



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة المنارة

كلية الصيدلة

الكولاجين

**COLLAGEN**

مشروع بحث أعدّ لنيل درجة البكالوريوس في الصيدلة والكيمياء الصيدليّة

إعداد

ايناس خويلد ريتا حسن

إشراف

د . وفاء ابراهيم



## شكر و إقمار

الشكر و الحمد لله الذي قدرنا على إنجاز هذا العمل المتواضع و وفقنا في مسيرتنا العلمية .

نتقدم بخالص الحب و الامتنان والتقدير إلى الدكتورة المميزة **وفاء ابراهيم** على كل ما قدمته لنا من إرشادات و توجيهات حكيمة ومعلومات قيمة ساهمت في إثراء موضوع دراستنا في مختلف جوانبه .

الشكر موصول أيضاً إلى أعضاء لجنة المناقشة الموقرة الذين تفضلوا بقراءة هذا المشروع .

ولا يفوتنا تقديم جزيل الشكر والاحترام إلى الدكاترة و الأساتذة أهل الفضل علينا الذين غمرونا بالحب و العلم و النصيحة و الإرشاد .

إلى كل هؤلاء نهدي هذا العمل المتواضع سائلين المولى عز وجل أن ينفعنا به و يمدنا بتوفيقه .



إلى من علمني أن الدنيا كفاح ... و سلاحها العلم و المعرفة ... إلى من سعى لأجل راحتي و نجاحي ... إلى قدوتي الأولى ... يامن كنت خير من أنهل من عطائه الذي لا ينضب ... أطال الله في عمرك

يا مهجة القلب ...  
**والدي**

إلى من ساندتني في دعائها ... و علمتني أبجدية الحروف ... و علمتني الصمود مهما تبدلت الظروف ... إلى القلب المعطاء و المحبة التي لا تنتضب ... أخط لك كلماتي يا سر ابتسامتي في الوجود ...

أطال الله في عمرك يا زهرة عمري ...  
**والدتي**

إلى الذين ظفرت بهم هدية من الأقدار ... إلى ربيع حياتي و جواهري الثمينة ... يا من كنتم خير سند

أتكى إليه وقت الشدائد ... إليكم يا فرحة العمر ...  
**أخوتي**

إلى الذين بكم اكتملت أسرتي ... و اطمأن قلبي ... إلى السند الدائم و الأمان ... إلى مستقر العين

وفرحة القلب ...  
**محمد و حيدره**

إليكم يا نور العين ... و فلذة الكبد ... و مهجة الروح ... إليكم يا براعم حياتي و فرحة عمري ...

يا أجمل هدية ربانية ...  
**آرام و سام**

إلى أساتنتي صناع الغد ... إلى دكاترتي الأفاضل ... إلى أهلي وأحبائي ...

**أحبكم**

**ريتا**

عنوان المشروع

## الكولاجين

إعداد

ايناس خويلد ريتا حسن

إشراف

د . وفاء إبراهيم

الملخص

### لماذا الكولاجين ؟

الكولاجين هو البروتين الرئيسي في الأنسجة الضامة بنسبة تقارب ٣٠% من كامل محتوى الجسم البشري من البروتينات

الكولاجين يقلل من التهاب المفاصل وتخلخل العظام

الكولاجين ينقص التجاعيد العميقة والتجاعيد حول العينين

الكولاجين يحسن مرونة الجلد ويزيد من رطوبة البشرة

الكولاجين له تأثير نافع على السيلوليت

الكولاجين المرتبط بالأجسام المضادة له دور في استهداف الالتهاب

نقص الكولاجين يسبب العديد من الاضطرابات الوراثية والمناعية الذاتية واضطرابات أخرى

Project Title

# **Collagen**

Prepared by

**Inas Khwailed      Rita Hassan**

Supervised by

**Dr. Wafaa Ibrahem**

Abstract

## **Why Collagen ?**

- Collagen is the major protein in the connective tissues representing almost 30% of all human protein content
- Collagen reduces osteoarthritis and osteoporosis
- Collagen reduces deep wrinkles and eye wrinkles
- Collagen improves skin elasticity and increases skin hydration
- Collagen has beneficial effect on cellulite
- Collagen-binding antibodies targets inflammation
- Genetic , autoimmune , and other disorders associated with deficiency of collagen

## الفهرس

- مقدمة
- الكولاجين
- أنماط و وظائف الكولاجين
- الاصطناع الحيوي للكولاجين
- مصادر الكولاجين
- الكولاجين في الصحة و المرض
- استخدام الكولاجين في مستحضرات التجميل
- الكولاجين المحلّله
- ببتيدات الكولاجين
- بعض الدراسات عن تطبيقات ببتيدات الكولاجين
- دور حمض الأسكوربيك في تحفيز تشكّل الكولاجين
- تجربة ناسا على الكولاجين
- أشكال الكولاجين الصيدلانية
- خلاصة

## مقدمة Introduction :

يعتبر الجلد أكبر عضو في الجسم، حيث تقدر مساحته ب ٢ متر مربع ، كما أن خلايا الجلد تتبدل و تتغير باستمرار و له عدة وظائف هامة .

من وظائف الجلد : حماية النسيج ، تشكيل حاجز واقى ضد الجراثيم و المواد الكيميائية و العوامل الخارجية ، له دور في تنظيم الحرارة ، كما له دور في الإحساس بالألم و اللمس و الضغط و الحرارة .

فيما يتعلق بطبقات الجلد فهو يتألف من ثلاث طبقات من الخارج إلى الداخل :

### أولاً - طبقة البشرة Epidermis :

تحتوي خلايا كيراتينية و ميلانينية ، و تعبرها الملحقات الجلدية ، و تتألف من الطبقات التالية :

• 4 طبقات أو 5-6 طبقات قاعدية ، خلاياها تنقسم وتصعد ويحتاج التمايز إلى 35 - 40 يوم

• طبقات شائكة

• طبقات حبيبية

• طبقات متقرنة

### ثانياً - طبقة الأدمة Dermis :

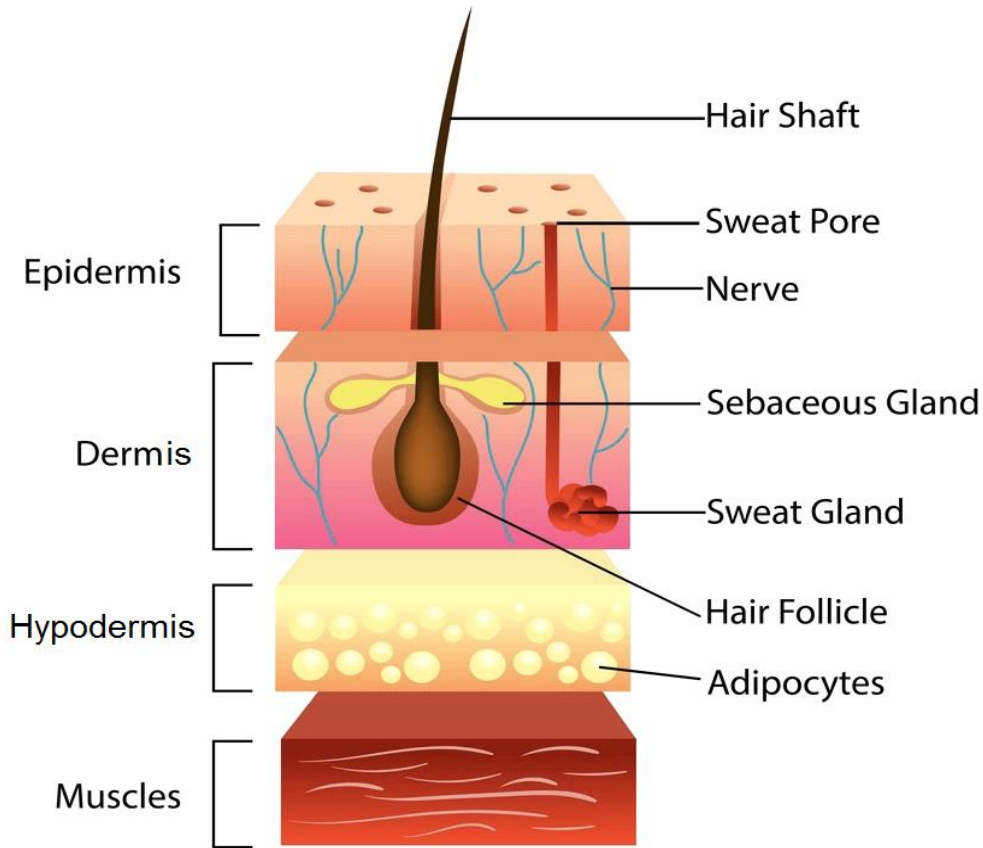
لها دور في الدعم ، و تحتوي على الكولاجين و الإيلاستين ، كما لها دور في التغذية حيث تحتوي على أوعية دموية و لمفاوية بالإضافة إلى الغدد العرقية و النهايات العصبية .

### ثالثاً - طبقة تحت الأدمة Hypodermis :

تشكل الطبقة الأعماق من الجلد، و تتكون من شبكة من الخلايا الشحمية والكولاجين ، و تختلف سماكتها من شخص لآخر . يكمن دورها كعازل للحفاظ على درجة حرارة الجسم و امتصاص الصدمات .

ملاحظة : من ملحقات الجلد نذكر الشعرة - الغدد الدهنية - الغدد العرقية - الأظافر .

## Human Skin Structure



صورة (١) : طبقات الجلد عند الإنسان



## الكولاجين Collagen :

أصل التسمية : الكولاجين مشتقة من اليونانية ( Kolla : صمغ ، gen : منتج أو مكوّن ) ، أي يمكن

القول أن الكولاجين هو الغراء الذي يؤمن ترابط و تماسك أجزاء الجسم مع بعضها .

هو عبارة عن جزيء بروتيني ثلاثي الأبعاد حلزوني الشكل ، يشكل الجزء الأكبر من المكونات خارج

الخلوية، كما يعد البروتين الأكثر وفرة في جسم الإنسان ، حيث يمثل حوالي ٢٥ - ٣٥ % من وزنه الجاف.

بروتينات الكولاجين لها تركيب ليفي طويل و وظيفتها تختلف عن البروتينات الكروية و الأنزيمات الأخرى .

تشكل الحزم المتينة لبروتينات الكولاجين مع بعضها ما يعرف بـ " ألياف الكولاجين " .

و تبرز أهمية الكولاجين في الصحة بكونه بروتين ليفي يتواجد بشكل أساسي في النسيج الضامة و الرباطية

خصوصاً الجلد - المفاصل - العظام - الغضاريف - الأوتار و الأربطة - الشعر و الأظافر .

يعد الكولاجين واحداً من أكثر الجزيئات وفرة في العديد من الكائنات الحية بسبب دوره الرابط للبنى البيولوجية

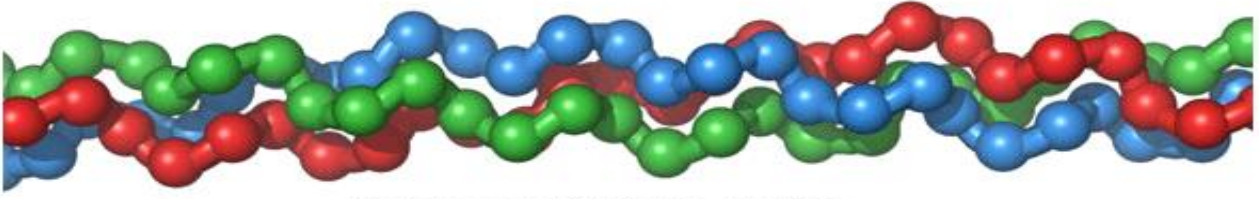
حيث يمكن اعتباره حجر الأساس في تكوين بنية الجسم ، و بالتالي فإن أي اضطراب أو خلل في نسبة

الكولاجين أو أي طفرة في بنيته ستؤدي إلى مشاكل و اضطرابات صحية .

تتأذى ألياف الكولاجين مع التقدم بالعمر فتفقد ثخانتها ومرونتها و قوتها مما جعل الكولاجين يحظى بالاهتمام

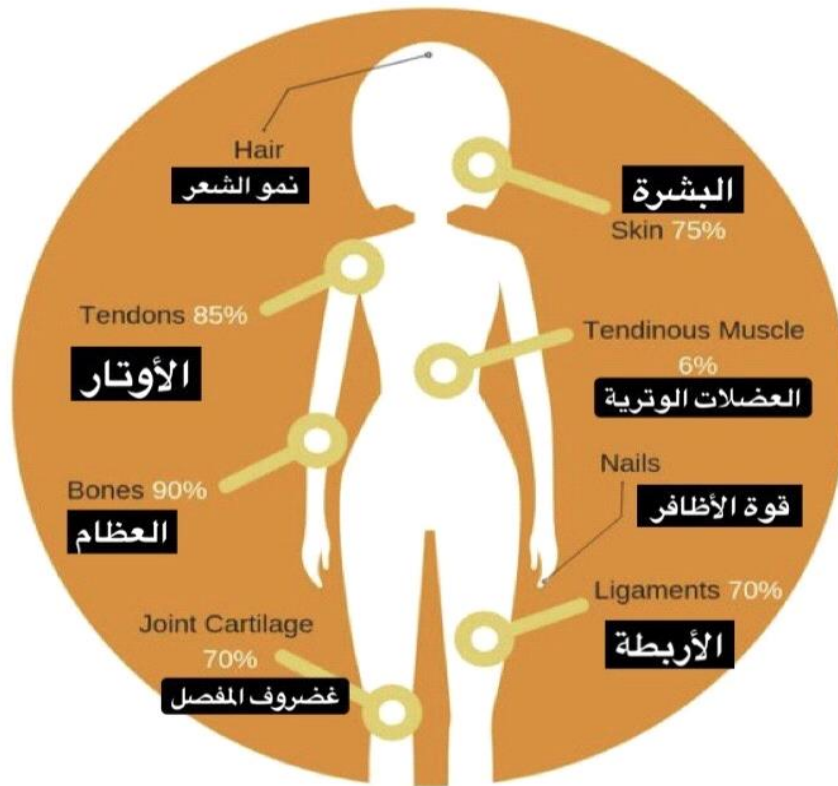
الكبير في الصناعات التجميلية نظراً لوفرتة و علاقته المباشرة بشيخوخة الجلد حيث تم إدخاله كمكون في

علاجات مختلفة لتحسين صحة الجلد .



**Collagen Triple Helix**

صورة (٢) : البنية الثلاثية الحلزونية الشكل للكولاجين



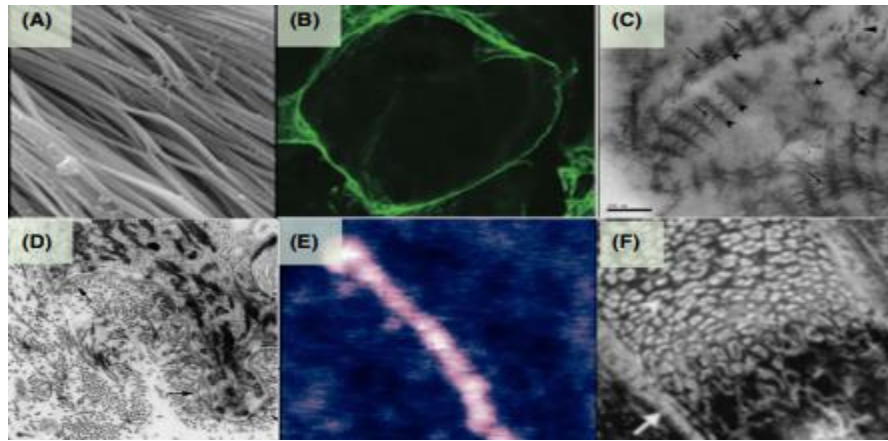
صورة (٣) : نسب الكولاجين في الأنسجة

## أنماط الكولاجين و وظائفه : Types of collagen and functions

حتى الآن ، تم تحديد 28 نمطاً مختلفاً من أنماط الكولاجين ، و تم تصنيفها في ثماني عائلات بالاعتماد على بنيتها و هيكلها و ترابط السلاسل و توزيعها في جسم الإنسان .

من بين هذه التصنيفات يمكن أن نجد الأشكال التالية :

الشكل المكون للليف ، الغشاء القاعدي ، الأشكال الليفية الدقيقة ، الألياف المثبتة ، الأشكال الشبكية المضلعة ( السداسية ) ، الكولاجين المرتبط بالألياف مع الحلزون الثلاثي المعترض ( يختصر بـ FACIT )



صورة (٤) : البنية الوصفية لأنماط الكولاجين

**المربع A – collagen type 1** : الشكل المكون للليف

**المربع B – collagen type IV** : الغشاء القاعدي

**المربعين C & D – collagen type VI** : ( الشكل اليفي الدقيق ) يظهر في المربع C / ( الألياف المثبتة ) تظهر في المربع D

**المربعين E & F – collagen type XIII** : ( FACIT ) يظهر في المربع E / ( النمط العابر للغشاء ) يظهر في المربع F

أكثر أنواع الكولاجين شيوعاً و أماكن تواجدها في الجسم هي كالتالي :

النمط الأول **Type I** : يتواجد في الغالب في الجلد ، العظام ، الأسنان ، أوتار العضلات ، الأربطة ، والأعضاء .

النمط الثاني **Type II** : يتواجد غالباً في الغضاريف .

النمط الثالث **Type III** : مصادره الأساسية هي الجلد ، العضلات ، و الأوعية الدموية .

النمط الرابع **Type IV** : يتواجد في الطبقة الظهارية للغشاء القاعدي للخلية .

النمط الخامس **Type V** : يعد من المركبات الرئيسية لأسطح الخلايا و المشيمة .

يجب تواجد أكبر مقدار من التوافر و التوافق الحيوي بين الكولاجين المستخلص و الكولاجين البشري ، و من

أكثر مصادر استخلاصه شيوعاً هي الحيوانات البقرية ، الخنازير ، و بعض الأحياء البحرية .

يخضع هذا الكولاجين بعد استخراجه للمعالجة ( عمليات حلمهة أنزيمية ، تعقيم ، و غيرها ... ) ، و تطراً

عليه تغيرات في الحجم و الخصائص الفيزيوكيميائية تجعله مناسباً للصناعات الدوائية .

من الهام ذكره أنه على الرغم من العديد الكبير المكتشف من أنماط الكولاجين إلا أن الأشكال المكونة لليف

هي الأكثر استخداماً في التطبيقات .

فمثلاً في صناعة مستحضرات التجميل فإن الكولاجين هو المادة الأولية المختارة في صياغة المستحضرات

بسبب توافره الحيوي – توافقه الحيوي – و قابليته للتحلل .

هذه الأسباب تجعله محط الأضواء في علاج الشيخوخة و التي تحدث بشكل أساسي في طبقة الأدمة التي

يشكل فيها الكولاجين بنمطيه I و III نسبة 90% بتوزع 60 - 80% من النمط I و 15-20% من النمط III

للكولاجين وظائف عديدة من بينها :

١. تثبيت الزرع الخلوي في الزجاج .
٢. مادة حيوية أساسية في الأطراف الصناعية .
٣. يشكل جزيئات دقيقة للأشكال الحقنية تحت الجلدية .
٤. صياغة الأشكال الفموية القابلة للانحلال ، و مادة أولية في المستحضرات التجميلية و الجيلاتين والمواد اللاصقة .
٥. علاج الجروح المزمنة ، النازة ، المتتخرة ، و الحروق من الدرجة الثانية .
٦. تم استخدام الأغشية الكولاجينية في بعض الجراحات الترميمية و اتخذت طعومات الكولاجين كوسيلة لإعادة تجديد الأعصاب و إعادة بناء الشرايين اعتمادًا على خصائصه المجددة للخلايا .
٧. أشارت الدراسات إلى أن استهلاك متممات الكولاجين مع التمارين الرياضية يعزز عملية بناء الكتلة العضلية و زيادة قوتها .
٨. كما بينت بعض الدراسات وجود أثر للكولاجين في زيادة صلابة الأظافر، و زيادة طول الشعر ومنع تساقطه .
٩. هناك أيضًا أدلة نادرة و غير كافية لدور الكولاجين في خسارة الوزن ، و الحفاظ على صحة الأمعاء

**TABLE 1** Types of collagen and uses among the industry or functions in the human body

Family	Type	Distribution in tissue	Application/function
Fibril-forming	I	Tendon, ligaments, bone, and cornea	Membranes for guided tissue regeneration <sup>54</sup>
	II	Lung, cornea, reticular fibers, cartilage, vessel	Cartilage repair and arthritis treatment. <sup>55</sup>
	III	wall, nucleus pulposus, bone, vitreous body, and skin	Hemostats and tissue sealants <sup>30,55</sup>
	V		Feedstock for biomaterial in corneal treatments <sup>56</sup>
	XI	Vitreous body and cartilage	mAbs development for osteoarthritis <sup>57</sup>
Basement membrane	IV	Basement membranes	Attachment enhancer of cell culture (mouse neuroblastoma) <sup>58</sup> and diabetic nephropathy indicator <sup>59</sup>
Microfibrillar	VI	Dermis, placenta, lungs, cartilage, intervertebral disk, and placenta.	Hemostat
Anchoring	VII	Oral mucous, cervix, dermal & epidermal junctions, and skin	Subdermal injection as treatment for dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) <sup>12</sup>
FACIT	IX	Cornea, cartilage, and vitreous humor	It co-distributes with type II collagen in cartilage and the vitreous body. <sup>11,60</sup>
	XII	Tendon, perichondrium, and ligaments	Associated to collagen I-containing fibrils. <sup>61</sup> XIV collagen is also a fibril diameter regulator in early stages of fibrillogenesis <sup>11</sup>
	XIV	Vessel wall, placenta, liver, dermis, and lungs	
	XIX	Human rhabdomyosarcoma	Located in the basement membrane zone and show antiangiogenic and antitumoral properties. <sup>61</sup>
	XX	Embryonic skin, tendon, corneal epithelium, and sternal cartilage.	Similar to XII and XIV collagen types. The function of this collagen is relatively unknown. <sup>27</sup>
	XXI	Blood vessel wall	Closely related to XII, XIV, and XX collagens. Its expression is stimulated by platelet-derived growth factor, which indicates that this collagen might contribute to matrix assembly of vascular network during blood vessel formation. <sup>29</sup>
Transmembrane	XIII	Hair follicle, intestine, liver, dermal & epidermal junctions, epidermis, and lungs	Affects bone formation and may have a function in coupling the regulation of bone mass to mechanical use. <sup>61</sup> Involved in inflammation and vasculogenesis. <sup>27</sup>
	XVII	dermal & epidermal junctions	Its putative function is to stabilize adhesion of epithelial cells to the surrounding extracellular matrix. It has important roles in teeth formation <sup>27</sup>
Multiplexins	XV	Kidney, smooth muscle cells, fibroblasts, and pancreas.	It forms a bridge linking large, banded fibrils, likely fibrils containing collagens I and III. <sup>61</sup>
	XVI	Keratinocytes and fibroblasts	As it has been implicated in several diseases, it can be possibly used as a drug target or biomarker. <sup>62</sup>
	XVIII	Liver and lungs	It has major role in determining retinal structure and in closure of the neural tube. <sup>62</sup>

## الاصطناع الحيوي للكولاجين : Biosynthesis of collagen

باعتبار الكولاجين جزيء بروتيني فإن الحموض الأمينية تشكل حجر الأساس في اصطناعه ، حيث يمتلك الكولاجين التسلسل (غليسين - برولين - X - هيدروكسي برولين) أو التسلسل (غليسين - غليسين - X - هيدروكسي برولين) ، حيث X يمكن أن تكون أيّاً من الحموض الأمينية الـ ١٧ الأخرى ، و حكماً الغليسين هو الحمض الأميني الثالث .

يتكون الكولاجين من ٣ سلاسل ألفا  $\alpha$  تلتف حول بعضها لتشكل الحلزون ثلاثي الأبعاد ، و على اعتبار أن الغليسين هو أصغر الحموض الأمينية فهو يسمح للسلسلة أن تشكل بنية متينة و قوية يمكنها مقاومة الشد .

إن عملية اصطناع الكولاجين تحدث بشكل رئيسي في الأرومات الليفية ، و التي هي خلايا متخصصة بالاصطناع الحيوي للكولاجين .

و مثلما هو معروف عن أي طريق اصطناع حيوي ، هنالك خطوات متعددة يتم تنفيذها و تنظيمها والسيطرة عليها داخل و خارج الخلايا .

إن كثرة مراحل اصطناع الكولاجين يمكن أن تعرض لحدوث الطفرات الوراثية التي ستؤدي بدورها إلى أخطاء في التجمع و الالتفاف و تعديلات ما بعد الترجمة ، كما أن بعض حالات العوز الغذائي يمكن أن تؤثر على الوظيفة الأنزيمية خلال مراحل الاصطناع المختلفة .

تتضمن بعض الأمثلة التي سنتناولها لاحقاً بشيء من التفصيل :

خلل تنشؤ العظام ؛ و هو اضطراب وراثي في النمط الأول من الكولاجين يمكن أن يتظاهر بمظاهر سريرية تتراوح بين المعتدلة و المميتة .

متلازمة إهلرز دانلوس ؛ هي أيضاً اضطراب وراثي نجد فيه على الأقل ٦ تحت أنماط مختلفة بطفرات متنوعة لأنماط متعددة من الكولاجين .

نقص الفيتامين C ؛ هو عوز غذائي يقود إلى تبدل في وظيفة أنزيم الهيدروكسيلاز الذي يحتاج الفيتامين C كعامل مساعد .

يتم اصطناع الكولاجين على مستويين داخل الخلايا و خارج الخلايا :

**أولاً – المستوى داخل الخلوي Intracellular level :**

يتم نسخ mRNA في النواة ، حيث تنتسخ جينات طليعة السلسلة  $\alpha 1$  و طليعة السلسلة  $\alpha 2$  ، ثم ينتقل بعدها mRNA إلى السيتوبلاسما و يتفاعل مع الريبوزومات لتتم عملية ترجمة البروتين .

تنتج بعد عملية الترجمة سلسلة عديد ببتيد تكون ما يسمى " ما قبل طليعة الكولاجين Pre-Procollagen " تغادر هذه السلسلة إلى الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ER لتخضع لتعديلات ما بعد الترجمة .



حالما تصل سلسلة ما قبل طليعة الكولاجين إلى ER فإنها تخضع لثلاثة تعديلات رئيسية لتتحول إلى طليعة

الكولاجين Procollagen ، هذه التعديلات هي :

١. إزالة ببتييد الإشارة من النهاية N الطرفية .

٢. إضافة مجموعات هيدروكسيل إلى بقايا الليزين و البرولين بواسطة أنزيمات الهيدروكسيلاتز ، التي

تتطلب وجود الفيتامين C كعامل مساعد .

٣. عملية غلكزة لمجموعات الهيدروكسيل على الليزين بواسطة الغالاكتوز و الغلوكوز .

بعد عمليات الهيدروكسلة Hydroxylation و الغلكزة Glycosylation ، تجتمع ٣ من طلائع سلاسل  $\alpha$

وتلتف لتشكّل الحلزون ثلاثي الأبعاد من خلال عملية طي مشابهة لشكل السحاب .

بانتهاؤ هذه المراحل تصبح طليعة الكولاجين جاهزة لمغادرة جهاز غولجي لتخضع بعدها للتعديلات النهائية

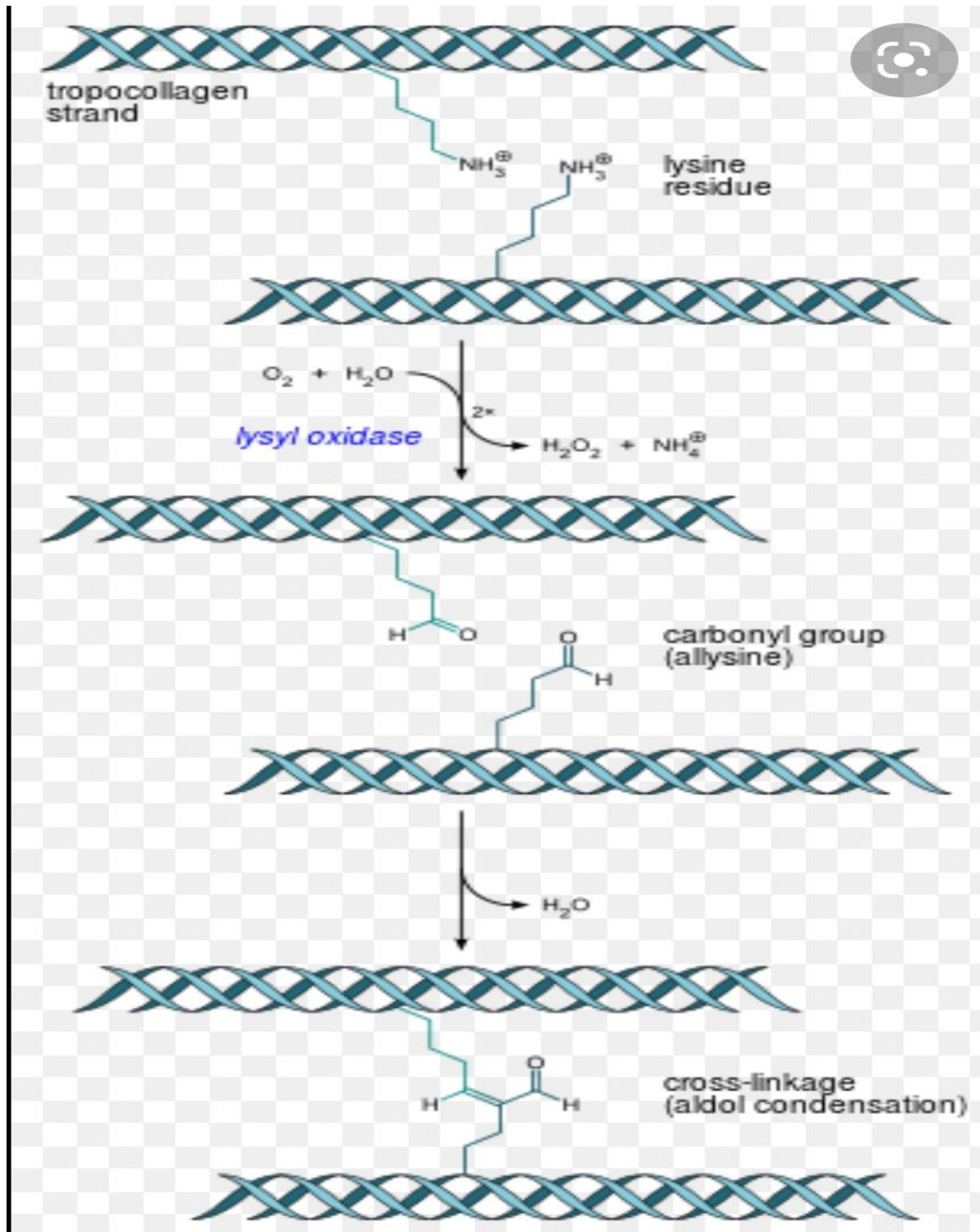
و التجمع في حويصلات إفرازية لتدخل في المطرق خارج الخلوي .

## ثانياً - المستوى خارج الخلوي Extracellular level :

تقوم أنزيمات ببتيدياز الكولاجين بكنس طلائع الببتييد و إزالة نهايات طليعة الكولاجين Procollagen لتتحول

إلى Tropocollagen ، ليقوم بعدها أنزيم ليزيل أوكسيداز المعتمد على النحاس بالاتحاد مع الليزين

وهيدروكسي الليزين ليكون الروابط المشتركة بين جزيئات ال Tropocollagen مشكلاً بذلك ألياف الكولاجين



صورة (٥) : الاصطناع الحيوي للكولاجين

## مصادر الكولاجين : Collagen sources :

### أولاً - المصادر الطبيعية : Natural sources :

يمكن الحصول على الكولاجين من مصادر حيوانية ونباتية .

من المصادر الحيوانية الأكثر شيوعاً : الأبقار - الخنازير - الكولاجين البشري - بالإضافة للكائنات البحرية كحراشف و قشرة الأسماك .

من بين هذه المصادر فإن الكولاجين البقري يستخدم بشكل شائع كغطاء مؤقت للجروح و الحروق على الجسد كما يمتلك تطبيقات واسعة بفضل توافقه الحيوي ، و تأثيره العلاجي المساعد، و تقبله من قبل الجسم. و بشكل معاكس ، فإن الكولاجين من الخنازير يمكن استخدامه في تطعيم النسيج الرخوة ، حيث يمكن اعتباره مادة جراحية بديلة تستخدم في عمليات الزرع و التطعيم الذاتي و التي تتميز بتوافقها الحيوي .

أما المصادر الحيوانية البرية الأخرى فتشمل كل من الدجاج - ذيل الكنغر - أوتار ذيل الجرذ - أقدام البط - أوتار الخيول - جلد التمساح - أرجل الطيور - جلد الخروف - جلد الضفادع .

نحصل على الكولاجين بنمطيه الأول و الثاني من جلد و غضاريف و أوتار الخيل ، أما رقبة الدجاج فيمكن أن نحصل منها على الأنماط الأول و الثاني و الثالث و الخامس .

يمكن إيجاد النمط التاسع من الكولاجين في غضروف عظم القص عند أجنة الدجاج ، بينما يمكن إيجاد النمطين الأول و الثالث في جلد الدجاج ، و النمط الرابع في الأنسجة العضلية .

## ثانياً - المصادر الصناعية Synthetic sources :

يستخدم الكولاجين بشكل واسع للمساعدة في إرقاء و تخثر الدم ، و شفاء و تجدد النسج و إعادة هيكلتها .

يعد الكولاجين المشتق من مصدر حيواني ( طبيعي ) ذو استخدام في العديد من التطبيقات السريرية على الرغم من وجود بعض التحفظات كونه قد يكون مسؤولاً عن حدوث التهاب و بعض التغيرات مع احتمالية وجود أمراض منتقلة .

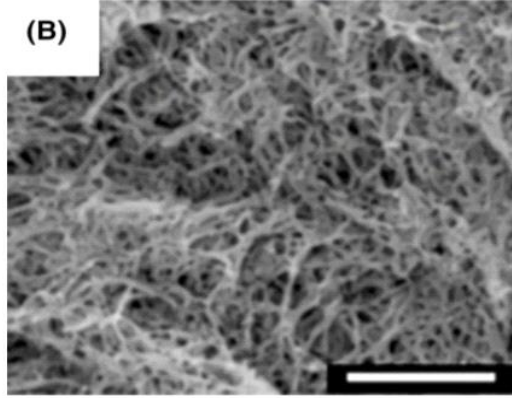
و لذلك ، و لتجنب ردود الفعل المناعية تم إيجاد بعض المصادر الاصطناعية كبديل للكولاجين الطبيعي منها المادة المعروفة تجارياً بـ KOD .

KOD عبارة عن بروتين صناعي يتكون من 36 حمضاً أمينياً و التي تصطف ذاتياً لتشكل ألياف نانوية وهلاميات مائية ذات بنية حلزونية ثلاثية الأبعاد تحاكي الكولاجين الطبيعي والتي تتمثل بالاسفنج التجاري أو العلاجات القائمة على الكولاجين المشتق من مصدر طبيعي .

KOD يمثل اختصاراً لتسلسل الحموض الأمينية في عديد الببتيد :

( P - K - G ) ( P - O - G ) ( D - O - G ) مما يعطيه التسمية KOD

تعد هذه المادة الصناعية النظير الآخر للكولاجين الطبيعي ضمن بنية البروتين ، بالإضافة لدورها كعامل مساعد في تخثر الدم حيث يمكن أن تقوم بتنشيط الصفائح والتصاقها ، مما يمكن من استخدامها كعامل مرقئ أو كعامل تخثر بفضل قدرتها على حبس كريات الدم الحمراء لإيقاف النزيف ، كما أنها تقوم بتنشيط ولصق الصفائح لتشكيل الخثرات مما يسمح بالشفاء و التعافي دون حدوث الالتهاب .



صورة (٦) : بنية ال KOD

من الطرق الأخرى التي تم تطويرها للحصول على مصدر صناعي آخر للكولاجين نذكر تقنية التآشير حيث تم الحصول على كولاجين عالي الجودة ، مشتق من مصدر حيواني ، و خالي من الملوثات .

هذا الكولاجين المؤشب تم إنتاجه في خلايا الثدييات - مزارع خلايا الحشرات - الخميرة - والقسم الأكبر تم إنتاجه في مزارع الخلايا النباتية .

إن إنتاج الكولاجين المؤشب المشتق من مصدر نباتي تم باستخدام نباتات مثل التبغ و الشعير و الذرة المعدلة وراثياً ، و قد حققت هذه المنتجات الصناعية نتائجاً جيدة من حيث القدرة و الفعالية العلاجية على غرار المنتجات الصناعية من مصدر حيواني .

على الرغم من كون هذه الاستراتيجيات و التقنيات تمثل طرقاً واعدة إلا أنها تمتلك بعض المساوئ من بينها التكلفة العالية ، و المردود المنخفض ، بالإضافة إلى نقص العوامل المساعدة و الأنزيمات اللازمة لاصطناع الكولاجين الفعال حيويّاً و وظيفياً .

هذه العيوب جعلت الكولاجين الحيواني المعيار الأساسي و المصدر الأول للاستخدام في كل من المجالات البحثية و السريرية .

## محاسن ومساوئ أنواع البروتينات المختلفة

أنواع مكملات الكولاجين	إيجابيات	سلبيات
الكولاجين البقري 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• متوازن</li> <li>• متوفر على نطاق واسع</li> <li>• آمن وفعال</li> <li>• توفر أنواع ذات جودة عالية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• قد يسبب حساسية عند بعض الناس</li> </ul>
كولاجين الدواجن 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• عادةً ما يحتوي على كافة أنواع الكولاجين</li> <li>• يمكن صنعه يدويًا في المنزل</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• خطر الإصابة بأمراض الدواجن</li> <li>• غير متوفر على نطاق واسع</li> <li>• قلة أنواعه ذات الجودة العالية</li> </ul>
كولاجين الأسماك والأطعمة البحرية 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• عملية صنعه صديقة للبيئة</li> <li>• قدرة عالية على امتصاص البشرة له</li> <li>• تستطيع البشرة امتصاص كولاجين قشور الأسماك</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• غير متوفر على نطاق واسع</li> <li>• قلة أنواعه ذات الجودة العالية</li> </ul>
كولاجين غشاء قشر البيض 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• يحتوي على كبريتات الجلوكوزامين وكبريتات الكوندرويتين</li> <li>• مفيد جدًا لصحة المفاصل</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• غير متوفر على نطاق واسع</li> <li>• قلة أنواعه ذات الجودة العالية</li> </ul>

صورة (٧) : محاسن ومساوئ أنواع مكملات الكولاجين

## الكولاجين في الصحة و المرض Collagen in health and disease :

أولاً - اضطرابات الكولاجين الوراثية Genetic collagen disorders :

١ - متلازمة إهلرز دانلوس (EDS) Ehlers – Danlos syndrome :

هي اضطراب وراثي متغاير اللواقح يصيب النسيج الضام و يتظاهر بفرط حركية المفاصل و فرط مرونة وتمدد الجلد ، و هشاشية و ضعف النسيج و جدران الأوعية ، بالإضافة لأعراض فموية تتمثل ب :

- مقدرة حوالي ٥٠% من المرضى على لمس الأنف بواسطة اللسان ( علامة غورلين Gorlin sign )
- اللثة تكون هشة و نازفة و يصعب ضبط النزف خصوصاً في الاجراءات الجراحية
- فقدان السابق لأوانه لكل من الأسنان الدائمة و اللبنية كما تكون ذات بنية هشة
- كما يشاهد نقص تنسج ميناء الأسنان بكثرة



صورة (٨-١) : متلازمة إهلرز دانلوس



صورة (٨-٢) : متلازمة إهلرز دانلوس - التظاهرات الفموية

## ٢ - خلل تنشؤ العظام Osteogenesis imperfecta :

هو اضطراب وراثي متغاير اللواحق يتظاهر بضعف و خلل في نضج و نمو الكولاجين حيث يسبب إما نقص في اصطناع الكولاجين أو إنتاج كولاجين ذو عيب بنيوي ، و هو يصيب كل النسيج الغنية بالكولاجين من النمط الأول . تتضمن أبرز التظاهرات السريرية :

تشكل شاذ للعظام - نقص النمو - هشاشة العظام - فقدان السمع - رقة الجلد - خلل تنشؤ الأسنان -  
تلين المفاصل وفرط الحركة .

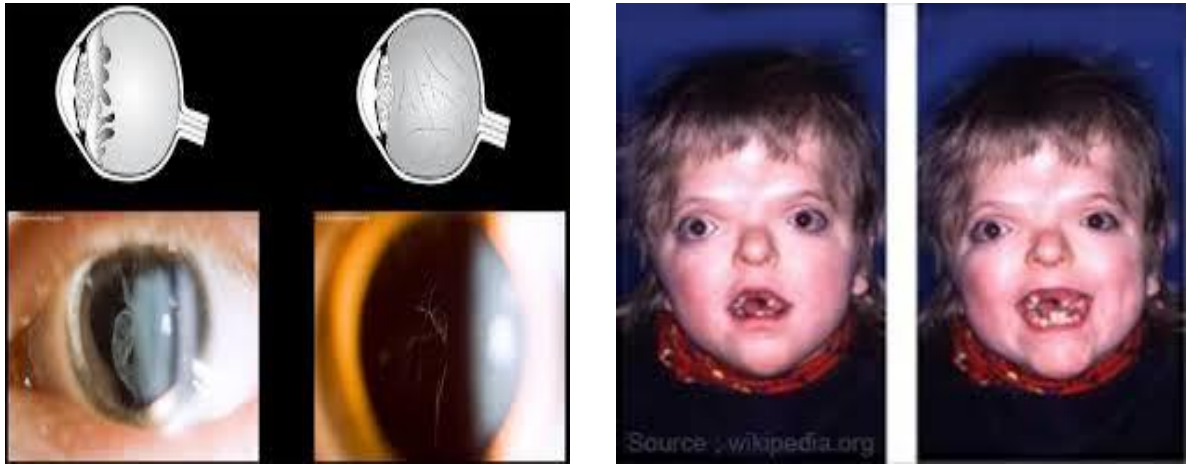




صورة (٩) : خلل تنشؤ العظام

### ٣ - متلازمة ستیکلر Stickler syndrome :

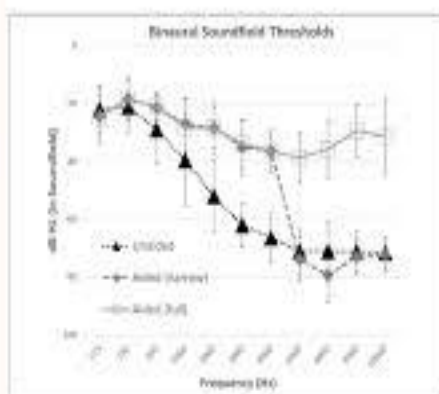
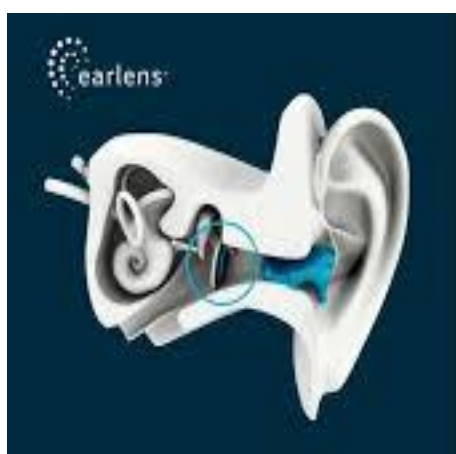
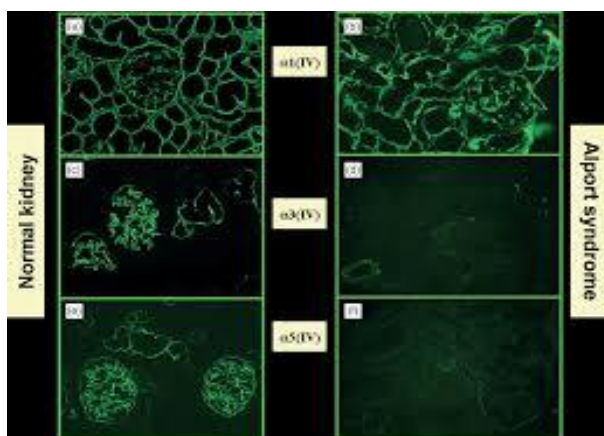
تتظاهر هذه المتلازمة بالتهاب المفاصل السابق لأوانه ، خلل تشکل الشبكية ، فقدان السمع ، و شدوذات و جهية و قلبية .



صورة (١٠) : متلازمة ستیکلر

#### ٤ - متلازمة ألبورت Alport syndrome :

هي اضطراب يصيب الغشاء القاعدي خصوصاً في الكبد الكلوية التي تحوي الكولاجين من النمط الرابع .  
تتظاهر بقصور كلوي - فقدان السمع - شذوذات عدسة العين - ارتفاع الضغط - و بيلة دموية بروتينية .



صورة (١١) : متلازمة ألبورت

## ٥ - متلازمة مارفان Marfan syndrome :

هو أحد اضطرابات النسيج الضام الوراثية الأكثر شيوعاً بمعدل ١ لكل ١٠٠٠٠ فرد و بنسبة متساوية بين الجنسين .

يحدث بسبب طفرة في الجين المشفر للفيبريلين Fibrillin ( FBN1 ) ، و هو عبارة عن غليكوبروتين يشكل جزءاً متمم و هام للنسيج الضام في الأربطة - الأوعية الدموية - عدسة العين .

يتظاهر بطول القامة - توسع جذع الأبهري - تظاهرات جلدية - رئوية - عصبية - عينية - قلبية وعائية وهيكلية .



صورة (١٢) : متلازمة مارفان

ثانياً - اضطرابات الكولاجين المناعية الذاتية Autoimmune collagen disorders :

١ - الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus :

الذئبة الحمامية هي مرض مناعي ذاتي متعدد العوامل يصيب النسيج الضام أو كولاجين الأوعية .

تتضمن المشاهدات السريرية :

إصابة المخاطية الفموية - الحمى - نقصان الوزن - التهاب المفاصل - التعب - طفح بشكل الفراشة -  
التهاب شغاف القلب - تقرحات و تآكلات فموية - الإصابة بالمبيضات البيض - حمى - فرط التقرن .



صورة (١٣) : الذئبة الحمامية الجهازية



## ٢ - التصلب الجهازى Systemic sclerosis :

هو اضطراب فى النسيج الضام يتضمن تليف الجلد و الأوعية الدموية و الأعضاء الحشوية و المخاطيات .

التظاهرات الجلدية تشمل ثخانة الجلد و متلازمة رينو هي عادة العرض الأول .

أما التظاهرات الفموية فتشمل تصلب جلد الوجه و تحدد حركة الفم مع ظهور خطوط طولية نموذجية تمتد

من الفم تعطي مظهر القناع ( mask-like ) .



صورة (١٤) : التصلب الجهازى

### ٣ - تليف تحت المخاطية الفموية Oral submucous fibrosis :

هي حالة مزمنة مؤهبة للخباثة تصيب الطبقة تحت المخاطية الفموية يحدث فيها اضطراب توازن ما بين اصطناع واستقلاب الكولاجين .

تتظاهر بتفاعل بشروي التهابي متبوعاً بتغيرات في الألياف المرنة و ضمور الظهارة البشورية مما يسبب تحدد حركة الفم و بالتالي نقص في استهلاك الطعام و صعوبة في الحفاظ على صحة الفم بالإضافة لضعف و خلل القدرة على الكلام .



صورة (١٥) : تليف تحت المخاطية الفموية

### ثالثاً - اضطرابات أخرى Miscellaneous :

#### الأسقربوط Scurvy :

ينجم عن نقص الفيتامين C الذي يلعب دوراً أساسياً في اصطناع ألياف الكولاجين من البرولين عبر الهيدروكسي برولين ، كما يلعب دوراً في تفاعلات استقلابية أخرى مثل هدركللة الليزين إلى هيدروكسي ليزين في الكولاجين .

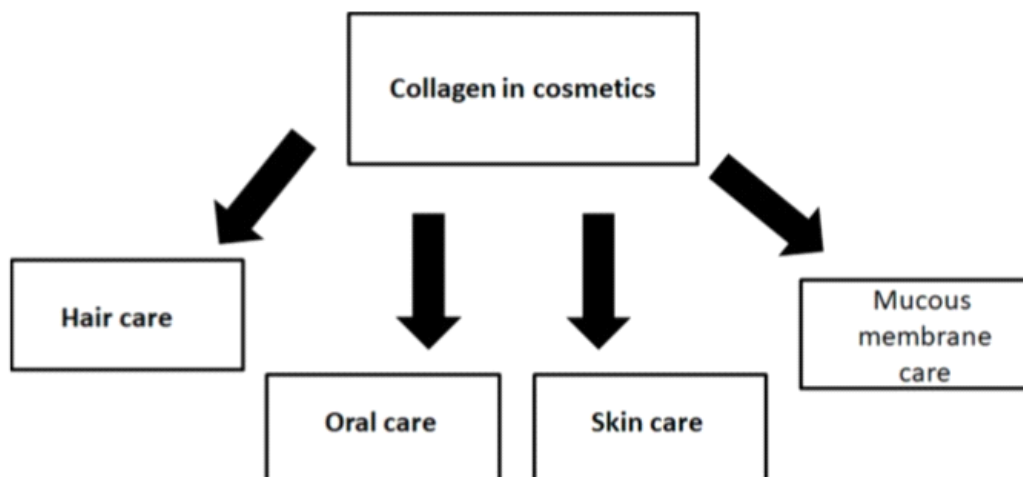
نقص الفيتامين C سيؤثر أولاً على النسيج الضامة و يسبب تساقط الأسنان و تورم و نزف اللثة و رائحة الفم الكريهة و فشل التئام الجروح و هشاشة الأوعية الشعرية نتيجة نقص النسيج الضام الداعم لجدر الأوعية الشعرية بالإضافة للعلامات العينية .



صورة (١٦) : الأسقربوط



## استخدام الكولاجين في مستحضرات التجميل : Collagen in cosmetics



صورة(١٧) : مجالات استخدام الكولاجين في التجميل

كما ذكرنا سابقاً ، فقد تم تمييز الكولاجين نظراً لتأثيراته البيولوجية بالإضافة إلى استخداماته في المجالات الصيدلانية التجميلية .

أكثر أنماط الكولاجين وفرة و شيوعاً هي الأول و الثاني و الثالث و التي تشكل الألياف البنيوية الهيكلية للأنسجة ، بينما يقتصر دور الأنماط الأخرى على المشاركة في الربط بين هذه الألياف ، و لهذا السبب لم يتم استخدام هذه الأخيرة في وضع مستحضرات التجميل و إنما استخدمت الأنماط الثلاثة الأولى .

يعد الكولاجين المكون لليف ( النمط الأول ) ؛ الكولاجين الأكثر استخداماً في صناعة المنتجات في العديد من التطبيقات التجميلية باعتباره المعيار الذهبي بفضل توافقه الحيوي العالي مع جسم الإنسان .

و لقد تم استخدامه كمكون في مستحضرات التجميل ، و قوالب إعادة تجديد البشرة و الأنسجة ، و مركبات الأسنان ، و القوالب القابلة للتحلل الحيوي ، بالإضافة إلى واقيات الكولاجين في مجال طب العيون .

أما تطبيقاته الأخرى غير التجميلية فتشمل استخدامه كحوامل ميكروية داعمة صلبة في إنتاج الأنزيمات .

أما الأنماط الأخرى المكونة لليف خصوصاً ( الأول و الثاني و الثالث و الخامس و الحادي عشر ) فذكر أنها المواد الحيوية الأساس في إعادة هيكلة و هندسة الأنسجة .

بالنسبة لمصادر الكولاجين ، يركز الباحثون و المطورون على إيجاد مصادر بديلة للكولاجين البقري بسبب ردود الفعل التحسسية و اعتلال الدماغ الاسفنجي ( BSE ) Bovine Spongiform Encephalopathy الناجمين عن استخدامه .

على سبيل المثال ، فإن الكولاجين البحري أثبت كفاءته من الناحية الوظيفية بالإضافة إلى رخص ثمنه وكونه لا يحدث اعتلال الدماغ الاسفنجي مما جعله محط أنظار الباحثين و المطورين للمنتجات التجميلية .

و بناءً على هذا فقد بدأ استخدامه في المجالات التي تتطلب الكفاءة و الفعالية العالية و التوافق الحيوي كما في المجال الطبي ، حيث استخدم كطعوم ( غرسات ) في عمليات تطعيم الجلد الصناعي و ضمادات الجروح و القنوات العصبية نظراً لردود الفعل القليلة و الاستجابة المناعية المنخفضة تجاهه .

كما تم استغلال ميزاته في عالم مستحضرات التجميل لصياغة الكريمات و الهلاميات ذات الترطيب العالي.

بالإضافة لتأثيراته الأخرى في محاربة علامات الشيخوخة و التقدم بالعمر ، و تأثيراته المضادة للتجاعيد والوقاية من الأشعة فوق البنفسجية ، و دوره في التئام الجروح .

هذا و قد تم استخدامه في الصيغ التجميلية نظراً لخصائصه المكونة للفلم الذي يغطي الجلد عند التطبيق فيقلل من فقدان الماء ( زيادة الإماهة ) مما يؤمن حماية الجلد من العناصر الأكالة .

على الرغم من خطورة الاعتلال الدماغي الاسفنجي ، فإن الكولاجين البقري لا يزال مصدراً شائع الاستخدام لاستخلاص و اصطناع المنتجات المعتمدة على الكولاجين ، في حين أن الكولاجين من مصدر الخنازير فهو المصدر الثاني الأكثر شيوعاً لاستخلاص الكولاجين والمنتجات ذات الصلة به ، و يتوقع في السنوات القادمة أن يحتل المصدر البحري الصدارة .

هذا و يمكن الوقاية من خسارة الكولاجين من خلال بعض الحميات الغنية بمغذيات تساعد على تشكل الكولاجين مثل :

**البرولين** : الموجود في بياض البيض ، اللحوم ، الجبنة ، و الصويا .

**فيتامين C** : موجود في البرتقال ، الفريز ، الفليفلة ، و البروكلي .

**النحاس** : موجود في المكسرات ، اللحوم الحمراء ، الأسماك .

**فيتامين A** : موجود في الأغذية الحيوانية و النباتية بشكل بيتا كاروتين .

## الكولاجين المحلمه ( المائي ) Hydrolysed collagen :

يتكون هذا الكولاجين من ببتيدات صغيرة ذات وزن جزيئي منخفض (0.3 - 8 ) كيلو دالتون ، تنتج من الكولاجين الأصلي المتواجد في العظام و الجلد و النسيج الضام للحيوانات كالخنازير و الأسماك و الماشية . و نظراً لوزنه الجزيئي المنخفض ، فإنه سهل الهضم و الامتصاص و التوزع في جسم الإنسان . تعتمد جودة الكولاجين المحلمه النهائي على متوسط حجمه الجزيئي ، والذي يمكن أن يختلف بناءً على الطريقة المتبعة في استخلاصه .

هناك العديد من المزايا لاستخدام الكولاجين المحلمه بخصوص الكولاجين الأصلي منها :

١ - الكولاجين المحلمه قابل للهضم بشكل مرتفع

٢ - الكولاجين المحلمه يمتص و يتوزع بسهولة في جسم الإنسان

عند تناوله عن طريق الفم ، يصل الكولاجين المحلمه إلى الأمعاء الدقيقة ، حيث يتم امتصاصه إلى الدوران الدموي بكلا شكليه سواء بببتيدات الكولاجين الصغيرة أو الأحماض الأمينية الحرة ، و التي تتوزع في جسم الإنسان ( و خاصة في الأدمة ) من خلال شبكة من الأوعية الدموية ، حيث ثبت أنها يمكن أن تبقى حتى 14 يوماً .

في الأدمة يعمل الكولاجين المحلّمه بآليتين مزدوجتين :

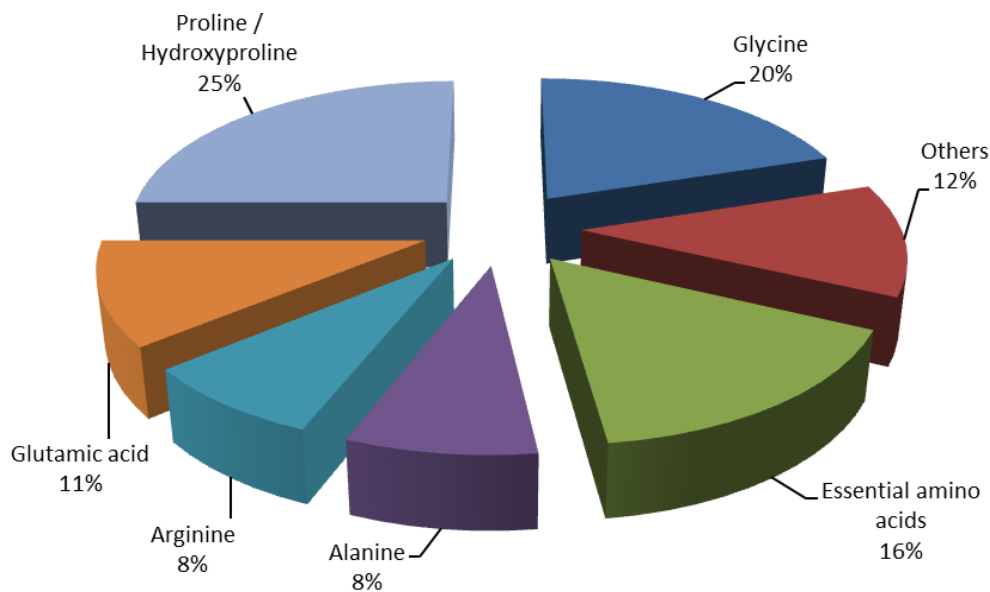
١. توفر الحموض الأمينية الحرة اللبنة الأساسية لتكوين ألياف الكولاجين و الإيلاستين

٢. يعمل الكولاجين قليل الببتيدات ( Oligo ) كربيطة ترتبط بالمستقبلات الموجودة على غشاء

الأرومات الليفية فتحفز إنتاج كولاجين جديد بالإضافة للإيلاستين و حمض الهيالورونيك .

الكولاجين المحلّمه غني بأنواع محددة من الحموض الأمينية مثل ( غليسين - برولين - هيدروكسي برولين )

و لكل منها وظيفة معينة .



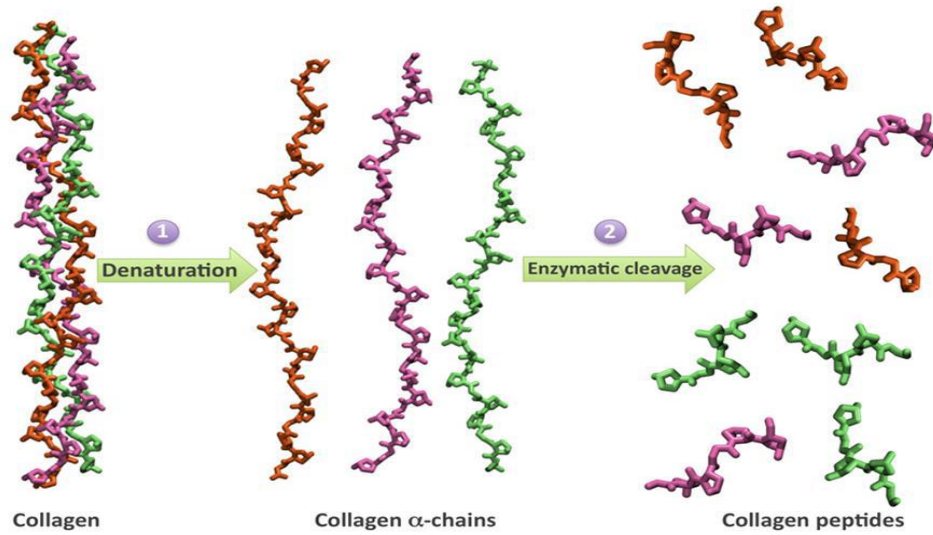
صورة (١٨) : الحموض الأمينية في الكولاجين المحلّمه

## ببتيدات الكولاجين Collagen peptides :

هي مكونات طبيعية فعالة حيويًا تستخدم في العديد من منتجات التجميل الطبيعية تؤخذ بشكل مكملات فموية غذائية و تؤمن صحة الجلد و منافع جمالية .

تتواجد بشكل مزيج من ببتيادات محددة مختلفة الطول غزيرة المحتوى بالحموض الأمينية ( برولين - غليسين - هيدروكسي برولين ) و التي يتم إنتاجها بالتمسخ الحراري و الحلمة للكولاجين الأصلي المستخلص من النسيج الضامة الحيوانية .

هيدروكسي برولين حمض أميني نوعي للكولاجين و يستخدم تحليليا لتمييز الكولاجين عن البروتينات الأخرى.



صورة (١٩) : الإنتاج الصناعي لببتيدات الكولاجين

يتم هضم ببتيدات الكولاجين بشكل فعال الى ثنائيات و ثلاثيات الببتيد التي تكون مقاومة لعمليات الحلمهة داخل الخلية اللاحقة ، بعدها يتم نقل الببتيدات عبر المخاطية المعوية عبر الناقل ( PEPT-1 ) .

عند الإنسان ، ظهر الهيدروكسي برولين الحاوي على ثنائيات وثلاثيات الببتيد بتركيز نانومولارية في الدم بعد ساعة فقط من هضم ببتيدات الكولاجين .

هذا و قد بينت الدراسات التي استخدمت ببتيدات الكولاجين الموسومة شعاعيا أن الببتيدات الممتصة وصلت للجلد و بقيت في النسيج لما يزيد عن أسبوعين .

### **بعض الدراسات عن تطبيقات ببتيدات الكولاجين :**

سنستعرض فيما يلي أبرز الدراسات التي تناولت دور الكولاجين في كل من :

١. محاربة الشيخوخة و التجاعيد Anti aging and wrinkles
٢. ترطيب البشرة و تشكيل شبكة الكولاجين Skin moisture and dermal collagen network
٣. خفض السيلوليت Reducing cellulite
٤. ربطه مع الأجسام المضادة لاستهداف الالتهاب Targeting inflammation
٥. علاج التهاب المفاصل و تخلخل العظام osteoarthritis and osteoporosis

## (١) - دراسة دور الكولاجين والكولاجين المحلّمة في محاربة الشيخوخة و التجاعيد :

كما نعلم ، فإن الجلد باعتباره الحاجز الدفاعي الأول فهو أكثر عرضة للتدهور والتلف بفعل الاضطرابات الجلدية و العوامل البيئية بالإضافة إلى عملية الشيخوخة الذاتية ( التقدم الطبيعي بالعمر ) التي يمكن أن تعزى للتعرض لأشعة الشمس والأشعة فوق البنفسجية ( الشيخوخة الضوئية ) .

أما ( الشيخوخة الخارجية ) ، فتتجم عن عوامل أخرى لها علاقة بنمط الحياة كالتدخين و الكحول و الإجهاد المستمر و التوتر و قلة النوم و التعرض المزمّن للشمس أيضاً .

كل هذه العوامل قد تسبب تكون التجاعيد و ظهور البقع البنية ( التصبغات ) و كذلك زيادة سماكة الجلد كما أن أي تغيير في الوارد الغذائي يؤثر على هيئة و صحة و وظائف الجلد .

على سبيل المثال ، إن نقص الحموض الدسمة الأساسية أو تراكم الحموض الدسمة الشاذة غير الطبيعية تقود إلى ما يسمى تقشر الجلد و ضعف وظيفة الحاجز الواقى .

علاوةً على ذلك ، إن إضافة زيوت ( أوميغا ٣ ) المستخلصة من بذور الكتان و زيوت ( أوميغا ٦ ) المستخلصة من نبات لسان الثور إلى النظام الغذائي أدت إلى تناقص خشونة الجلد والتقشرات .

تؤثر كل من أمراض المناعة الذاتية و الشيخوخة و الإجهاد على كمية و جودة الكولاجين في الجلد وبالنتيجة فإنها تؤثر على وظيفة الجلد بشكل عام .

من جهة أخرى ، أظهرت الدراسات أن اصطناع الكولاجين يختلف باختلاف مراحل الحياة العمرية ، كما أن نسبة أنماط الكولاجين تتغير في الجلد مع التقدم بالعمر .



يتكون الجلد الفتى بنسبة 80% من النمط الأول من الكولاجين و حوالي 15% من الكولاجين من النمط الثاني لكن مع التقدم بالعمر، تقل القدرة على تجديد الكولاجين بشكل طبيعي بنحو 1.5% سنوياً .

تصبح ألياف الكولاجين ، في الجلد المسن ، أكثر سماكةً و أقصر بكثير ، مما يؤدي إلى فقدان النمط الأول من الكولاجين و بالتالي تغير في نسبة أنماط الكولاجين . كما تنخفض كثافة الكولاجين و الإيلاستين في الأدمة ، و بالتالي تتدهور بنية الجلد و مرونته ، مما يجعله أكثر صلابة و قساوة كما تقل ثخانتته .

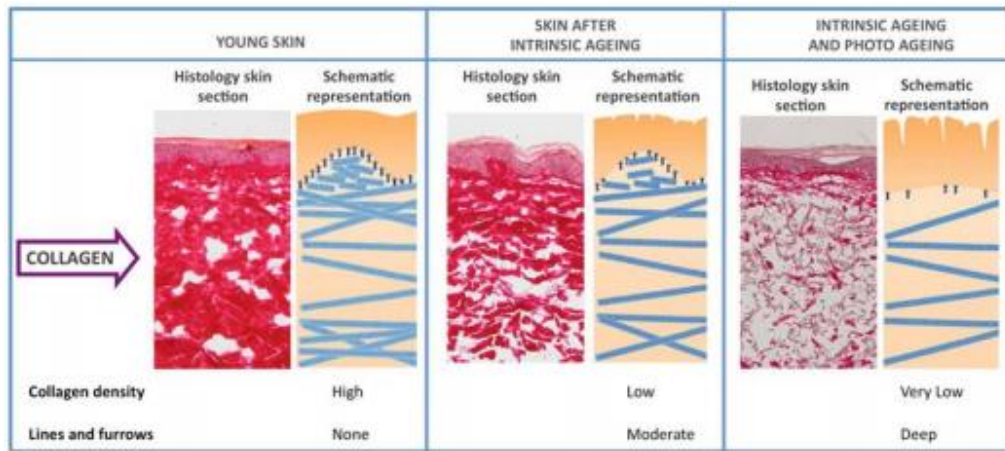
تؤدي عملية الشيخوخة أيضاً إلى فقدان حمض الهيالورونيك ، مما يقلل من رطوبة الجلد و ليونته و مرونته الأمر الذي يقود بدوره إلى الحد من قدرة الجلد على الاحتفاظ بشكله أو الحفاظ على ملامح الوجه ذاتها حيث يبدو الجلد أكثر رخاوة و ترهل و تظهر الخطوط و التجاعيد لتسمح بالحركة ثم تقوم الجاذبية بالشد ليؤدي كل ذلك في النهاية إلى ترهل الجفون و ظهور الانتفاخات تحت العينين و الفكين .



صورة (٢٠) : مقارنة بين البشرة الفتية و البشرة الهرمة

إن شيخوخة الجلد هي عملية بيولوجية معقدة تؤثر على العديد من مكونات الجلد و بالتالي على مظهره .

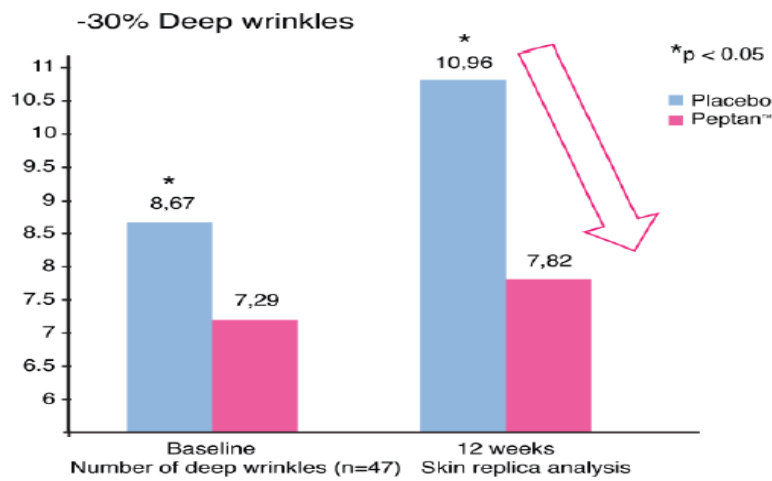
يتم التحكم في العمليتين الأساسيتين لشيخوخة الجلد ، الداخلية و الخارجية ، على التوالي ، من خلال الاختلافات الجينية و المكونات و العوامل الخارجية .



صورة (٢١) : تناقص مستويات الكولاجين في الشيخوخة الداخلية و الخارجية بالمقارنة مع الجلد الفتى

دراسة (١-١) :

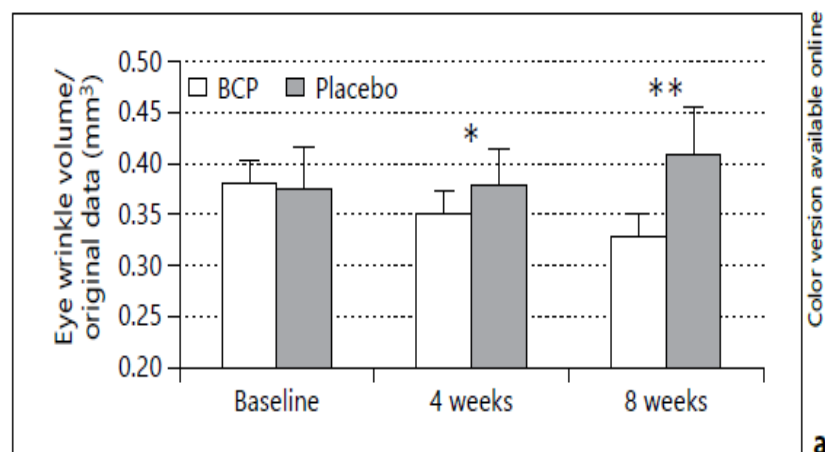
بينت دراسة سريرية أجريت في فرنسا على ٤٧ امرأة تتراوح أعمارهن بين ٣٥ - ٥٥ سنة ، و لديهن بشرة تتراوح بين الطبيعية و الجافة ، أن إعطاء ١٠ غ من الكولاجين المحلّله لمدة ثلاثة أشهر سبب تناقصاً ملحوظاً في تشكل التجاعيد العميقة بنسبة ٣٠% بالمقارنة مع البلاسيبو، كما يوضح المخطط التالي



صورة (٢٢) : تأثير الكولاجين على التجاعيد العميقة بالمقارنة مع البلاسيبو

دراسة (١-٢) :

أظهرت دراسة أخرى أجريت على ١١٤ امرأة ، تناقصاً في حجم التجاعيد العينية بنسبة تتجاوز ٧,٢% بالمقارنة مع البلاسيبو بعد إعطاء مكملات الكولاجين لمدة ٤ أسابيع ، و نسبة تتجاوز ٢١,١% بعد إعطاء هذه المكملات لمدة ٨ أسابيع بالمقارنة مع البلاسيبو ، كما يوضح المخطط التالي :



صورة (٢٣) : تأثير الكولاجين على التجاعيد العينية بالمقارنة مع البلاسيبو

### دراسة (٣-١) :

أجريت دراسة على عينة من ٧٢ امرأة بعمر ٣٥ و ما فوق ( تم التأكد من غياب الأمراض المزمنة والحادة ، الحساسية ، استهلاك الأدوية التي قد تسبب تداخلات ، الحمل ، و غيرها من المعطيات التي قد تغير من مسار التجربة ) .

تم تمييز مجموعتين في العينة ( تتكون كل منهما من ٣٦ امرأة ) ، أعطى الباحثون إحدى المجموعتين أدوية متممات من ببتيدات الكولاجين المأخوذة من الكولاجين الداخلي للجلد البقري ( وخضعت بالطبع لعمليات الحلمة الانزيمية والتعقيم ) ، بينما أخذت المجموعة الأخرى دواءً وهمياً Placebo .

استمرت التجربة اثني عشر أسبوعاً تمت من خلالها دراسات تقييمية للتحمل ، الأمان ، رطوبة الجلد ، مرونة الجلد ، صلابة الجلد ، و كثافة الجلد . بالإضافة لأربعة أسابيع متابعة للمجموعة التي أخذت الدواء الفعلي لتقييم مدى استمرارية التأثيرات الدوائية .

أشارت نتائج هذا الاختبار لارتفاع ملحوظ في خصائص الجلد لدى المجموعة المعطاة الدواء الفعلي ما بين الأسبوع الأول و الأخير، و أيضاً بالمقارنة مع المجموعة المعطاة الدواء الوهمي ، و أيضاً لوحظ غياب التأثيرات الجانبية و الحساسيات خلال فترة إيتاء الدواء و الأسابيع الأربعة بعدها.

أما بالنسبة لاستمرارية التأثير الايجابي خلال فترة المراقبة ، فعلى الرغم من تراجع هذه الخصائص إلا أنها بقيت أعلى من نسبها الأصلية عند نقطة بداية التجربة .

## (٢) - دور مكملات ببتيدات الكولاجين الفموية ( Peptan® ) في ترطيب و إمالة البشرة :

كما نعلم ، فالتغذية لها تأثير أساسي على فيزيولوجية الجلد لذلك فإن حالة تغذية جيدة تنعكس على صحة الجلد وبالنتيجة على مظهره .

إن جفاف الجلد و نقصان المحتوى المائي و التقطيع المتسارع لشبكة الكولاجين في البشرة هي علامات مؤكدة لشيخوخة الجلد ، فبينما تتمتع البشرة الفتية بالنعومة و المظهر المثالي و الصلابة ، فإن تغيرات عميقة تحدث في بنية البشرة بمرور الوقت خلال العمليات الداخلية و الظاهرية المرافقة للتقدم بالعمر ، ومن أهم هذه التغيرات نذكر :

١. تناقص كثافة الكولاجين في الأدمة و التي ترتبط بنقص نخانة الجلد .
٢. تزايد تجزؤ شبكة الكولاجين حيث تظهر بشكل ألياف قصيرة و أقل تنظيم .
٣. تباطؤ اصطناع مكونات المطرق خارج الخلوي فتفشل في تعويض المطرق المتهدم .
٤. تفقد ألياف الإيلاستين في الأدمة الحليمية استقامتها خلال التقدم بالعمر .
٥. فقدان المرونة و القوة و نقص المحتوى المائي في البشرة مما يقود إلى التجاعيد وجفاف الجلد .
٦. كذلك فإن حمض الهيالورنيك المتوافر بغزارة في البشرة و الأدمة يتناقص مع العمر الأمر الذي ينعكس بنقصان المقدرة على الاحتفاظ بالرطوبة مما يسبب جفاف الجلد النموذجي عند المتقدمين بالسن و ضعف هام في وظيفة الحاجز البشري .

بناءً على ما سبق ، فقد تم تقديم العديد من المكملات الغذائية التي تقدم فوائداً لصحة الجلد و منها ببتيديات الكولاجين .

#### دراسة ( ١-٢ ) :

بينت دراسة سريرية أجريت في اليابان على ٦٠ امرأة تتراوح أعمارهن بين ٤٠ - ٥٩ سنة ، و لديهن بشرة ذات محتوى مائي منخفض ، بعد أن تم التأكد من خلوهن من الأمراض الجهازية ، الحمل ، الحساسية للغلوتين أو السمك ، استهلاك الأدوية ، المكملات الغذائية .

تم اختيار ٣٣ امرأة بشكل عشوائي و تقسيمهن إلى ٣ مجموعات ( تتكون كل منها من ١١ امرأة ) .

أعطى الباحثون المجموعة الأولى دواءً وهمياً Placebo ، و الثانية ببتيديات الكولاجين من مصدر الأسماك ( Peptan® F [fish] ) ، والثالثة ببتيديات الكولاجين من مصدر الخنازير ( Peptan® P [porcine] ) بمقدار ١٠ غرام لكل امرأة بشكل يومي .

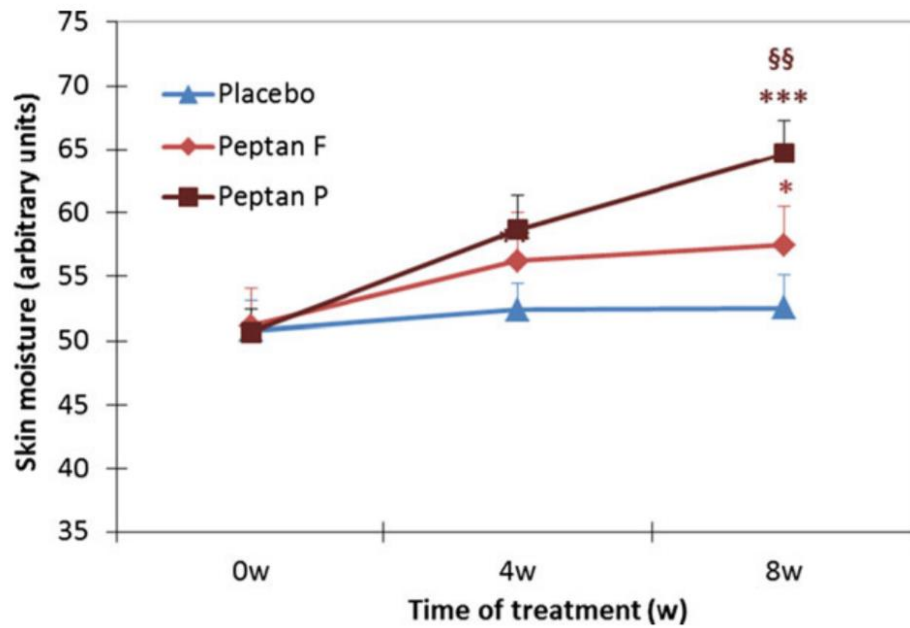
استمرت التجربة ثمانية أسابيع ، تم خلالها قياس مستوى رطوبة و إمالة الجلد عند بداية الإعطاء ، و في الأسبوعين الرابع و الثامن ، فكانت النتائج كما يلي :

١ . سببت مكملات ببتيديات الكولاجين زيادة ملحوظة في إمالة الجلد و رطوبته بعد ٨ أسابيع من تناول

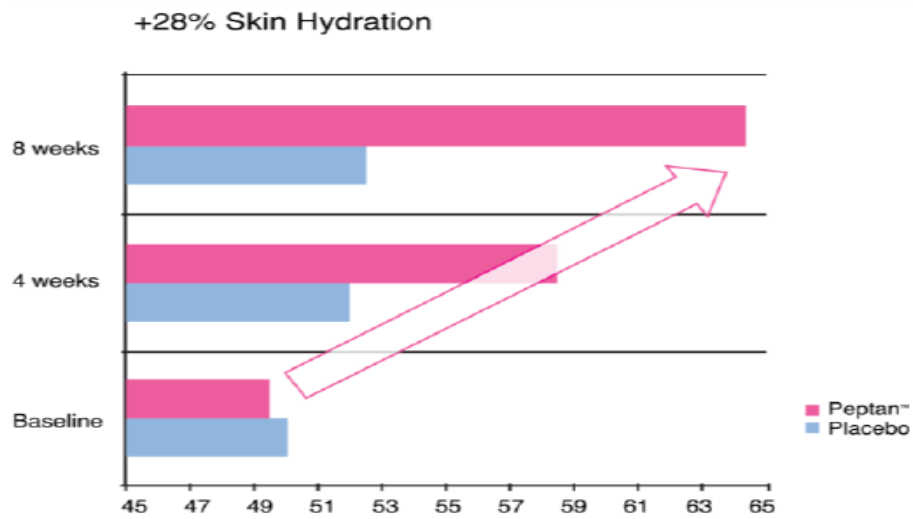
بنسبة ١٢% في حالة إعطاء ( Peptan® F ) و نسبة ٢٨% في حالة تناول ( Peptan® P )

٢ . تجارب ال ( EX-VIVO ) بينت أن ببتيديات الكولاجين تحفز اصطناع الكولاجين على mRNA

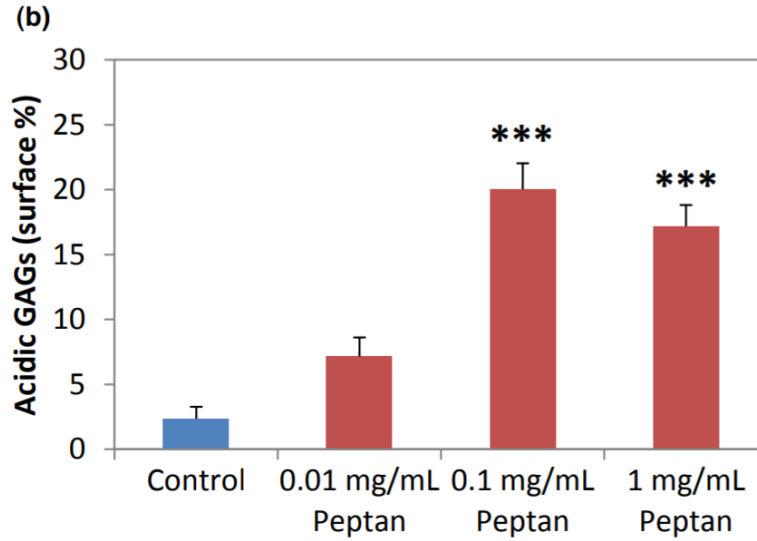
ومستويات البروتين كما تحفز إنتاج الغلوكوزامينوغليكان بشكل يتناسب مع جرعة الكولاجين المعطاة



صورة (٢٤) : تأثير ببتيديات الكولاجين F و P على إمالة الجلد بالمقارنة مع البلاسيبو



صورة (٢٥) : تأثير الكولاجين على إمالة الجلد بالمقارنة مع البلاسيبو



صورة (٢٦) : تأثير ببتيديات الكولاجين على الغليكوز أمينوغليكسان

#### دراسة (٢-٢) :

في دراسة سريرية أجريت في فرنسا على ١٠٦ نساء تتراوح أعمارهن بين ٤٠ - ٦٥ سنة ، بعد التأكد من عدم وجود ( الأمراض الجهازية ، الحمل ، الحساسية للغلوتين أو السمك ، استهلاك الأدوية ، المكملات الغذائية ، المعالجة الهرمونية أو تغيير في العادات الغذائية ، التعرض الزائد لأشعة الشمس ) .

تم تقسيم العينة إلى مجموعتين ، حيث أعطى الباحثون المجموعة الأولى ( ٥٢ امرأة ) دواءً وهمياً Placebo ، و المجموعة الثانية ( ٥٤ امرأة ) ببتيديات الكولاجين ( **Peptan®** ) بمقدار ١٠ غرام لكل امرأة بشكل يومي .



استمرت التجربة ١٢ أسبوعاً ، تم خلالها قياس كثافة الكولاجين عند بداية الإِطاء ، و في الأسبوعين الرابع

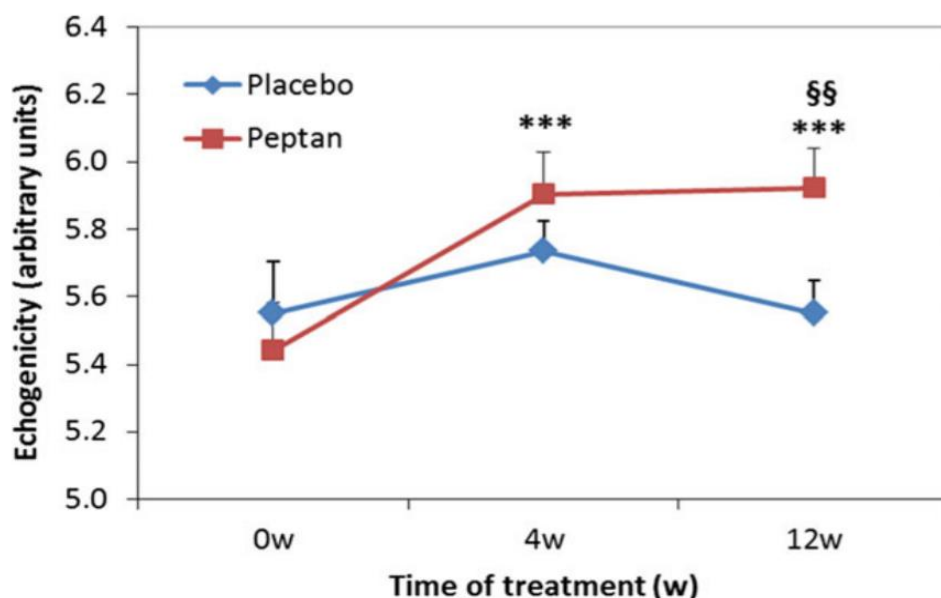
و الثاني عشر باستخدام الأمواج فوق الصوتية عالية التردد ، فأظهرت النتائج ما يلي :

١. تزايد كثافة الكولاجين في الأدمة لتبلغ أعلى مستوى لها في الأسبوع الرابع من العلاج ، و من ثم تم

الحفاظ على هذا المستوى حتى نهاية التجربة في الأسبوع الثاني عشر.

٢. تناقص عمليات التجزئة و النقطيع في شبكة الكولاجين الجلدية بشكل ملحوظ بعد ٤ أسابيع من

تناول ببتيدات الكولاجين .



صورة (٢٧) : تأثير ببتيدات الكولاجين على كثافة الكولاجين في الأدمة بالمقارنة مع البلاسيبو

### (٣) - دور الكولاجين في خفض السيلوليت :

السيلوليت مشكلة معقدة تصيب ما يقارب ٨٥% من النساء فوق سن ال ٢٠ و يتوضع بشكل أساسي في (الفخذين- الورك- و البطن) ، و يتظاهر بمظهر قشر البرتقال أو المظهر الجبني .

تشارك إمراضيات متعددة العوامل في حدوث السيلوليت منها : الاستعداد الوراثي - الجنس - العمر - الحمية الغذائية - نمط الحياة - العرق و الحمل .

يتظاهر السيلوليت بوجود دهون زائدة في طبقة ما تحت الجلد و التي ترتبط باضطرابات البشرة و الدم والاضطرابات اللمفاوية كما تبدل من المطرق خارج الخلوي الجلدي .

على الرغم من أن السيلوليت يوجد في المرضى السليمين غير البدينين لكن تم ربطه بزيادة الوزن .

الدرجات السريرية للسيلوليت ترتبط بمشعر كتلة الجسم BMI طردياً ، حيث أن الأفراد ذوي معدلات BMIs أعلى تكون لديهم بنية النسيج الضام أضعف و أقل كثافة مما يسبب انبثاق حويصلات النسيج الشحمي إلى الجلد و ظهور السيلوليت .

تم اقتراح علاجات متنوعة للسيلوليت منها : فقدان الوزن- الرياضة - التدليك - عوامل متنوعة موضعية التطبيق و مكملات غذائية .

العلاج الناجح للسيلوليت سيعتمد بالنهاية على التقدم في فهم الفيزيولوجية الإمراضية للنسيج الشحمي السيلوليتي ، و بالنتيجة فإن العلاجات التي تهدف الى استعادة البنية الطبيعية للبشرة و النسيج تحت الجلد تبدو مقاربة ذات معنى لتحسين حالة السيلوليت .

أظهرت المكملات الغذائية الحاوية على ببتيدات الكولاجين تأثيرات ملحوظة محفزة للاستقلاب الخلوي الجلدي كما زادت من اصطناع بروتينات المطرق خارج الخلوي ، و بالمحصلة تمت استعادة بنية الجلد .

من المتفق عليه أن التأثيرات البيولوجية المحفزة بببتيدات الكولاجين المشتقة غذائياً ترتبط بتقديم الكولاجين بشكله المحلّمه ( المائي Hydrolysed ) ، كما أظهرت العديد من دراسات التوافر الحيوي عند الإنسان والحيوان عند الإغطاء الفموي لببتيدات الكولاجين أن معظم هذه الببتيدات يتم امتصاصها كحموض أمينية حرة بشكل مشابه للمصادر البروتينية الأخرى كما تمتص بشكلها الببتيدي المشتق من الكولاجين .

ولذلك فإن ببتيدات الكولاجين المعطاة فمويًا قادرة على عبور الحاجز المعوي و الدخول إلى الدوران الدموي الجهازى و منه تنقل إلى الجلد و النسيج الضام الهدف فتؤثر على عمليات الاستقلاب الخلوي الجلدي .

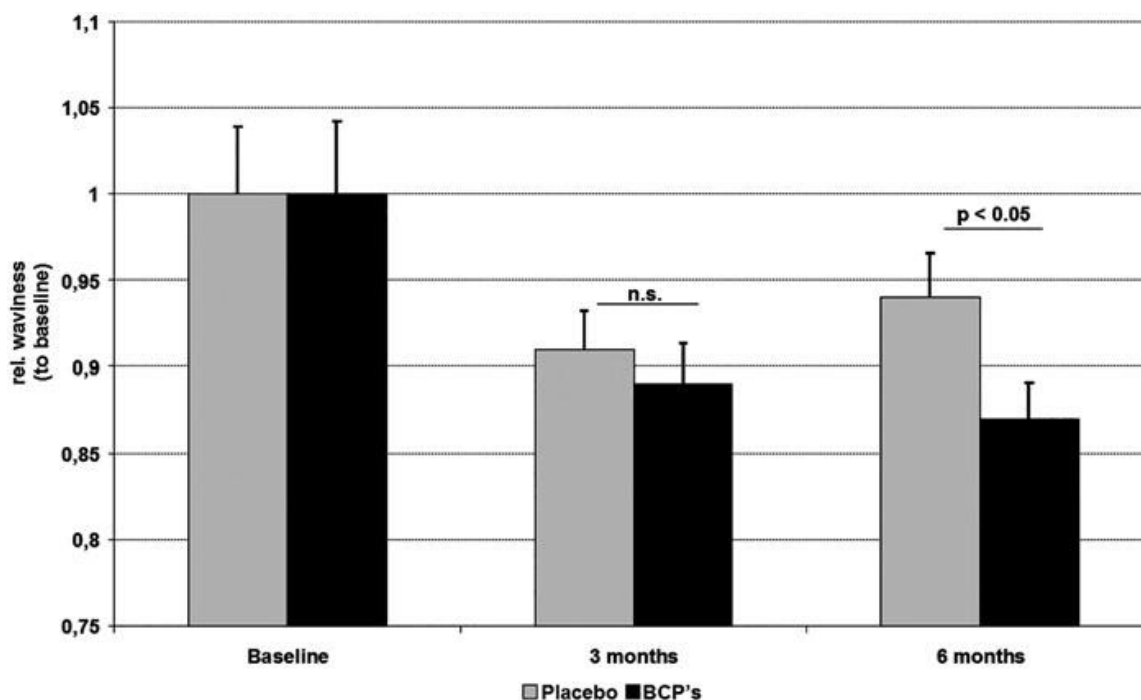
#### دراسة (١-٣) :

إحدى الدراسات السريرية التي تناولت دور ببتيدات كولاجين فعالة حيويًا Bioactive collagen peptide (BCP) في علاج السيلوليت عند نساء ذوات وزن طبيعي و نساء بدينات ، عند إعطاء جرعة فموية يوميًا مقدارها ٢,٥ غ من ال BCP أو ال placebo لمدة ٦ أشهر ، عند ما مجموعه ١٠٥ نساء ، تتراوح أعمارهن بين (٢٤-٥٠) سنة ، و لديهن درجات سيلوليت معتدلة تم تقييمها قبل بدء المعالجة وبعدها بثلاثة أشهر و من ثم ستة أشهر ، أظهرت تحسناً ملحوظاً في مظهر و مرونة الجلد و انخفاضاً واضحاً في درجة السيلوليت و نقصاً في تموجات جلد الفخذين عند تناول المنتظم لل BCP لمدة ٨ أسابيع بالمقارنة مع البلاسيبو .

كما أظهرت تزايداً ملحوظاً بمستويات الكولاجين من النمط الأول و الإيلاستين في جلد النساء اللواتي تناولن نفس ببتيديات الكولاجين لمدة ٨ أسابيع .

إن فعالية العلاج ب BCP تم تأكيدها أيضاً في النساء زائدات الوزن على الرغم من أن التأثير كان أقل وضوحاً بالمقارنة مع النساء ذوات الوزن الطبيعي .

بناءً على المشاهدات السابقة ، التي أوضحت تأثير ببتيديات الكولاجين في تحسين قوة و مرونة الجلد فإنه يمكن القول أن المكملات الفموية لمثل هذه الببتيديات قد يكون لها تأثير إيجابي على الجلد المصاب بالسيلوليت باعتبار أن تحسين قوة و مرونة الجلد هما هدفان رئيسيان في علاج السيلوليت .



صورة (٢٨) : تأثير استخدام ببتيديات الكولاجين على السيلوليت بالمقارنة مع البلاسيبو

#### (٤) - استهداف الالتهاب باستخدام الأجسام المضادة المرتبطة بالكولاجين :

أظهرت نتائج دراسة حديثة أن اقتران (اتحاد) ببتيد رابط للكولاجين ( CBP ) مع الأضداد المضادة للعامل المنخر للورم ( TNF ) ، و الأضداد المضادة لعامل النمو (  $TGF\beta$  ) ، يحسن بشكل ملحوظ من فعالية التأثيرات المضادة للالتهاب في حالات التهاب المفاصل والتليف الرئوي .

إن توجيه الأدوية الهدافية نحو مواقع الالتهاب هو بمثابة تحدٍ باعتبار أن كثافة المطرق خارج الخوي (ECM) يمكنها أن تمنع اختراق الدواء للنسيج ، كما أن التصريف للمفاوي يمكن أن يزيل بسرعة جزيئات الدواء من الأنسجة المصابة بالالتهاب .

و باعتبار أن الكولاجين يتواجد في كل الأنسجة تقريباً ، و خاصةً حول الأوعية و داخل النسيج المصابة بالالتهاب ، و بالتالي فإن الاقتران مع الببتيد الرابط للكولاجين ( CBP ) يمكن الأدوية المعطاة جهازياً أن تستهدف مواقع الالتهاب ، و أن تبقى هنالك على الرغم من التعبير الأساسي الموجود للكولاجين في هذه المواقع .

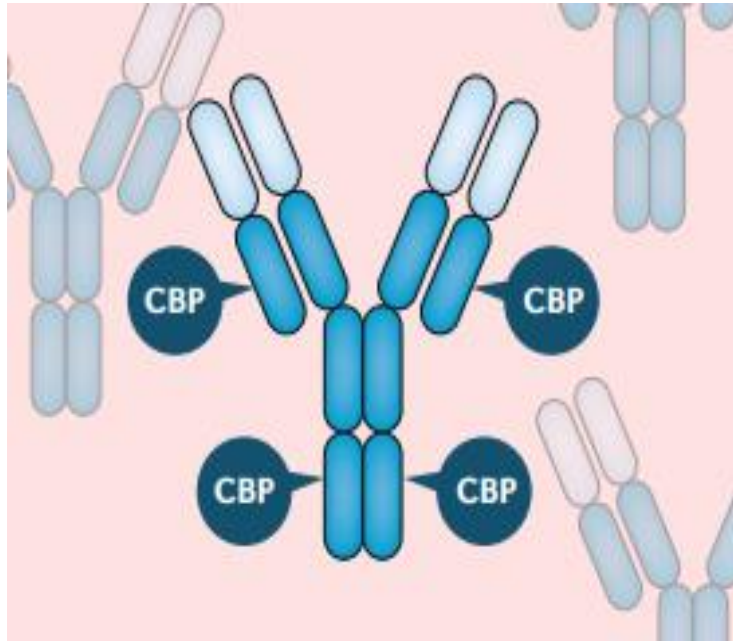
و يقترح الباحثون أن هذا الاستهداف ممكن التحقيق على اعتبار أن الكولاجين يتعرض للانحلال في الدوران الدموي فقط عندما تكون جدر الأوعية عالية النفوذية كما هو الحال في النسيج المصابة بالالتهاب .

و قد بينت الدراسة أن الأجسام المضادة لل ( TNF ) المقترنة ب ( CBP ) ترتبط مع الكولاجين من النمط الأول و الثاني و الثالث و لها تأثير و فعل مشابه لفعل الأجسام المضادة غير المقترنة من ناحية منع ارتباط ( TNF ) مع مستقبلاته .

كما بينت أن الأجسام المضادة المقترنة ترتبط أيضاً بالكولاجين الموجود في نسيج الأوتار والأربطة عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني ( الروماتيزمي ) ، خاصة حول الأوعية الدموية ، و في الغضاريف عند مرضى الفصال العظمي .

مع ملاحظة أن الأجسام المضادة لل ( TNF ) المقترنة ب ( CBP ) تكبح تطور التهاب المفاصل بشكل أكثر فعالية من الأجسام المضادة غير المقترنة ، كما تحد من هدم و تخرب النسيج المفصلي على عكس غير المقترنة .

و تقترح موجودات هذه الدراسة أن تعديل ألفة الكولاجين يحسن من كفاءة وفعالية الأجسام المضادة العلاجية في علاج الأمراض الالتهابية و تسبب تراجعاً ملحوظاً في حدة المرض .



صورة (٢٩) : الأجسام المضادة المرتبطة بالببتيد الرابط للكولاجين

## (٥) - دور الكولاجين في علاج التهاب المفاصل و تخلص و هشاشة العظام :

هشاشة العظام أو داء المفاصل التنكسي هو مرض التهابي مزمن ، تتظاهر أعراضه بآلام مفصلية مزمنة ، التصلب و فقدان المرونة ، التورم ، ضيق المساحة المفصالية ( وبالتالي حدوث احتكاكات عظمية مؤلمة ) ، ظهور نتوءات عظمية و الإصابة بالعرج ، و يعود ذلك لتفكك النسيج خارج الخلوي للمفاصل الزليلية وخصوصاً في الأطراف ، الركبة ، و الورك .

تؤدي خسارة بعض الوظائف الحركية والألم الشديد إلى خلل في جودة الحياة اليومية للمرضى ، لذا أجريت العديد من الدراسات في محاولة للتغلب على هذا المرض و ذلك باتباع أساليب غير دوائية مثل الجراحة ، العلاج الفيزيائي ، الحميات وخسارة الوزن ، بالإضافة للأساليب الدوائية مثل الكولاجين من النمط الثاني .

يعود دور الكولاجين في تقليل آلام المفاصل إلى تركيبته الملساء التي تشبه الهلام ، و التي تغطي العظام وتثبتها معاً ، مما يسمح لها بالانزلاق و التحرك دون الشعور بالألم ، كما يقلل من الألم المفصلي المصاحب للتقدم بالعمر غالباً ، و يقلل من خطر تنكس المفاصل .

و عند فقدان الكولاجين تقل سهولة حركة الأوتار و الأربطة ، مما يؤدي إلى تصلب المفاصل و تورمها وحدوث الألم المرافق للالتهاب .

وجد الباحثون أن تناول مكملات الكولاجين يساعد في تخفيف الأعراض المؤلمة لدى المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الرثياني من خلال تقليل التورم في المفاصل المتضررة .

كما أظهرت دراسة أخرى أن العلاج بالنمط الثاني من الكولاجين عند الأشخاص الذين يعانون من آلام المفاصل الناجمة عن هشاشة العظام أدى إلى تحسن كبير في الأنشطة اليومية ، مثل النوم ، صعود الدرج ، بالإضافة إلى تحسن عام في نوعية و نمط حياتهم .

هذا و قد تم العمل على محور اختبار التحمل الفموي Oral Tolerance الذي يقوم به النسيج اللمفاوي المرتبط بالأمعاء للتمييز بين المركبات غير المؤذية و تلك التي يمكن أن تحمل خطرًا ، و تحريض استجابة مناعية للجسم ؛ حيث بينت الدراسات أن إعطاء الكولاجين من النوع الثاني سيحرض هذا النسيج على إنتاج خلايا تائية منظمة موجهة لهذا النمط ، و تستهدف هذه الخلايا التائية ، عند خروجها إلى المجرى الدموي ، الكولاجين الموجود في الغضاريف العظمية لتحفز استجابة مناعية ضد الالتهابات التي سببتها هشاشة العظام ، و بالتالي تخفيف أعراضه ( تخفيف النتوءات العظمية و زيادة مرونة المفاصل و سهولة حركتها ) . كما أشارت هذه الدراسات إلى غياب الآثار الجانبية ، السمية ، و التغيرات الكيميائية و النسيجية عند استخدام الكولاجين لضبط أعراض هشاشة العظام ، و أعطته نافذة أمان واسعة .

و ضمن هذا السياق فإن تناول مكملات الغلوكوزامين و الكندرويتين يفيد في الحفاظ على الكولاجين في المفاصل و يحسن نوعيته ، و لكنه لا يزيد من إنتاجه .

هذا ، و قد تم في الآونة الاخيرة اتباع عدد من الطرق في حقن الكولاجين مع الأجسام المضادة ضمن المفصل المتأذي لعلاج حالات التهاب المفاصل .



## دور حمض الأسكوربيك ( Vit C ) في تحفيز تشكل الكولاجين :

يلعب حمض الأسكوربيك ( vit C / AA ) دور مانح للإلكترونات ، كما ينقص الجذور الحرة الأوكسجينية ( ROS ) مثل جذور الهيدروكسيل و جذور فوق الأكاسيد ، كما أنه ينشط التعبير الجيني عن الكولاجين .

كذلك فإن AA أساسي في الاصطناع الحيوي للكولاجين ، حيث يلعب دور عامل مساعد لهيدروكسيلات البروليل و الليزيل ( Prolyl & LYSYL ) للقيام بعمليات الهدرسلة للحموض الأمينية ( برولين و ليزين ) لتشكيل هيدروكسي برولين و هيدروكسي ليزين على التوالي .

هيدروكسي البرولين أساسي لثباتية البنية الحلزونية ثلاثية الأبعاد للكولاجين ، و غيابه يمنع الخلايا الليفية من إفراز الكولاجين إلى الوسط خارج الخلوي .

بشكل مشابه ، فإن هيدروكسي الليزين أساسي في التشكيل المتصالب للكولاجين ، و غيابه يسبب عدم ثباتية بنيوية .

لا يستطيع الإنسان اصطناع AA ضمن الخلايا الحية بسبب نقص أنزيم (L-Gulonolacton Oxidase) الذي يحفز المرحلة الأخيرة في طريق اصطناع AA . لذلك ، فإن الأشخاص المتبعين لحمية خالية من AA تظهر لديهم أعراض الأسقربوط كون الأنسجة تصبح غير قادرة على تثبيت البنية ثلاثية الأبعاد الحلزونية للكولاجين ، الأمر الذي يتجلى بخلل في النسيج الضامة خاصة في عملية التئام الجروح .

حديثاً ، أشارت التقارير إلى أن نقص AA يسبب ضمور البشرة و فرط التصبغ الجلدي المحفز بالتعرض الزائد للأشعة فوق البنفسجية .

بالإضافة إلى تأمين هذه الوظائف فإن AA له تأثيرات أخرى مفيدة على الجلد منها :

١. حماية الخلايا الكيراتينية من الأذية المتوسطة بجذور ال ( ROS ) بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية

٢. تثبيط إنتاج الميلانين في الخلايا الصبغية بإنقاص دوباكينون إلى دوبا الذي يشكل ركيزة في طريق اصطناع الميلانين

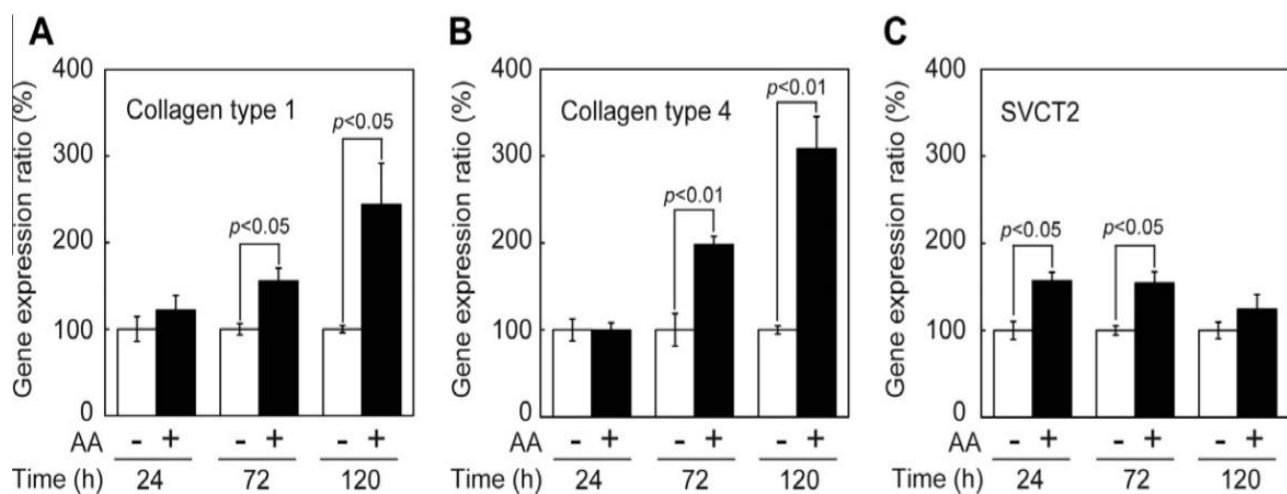
العديد من الدراسات تناولت العلاقة بين AA و التعبير عن الكولاجين ، في التأثيرات قصيرة و طويلة المدى على الخلايا الليفية لجلد الإنسان بعد حضنها في وسط زرعى ، و إعطاء (  $100\mu\text{m}$  ) من AA جرعة وحيدة ، تم استبدالها كل ٢٤ ساعة لمدة ٥ أيام لتجنب استهلاك ( نفاذ ) حمض الأسكوربيك في الوسط . في إحدى الدراسات أظهرت نتائج تجربة زراعة خلايا أن :

١. مستويات الفيتامين سي ( AA ) بقيت ثابتة طيلة فترة التجربة ، حيث عملت الخلايا الليفية على قبط AA بفعالية و حافظت على مستويات داخل خلوية ثابتة منه .

٢. ازداد التعبير الجيني عن النمطين الأول و الرابع من الكولاجين ، و كذلك التعبير الجيني لناقل الفيتامين C المعتمد على الصوديوم ( SVCT2 m RNA ) .

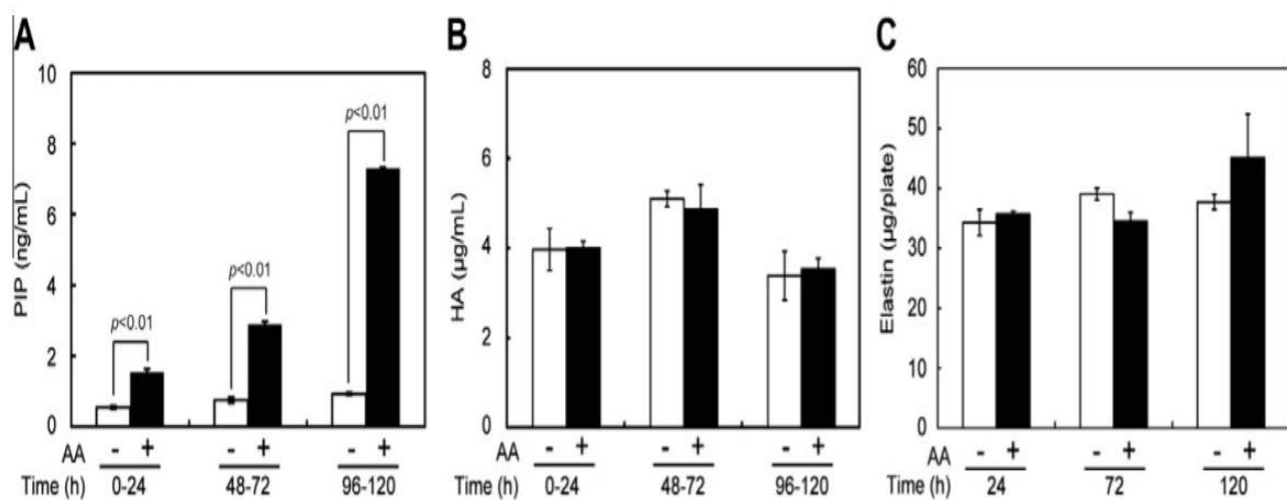
٣. ارتفعت مستويات البروكولاجين من النمط الأول في الخلايا الليفية .

٤. مستويات الهيالورونيك أسيد و الإيلاستين لم تتأثر بإدخال حمض الأسكوربيك .



صورة (٣٠) : تأثير حمض الأسكوربيك AA على مستويات الكولاجين من النمط الأول (A) – الكولاجين من النمط الرابع (B)

– ناقل الفيتامين سي المعتمد على الكولاجين (C)



صورة (٣١) : تأثير حمض الأسكوربيك AA على مستويات البروكولاجين (A) – الهيلورونيك أسيد (B) – الإيلاستين (C)

## تجربة ناسا على الكولاجين خارج كوكب الأرض : NASA experiment on collagen

أكدت هذه التجربة التي قامت بها وكالة ناسا أهمية دراسة الكولاجين و التبدلات التي تطرأ عليه ، مؤكدةً دوره الأساسي الذي لا يمكن الاستغناء عنه لتمام الجسم البشري .

حيث كان الهدف من هذه التجربة دراسة تأثير الأشعة الكونية على الكولاجين لتحقيق هدفين :

أولاً : التعرف على التغيرات التي ستحدث على بنية و وظيفة الكولاجين من أجل تحقيق رؤية مسبقة لإمكانية إرسال الرحلات البشرية طويلة المدى إلى الفضاء لاستكشاف الكون .

ثانياً : فهم و رؤية أوضح لبنية الكولاجين بانعدام الجاذبية الأرضية ، كما في محطة الفضاء الخلوية حيث يتم زراعة الخلايا و دراستها بالشكل ثلاثي الأبعاد في الفضاء ، على عكس الزرع الذي يتم بشكل مسطح في المختبرات الأرضية .

أساس التجربة :

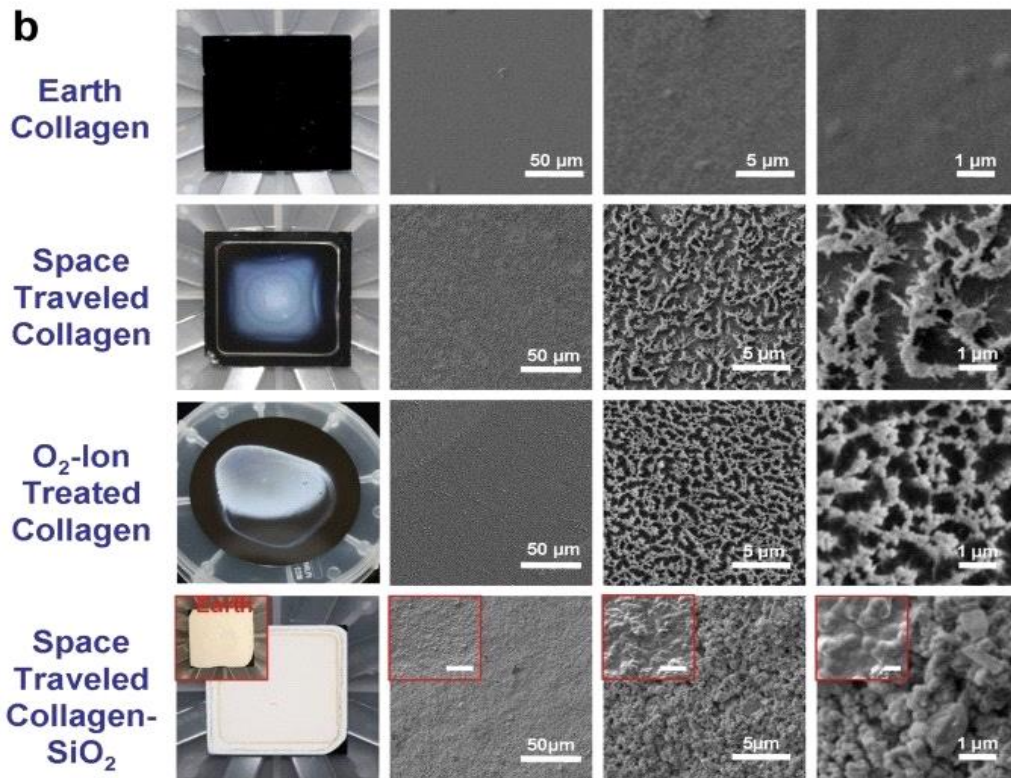
تم نقل مواد الكولاجين بشكلها النقي و بشكل مركبات سيليكات إلى محطة الفضاء الدولية لمدة 18 شهراً لتقييم تأثير الإشعاع الفضائي على البنية و الوظيفة باعتبارها مواداً حيوية طبيعية ، حيث تمت مراقبة تأثير بيئة الفضاء على أفلام هذه البروتينات لفهم التغيرات الأساسية في الهيكل و الوظيفة .

تمت تغطية العينات بشبكات ألياف " تشبه الغابة " ، بأحجام نموذجية تتراوح من 500 نانومتر إلى 2 ميليمتر .

بشكل غير متوقع ، تم تشابك أكثر من 80 ٪ من مواد الحرير و الكولاجين كيميائياً بواسطة إشعاع الفضاء من جهة ، و بتأثير جزيئات الأوكسجين الذري المؤينة الثقيلة بنسبة 15% من جهة أخرى و التي تعد المكون الرئيسي لمدار الأرض المنخفض .

قد تكون هذه الميزات ناتجة عن البنى الحلزونية ثلاثية الأبعاد المتكونة في أفلام الكولاجين .

تعد هذه النتائج حاسمة لتصميم الجيل التالي من المواد المتوافقة حيوياً للتواصل مع الأنظمة الحية في بيئات الفضاء ، كما يجب مراعاة تأثيرات الجسيمات المؤينة الثقيلة و الإشعاعات الكونية الأخرى .



صورة (٣٢) : مقارنة أشكال شبكات الكولاجين بين الأرض و الفضاء

## أشكال الكولاجين الصيدلانية : Pharmaceutical forms of collagen

يأتي الكولاجين بعدة أشكال منها : حبوب الكولاجين ، بودرة الكولاجين ، الكولاجين السائل ، الكولاجين المعد للحقن ، و الكريمات . و تختلف هذه الأنواع بحسب كيفية استهلاكها و طريقة انحلالها في الجسم .

### ١ - مضغوطات و كبسولات الكولاجين : Tablets and Capsules

تحتاج إلى 20-30 دقيقة حتى تتحلل في الجسم ، إذ يتم تقطيعتها ، و من ثم تحويلها إلى محلول في المعدة ليتم امتصاصها . تستعمل حبوب الكولاجين لما لها من منافع جمالية على البشرة و الشعر و الأظافر، كما أن بعضها يستخدم للحدّ من الشعور بالجوع و زيادة الإحساس بالشبع .



**NeoCell Super Collagen + C**

Collagen Types 1&3 + Vitamin C

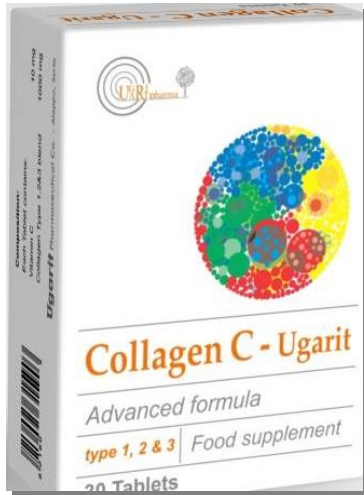
Tablets



**NeoCell Marine Collagen**

Collagen Types 1&3 + Hyaluronic Acid

Capsules.



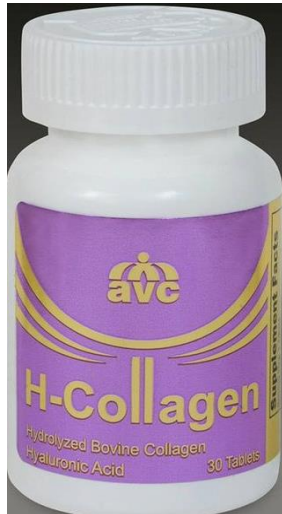
مضغوطات كولاجين C - أوغاريت

( كولاجين نمط 1 و 2 و 3 + Vit C )



كبسولات كولاجين - أفاميا

( كولاجين )



مضغوطات كولاجين H - آركون

( كولاجين محله نمط 1 و 2 + هياالورونيك أسيد )



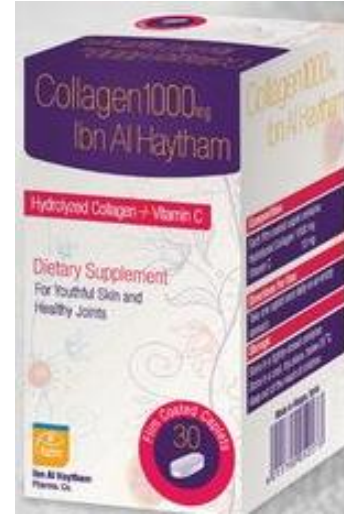
مضغوطات كولاجين - باراميدكا

( كولاجين محله )



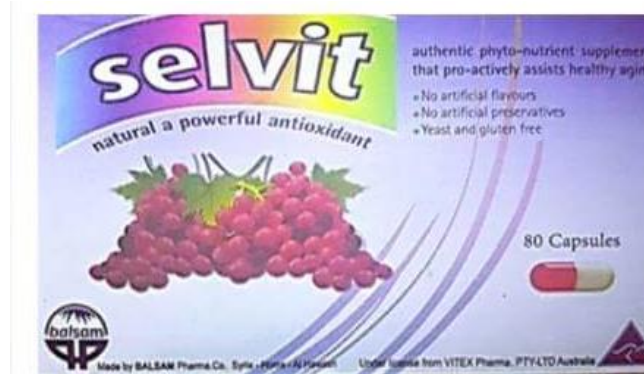
مضغوطات هيومان - هيومن فارما

( كولاجين نمط 1 و 2 و 3 + Vit C )



كبسولات كولاجين - ابن الهيثم

( كولاجين محله + Vit C )



كبسولات سلفيت - البلسم

( خلاصة بذور العنب الأحمر + ثنائي أوكسد السيليكون + Vit C )

مكمل غذائي مضاد أكسدة يحفز اصطناع الكولاجين



## ٢ - بودرة الكولاجين ( بودرة الكولاجين البحري ) Collagen Powder :

هي شكل من أشكال الكولاجين المطبوخ و المجفف ، يتم استخلاصها من السمك ، لذلك تسمى ببودرة الكولاجين البحري ، حيث يمتصها الجسم بشكل أسرع من حيوب الكولاجين .

عندما تدخل إلى الأمعاء ، يقوم الجسم بعملية حلمهة Hydrolysis حيث يتم تقسيم الكولاجين إلى سلسلة من الأحماض الأمينية التي تعالج مختلف الشوائب في البشرة .



<b>Brand</b>	Youtheory
<b>Ingredients</b>	Active Ingredients: Vitamin C, Biotin, Hydrolyzed Collagen (Bovine)
<b>Flavor 1</b>	Unflavored
<b>Flavor 2</b>	Vanilla

### ٣ - الكولاجين السائل ( المحلول الفموي ) Collagen Liquid :

هو أسرع الأنواع امتصاصاً من قبل الجسم ، حيث يحتاج إلى 4 دقائق كحد أقصى في الجسم .

و هو في العادة يحتوي على مجموعة من المغذيات مثل الفيتامين سي ، حمض الهيالورونيك و غيرها .



<b>Brand</b>	NeoCell
<b>Ingredients</b>	Hydrolyzed Super Collagen Type 1 and 3 , sugars ,Vitamin C , Sodium.
<b>Flavor</b>	Pomegranate

<b>Brand</b>	NeoCell
<b>Ingredients</b>	Collagen Type 1 & 3 , Vitamin C.
<b>Flavor</b>	Pomegranate

كولاجين - أفاميا

محلول فموي



#### ٤ - كريم الكولاجين Collagen Cream :

له دور أساسي في زيادة مرونة البشرة ونعومتها ، كما تخفف من الشوائب و العلامات و الندوب المزعجة على البشرة ، كما يعدّ كريم الكولاجين ذو منافع إيجابية أكثر من أضراره ، على الرغم من الآثار الجانبية التي يمكن أن يحدثها أحياناً مثل الحكة أو الاحمرار .



**LOREALPARIS**  
**Day/Night Cream**



**NOVACLEAR COLLAGEN**  
**DAY CREAM, 50ML**



سوبر كولاجين جل - باراميديكا

#### ه - حقن الكولاجين Collagen Ampoules :

تفيد حقن الكولاجين في شد البشرة و زيادة مرونتها وتحسين لونها و مظهرها بما في ذلك الندوب ، و هي تتدرج ضمن فئة " الحشوات الجلدية Filler " .

و قد استخدمت لفترة طويلة إلا أن رد الفعل التحسسي الناجم عن حقن الكولاجين أدى إلى الاستعاضة عنه بحقن الهyalورونيك .



**FARLINE**

**Collagen , elastin , vitamin E**

**used directly on the skin**

## خلاصة Summarization :

و يبقى السؤال الذي يطرح نفسه " هل عليك أخذ متممات الكولاجين ؟ "

ففي حين يعارض البعض استخدام متممات الكولاجين نظراً لضعف الأدلة على فوائدها و استمراريتها ، مستندين برأيهم إلى عجز الدراسات عن تغطية بعض النقاط المتعلقة بالعلاج بالكولاجين حتى الآن ، بالإضافة إلى أن القائمين على بعض الدراسات هم أنفسهم الشركات المنتجة لهذه المتممات و بذلك يتواجد هامش من التحيز .

و لكن لا يمكن نكران وجود دور مساعد للكولاجين ( في حال لم يكن دوراً أولياً ) لتحسين العديد من الاضطرابات الصحية . و نظراً لقلة أو حتى غياب الأعراض الجانبية له ، و حقيقة أنه يشكل نسبة كبيرة من بروتينات الجسم التي تلعب دوراً بنائياً و وظيفياً ، و أن كميته تأخذ بالتراجع مع التقدم في العمر فيمكن القول أن أخذ متممات الكولاجين له عائد صحي جيد و خصوصاً بعد مرحلة عمرية معينة ، و أنه من المفيد إدخال الكولاجين كأحد أهم العناصر في المكملات الغذائية لدى النساء ابتداءً من عمر ال 25 سنة .

## ***References*** **المراجع**

**An Overview of the Beneficial Effects of Hydrolysed Collagen as a Nutraceutical on Skin Properties: Scientific Background and Clinical Studies**

<https://www.researchgate.net/publication/276696375> **An Overview of the Beneficial Effects of Hydrolysed Collagen as a Nutraceutical on Skin Properties Scientific Background and Clinical Studies**

**Ascorbic acid enhances the expression of type 1 and type 4 collagen and SVCT2 in cultured human skin fibroblasts**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228664/>

**Biochemistry, Collagen Synthesis**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507709/>

**Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29144022/>

**Collagen Based Materials in Cosmetic Applications: A Review**

<https://www.mdpi.com/1996-1944/13/19/4217>

## **Collagen from Marine Biological Sources and Medical Applications**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521032/>

## **Collagen in Health and Disease**

[https://www.researchgate.net/publication/270898387 Collagen in Health and Disease](https://www.researchgate.net/publication/270898387_Collagen_in_Health_and_Disease)

## **Collagens--structure, function, and biosynthesis**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623400/>

## **Dietary Supplementation with Specific Collagen Peptides Has a Body Mass Index-Dependent Beneficial Effect on Cellulite Morphology**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561784/>

## **Hydrolyzed Collagen—Sources and Applications**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6891674/>

## **Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401291/>

## **Stability of Silk and Collagen Protein Materials in Space**

<https://www.nature.com/articles/srep03428>

## **Targeting inflammation with collagen-binding antibodies**

<https://www.nature.com/articles/s41584-019-0350-3>

## **The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362110/>