



Budowa, właściwości i funkcje kolagenu oraz elastyny w skórze

Structure, Properties and Functions of Elastin and Collagen in the Skin

Monika Morąg¹, Agnieszka Burza¹

¹ Społeczna Akademia Nauk, Wydział Nauk Medycznych w Warszawie

¹ University of Social Sciences, Faculty of Medical Sciences, Warsaw

Abstract

The structural basis of the dermis constitute two proteins: collagen and elastin. Their structure and properties are considered to be unique in the world of proteins, which is the subject of ongoing research. Their structure guarantees the specific physical and biological properties of the skin. They are the main structural element of the dermis protecting it, among others, against the harmful effect of mechanical factors. Collagens are a group of proteins that differ in their structure and purpose in the body. Up to now, 29 types of this protein have been discovered and classified. Elastin, unlike collagen, it occurs in only one genetic type, but its fibers, in addition to amino acids, include microfibrils made up of glycoproteins. Both collagen and elastin are fibrillary proteins produced by connective tissue cells that build up the dermal layer - fibroblasts. Structures responsible for their production are mostly rough endoplasmic reticulum along with ribosomes and Golgi apparatus. Collagen and elastin preforms are transported outside the cell to the extracellular matrix (ECM), where their final processing and fiber formation takes place. Mature filaments of these proteins in the extracellular matrix adopt a characteristic spatial grid system, which allows to perform the intended function (such as maintenance of the structural integrity and elasticity of tissues, tensile strength), and are biodegradable by means of enzymes from the group of metalloproteinases (eg. Collagenase, elastase). The imbalance between the process of biosynthesis and biodegradation

of one of them results in abnormalities in the functioning of the skin, as well as the appearance of visible signs of intrinsic and extrinsic aging of the skin.

Key words

collagen, elastin, skin

Streszczenie

Strukturalną podstawę budowy skóry właściwej stanowią dwa białka: kolagen i elastyna. Ich budowa i właściwości uchodzą za wyjątkowe w świecie białek, przez co są przedmiotem ciągłych badań. Ich struktura gwarantuje specyficzne właściwości fizyczne i biologiczne skóry. Są one głównym elementem strukturalnym skóry właściwej zabezpieczającym ją m.in. przed szkodliwym działaniem czynników mechanicznych. Kolageny to grupa białek, które różnią się między sobą budową i przeznaczeniem w organizmie. Do chwili obecnej odkryto i sklasyfikowano 29 typów tego białka. Elastyna w odróżnieniu od kolagenu występuje tylko w jednym typie genetycznym, ale w skład jej włókien – oprócz aminokwasów – wchodzi mikrofibryle zbudowane z glikoprotein. Zarówno kolagen, jak i elastyna to fibrylarne białka wytwarzane przez komórki tkanki łącznej właściwej, budującej warstwę skóry właściwej – fibroblasty. Struktury odpowiadające za ich produkcję to głównie retikulum endoplazmatyczne szorstkie wraz z rybosomami i aparat Golgiego. Proformy kolagenu i elastyny są transportowane na zewnątrz komórki, do macierzy pozakomórkowej (ECM, extracellular matrix), gdzie zachodzi ich ostateczna obróbka i formowanie włókien. Dojrzałe włókna tych białek w macierzy pozakomórkowej przyjmują charakterystyczny układ przestrzennej siatki, który pozwala pełnić im przeznaczone funkcje (m.in. utrzymanie integralności strukturalnej i sprężystości tkanek, wytrzymałość na rozciąganie), a następnie ulegają biodegradacji przy udziale enzymów z grupy metaloproteinaz (np. kolagenazy, elastazy). Zaburzenie równowagi pomiędzy procesem biosyntezy i biodegradacji któregoś z nich przekłada się na zaburzenia w funkcjonowaniu skóry, a także powstawanie widocznych oznak starzenia wewnątrz- i zewnątrzpochodnego skóry.

Słowa kluczowe

kolagen, elastyna, skóra

Wstęp

Skóra to największy narząd organizmu zwierzęcego stanowiący barierę pomiędzy wnętrzem ustroju a środowiskiem zewnętrznym. Strukturalną podstawę skóry stanowią głównie dwa białka: kolagen i elastyna, które odgrywają kluczową rolę w procesie starzenia się skóry. Zaburzenia w procesie syntezy lub degradacji tych związków skutkują nie tylko utratą młodego wyglądu, ale mogą także prowadzić do upośledzenia funkcji skóry.

Budowa molekularna kolagenu

Mianem kolagenu określa się grupę białek, które powszechnie występują w ludzkim organizmie. Kolagen zlokalizowany jest głównie w tkance łącznej i stanowi około 25% wszystkich białek zawartych w ciele człowieka. Jego głównym zadaniem jest zapewnienie tkance wytrzymałości mechanicznej. Jest to możliwe dzięki specyficznej budowie molekularnej cząsteczki [1, 2].

Polipeptydowy łańcuch kolagenu składa się w około 30% z glicyny. Wysoką zawartością cechują się także alanina, prolina i hydroksyprolina. Nieco rzadziej występującymi, ale charakterystycznymi dla kolagenu aminokwasami są lizyna oraz jej pochodna – hydroksylizyna, które biorą udział w tworzeniu wysoko zorganizowanych struktur tego białka. Zawartość poszczególnych aminokwasów kolagenu w ludzkiej skórze prezentuje tabela nr 1 [3, 4].

Oprócz wysokiej zawartości glicyny i swoistych aminokwasów białko kolagenowe różni się od innych obecnością regularnej sekwencji w łańcuchu polipeptydowym. Blisko co trzecią resztę stanowi glicyna, po której zazwyczaj występuje prolina. Za proliną często zlokalizowana jest hydroksyprolina lub – nieco rzadziej – alanina. Ta zależność powoduje, że w kolagenie można wyróżnić powtarzającą się sekwencję aminokwasów Gly-Pro-Hyp oraz Gly-Pro-Ala, a to schematyczne ułożenie aminokwasów przekłada się na utworzenie charakterystycznej struktury przestrzennej kolagenu [2, 4].

Pojedyncze łańcuchy, u człowieka liczące od 662 do 3152 reszt aminokwasowych, samorzutnie przyjmują formę lewoskrętnej alfa-helisy, którą stabilizują mostki wodorowe. W wyniku dalszych agregacji pojedynczych łańcuchów powstaje podstawowa jednostka strukturalna typowej cząsteczki kolagenowej, tzw. tropokolagen, czyli fragment złożo-

ny z trzech polipeptydowych, lewoskrętnych łańcuchów alfa, które łączą się ze sobą wiązaniami wodorowymi i tworzą prawoskrętną, potrójną helisę zwaną też superhelisą. Postać superhelisy jest wyjątkowa w świecie białek zwierzęcych, a jej występowanie gwarantuje kolagenowi odporność na działanie większości proteaz (np. trypsyny, pepsyny). Zdolność degradacji trójhelikalnych form kolagenu mają jedynie kolagenazy [2, 5, 6, 7].

Aktualne badania nad kolagenem dowiodły, że istnieje sześć typów podjednostek alfa, które różnią się między sobą zawartością i sekwencją aminokwasów. Agregują one ze sobą, tworząc superhelisę, która może zawierać trzy identyczne (homotrimer), trzy różne lub dwie takie same i jedną inną podjednostkę alfa (heterotrimer). Powstały w ten sposób tropokolagen to podstawowa forma budowy cząsteczki, jednak nie stanowi on 100% każdego z kolagenów. Istnieją pewne typy kolagenu z tzw. przerywaną strukturą superhelisy, w których pomiędzy trójhelikalnymi domenami występują także fragmenty niehelikalne. Ma to wpływ na formowanie się struktur wyższych rzędów tego białka (kolagen niefibrylarny) [2, 6].

Makrocząsteczka kolagenu złożona z tropokolagenu i niehelikalnych fragmentów nie jest ostateczną formą białka. Końcowa forma jest bardziej złożona i zależy od jego rodzaju. W skórze najpowszechniej występują kolagen I i III, które należą do białek fibrylarnych. Po zakończeniu syntezy cząsteczki, w wypadku kolagenu fibrylarnego, molekuły prokolagenu trafiają do macierzy zewnątrzkomórkowej, gdzie zostają poddane ostatecznej obróbce i ponownie ulegają agregacji. W wyniku fuzji przeciwrównoległych i bocznych tworzą się fibryle, które łączą się ze sobą w włókna kolagenu [4,7,8].

Właściwości fizykochemiczne kolagenu

Nietypowa budowa cząsteczki kolagenu wpływa na jego fizykochemiczne właściwości, z których najważniejszą jest duża wytrzymałość na rozciąganie i urazy mechaniczne. Jego wytrzymałość mechaniczna jest około 20-krotnie większa aniżeli wytrzymałość elastyny. Charakterystyczne ułożenie cząsteczek i duża liczba wiązań (głównie wodorowych i kowalencyjnych) powodują, że do „zburzenia” struktury kolagenu potrzebna jest duża ilość energii. Pojedyncze wiązanie wodorowe ma energię od kilku do 40 kcal/mol. Nie jest to duża ilość energii jak na wiązanie chemicz-

ne, jednak każda cząsteczka kolagenu zawiera kilkaset takich wiązań. Nawet jeżeli pewna liczba mostków wodorowych ulegnie rozerwaniu pod wpływem czynnika mechanicznego, to pozostała ich część utrzymuje strukturę w stabilnej formie, dzięki czemu zniszczone wiązania będą mogły odtworzyć się w krótkim czasie [7, 9, 10, 11].

Wyjątkowa struktura superhelisy w cząsteczce białka kolagenu powoduje, że jest on związkiem nierozpuszczalnym lub słabo rozpuszczalnym w wodzie. Ta właściwość powoduje, że proteazy, które działają tylko w środowisku wodnym, nie są w stanie trawić wiązań kolagenu. Enzymami, które mają zdolność degradacji kolagenu fibrylarnego, są kolagenazy. Dopiero po wstępnym rozcięciu włókien rozpuszczalne już frakcje kolagenu mogą być strawione przez nieswoiste proteazy [2, 6, 12].

Obecnie odkryto i sklasyfikowano 29 typów kolagenu. Różnią się one między sobą budową, właściwościami i umiejscowieniem w organizmie. Dla ułatwienia białka kolagenowe klasyfikuje się, biorąc pod uwagę ich wspólne cechy budowy. Przyjmując takie kryterium podziału wyróżnia się:

- kolagen fibrylarny,
- kolagen niefibrylarny:
 - kolagen błony podstawnej,
 - kolagen kotwiczący,
 - kolagen tworzący mikrowłókna,
 - kolagen tworzący heksagonalne układy sieciowe,
 - kolagen zawierający domeny transbłonowe MACITs,
 - kolagen typu FACITs,
 - kolagen typu MULTIPLEXINs [6].

W tabeli nr 2 przedstawiono typy kolagenu oraz jego występowanie w organizmie ssaków.

Kolagen fibrylarny jest głównym przedmiotem zainteresowań badaczy. Kolagen tworzący włókna – w tym kolagen typu I, II, III, V, XI, XXIV i XXVII – stanowi około 90% masy kolagenu w organizmie człowieka. Ma charakterystyczną strukturę trzech spiralnie zwiniętych łańcuchów polipeptydowych zawierających swoiste fragmenty (złożone z ponad tysiąca reszt aminokwasów) zlokalizowane w części środkowej łańcuchów. Sekwencje te są otoczone krótkimi (około 20-aminokwasowymi), niehelikalnymi fragmentami zwanymi telopeptydami. W skórze występuje kolagen typu I, III i IV [4, 9, 14, 15, 16].

Kolagen niefibrylarny, na który składają się typy: IV, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXV, XXVI, XXVIII, XXIX, jest podzielony na kilka różnych grup:

- kolagen błony podstawnej (typ IV),
- kolagen kotwiczący (typ VII),
- kolagen tworzący mikrowłókna (typy: VI, XXVIII, XXIX),
- kolagen tworzący heksagonalne układy sieciowe (typy: VIII, X),
- kolagen zawierając domeny transbłonowe MACITs (typy: XIII, XVII, XXIII, XXV),
- kolagen typu FACITs (typy: IX, XII, XIV, XVI, XVI, XIX, XX, XXI, XXII, XXVI),
- kolagen typu MULTIPLEXINs (typy: XV, XVIII).

Mimo tak dużej różnorodności kolagen niefibrylarny stanowi zaledwie 10% masy kolagenu organizmu zwierzęcego. Jest jednak bardzo ważnym elementem budowy narządów takich jak wątroba, mózg czy oczy. W skórze występuje kolagen typu: IV, VI, VII, VIII, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XIX oraz XXIX [6, 7, 13].

Biosynteza i biodegradacja kolagenu

Około 40% całego kolagenu organizmu znajduje się w skórze, gdzie stanowi blisko 70% masy wszystkich białek skóry. Większość zlokalizowana jest na poziomie skóry właściwej, gdzie znajdują się fibroblasty odpowiedzialne za jego syntezę i rozkład. Zachowanie odpowiedniej proporcji pomiędzy syntezą a degradacją kolagenu jest istotne dla prawidłowej funkcji tkanki łącznej. Jej zachwianie może prowadzić m.in. do nieprawidłowego procesu gojenia ran [17].

Synteza kolagenu to proces wieloetapowy. Pierwszy etap przebiegający na terenie jądra komórkowego związany jest z produkcją transkryptu, który zostaje przekazany do cytoplazmy komórkowej, gdzie stanowi matrycę do syntezy łańcuchów polipeptydowych kolagenu. Drugi etap to synteza łańcuchów peptydowych w siateczce śródplazmatycznej szorstkiej. Powstałe cząsteczki prokolagenu trafiają następnie do macierzy zewnątrzkomórkowej, gdzie osiągają pełną dojrzałość i przyjmują swoją ostateczną formę [15, 18].

Pierwotny łańcuch aminokwasowy kolagenu (pre-prokolagen) przyjmuje samorzutnie drugorzędową strukturę w formie lewoskrętnej alfa helisy (łańcuchy pre- α 1 - pre- α 6). Taka cząsteczka ulega potranslacyjnej

obróbce wewnątrz szorstkiego retikulum endoplazmatycznego. Zachodzą tu różne reakcje, które są niezbędne, aby białko mogło przyjąć prawidłową strukturę i należycie pełnić swoje funkcje [5, 19].

W wypadku kolagenu można wyróżnić trzy etapy obróbki potranslacyjnej w szorstkiej siateczce endoplazmatycznej. Początkowo za pomocą peptydazy sygnałowej zostaje usunięty sygnał peptydowy, który znajduje się na N-terminalnym końcu (koniec łańcucha, gdzie znajduje się aminokwas z wolną grupą aminową). Drugi etap to reakcje hydroksylacji proliny i lizyny. Jest on niezwykle ważny, ponieważ obecność tych aminokwasów gwarantuje trzeciorzędową, charakterystyczną strukturę kolagenu. Hydroksylizyna i hydroksyprolina nie są wbudowywane bezpośrednio do szeregu aminokwasów w procesie translacji. W ich miejsce dołączane są odpowiednio prolina lub lizyna, a dopiero w drugim etapie obróbki potranslacyjnej, za pomocą enzymów: hydroksylazy lizyny, prolilo-4-hydroksylazy i prolilo-3-hydroksylazy następuje hydroksylacja tych aminokwasów i w efekcie powstają docelowo: 5-hydroksylizyna, 4-hydroksyprolina oraz 3-hydroksyprolina. Do prawidłowej funkcji hydroksylaz niezbędne są też kofaktory: kwas askorbinowy, alfa-ketoglutaran, tlen cząsteczkowy oraz jony żelaza (II) [20, 21, 22].

Bezpośredni wpływ na potrójną helisę ma też ostatni etap modyfikacji w retikulum – reakcja glikozylacji reszt hydroksylizyny. W jej przebiegu dołączane są dwa rodzaje monosacharydów: galaktoza i glukoza. Przyłączenie galaktozy katalizuje galaktozylotransferaza, a za związanie glukozy odpowiada glukozylotransferaza. Po takiej modyfikacji białka trzy łańcuchy spontanicznie zaczynają się do siebie dopasowywać, tworząc wiązania wodorowe (co umożliwia obecność hydroksyproliny i hydroksylizyny) oraz mostki dwusiarczkowe. Ta pierwotna forma superhelisy nazywana jest prokolagenem [17, 23].

Po modyfikacji w szorstkiej siateczce śródplazmatycznej prokolagen transportowany jest do aparatu Golgiego, gdzie zachodzi ostateczny etap modyfikacji cząsteczki przed opuszczeniem komórki. W wyniku glikozylacji, do cząsteczki prokolagenu dołączane są oligosacharydowe reszty. Tak przekształcone cząsteczki prokolagenu trafiają do pęcherzyków sekrecyjnych i na drodze egzocytozy są „wyrzucane” z komórki do macierzy pozakomórkowej [22].

Cząsteczka prokolagenu, która trafia do macierzy pozakomórkowej składa się z trzech skręconych ze sobą łańcuchów alfa. Zarówno na koń-

cu N-, jak i C-terminalnym znajdują się krótkie propeptydy, które bezwzględnie są usuwane przez peptydazy prokolagenowe (N-proteinazę i C-proteinazę). W ten sposób cząsteczka prokolagenu przekształcana jest w tropokolagen [24].

Do macierzy pozakomórkowej zostaje wydzielonych wiele cząsteczek prokolagenu, po modyfikacji w tropokolagen zaczynają spontanicznie reagować ze sobą i łączyć się podłużnie, w sposób antyrównoległy, tworząc fibryle. Są to zorganizowane struktury, w których każda pojedyncza nić tropokolagenu ma swoje określone miejsce. W typowej fibryli cząsteczki tropokolagenu przesunięte są względem siebie o 67 nm (tzw. okres prążkowania), a pomiędzy jedną a drugą cząsteczką, których końce znajdują się obok siebie, występuje przerwa 35 nm. Takie struktury szybko agregują ze sobą w naturalnym środowisku w jeszcze większe cząsteczki, znane jako włókna kolagenu. W zależności od rodzaju białka ich długość i średnica są różne. W badaniach wykazano, że włókna z warstwy brodawkowatej skóry mają średnio 56,2 nm grubości, a średnica włókna z warstwy siateczkowatej zazwyczaj wynosi około 62,8 nm [4, 8, 25].

Stworzenie trwałej struktury włókna kolagenowego nie jest możliwe bez obecności oksydazy lizylowej. Ten enzym umożliwia powstanie wiązań krzyżowych pomiędzy składowymi włókna kolagenowego. Jej działanie uzależnione jest od jonów miedzi, które wchodzi w skład budowy tego enzymu oraz od lizylo-tyrozylochinonu (kofaktor). Oksydaza lizylowa katalizuje reakcję, w której grupa aminowa lizyny lub hydroksylizyny przekształcana jest w grupę aldehydową. Do jej przebiegu niezbędna jest również woda i tlen cząsteczkowy. W wypadku kolagenu I na C-terminalnym końcu telopeptydu zachodzą dwie takie reakcje (w łańcuchach alfa1), na końcu zaś N-terminalnym telopeptydu – trzy. Ostateczna stabilizacja cząsteczki kolagenu zachodzi poprzez wykształcenie wiązań krzyżowych kowalencyjnych, które znajdują się pomiędzy grupami aldehydowymi lub pomiędzy grupą aldehydową a aminową lizyny bądź hydroksylizyny. Tak wykształcony kolagen może doskonale odgrywać swoją rolę [26].

Za rozkład białek w organizmie odpowiedzialne są enzymy proteolityczne (proteazy), które mają zdolność trawienia wiązań peptydowych. Skomplikowana struktura kolagenu sprawia, że jest on odporny na działanie nieswoistych peptydaz, dlatego fibroblasty syntezują specjalne, wysoce swoiste enzymy, które mają zdolność degradacji wysoko zorganizowanego kolagenu.

wanych struktur kolagenu. W organizmie zwierzęcym wyróżnia się dwie drogi biodegradacji białek kolagenowych: drogę zewnątrz-i wewnątrzkomórkową [27].

Zewnątrzkomórkowy szlak degradacji kolagenu opiera się na działaniu enzymów zwanych metaloproteinazami macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP). Jest to grupa enzymów, w której wyróżnia się: koleganazy, żelatynazy, stromelizyny, matrylizyny, metaloproteinazy błonowe oraz inne metaloproteinazy. Przynależność do tej grupy jest uwarunkowana kilkoma czynnikami. Przede wszystkim udokumentowano, że każdy z tych enzymów w swojej budowie zawiera atom cynku (stąd nazwa) oraz ma zdolność degradacji przynajmniej jednego z elementów macierzy zewnątrzkomórkowej. Na uwagę zasługuje też fakt, że aktywność każdej metaloproteinazy jest hamowana przez tzw. endogenne inhibitory tkankowe (TIMP). Charakterystyczny dla MMP jest również fakt, że wydzielane są jako wrażliwe na pH proenzymy, które ulegają aktywacji w określonym środowisku [28].

Każda metaloproteinaza ma zdolność trawienia tylko określonych białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Proces degradacji cząsteczek kolagenu zapoczątkowują metaloproteinazy, które należą do kolagenaz (MMP-1, MMP-8, oraz MMP-13), żelatynaz (MMP-2 i MMP-9), stromelizyn (MMP-10), matrylizyn (MMP-7) oraz innych metaloproteinaz (MMP-14, MMP-15 i MMP-16), a każdy z tych enzymów trawi tylko określone typy białka. Udowodniono też, że niektóre metaloproteinazy pełnią też funkcję aktywatora dla innych enzymów z tej grupy (np. MMP-2 odpowiada za aktywację MMP-1 i MMP-9) [28, 29, 30].

Zewnątrzkomórkowa proteoliza wymaga aktywnej formy konkretnej metaloproteinazy. W wypadku proenzymu z atomem cynku związanym jest cysteina N-końcowego fragmentu łańcucha polipeptydowego. Aktywacja enzymu polega na rozerwaniu tego wiązania (tzw. aktywacja *cystein-switch*). Wywołuje to kaskadę kolejnych reakcji, które prowadzą do zmian przestrzennych w budowie enzymu. Efektem tych zmian jest odsłonięcie miejsca aktywnego metaloproteinazy i obniżenie jej masy cząsteczkowej. Taka forma związku może z powodzeniem odgrywać przeznaczoną jej rolę, jednak jej zawartość jest ściśle regulowana przez organizm. Na poziomie aktywacji *cystein-switch* zdolności enzymatyczne metaloproteinaz zależą m.in. od: pH środowiska, innych enzymów proteolitycznych (w tym także aktywnych już metaloproteinaz), oksydantów,

jonów metali, a także detergentów, ilości danego substratu oraz tkankowych inhibitorów metaloproteinaz [31].

Aktywna kolagenaza ma zdolność degradowania potrójnej helisy kolagenu. Rozrywa ona wiązanie pomiędzy glicyną a izoleucyną lub leucyną (w zależności od typu łańcucha), co powoduje rozpad cząsteczki kolagenowej na dwie duże molekuly, z których pierwsza stanowi około 75%, druga zaś 25% pierwotnego związku. Z tego wynika, że degradacja rozpoczyna się od zerwania wiązania, które położone jest w odległości około $\frac{3}{4}$ całej długości cząsteczki. Produkty tego rozpadu nie mają już właściwości pierwotnej struktury i stają się mniej odporne na działanie różnego rodzaju czynników. Pod wpływem temperatury ciała zaczynają ulegać denaturacji, co prowadzi do zburzenia ich struktury superhelisy. Zyskują także zdolność rozpuszczania w wodzie, a to z kolei umożliwia dalsze trawienie łańcucha białkowego przez nieswoiste proteazy aż do uwolnienia krótkich peptydów lub pojedynczych aminokwasów [2, 32].

Alternatywną formą rozkładu cząsteczek kolagenu jest szlak wewnątrzkomórkowy, który ma zdecydowanie mniejszy udział w biodegradacji kolagenu. Za prawidłowy przebieg degradacji w tym szlaku są odpowiedzialne receptory na powierzchni komórek, które wiążą się z cząsteczką kolagenu. W ten sposób komórka dostaje sygnał o zapoczątkowaniu procesu degradacji. Na drodze endocytozy molekula kolagenowa zostaje wchłonięta do komórki i trafia do lizosomów. W wyniku kwaśnego pH następuje denaturacja kolagenu, a więc zburzenie jego struktury trójhelikalnej, dzięki czemu cząsteczka staje się substratem łatwym do strawienia przez obecne w lizosomach enzymy proteolityczne (np. katepsyny) [27].

Funkcje kolagenu w skórze

Specyficzna budowa kolagenu determinuje funkcje biologiczne cząsteczki. Białka strukturalne, do których należą także kolageny, charakteryzuje wysoka odporność głównie na czynniki mechaniczne, ale także fizyczne i chemiczne. Dzięki temu kolagen jako jeden z podstawowych budulców tkanki łącznej na poziomie komórkowym może spajać ze sobą wszystkie elementy strukturalne. Pełni funkcję swego rodzaju „biologicznego kleju”, który spaja ze sobą poszczególne elementy tkanki, zapewniając jej całkowitą integralność. Powyższa funkcja kolagenu jest przez niego spełniana również na wyższych poziomach organizacji komórkowej. Organy

mogą się składać z różnych tkanek, czego przykładem jest skóra. Skóra właściwa, złożona z tkanki łącznej od strony środowiska zewnętrznego pokryta jest naskórkiem, który histologicznie jest tkanką nabłonkową. Integralność tych dwóch tkanek zapewnia również białko kolagenowe. Kolagen jako „klej biologiczny” gwarantuje zatem spójność całego organizmu i umożliwia mu prawidłowe funkcjonowanie. Ta cecha oraz wyjątkowa wytrzymałość mechaniczna i elastyczność kolagenu powodują, że jest to białko, które zabezpiecza strukturę skóry właściwej przed urazami mechanicznymi. Włókna kolagenu tworzą uporządkowaną sieć przestrzenną, do której przyłączone są (np. za pomocą receptorów) inne elementy macierzy pozakomórkowej. W momencie zadziaływania bodźca mechanicznego owa sieć się odkształca, jednak gdy czynnik przestaje działać, cząsteczki mogą wrócić na „swoje miejsce”. Dzięki zdolności do odkształcania się sieci kolagenowej wszystkie elementy, które są bezpośrednio przyłączone do włókien kolagenu lub znajdują się w jej bliskim sąsiedztwie, nie ulegają uszkodzeniu pod wpływem ucisku i mogą nieprzerwanie prawidłowo pełnić swoje funkcje [15, 17].

Ważną cechą kolagenu jest też zdolność wiązania wody. Dzięki odpowiedniemu nawodnieniu włókna białkowe skóry właściwej zachowują swoją strukturę i właściwości. Skóra jest wtedy napięta i sprężysta, a to gwarantuje jej odporność na działanie czynników mechanicznych i pozwala spełniać funkcję bariery ochronnej. Wysoka zawartość wody w naskórku i skórze właściwej jest kluczem do jej prawidłowego funkcjonowania, ponieważ większość reakcji biochemicznych zachodzi w środowisku wodnym. W przesuszonej skórze obserwuje się spadek metabolizmu, a w konsekwencji cały organ nie może prawidłowo odgrywać swojej roli [18].

Badania pokazują, że cząsteczki kolagenu mają zdolność wiązania cytokin, co pozwala przypuszczać, że odgrywają ważną rolę w procesie proliferacji komórek. W skórze stymulacja podziałów komórkowych jest szczególnie ważna w procesie regeneracji jej ubytków, dlatego ta funkcja kolagenu jest równie ważna, co funkcja budulcowa i podporowa [15].

Powyższe argumenty nie pozostawiają wątpliwości, że kolagen to jedno z najważniejszych białek organizmu zwierzęcego. Umożliwia on tworzenie wysoce wyspecjalizowanych struktur tkankowych, zapewnia integralność składowych narządów i dzięki temu pozwala im pełnić swoją funkcję, tak więc pośrednio uczestniczy w procesach obronnych organizmu i pomaga utrzymać jego homeostazę [33].

Budowa molekularna elastyny

Elastyna, podobnie jak kolagen, należy do grupy białek strukturalnych i szeroko występuje w organizmie zwierzęcym. Cechuje ją wysoka odporność na rozciąganie, pracę jej włókien porównuje się do sprężyny, która pod wpływem czynnika się napina, a po jego ustaniu wraca do swojej poprzedniej postaci. Wraz z kolagenem odpowiada ona za jędrność, sprężystość i wytrzymałość mechaniczną skóry [1].

Budowa molekularna elastyny jest znacznie mniej skomplikowana aniżeli budowa kolagenu. Przybiera ona określoną formę przestrzenną, która determinowana jest przez kolejność aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym i stabilizowana głównie przez wiązania wodorowe. Pod względem ilościowym aminokwasów pierwsze miejsce w łańcuchu zajmuje glicyna (około 30%), a na kolejnych plasują się: alanina (około 24%), walina (około 15%) i prolina (około 11%). Te cztery aminokwasy budują około 75–80% całego białka elastynowego [34, 35].

Elastyna syntezowana jest w komórkach skóry właściwej – fibroblastach – a jej cząsteczki wydzielane są do macierzy zewnątrzkomórkowej. Tuż po wydzieleniu elastyna ma formę nieusieciowaną i nosi nazwę tropoelastyny (elastyny niedojrzałej). W odróżnieniu od tropokolagenu, nie ma ona na końcu telomerów, dzięki czemu jej zewnątrzkomórkowa obróbka przebiega znacznie sprawniej [34, 36].

Ostateczne włókna elastynowe nie są złożone z samej elastyny. Białko to formuje centralną część włókna – tzw. rdzeń, który pokryty jest otoczką złożoną z mikrofibryli. Wiele takich włókien połączonych jest pomiędzy sobą wiązaniami krzyżowymi, dzięki czemu powstaje przestrzenna struktura, która w razie zadziałania siły rozciągnie się i umożliwi powrót do pierwotnego kształtu po zaprzestaniu działania bodźca [33].

Trójwymiarowe struktury złożone z włókien kolagenu lub elastyny w skórze mogą być ze sobą połączone. Proces wytwarzania wiązań pomiędzy elastyną a kolagenem zachodzi w macierzy pozakomórkowej i jest kontrolowany przez oksydazę lizylową i hydroksylazę lizyny. Dzięki ściśłemu połączeniu pomiędzy tymi dwoma białkami możliwa jest ich wzajemna kontrola w funkcji – wytrzymałość kolagenu nie pozwala elastynie zbyt mocno się rozciągać, a sprężystość elastyny chroni włókna kolagenu przed destrukcją wskutek nadmiernego rozciągnięcia. Wykształcona w ten sposób struktura złożona z włókien kolagenu i elastyny stanowi

odporne na uszkodzenia mechaniczne (zarówno ucisk, jak i rozciąganie) rusztowanie skóry właściwej [17, 37, 38].

Właściwości fizykochemiczne elastyny

Ze względu na dużą zawartość aminokwasów hydrofobowych elastyna jest białkiem całkowicie nierozpuszczalnym w wodzie. Dzięki tej właściwości włókna sprężyste nie mogą stanowić substratu dla proteaz, które działają tylko w środowisku wodnym. Enzymy, które mają zdolność trawienia włókien elastynowych, to metaloproteiny oraz produkowane głównie przez komórki krwi i fibroblasty elastazy. Elastyna nie jest jedynym substratem elastaz. Wykazują one aktywność w stosunku do wielu związków, co powoduje, że trawienie włókien elastynowych jest rozciągnięte w czasie. Wyjątek stanowi niewykorzystana przez organizm tropoelastyna, która ze względu na brak usieciowania ulega szybkiej degradacji [29, 34].

Odporność na rozciąganie to najważniejsza cecha włókien sprężystych. Dzięki niej mogą one pełnić swoją podstawową funkcję, zapewniając w ten sposób prawidłowe funkcjonowanie wielu narządów w całym organizmie. Elastyna jako jedyna w wyniku zadziałania siły potrafi się rozciągnąć nawet do 200% bez uszkodzania swojej struktury i powrócić do formy pierwotnej. Zawdzięcza to swojej postaci bezładnie ukształtowanych przestrzennie włókien. Czyni to z niej białko o wybitnej sprężystości, która jest około 300-krotnie większa niż ta, którą cechuje się kolagen [10].

Biosynteza i biodegradacja elastyny

Procesy biosyntezy i biodegradacji elastyny przebiegają wolniej aniżeli w wypadku kolagenu, lecz równowaga pomiędzy nimi jest niezwykle ważna dla zachowania integralności całej tkanki, z której składa się skóra [38].

Proces biosyntezy elastyny rozpoczyna się w jądrze komórkowym, gdzie następuje przepisanie informacji z DNA na mRNA (transkrypcja) po wydzieleniu mRNA do cytoplazmy, za pomocą rybosomów i innych struktur, odbywa się synteza łańcucha polipeptydowego (translacja), a następnie w wyspecjalizowanych organellach komórkowych zachodzi posttranslacyjna obróbka białka i uformowanie przestrzennej struktury. W trakcie tej obróbki dochodzi do hydroksylacji niektórych reszt

proliny (do 20% reszt), a powyższą reakcję katalizuje prolilohydroksylaza. W aparacie Golgiego następuje połączenie cząsteczek tropoelastyny z tzw. czynnikiem opiekuńczym, którego zadaniem jest zablokowanie przedwczesnej wewnątrzkomórkowej agregacji cząsteczek we włókna [18].

Kompleks tropoelastyna – czynnik opiekuńczy jest wyrzucany z komórki do macierzy zewnątrzkomórkowej, gdzie znajdują się mikrofibryle, do których przyłączone są cząsteczki galaktozy. Gdy czynnik opiekuńczy znajdzie się w pobliżu takiej cząsteczki cukrowej, łączy się z nią i jednocześnie traci powinowactwo do tropoelastyny, która zostaje całkowicie uwolniona [35].

Mikrofibryle, które biorą udział w uwolnieniu tropoelastyny, wchodzi w skład włókien sprężystych. Zbudowane są one głównie z glikoprotein: fibryliny-1 i fibryliny-2, które w obecności jonów wapnia przybierają kształt pręta. Dodatkowe komponenty tych struktur stanowią inne glikoproteiny i białka związane z mikrofibrylami. Mikrofibryle stanowią swego rodzaju „rusztowanie” dla cząsteczek tropoelastyny, które układają się wzdłuż nich, a pomiędzy pojedynczymi molekułami białka zaczynają się wytwarzać wiązania. W przestrzeni te dwa komponenty włókien układają się w taki sposób, aby rdzeń włókna stworzony był głównie z elastyny, a na zewnątrz, w formie otoczki, ułożone były mikrofibryle. W ten sposób formuje się włókno elastynowe [33].

W procesie formowania włókien sprężystych pomiędzy cząsteczkami tropoelastyny powstają wiązania krzyżowe, a w ich wytwarzaniu bierze udział oksydaza lizylowa, której prawidłowe działanie zapewnia obecność jonów miedzi. Podobnie jak w wypadku kolagenu w macierzy zewnątrzkomórkowej przeprowadzana jest reakcja katalizowana przez ten enzym, a w jej wyniku grupy aminowe lizyny przekształcane są w grupy aldehydowe. Kiedy cztery reszty lizyny lub allizyny z dwóch różnych łańcuchów polipeptydowych znajdują się w swoim sąsiedztwie, to w następstwie samorzutnych reakcji powstają poliaminokwasy – desmozyna lub izodesmosyna, które pełnią funkcję wiązań krzyżowych [34, 39].

Biodegradacja elastyny może przebiegać w dwóch różnych mechanizmach: zewnątrz- lub wewnątrzkomórkowo. Zewnątrzkomórkowa degradacja elastyny możliwa jest dzięki specjalnym enzymom, które mają zdolność trawienia nierozpuszczalnej elastyny. Głównie są to elastazy,

które trawią ogólnie występujące w białkach wiązania peptydowe pomiędzy małymi aminokwasami (takimi jak: glicyna, alanina czy seryna). W organizmie występuje jednak wiele białek, w których budowie można wyróżnić takie wiązania, dlatego elastazy, oprócz rozkładu elastyny, katalizują też wiele innych reakcji, a to wpływa na relatywnie powolny rozkład dojrzałej elastyny wewnątrz organizmu [34, 36, 38].

Wpływ na pozakomórkową degradację dojrzałej elastyny – choć w znacznie mniejszym stopniu – mają też metaloproteinazy, które zaangażowane są głównie w rozkład kolagenu. Z 26 metaloproteinaz zdolność rozkładu elastyny mają tylko dwie: MMP-3 oraz MMP-12 [28, 29, 31].

Elastyna zawarta w skórze w pewnych warunkach może zostać wchłonięta ponownie do fibroblastów i strawiona we wnętrzu komórki. Na drodze endocytozy białko zostaje pochłonięte i trafia do lizosomów, gdzie w wyniku ekspozycji na działanie kwaśnego pH, jakie panuje w lizosomach, ulega denaturacji i w takiej formie jest trawione poprzez lizosomalne proteazy – np. katepsynę K [40].

Funkcje włókien elastynowych w skórze

Elastyna jest białkiem wyjątkowo odpornym na rozciąganie, a jej działanie porównuje się najczęściej do sprężyny lub gumy. Sieć białka elastynowego w stanie spoczynku przypomina ściśniętą sprężynę, która pod wpływem mechanicznego bodźca może się swobodnie rozciągnąć (nawet do 200%), zachowując w pełni budowę molekularną. Po ustaniu działania tego bodźca wraca ona do swojej pierwotnej postaci. Ponadprzeciętna sprężystość elastyny sprawia, że jej podstawowa rola sprowadza się do nadania elastyczności i sprężystości tkankom i organom, w których występuje w znaczących ilościach. Odpowiednia rozciągliwość struktury ma często kluczowe znaczenie dla jej prawidłowego funkcjonowania. Podobnie jest ze skórą – sprężystość, którą gwarantuje prawidłowa budowa i zawartość włókien elastynowych, jest bardzo ważnym czynnikiem, który pomaga skórze spełniać jej podstawowe zadania [35].

W celu lepszego odzwierciedlenia wartości, jaką ma elastyna zawarta w skórze, warto przybliżyć problem elastozy, czyli nagromadzenia się dużych ilości włókien elastynowych o nieprawidłowej budowie. W wypadku elastozy dochodzi do degradacji fibryliny, która jest komponentem włókien sprężystych, w związku z czym tracą one swoją strukturę, ulegają fragmentacji i nie mogą odgrywać swojej roli. W wyglądzie zewnętrz-

nym objawia się ona w postaci utraty jędrności skóry oraz powstających zmarszczek [41, 42].

Właściwości elastyny oraz jej wyjątkowe połączenie z kolagenem stanowiącym „rusztowanie” struktury skóry właściwej sprawiają, że obecność tego białka jest fundamentalna dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, a dodatkowo przekłada się na jędrną, zdrową skórę, co pozytywnie wpływa na funkcjonowanie psychiki człowieka [35, 37, 43].

Podsumowanie

Skóra składa się z wielu różnych związków, a najważniejszymi komponentami białkowymi są kolagen i elastyna, które należą do białek strukturalnych i są produkowane przez komórki naszego organizmu w wielu różnych strukturach. Biosynteza i biodegradacja kolagenu oraz elastyny to skomplikowane procesy, które nieustannie zachodzą w naszym organizmie, a ich wzajemny stosunek decyduje o wytrzymałości struktury organizmu (jeżeli przeważa biodegradacja, to wytrzymałość struktury spada). Do ich prawidłowego przebiegu niezbędny jest cały szereg dodatkowych związków takich jak enzymy czy kofaktory, które usprawniają, a wręcz umożliwiają przebieg kaskady reakcji biochemicznych w wyniku których syntezowane lub degradowane są białka.

Zarówno kolagen, jak i elastyna wyróżniają się w świecie białek budową molekularną i właściwościami fizykochemicznymi, a w szczególności odpornością na działanie bodźców mechanicznych, dlatego ich głównym zadaniem jest chronić tkanki przed uszkodzeniami ze strony czynników mechanicznych, jednakże nie jest to ich jedyna rola. Kolagen odgrywa rolę m.in. w bliznowaceniu ran, pomaga zapewnić odpowiednie środowisko dla reakcji biochemicznych, a także gwarantuje integralność wielu struktur naszego organizmu.

Powyższe argumenty bezspornie pokazują, że kolagen i elastyna to związki o wyjątkowej budowie i właściwościach, które sprawiają, że stanowią one bardzo ważny element budulcowy całego organizmu, umożliwiając mu prawidłowe funkcjonowanie.

Tabela 1. Zawartość poszczególnych aminokwasów w łańcuchu alfa na 1000 reszt aminokwasowych [4]

Table 1. Content of individual amino acids in the alpha chain per 1000 amino acid residues

Aminokwas	Liczba reszt na 1000 reszt w łańcuchu
Alanina	114,5
Glicyna	324,4
Walina	24,5
Leucyna	28,8
Izoleucyna	10,4
Prolina	125,1
Fenylalanina	12,6
Tyrozyna	3,5
Seryna	36,9
Treonina	18,3
Metionina	7,0
Arginina	49,0
Histydyna	5,4
Lizyna	26,6
Kwas asparaginowy	47,2
Kwas glutaminowy	77,7
Hydroksyprolina	90,9
Hydroksylizyna	5,9

Źródło: Wybór W., Zaborski M. Budowa i właściwości kolagenu oraz żelatyny, Polimery 2000, 45(1): 10-21.

Tabela 2. Występowanie kolagenu i podział ze względu na jego budowę [13].

Table 2. Occurrence of collagen and division due to its structure

Typ kolagenu	Rodzina/Podrodzina	Miejsce występowania w organizmie ssaka
Kolagen I	Kolagen fibrylarny	Skóra, kości, więzadła, ścięgna, rogówka
Kolagen II	Kolagen fibrylarny	Chrzątka, ciało szkliste
Kolagen III	Kolagen fibrylarny	Skóra, naczynia, macica, jelito
Kolagen IV	Kolagen niefibrylarny/ kolagen błony podstawnej	Błony podstawne (także w skórze)
Kolagen V	Kolagen fibrylarny	Skóra, kości, rogówka, łożysko
Kolagen VI	Kolagen niefibrylarny/ kolagen tworzący mikrowłókna	Skóra, naczynia, kości, rogówka, chrzątka
Kolagen VII	Kolagen niefibrylarny/ kolagen kotwiczący	Skóra, śluzówka, pępowina, owodnia, pęcherz
Kolagen VIII	Kolagen niefibrylarny/ kolagen tworzący heksagonalne układy sieciowe	Skóra, mózg, serce, nerki, naczynia, kości, chrzątka
Kolagen IX	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu FACITs	Chrzątka, rogówka, ciało szkliste
Kolagen X	Kolagen niefibrylarny/ kolagen tworzący heksagonalne układy sieciowe	Chrzątka
Kolagen XI	Kolagen fibrylarny	Chrzątka, ciało szkliste
Kolagen XII	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu FACITs	Skóra, chrzątka, ścięgna
Kolagen XIII	Kolagen niefibrylarny/ kolagen zawierający domeny transbłonowe MACITs	Skóra, mięśnie szkieletowe, oko
Kolagen XIV	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu FACITs	Skóra, naczynia, nerwy, oko, ścięgna, chrzątka, kości
Kolagen XV	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu MULTIPLE-XINs	Skóra, łożysko, nerka, serce, naczynia

Kolagen XVI	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu FACITs	Skóra, mięśnie gładkie, serce, nerki
Kolagen XVII	Kolagen niefibrylarny/ kolagen zawierający domeny transbłonowe MACITs	Skóra
Kolagen XVIII	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu MULTIPLE- XINs	Wątroba, nerki, płuca
Kolagen XIX	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu FACITs	Skóra, błony podstawne mięśni szkieletowych, nerki, wątroba, prostata, łożysko
Kolagen XX	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu FACITs	Rogówka
Kolagen XXI	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu FACITs	Serce, naczynia, nerki, łożysko, mięśnie szkiele- towe
Kolagen XXII	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu FACITs	Połączenia tkankowe
Kolagen XXIII	Kolagen niefibrylarny/ kolagen zawierający domeny transbłonowe MACITs	Serce, siatkówka
Kolagen XXIV	Kolagen fibrylarny	Kości, rogówka
Kolagen XXV	Kolagen niefibrylarny/ kolagen zawierający domeny transbłonowe MACITs	Serce, mózg, oko, jądra
Kolagen XXVI	Kolagen niefibrylarny/ kolagen typu FACITs	Jajniki, jądra
Kolagen XXVII	Kolagen fibrylarny	Chrząstka
Kolagen XXVIII	Kolagen niefibrylarny/ kolagen tworzący mi- krowłókna	Neurony
Kolagen XXIX	Kolagen niefibrylarny/ kolagen tworzący mi- krowłókna	Skóra

Źródło: Brinckmann J., Notbohm H., Müller P. K., Collagen: Primer in Structure, Processing and Assembly, Spinger, Berlin, New York 2005.

Piśmiennictwo

1. Solomon E. P., Berg L. R., Martin D. W. *Biologia*. MULTICO Oficyna Wydawnicza, Warszawa 2007.
2. Żelaszczyk D, Waszkielewicz A., Marona H. Kolagen – struktura oraz zastosowanie w kosmetologii i medycynie estetycznej. *Estetol Med. Kosmetol* 2012; 2(1): 14-20.
3. Rodwell V. W. Budowa oraz funkcje białek i enzymów. (w) *Biochemia Harpera*, Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995: 35-70.
4. Wybór W. Zaborski M. Budowa i właściwości kolagenu oraz żelatyny. *Polimery* 2000; 45(1): 10-21.
5. Ricard-Blum S. The Collagen Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(1): a004978.
6. Czubak K. A., Żbikowska H.M. Struktura, funkcja i znaczenie biomedyczne kolagenów, *Annales Academiae Medicae Silesiensis* 2014; 68(4): 245-254.
7. Banaś M, Pietrucha K. Typy i struktura białka kolagenowego. *Zeszyty Naukowe Politechniki Łódzkiej. Technologia i Chemia Spożywcza*, 2009; 73: 93-103.
8. Kadler KE, Holmes DF, Trotter JA, et al. Collagen fibril formation. *Biochem J* 1996; 316 (1): 1-11.
9. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens – structure, function and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55(12): 1531-1546.
10. Witkiewicz W, Gnus J, Hauzer W. i wsp. Charakterystyka właściwości biomedycznych ścian aorty brzusznej. *Acta Angiol* 2007; 13(3): 122-129.

11. Desiraju GR, Steiner T. The weak hydrogen bond: In Structural Chemistry and Biology. Oxford University Press 2001.
12. Gauza M, Kubisz L, Przybylski J. Właściwości preparatów kolagenowych ze skór ryb pozyskiwanych metodą kwaśnej hydratacji. *Nowiny Lekarskie* 2010; 79(3): 157-162.
13. Brinckmann J, Notbohm H, Müller PK. Collagen: Primer in Structure, Processing and Assembly. Springer, Berlin, New York 2005.
14. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem* 2009; 78: 929-958.
15. Fratzl P. Collagen. Structure and Mechanics. Springer, New York 2008.
16. Wenstrup RJ, Florer JB, Brunskill EW, et al. Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly. *J Biol Chem* 2004; 279(51): 53331-53337.
17. Baticzko SA, Liedzjewirow AM. Kolagen. Nowa strategia zachowania zdrowia i przedłużenia młodości. Wyd. Kejtii, Koleczkowo 2010: 44-53.
18. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, et al. *Molecular Biology of The Cell*. Garland Science, New York 2008.
19. Granner DK. Synteza białek i kod genetyczny. (w) *Biochemia Harpera*, Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell V. W. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995: 491-507.
20. Kivirikko KI, Myllyla R, Pihlajaniemi T. Hydroxylation of proline and lysine residues in collagens and other animal and plant proteins. (w) *Post-Translational Modifications of Proteins*. Harding JJ, Crabbe MJC, CRC Press: Boca Raton, Florida, 1992: 1-22.
21. Kivirikko KI, Myllyla R. Prolyl 4-hydroxylases and their protein disulfide isomerase subunit, *Matrix Biol* 1998; 16(7): 357-368.

22. Stryer L. *Biochemia*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003.
23. Luther KB, Hülsmeier AJ, Schegg B, et al. Mimivirus Collagen Is Modified by Bifunctional Lysyl Hydroxylase and Glycosyltransferase Enzyme *J Biol Chem* 2011; 286(51): 43701-43709.
24. Prockop DJ, Sieron AL, Li S. W. Procollagen N-proteinase and procollagen C-proteinase. Two unusual metalloproteinases that essential for procollagen processing probably have important roles in development and cell signaling. *Matrix Biol* 1998; 16(7): 399-408.
25. McKleroy W, Lee TH, Atabai K. Always cleave up your mess: targeting collagen degeneration to treat tissue fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 304(11): 709-721.
26. Yamauchi M, Sricholpech M. Lysine post-translational modifications of collagen. *Essays Biochem* 2012; 52: 113-133.
27. Wagenaar-Miller R. A., Engelholm L. H., Gevard J., et al. Complementary Roles of Intracellular and Pericellular Collagen Degradation Pathways In Vivo. *Mol Cell Biol* 2007; 27(18): 6309-6322.
28. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Zoch-Zwierz W, i wsp. Rola metaloproteinaz (MMP) i ich tkankowych inhibitorów (TIMP) w nefrologii. *Przegl Lek* 2009; 66(9): 485-490.
29. Lipka D, Boratyński J. Metaloproteinazy MMP. Struktura i funkcja. *Postępy Hig Med Dosw* 2008; 62: 328-336.
30. Kuna J, Kuna A, Dziedzic M, i wsp. Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w mechanizmach uszkodzeń narządowych w przebiegu sepsy. *Diagn Lab* 2015; 51(2): 131-138.
31. Śliwowska I, Kopczyński Z. Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej – charakterystyka biochemiczna i kliniczna wartość oznaczenia u chorych na raka piersi. *Współ Onkol* 2005; 9(8): 327-335.

32. Wysocka A, Giziński S, Lechowski R. Metaloproteinazy macierzy – ich struktura oraz znaczenie. *Życie Weterynaryjne* 2014; 89(3): 223-227.
33. Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth A. Elastic fibers. *J Cell Sci* 2002; 115(14): 2817-2828.
34. Vrhovski B, Weiss AS. Biochemistry of tropoelastin. *Eur J Biochem* 1998; 258: 1-18.
35. Debelle L, Tamburro AM. Elastin: molecular description and function. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31(2): 261-272.
36. Rodwell VW, Murray RK, Keetey FW. Białka kurczliwe i strukturalne (w) *Biochemia Harpera*, Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell V. W. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995: 794-817.
37. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123 (24): 4195-4200.
38. Lu P, Takai K, Weaver VM, et al. Extracellular Matrix Degradation and remodeling in Development and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(12): a005058.
39. Rosenbloom J, Abrams WR. Elastin and the Microfibrillar Apparatus (in) *Connective Tissue And Its Heritable Disorders. Molecular, Genetic, And Medical Aspects*. Royce PM, Steinmann B, Wiley-Liss, Inc., New York 2002: 249-270.
40. Codriansky KA, Quintanilla-Dieck MJ, Gan S., et al. Intracellular degradation of elastin by cathepsin K in skin fibroblast – a possible role in photoaging. *Photochem Photobiol* 2009; 85(6): 1356-1363.
41. Olek-Hrab K, Hawrylak A, Czarnecka-Operacz M. Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry. *Post Dermatol Alergol* 2008; XXV(5): 226-234.

42. Rotsztein H. Procesy starzenia skóry nasilające się w okresie menopauzy. *Prz Menopauz* 2004; 3: 63-65.

43. Pełka M, Broniarczyk-Dyła G. Wpływ menopauzy na strukturę i procesy fizjologiczne skóry. *Prz Menopauz* 2008; 6: 319-322.

Address for correspondence / Adres do korespondencji

Monika Morąg

Spółeczna Akademia Nauk

ul. Łucka 11, 00-842 Warszawa

e-mail: mmorag@spoleczna.pl

tel. +48 501 033 306