置가 수년간 논의의 대상이 되어왔지만 이의 反應은 ribosome에서 유리기전 未成熟 α -chain(pro- α -chain)에 일어난다는 것이 밝혀졌다. Collagen合成의 중요한 生化學的 觀點의 하나는 水酸化를 抑制하는 研究에서 얻어지었다. 分子狀態의 酸素의 除去나 α , α' -dipyridyl과 같은 金屬 chelator存在하에 培養함으로서 水酸化가 抑制된 세포 合成된 collagen이 細胞內축적을 이끈다는 試驗管實驗으로 증거를 제시하였다. 이런 結果는 여러가지로 說明될 수 있으나 일반적으로 Hypro와 Hylys이나 Hylys에 結合된 糖質은 膜투과와 細胞分泌에 必要함으로 非水酸化分子는 細胞內에 貯留된다고 가정할 수 있

다. 그러나 최근 非水酸化 collagen(proto collagen)은 37°C에서 triple-helix構造를 유지하기에는 충분히 안정되지 못한다고 하는데 이는 非水酸化分子的 部分이 自然狀態의 collagen helix를 形成하고 유지하는데 실패하여 細胞內 저류를 이트킨다 추측된다. 더욱 Hypro는 collagen triple helix를 안정화하는데 作用한다고 추측할 수 있고 이 추측의 確證은 Hypro를 함유한 合成 collagen-like peptide와 proline基를 함유한 peptide의 thermal transition을 比較하여 얻을 수 있다.

Collagen의 水酸化反應의 가장 興味있는 현상의 하나는 여러종류의 collagen型에서 차이가 있는 것이다. $\alpha 1(I)$, $\alpha 1(II)$ 와 $\alpha 1(III)$ 를 함유하는 대부분 척수동물 α -chain은 Hypro가 100殘基정도 함유한다. 한편 basement membrane collagen의 $\alpha 1(IV)$ 는 약 140殘基의 Hypro를 함유하고 더욱 주위된 場所에서 proline의 水酸化는 필요하게 증분한것은 아니다.

水酸化反應의 다양성은 lysine의 水酸化에서도 명백하게 나타난다. $\alpha 1(I)$ 과 $\alpha 2$ chain에서 proline의 水酸化보다 매우 적은 율로 일어나서 chain당 3~5의 hydroxylysine殘基만이 존재한다. 어린動物와 骨樣組織의 $\alpha 1(I)$ 과 $\alpha 2$ chain에서는 hydroxylysine量이 높아 chain당 10~12殘基정도이다. 한편 $\alpha 1(IV)$ chain은 67殘基정도로 높다.

이상의 興味있는 양상에 부가해서 hydroxylysine은 collagen에서 糖質이 結合하는 場所로 제공된다. 척수동물과 結合하는 糖質類는 hydroxylysine의 δ -carbon과 o-glucoside結合으로 共有結合되어있는 disaccha-

ride와 monosaccharide(glucosylgalactose와 galactose)이다. Galactosyltransferase가 peptide에 結合된 galactosyl-hydroxylysine形成을 촉매한다. 또한 glucosyltransferase는 galactosylhydroxylysine함유基質과 作用하여 glucosyl galactosyl hydroxylysine形成을 촉매한다. 이 두酵素는 여러組織에 分布되고 membrane-bound되어 있다. 현재 Collagen分子내에서 이런 糖質類의 특수기능에관해 잘 알려져있지 않지만 α -chain내에 hydroxylysine 殘基數와 糖質群數 사이에 관계가 있다. 소량의 hydroxylysine을 함유하는 $\alpha 1(I)$ 과 $\alpha 2$ -chain은 chain당 1~2個의 糖質側鎖를 함유한다. $\alpha 1(II)$ -chain은 chain당 10個의 糖質群을 함유하며 $\alpha 1(IV)$ 는 약 30個를 함유한다. 이런 分析値는 糖質-collagen結合을 촉매하는 酵素는 polypeptide chain에 큰 관계가 없고 어떤 chain에 結合된 糖質群數의 決定因자는 이용될 수 있는 hydroxylysine殘基數이라고 추측할 수 있게 하였다.

고도의 彈力皮膚, 脊椎側彎症과 쉽게 脫臼되는 關節 등의 특징을 갖는 先天性疾患이 있는데 生化學的異狀은 皮膚의 collagen hydroxylysine量이 현저히 減少되어 있다. 왜 hydroxylysine이 결핍되는가는 아직도 究明되어있지 않다. Lysine의 水酸化는 collagen纖維의 形成과 유지에 매우 중요하다고 추측할 수 있어 collagen分子의 한位置에 hydroxylysine이 결핍이 되면 比較的 안정한 hydroxylysine을 함유한 cross-link가 될 수 있다. 임상적 증상도 이런 cross-link의 결핍과 관계가 있다고 추측 된다.

Table 1. Intracellular Locations of Steps in the Biosynthesis of Procollagen.

Biosynthetic step	Apparent role of the biosynthetic step	Intracellular location of the biosynthetic step
Translation	Primary structure	Ribosomes bound to the endoplasmic reticulum
Hydroxylations of peptidyl proline	Essential for stable 3-helix at 37°C	Cisternae of rough endoplasmic reticulum before formation of 3-helix
Hydroxylations of peptidyl lysine	Essential for su ar additions provides more stable cross-links	Cisternae of rough endoplasmic reticulum before formation of 3-helix
Synthesis of interchain disulfide bonds	Probably essential for helix formation	Cisternae of rough endoplasmic reticulum after chain completion
Additions of sugar to peptidylhydroxylysine	May affect fiber formation	Cisternae of rough endoplasmic reticulum

V. Procollagen 生合成의 細胞內過程

Collagen合成의 生化學的反應은 Table 1에서 보는바와 같고 아직도 이들 反應의 細胞內에서 位置는 確실치

않은것이 있다. 현재까지 알려진 生化學的過程과 細胞形態와의 關係로 總括하여 보려한다.

Collagen代謝에 關係하는 基本細胞調節機轉과 病的狀態에서 關係를 究明하기 위하여는 실제적인면과 이론적

인면이 다 중요하다고 할 수 있다.

Collagen은 多形性임으로 collagen合成의 초기단계는 遺傳子選擇이라 할 수 있다. 어떤 細胞가 遺傳的으로 다른 型의 collagen을 하나 이상 동시에 合成할 수 있는지 그렇지 않으면 한 型의 collagen選擇은 自動的으로 다른 型의 生産을 抑制하는 것인지는 아직도 밝혀지지 않고 있다.

또한 組織내에 여러 型의 collagen은 glycosaminoglycan分子와 量的質的差異로 結合되어 있다는 것은 확실하다. 各組織의 細胞는 양 基質構成을 同時에 合成할 수 있기 때문에 最終組織이 形成되고 機能을 발휘하도록 細胞外基質(collagen과 ground substance)의 分泌調節機轉과 두 構成成分은 型에 따라 작지워지고 적절량이 生産된다. 이들 細胞調節機轉의 性狀은 아직도 완전히 알려져 있지 않다. 遺傳子選擇이 일어난후 合成率을 調節하는 調節機轉에 關係 알려진 것이 적은데 추측할 수 있는 調節은 遺情報傳의 轉寫, 解讀과 解讀後反應時期에서 일어날 수 있다. m-RNA는 각 pro- α -chain을 生産한다 할 수 있다. 모든 pro- α -chain은 길이 약 1200 amino acid이므로 collagen合成에 關여하는 m-RNA의 nucleotide chain은 최소 3600 nucleotide로 구성되어야 한다. 이런 것은 polysome의 큰 덩어리가 collagen合成細胞에서 發見된 것으로 추측할 수 있다. 이에 대한 증거는 collagen 合成細胞와 分離한 polyribosome의 電子顯微鏡像에서 얻을 수 있다. pro- α -chain이 自由 ribosome에서 혹은 membrane-bound ribosome에서 혹은 양측 모두에서 形成되는가는 결정적으로 알 수 없다. 그러나 다른 蛋白質合成과 유사하게 collagen은 細胞外基質로 移動되는 蛋白質로서 endoplasmic reticulum에 結合된 ribosome에서 合成이 일어난다고 추측할 수 있다(Fig. 2). 또한 새로 合成된 collagen은 endoplasmic reticulum을 通過하여 變形이 일어나며 細胞에서 基質로 나가게 된다 할 수 있다.

polyribosome의 최종產物은 procollagen으로 생각되며 prolyl과 lysyl基의 水酸化는 合成中 未熟 α -chain (pro- α -chain)에서 일어난다. petidyl proline과 lysine hydroxylase는 可溶性酵素로서 細胞分割實驗에서 上清에 존재한다. 그럼으로 이들 酵素가 촉매하는 反應은 細胞質이나 endoplasmic reticulum내에서 일어난다 할 수 있다.

Type I, II.와 IV procollagen에서 chain사이의 disulfide結合은 m-RNA의 pro- α -chain으로 解讀후에 形成되는데 合成된 蛋白質이 endoplasmic reticulum을 떠나기전에 合成된다 하였다. Triple-helix形成이 endoplasmic reticulum에서 어떻게 일어나고 Golgi體에 도달한후 그의 構造를 나타낸다는 문제는 아직도 잘 究明되어 있지 않지만 helix形成은 endoplasmic reticulum 내에서 일어난다고 추측할 수 있다. 이의 대한 증거는 proline유사체를 함유하는 培養실험에서 procollagen이나 disulfide-linked pro- α -chain이 合成되었는데 이들 두종의 蛋白質은 37°C에서 유지된 細胞에서 non-helical로 존재하고 endoplasmic reticulum에 축적됨으로 procollagen分子는 rough endoplasmic reticulum에서 smooth endoplasmic reticulum과 Golgi小胞로 통과하도록 triple-helix되어야 한다고 추측할 수 있다. 이상에 언급한 것과 같이 pro- α -chain의 amino terminal sequence는 helix形成時 chain의 配列에 중요한 役割을 한다 할 수 있다.

糖質의 結合과 procollagen이 collagen으로 전환등과 같은 m-RNA의 解讀후의 位置는 移動과 分泌機轉과 함께 論議의 대상이 되고 있다.

Collagen에 共有結合하고 있는 모든 糖質은 hydroxylysine의 δ -OH基에 結合되어 있으므로 lysine의 水酸化는 galactose나 glucosyl galactose結合에 필수조건이다. glucosyl galactosyl transferase는 membrane 結合細胞酵素이다. 그래서 糖質化는 水酸化후 細胞에서 이分子가 分泌되기 전에 일어난다.

Procollagen의 정리과정과 分泌과정에서 Golgi小胞나 分泌小胞에 關한 관찰이 여러가지 方法, 즉 組織學的, 自己放射法, 細胞分割法과 同位元素표식한 抗體法등을 이용하여 시행되었다. 이중 3個의 假說이 제안되었다.

첫째 假說(Revel, 1971)은 collagen이 endoplasmic reticulum의 ribosome에서 合成되고 따라서 endoplasmic reticulum경계내에서 Golgi體로 移動된다. Golgi

體로 移動된다. Golgi

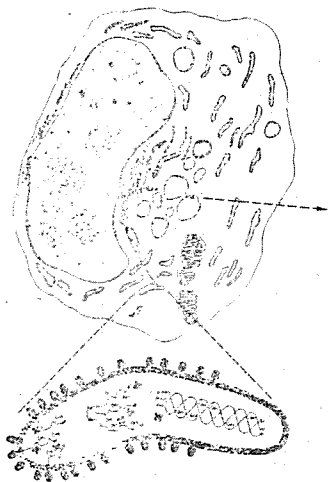


Fig. 2. Procollagen合成과 分泌의 纖維芽細胞內的 微細構造

sacculle에서 分泌顆粒이 形成되고 細胞膜으로 移動하여 原形質膜과 융합하여 exocytosis에 의해 細胞外공간으로 그의 內容物을 排出한다 하였다. 이는 膀胱細胞의 zymogen顆粒排泄과 유사한 과정이다(Fig. 3-1).

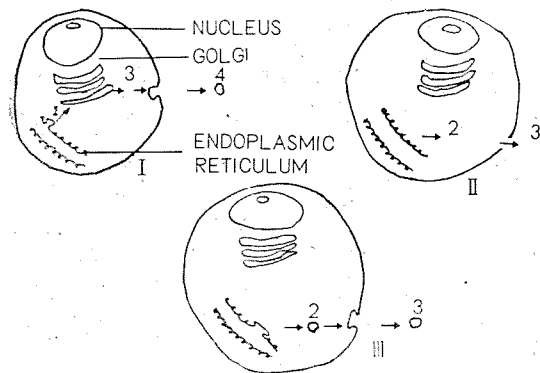


Fig. 3. 細胞內에서 procollagen分泌에 관한 假說

Ross(1965)는 創傷治癒에서 ^3H -proline를 가지고 실험한 결과 纖維芽細胞의 endoplasmic reticulum에 同位元素가 나타나고 주위 Golgi體로 移動된다 하였는데 그러나 주의깊게 관찰결과 endoplasmic reticulum에서 유래된 小胞는 Golgi體로 移動함이 없이 직접 細胞膜으로 移動한다하였다. 더욱 glycosaminoglycan의 蛋白核내로 proline이 들어감으로 Golgi體에서 同位元素 (grain)가 檢出되지 이들 小器管내에 통과하는 同位元素는 collagen에 해당되지 않는다고 하였다(Fig. 3-II).

Salpeter(1968)와 prockop(1968)은 endoplasmic reticulum에서 合成된 collagen은 직접 細胞質로 移動하여 어떤方式으로 原形質膜으로 移動되어 여기서 직접 細胞外공간으로 排泄된다하였다.

Hay(1973)는 이런 서로 다른 排泄機轉의 說明은 Golgi體를 構成하는 定義의 잘못으로 일어났다고 하였다. 纖維芽細胞는 軟骨芽細胞와 같이 Golgi體가 잘 發達되어 있지 않기때문에 同位元素가 표시된 小胞는 Golgi體에서 유래된것으로 해석하지 않을수 있다고 하였다. 非特異性細胞質內의 표시를 가지고는 collagen을 활발하게 合成치 않는 細胞가 細胞內에서 利用을 할수 있는 蛋白으로 ^3H -proline을 농축시킬 수 있다. 이러한 문제는 아직 해결되지 않았으나 collagen 合成뿐아니라 移動에도 Golgi體가 주요한 役割을 한다고 할수있다. 膀胱같은 다른 移動系에서 Golgi體의 役割로 보아 collagen에 관한 假說도 주장할수 있는 것이다. Weinstock

과 Leblond(1973)이 collagen前驅物質의 Golgi體를 通過하는 것에 關해 자세히 기술하고 있다.

Glucosyl과 galactosyl transferase는 smooth membrane에 結合되어 있으므로 이 反應은 이론적으로 Golgi體에서 일어난다고 할수있다. 2개의 假說이 흥미 있는 증거를 제시하고 있는데 첫째 α -chain에 糖質의 結合은 먼저 合成과 水酸化가 必要한 比較的 後期的 反應이라 생각된다. 生化學的 觀察에서 合成이 endoplasmic reticulum系에서 일어나고 Golgi體로 移動된후에 糖質化가 일어난다는 보고가 많이 있다. 둘째 일반적으로 smooth membrane과 Golgi體는 運搬되는 巨大分子의 糖質代謝를 연관하여 생각할 수 있다. 예를들어서 基質 glycosaminoglycan의 蛋白核은 endoplasmic reticulum에서 合成되고 糖質의 結合과 sulfation을 위해 Golgi體로 移動되는것 같다. 이와 유사한 경우가 collagen合成에서도 나타난다고 할수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Prockop, D.J., Berg, R.A., Kivirikko, K.I., and J. Uitto: Intracellular steps in the biosynthesis of collagen. In "Biochemistry of collagen" (C.N. Ramachandran and A.H. Reddi eds.) pp.163, Plenum Press, New York, 1976.
- 2) Fietzer, P.P. and K. Kühn: The primary structure of collagen. In International review of connective tissue research. Vol. 7. (D.A. Hall and D.S. Jacson eds.) pp.1, Academic Press, New York, 1976.
- 3) Fessler, L.I. and J.H. Fessler: Protein assembly of procollagen and effects of hydroxylation. J. Biol. Chem. 249 ; 7637, 1974.
- 4) Miller, E.J. and V.J. Matukas: Biosynthesis of collagen. Fed. Proc. 33 ; 1197, 1974.
- 5) Bornstein, P.: The biosynthesis of collagen. Annu. Rev. Biochem. 43 ; 567, 1974.
- 6) Tanzer, M.L., Church, R.L., Yaeger, J.A., Wampler, D.E. and E.D. Park: Procollagen: Intermediate forms containing several types of peptide chains and noncollagen peptide extensions at the NH and COOH ends. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 71 ; 3009, 1974.
- 7) Jimenz, S., Harsch, M., and Rosenbloom, J.: Hydroxyproline stabilizes the triple helix of chick tendon collagen. Biochim. Biophys. Res. Commun. 52 ; 106, 1973.
- 8) Weinstock, M., and C.P. Leblond: Synthesis, migration, and release of precursor collagen by odontoblasts as visualized by radioautography after ^3H -proline administration. J. Cell Biol. 60 ; 92, 1974.