

V型胶原蛋白及A型重组V型人源化胶原蛋白的研究进展与应用展望

孟宪瑶, 张艺, 陈传秀*

(山西锦波生物医药股份有限公司, 山西太原, 030032)

DOI:10.61369/CDCST.2026020023

摘 要: V型胶原蛋白 (COLV) 是细胞外基质中的关键调节性纤维胶原, 随着对 COLV 结构-功能研究的深入及合成生物学的发展, A型重组V型人源化胶原蛋白的制备成为可能。本文系统综述了天然 COLV 的分子结构特征及皮肤生物学功能, 并探讨了 A型重组V型人源化胶原蛋白的生物合成机制及多元化应用前景。目前 A型重组V型人源化胶原蛋白与天然 COLV 在结构完整性和功能等同性方面仍存在差异, 其应用仍需进一步验证。

关键词: V型胶原蛋白; A型重组人源化; 生物合成; 生物学功能; 护肤应用

第一作者简介: 孟宪瑶, 硕士, 山西锦波生物医药股份有限公司科学传播官, 研究方向: 化妆品功效成分的机理研究与应用开发。E-mail: mengxianyao@jinbo-biomed.com。

通讯作者简介: 陈传秀, 山西锦波生物医药股份有限公司生命健康科技部总经理, 研究方向: 致力于功能蛋白的应用与转化。E-mail: chenchuanxiu@jinbo-biomed.com。



孟宪瑶

胶原蛋白是哺乳动物体内含量最丰富的蛋白质, 构成了细胞外基质 (ECM) 的结构骨架, 对组织力学性能和细胞行为具有决定性影响。目前已鉴定出 28 种胶原蛋白类型, 纤维状胶原蛋白 (I、II、III、V、XI、XXIV、XXVII 型) 是胶原蛋白家族中的一个亚类, 其功能是为组织和器官提供三维骨架结构^[1]。其中 V 型胶原 (COLV) 作为一种调节性纤维胶原, 虽然占人体总胶原蛋白的比例不足 5%, 但在控制纤维生成、维持组织结构完整性方面发挥着不可替代的作用^[2-3]。

然而, 天然 COLV 结构复杂, 且在生物体内含量较低, 通过常规手段难以高效表达和大量制备。传统从动物组织中提取的 COLV 可能已丧失了原本的生物学活性, 动物源性免疫反应也是导致其在应用中受限的重要原因。近年来, 随着现代生物技术的发展, 利用生物合成路径获得胶原蛋白已成为研究热点^[4]。A 型重组 V 型人源化胶原蛋白, 旨在通过基因工程手段精确设计其序列, 保留天然 COLV 的关键功能域, 同时优化其稳定性和生物活性^[5], 但其实际功能需经严格的实验验证。

本文系统梳理天然 COLV 的分子结构特征、在皮肤结构中的生物学功能, 并在此基础上探讨 A 型重组 V 型人源化胶原蛋白的生物合成策略、现有表征数据及其潜在应用前景, 同时客观分析该领域面临的技术局限与产业化挑战。

1 V型胶原蛋白的结构特征

1.1 分子组成

COLV 属于纤维胶原家族, 其天然分子由三条 α 链构成。目

前已鉴定出三种不同的 α 链: $\alpha 1(V)$ 、 $\alpha 2(V)$ 和 $\alpha 3(V)$ 。这些链通过不同组合形成至少三种分子亚型, 每种亚型具有独特的组织分布和功能特征。Wenstrup 等人^[6]研究发现具有 COL5A1 基因缺陷小鼠在早期胚胎阶段有致死性; Andrikopoulos 等人^[7]发现具有 COL5A2 基因突变的纯合小鼠出现异常; 研究表明^[8,9]COL5A3 基因的缺失或过量表达会影响如脂肪细胞、 β 细胞和骨骼肌等的正常发育和功能。

$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$ 亚型: 这是组织中最主要的 COLV 存在形式, 广泛分布于皮肤、角膜、肝脏、骨骼肌等多种组织中^[10]。

$[\alpha 1(V)]_3$ 同源三聚体亚型: 在组织中, $\alpha 1(V)_3$ 主要以直径 5~10 nm 的微丝形式存在于皮肤真皮层, 在表皮-真皮连接处发挥桥接作用^[11]。

$\alpha 1(V)\alpha 2(V)\alpha 3(V)$ 亚型: 该亚型是 COLV 家族中研究相对较少但功能独特的成员, 在富含血管的组织如胎盘、子宫、滑膜中含较高, 在胰岛、脂肪组织和外周神经中也有表达^[9-10]。

1.2 结构域组织

COLV 前体分子 (procollagen V) 的氨基酸序列长度约为 1500-1600 个残基, 包含一个中央三螺旋结构域 (COL1) 和 N-端、C-端非胶原结构域。与 I 型胶原相比, COLV 的结构域组织更为复杂, 尤其是在 N-端区域, 如图 1 所示。

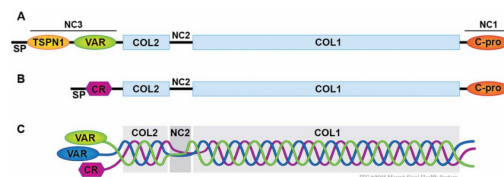


图 1 COL V 前体 $\alpha 1(V)$ (A) 和前体 $\alpha 2(V)$ (B) 的结构示意图及其成熟异源三聚体 $[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$ (C) 亚型示意图^[12]

N-端前肽结构域：这是 COLV 最独特的结构特征，由多个亚结构域组成，包括信号肽（SP）、TSPN 样结构域、可变区（VAR）、COL2 结构域及 NC2 结构域。信号肽（SP）：位于 N-端最前端，约 20~25 个氨基酸残基，负责引导新生肽链进入内质网腔。TSPN 样结构域（或称 LamG 结构域）：约 150~180 个氨基酸残基，与血小板反应蛋白 N-端结构域同源，在蛋白质-蛋白质相互作用中发挥关键作用，其表面带有大量带电残基，可能介导与硫酸乙酰肝素蛋白聚糖等 ECM 分子的结合。可变区（VAR）：约 30~50 个氨基酸残基，序列高度可变，可能通过选择性剪接产生多种变体，赋予 COLV 组织特异性的功能调节能力。COL2 结构域：一个较短的三螺旋结构域（约 60~90 个氨基酸残基），包含多个不完整的 Gly-X-Y 重复序列，可能作为柔性连接区。NC2 结构域：位于 COL2 与主三螺旋区之间的非胶原连接区，含有蛋白酶识别位点。这些序列突出于异型纤维表面之外，并可能通过空间位阻阻止额外的胶原蛋白单体添加，从而控制纤维形成^[12]。

三螺旋结构域（COL1）：这是 COLV 分子最长的部分（约 1000 个氨基酸残基），由典型的 (Gly-X-Y)*n* 重复序列构成，其中 X 和 Y 位点常为脯氨酸和羟脯氨酸。该结构域通过氢键网络稳定^[13]。

C-端前肽（NC1 结构域）：约 250 个氨基酸残基，在三条链的识别和选择性组装中发挥关键作用。该结构域的三维结构已通过 X 射线晶体学解析，呈现“花蕾”状结构。研究表明，位于 NC1 结构域内的链识别序列（CRS）是决定三条链能否正确组装的分子开关。对于 $\alpha 1(V)\alpha 2(V)$ 异源三聚体的形成，两条 $\alpha 1(V)$ 链的 CRS 与 $\alpha 2(V)$ 链的 CRS 之间存在特异的相互作用模式^[14]。

2 V 型胶原蛋白在皮肤结构中的生物学功能

皮肤作为人体最大的器官，其真皮层由致密的胶原纤维网络构成，为皮肤提供力学支撑和弹性。在这一复杂的 ECM 体系中，COLV 虽然含量较低，却在调控真皮胶原纤维结构、维持皮肤力学性能、参与皮肤老化与修复过程中发挥着不可替代的关键作用。值得强调的是，本章所阐述的功能均来源于天然 COLV 的研究，A 型重组 V 型人源化胶原蛋白是否具有同等功能，尚需直接实验证据予以证实。

2.1 调控胶原纤维组装

真皮层的胶原纤维主要由 I 型胶原构成，但其直径和排列受到 COLV 的调控。COLV 与 I 型胶原以异型纤维的形式共组装，通过其部分保留的 N-端前肽突出于纤维表面，产生空间位阻效应，阻止胶原分子的进一步沉积，从而限制纤维的侧向生长^[15-16]。

随着年龄增长，皮肤成纤维细胞的 COLV 合成能力下降，

COLV 与 I 型胶原的比例失衡。紫外线照射可激活基质金属蛋白酶（MMP-1、MMP-3、MMP-9）的表达，导致 COLV 的降解加速。同时，紫外线抑制成纤维细胞中 COL5A1 和 COL5A2 基因的转录，减少 COLV 的合成^[17]。这种合成与降解的失衡导致光老化皮肤中 COLV 含量显著降低，胶原纤维异常增粗、排列紊乱，表现为皮肤粗糙、深皱纹、弹性丧失^[18]。基于上述机制，补充外源性 COLV 被认为可能具有抗光老化护肤的潜在价值。

2.2 维持表皮-真皮结构稳态

表皮-真皮连接区（DEJ）是皮肤屏障功能的关键结构，COLV 在 DEJ 的结构稳定中发挥重要作用。

研究证实，COLV 的 $\alpha 1(V)_3$ 同源三聚体亚型以直径 5~10 nm 的微丝形式存在于 DEJ 区域，在表皮基底膜和真皮胶原纤维之间形成物理连接，起到“分子桥”的作用^[11]。这种桥接结构增强了 DEJ 的力学稳定性，抵抗外界剪切力的破坏。

COLV 的 N-端前肽结构域可与基底膜中的 IV 型胶原、层粘连蛋白等成分相互作用，稳定半桥粒结构。在 COLV 缺乏的情况下，DEJ 结构脆弱，容易出现表皮-真皮分离，这在 Ehlers-Danlos 综合征患者的皮肤脆弱性中得到印证^[19]。

2.3 维持皮肤组织功能

皮肤损伤修复过程涉及复杂的 ECM 重塑，COLV 在创面愈合的多个阶段发挥重要作用。皮肤损伤后，局部 COLV 迅速降解，释放的肽段可作为趋化因子，吸引炎症细胞和成纤维细胞向创面迁移。同时，COLV 的降解产物可激活整合素信号通路，促进角质形成细胞的增殖和迁移，加速再上皮化^[20]。研究表明，肉芽组织中 COLV 的含量可能高于正常皮肤，有助于形成较细的胶原纤维^[21]。研究表明胎儿皮肤中 COLV 的表达水平更高，且 $\alpha 1(V)_3$ 亚型的比例增加，这可能与其精细调控纤维直径、减少疤痕形成有关^[22]。这一发现提示，重组 COLV 可能成为促进无疤痕愈合的新型生物材料。

2.4 调控细胞功能与组织稳态

COLV 通过其暴露于纤维表面的结构域与多种细胞受体相互作用，介导细胞-基质间的信号传递。

2.4.1 与整合素的相互作用

COLV 可与 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 10\beta 1$ 和 $\alpha 11\beta 1$ 等多种整合素结合。 $\alpha 1\beta 1$ 整合素主要分布于间质细胞，与 COLV 结合后激活 MAPK 信号通路，促进细胞增殖； $\alpha 2\beta 1$ 整合素主要分布于上皮细胞和血小板，与 COLV 结合后调节细胞黏附和迁移^[23]。

2.4.2 与 DDR 受体的相互作用

DDR1 和 DDR2 是胶原特异的受体酪氨酸激酶，与 COLV 结合后被激活，参与软骨发育、纤维化过程和肿瘤进展。DDR1 主

要表达于上皮细胞，DDR2主要表达于间质细胞^[24]。研究表明，DDR2信号通路的激活参与皮肤纤维化过程，在硬皮病患者皮肤中，COLV过表达可能通过DDR2信号通路促进成纤维细胞的活化和胶原过度沉积^[25]。

2.4.3 调控 TGF-β 的活性

COLV的N-端前肽可与TGF-β结合，作为其储库，调控其在ECM中的活性和生物利用度。在皮肤损伤修复中，这一机制可控制TGF-β的释放时机和剂量，避免过度纤维化^[12]。

3 A型重组V型人源化胶原蛋白

3.1 A型重组人源化胶原蛋白的概念

国家药品监督管理局于2021年制订了《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则》，将重组胶原蛋白材料分为三类：

（1）重组人胶原蛋白：由DNA重组技术制备的人胶原蛋白特定型别基因编码的全长氨基酸序列，且有三螺旋结构。

（2）重组人源化胶原蛋白：由DNA重组技术制备的人胶原蛋白特定型别基因编码的全长或部分氨基酸序列片段，或是含人胶原蛋白功能片段的组合。

（3）重组类胶原蛋白：由DNA重组技术制备的经设计、修饰后的特定基因编码的氨基酸序列或其片段，或是这类功能性氨基酸序列片段的组合。其基因编码序列或氨基酸序列与人胶原蛋白的基因编码序列或氨基酸序列同源性低。

2023年，为进一步指导与规范重组胶原蛋白医疗器械的命名工作，医疗器械标准管理中心发布“《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则》解读”，根据重组人源化胶原蛋白氨基酸序列是否含有外源氨基酸，将其细分为A型和B型两种类型：

（1）A型是指不含有非人胶原蛋白氨基酸序列的材料，包括人胶原蛋白特定型别基因编码的全长氨基酸序列（不具有三螺旋结构），或者人胶原蛋白特定型别基因编码的部分氨基酸序列片段，或者人胶原蛋白功能片段的组合（其氨基酸序列中不含连接氨基酸、标签氨基酸等非人胶原蛋白氨基酸序列）。

（2）B型是指在人胶原蛋白功能片段组合基础上添加连接氨基酸、标签氨基酸等非人胶原蛋白氨基酸序列的材料。

A型重组V型人源化胶原蛋白即指符合上述A型定义、来源于V型胶原蛋白的重组产物。该类产品可能是全长、功能片段或重复序列，其与天然COLV在分子量、三螺旋长度、结构域完整性及能否形成异源三聚体等方面可能存在显著差异。

3.2 A型重组人源化胶原蛋白的表达系统

A型重组人源化胶原蛋白的生产依赖于高效、稳定的表

达系统。根据应用场景和功能需求的不同，目前主要采用大肠杆菌、酵母、哺乳动物细胞、植物及昆虫细胞等多种表达体系^[26]。各系统在产量、成本、翻译后修饰能力及规模化生产方面各具优势，为重组胶原蛋白的多元化应用提供了丰富的技术选择，不同表达系统的选择应根据目标产品的应用需求、功能要求、成本预算等因素综合考虑。在胶原蛋白的各异源表达系统中，为确保三螺旋结构的稳定性，其内在机制与实现难度各有不同。大肠杆菌系统因缺乏脯氨酸羟化酶，单独表达胶原蛋白通常难以形成稳定三螺旋，需通过共表达特定外源P4H来实现羟基化，可使热稳定性显著提升^[27]。毕赤酵母系统具备一定的翻译后修饰能力，优化P4H表达可实现三螺旋的功能性构建^[28]。哺乳动物细胞系统拥有最完整的羟化机制，所表达的胶原蛋白可直接形成稳定且耐酶解的三螺旋结构^[29]。植物系统通过共表达人源羟化酶，可生成具有热稳定性原纤维的胶原蛋白^[30]。昆虫细胞系统本身具有一定的羟化能力，但在仅表达胶原链时三螺旋热稳定性有限，若与人源P4H的α和β亚基共表达并添加抗坏血酸，有助于正确组装异源三聚体^[31]。各表达系统的关键特征对比见表1。

表1 A型重组人源化胶原蛋白不同表达系统的特征对比					
特征指标	大肠杆菌系统 ^[32-35]	酵母系统（毕赤酵母） ^[36]	哺乳动物细胞系统 ^[37]	植物系统 ^[38]	昆虫细胞系统 ^[39]
生产成本	较低	较低	较高	低-中	中
发酵/培养周期	24~48小时	3~7天	2~4周	数周至数月	7~14天
三螺旋稳定性	中-高，通常需共表达P4H	较高	最高	中-高	中-高
工业化成熟度	较为成熟	较为成熟	较为成熟	中等成熟度	中等成熟度
安全性	无病毒风险	无病毒风险	潜在病毒风险	无病毒风险	无病毒风险
法规认可度	高（药物、食品）	高（药物、食品）	高（药物）	中等	中等

3.3 A型重组V型人源化胶原蛋白的生物合成案例

针对V型胶原蛋白，人源化设计的核心在于：基于天然的氨基酸序列，结合其结构功能关系的研究进展，设计并构建具有预期构象和活性的重组蛋白。这需要在保持核心功能区完整性的同时，对非功能区进行必要的截短或优化，以提高表达效率和产物稳定性。一项已公开的专利技术案例：一种重组V型人源化胶原蛋白的生物合成方法^[40]，其核心序列为人V型胶原蛋白α1链的特定片段（GenBank: KAI4009058.1，序列：GKEGTKGDGPG-PAGLPKGKDGPPGLRGFPDGRGLPGPV）。将此功能区线性重复获得目的片段及目的片段基因，将其插入PET-32a表达载体中得

到重组表达载体，随后将重组表达载体转入大肠杆菌感受态细胞 BL21(DE3) 中诱导表达及纯化。该产物的一个结构已经过 X 射线衍射测定的结构收录于 PDB 数据库 (7Y37)^[41]，但是其结构和功能仍需更多公开实验数据验证。

3.4 A 型重组 V 型人源化胶原蛋白的安全性评价

A 型重组 V 型人源化胶原蛋白的安全性是其从基础研究走向产业化应用的核心前提。相较于动物源胶原蛋白，重组人源化胶原蛋白因氨基酸序列来源于人源序列，不含有非人胶原蛋白氨基酸序列，理论上可降低异种免疫原性及病原体传播风险^[42]。然而，安全性风险并不能仅凭序列同源性加以排除。重组蛋白在表达、纯化、储存及运输过程中可能形成聚集体或发生非天然修饰（如脯氨酸羟化不足、脱酰胺化、氧化等），这些结构改变可能产生新的抗原表位，从而诱发免疫反应^[43]。

不同应用场景对安全性评价的要求差异显著。在外用护肤品领域，主要关注皮肤刺激、致敏及光毒性，需按《重组人源化胶原蛋白原材料评价指导原则》开展相关研究；可注射填充或植入类医疗器械须按第三类管理，提交全身毒性、遗传毒性、植入后局部反应及毒代动力学数据；食品应用则需开展经口毒性及遗传毒性评估，目前重组 III 型胶原已通过多项食品毒理学测试^[44]，但 A 型重组 V 型人源化胶原蛋白的专属口服安全性数据仍为空白。当前监管标准（YY/T 1849-2022、YY/T 1888-2023、分类界定原则等）已为质量控制提供了基本依据，但针对 A 型重组 V 型人源化胶原蛋白的完整安全性数据仍不充分，还需在具体产品构型及应用条件下逐案验证。

4 A 型重组 V 型人源化胶原蛋白的潜在应用

基于天然 COLV 独特的结构特征和生物学功能，A 型重组 V 型人源化胶原蛋白在多元领域展现出潜在的应用价值。

4.1 护肤与美容领域

在护肤领域，A 型重组 V 型人源化胶原蛋白的核心应用可聚焦于抗皱、紧致和修护。在一项已公开的专利技术中^[45]提供了其在制备化妆品产品中的用途。研究显示，该重组 V 型人源化胶原蛋白能够显著提升衰老细胞模型中 COL I 和 COL V 的表达量，可以促进 COL I 和 COL V 自发组装形成原纤维，改善对皮肤的支撑性能。同时，衰老 3D 全层皮肤模型实验结果表明，在重组 V 型人源化胶原蛋白不同处理浓度下，均可以减小原纤维直径，提高胶原纤维的含量；还能够显著提升成纤维细胞中 11 种胶原蛋白的表达量，并且，皮肤的弹性系数 R2 检测结果也可以进一步佐证其紧致效果。因此，重组 V 型人源化胶原蛋白在护肤行业具有一定的潜在应用价值。

在头皮护理方面，有研究表明 $\alpha 3(V)$ 链存在于毛囊外根鞘中，可能参与基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9) 的调控^[46]。然而，上述功效目前主要基于天然 COLV 功能，A 型重组 V 型人源化胶原蛋白在头皮护理方面的应用仍需标准化体外模型、动物试验或人体试验加以验证。

4.2 组织工程与再生医学

在组织工程领域，A 型重组 V 型人源化胶原蛋白可作为支架材料的候选组分，用于多种组织的修复与再生方向。其应用机制可依据天然 COLV 对胶原纤维的排列和直径的调控作用。在皮肤组织工程中，含 COLV 的 3D 支架或可加速创面愈合^[47]。在角膜修复中该蛋白可能通过补充因损伤而流失的天然 COLV，抑制异常粗大纤维的形成，促进角膜基质的结构重建和透明性恢复^[48]。在软骨修复中，其与 II 型或 I 型胶原的共组装潜力亦有初步探索^[49]。在血管组织工程中，该蛋白涂层可能促进内皮细胞的黏附与增殖，抑制平滑肌细胞的过度增生，减少血管移植后再狭窄的发生^[50]。目前，直接使用 A 型重组 V 型人源化胶原蛋白构建支架并评估其体内修复效果的研究尚不充分，后续需开展系统的功效与安全性研究。

4.3 其他应用

天然 COLV 的 $\alpha 3$ 链与代谢组织有关^[9]，但目前尚无直接证据表明与 A 型重组 V 型人源化胶原蛋白的食品应用存在关联。当前关于 V 型胶原蛋白的研究仍存在一定局限性，多数结论主要聚焦于其在相关疾病中的作用，但在样本规模、机制阐释及临床转化方面仍显不足。在医疗器械与生物材料领域的应用目前也多处于早期探索阶段，距离临床转化尚需完成系统的材料表征、生物相容性评估、法规合规与应用研究。未来可依据 V 型胶原的特性，深入解析其在生理和病理过程中的调控机制，并拓展其作为生物标志物、靶向治疗载体、组织工程支架及生物医用材料等多元化应用方向。

5 结论与展望

V 型胶原蛋白以其独特的结构特征与生物学功能，正在从基础研究走向产业化应用。A 型重组 V 型人源化胶原蛋白在安全性、质量一致性与功能可设计性方面相较于传统动物源胶原蛋白具有一定优势：安全性方面，其氨基酸序列来源于人源序列，可避免动物源病原体及异种胶原的免疫风险，契合多项联合国可持续发展目标；质量一致性方面，基因工程可保证批次间的分子组成和纯度稳定性；功能可设计性方面，可通过序列工程优化其热稳定性、生物活性及组装特性；生产工艺方面，多种表达系统的技术

成熟为规模化生产提供了多样化选择。

然而,上述优势的实现高度依赖于具体的分子设计、表达体系选择及严格的质量控制体系,且目前仍面临多方面的技术瓶颈与应用挑战:首先,天然 COLV 为异源三聚体,其正确折叠依赖多条链的等摩尔表达及脯氨酸羟化等翻译后修饰,而原核系统(如大肠杆菌)中,由于缺乏内源性脯氨酸羟化酶(P4H),所表达的重组蛋白通常无法形成稳定的三螺旋结构,即使通过序列截短获得单链重复片段,其与天然 COLV 在分子构象、结构域完整性及功能上的差异仍不可忽视。异源三聚体的高效共表达在技术上极具挑战性,多数重组产物实为单链片段或同源重复序列,是否具备天然 COLV 调控纤维组装的完整功能尚需验证。其次,基于片段线性重复的策略虽然保留了天然序列中的部分关键基序,但缺失了 N-端前肽及 C-端 NC1 等关键结构域,难以完全模拟天然蛋白的多价结合能力与空间位阻效应。大量基于天然 COLV 的功能结论不可直接外推至重组片段,针对特定产物的直接功效与免疫原性证据仍十分有限。最后,重组胶原蛋白作为新原料,需要符合各国化妆品、医疗器械和药品的法规要求。产业化层面尚需建立严格的质量标准(内毒素、宿主残留、三螺旋含量等),此外,规模化生产中保持批次间一致性、控制生产成本以及开展长期稳定性研究,均是实际转化过程中必须克服的障碍。

未来研究应聚焦于开发模拟天然异源三聚体的新型表达策略,针对特定应用场景开展系统的体内外功效与安全性验证,并建立统一的质量评价体系。结构生物学、合成生物学及人工智能的交叉融合有望为克服表达瓶颈、优化功能设计提供新的技术路径,推动该材料在特定领域实现从基础研究到临床转化的实质性突破。

参考文献

- [1]Jordi Bella,David J. S. Hulmes. Fibrillar Collagens[M]. Cham: Springer International Publishing, 2017: 457-490.
- [2]Ki M Mak,Chien Yi M Png,Danielle J Lee. Type V Collagen in Health, Disease, and Fibrosis[J]. Anatomical Record (hoboken, N.j. : 2007), 2016, 299(5): 613-29.
- [3]Birk D E. Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly[J]. Micron (oxford, England : 1993), 2001(3): 223-37.
- [4]Xinzhi Zhou,Zhaocheng Weng,Chen Zhao, et al. Collagen Biosynthesis to Engineered Biomaterials: Molecular Design, Synthetic Strategy, and Biomedical Application[J]. Scie Publishing Limited, 2025, 3(3): 10013-10013.
- [5]Jinyuan Hu,Junhui Li,Jennifer Jiang, et al. Design of synthetic collagens that assemble into supramolecular banded fibers as a

functional biomaterial testbed[J]. Springer Science and Business Media Llc, 2022, 13(1): 6761.

[6]Richard J. Wenstrup,Jane B. Florer,Eric W. Brunskill, et al. Type V Collagen Controls the Initiation of Collagen Fibril Assembly[J]. Elsevier Bv, 2004, 279(51): 53331-53337.

[7]Konstantinos Andrikopoulos,Xin Liu,Douglas R. Keene, et al. Targeted mutation in the col5a2 gene reveals a regulatory role for type V collagen during matrix assembly[J]. Springer Science and Business Media Llc, 1995, 9(1): 31-36.

[8]Sheng Wen,Ruimin Ren,Hanhao Yuan, et al. Col5a3 Likely Promotes Adipogenesis of 3T3-L1 Through Oxidative Phosphorylation[J]. Mdpi Ag, 2025, 16(2): 165.

[9]Guorui Huang,Gaoxiang Ge,Dingyan Wang, et al. $\alpha 3(V)$ Collagen is critical for glucose homeostasis in mice due to effects in pancreatic islets and peripheral tissues[J]. American Society for Clinical Investigation, 2011, 121(2): 769-783.

[10]C Niyibizi,P P Fietzek,M van der Rest. Human placenta type V collagens. Evidence for the existence of an $\alpha 1(V)$ $\alpha 2(V)$ $\alpha 3(V)$ collagen molecule.[J]. Elsevier Bv, 1984, 259(22): 14170-14174.

[11]Christelle Bonod-Bidaud,Muriel Roulet,Uwe Hansen, et al. In vivo evidence for a bridging role of a collagen V subtype at the epidermis-dermis interface.[J]. Elsevier Bv, 2012, 132(7): 1841-1849.

[12]Greenspan Daniel S.. Biosynthetic Processing of Collagen Molecules[M]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2005: 149-183.

[13]Matthew D. Shoulders,Ronald T. Raines. Collagen Structure and Stability[J]. Annual Reviews, 2009, 78(1): 929-958.

[14]Jean-Marie Bourhis,Natacha Mariano,Yuguang Zhao, et al. Structural basis of fibrillar collagen trimerization and related genetic disorders[J]. Springer Science and Business Media Llc, 2012, 19(10): 1031-1036.

[15]D E Birk,J M Fitch,J P Babiarz, et al. Collagen type I and type V are present in the same fibril in the avian corneal stroma.[J]. Rockefeller University Press, 1988, 106(3): 999-1008.

[16]T F Linsenmayer,E Gibney,F Igoe, et al. Type V collagen: molecular structure and fibrillar organization of the chicken $\alpha 1(V)$ NH_2 -terminal domain, a putative regulator of corneal fibrillogenesis.[J]. Rockefeller University Press, 1993, 121(5): 1181-1189.

[17]Gary J. Fisher,Sewon Kang,James Varani, et al. Mechanisms of Photoaging and Chronological Skin Aging[J]. American Medical Association (ama), 2002, 138(11):1462-1470.

[18]Gary J. Fisher,James Varani,John J. Voorhees. Looking Older[J]. American Medical Association (ama), 2008, 144(5): 666-672..

[19]Fransiska Malfait,Richard J. Wenstrup,Anne De Paepe. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type[J]. Elsevier Bv, 2010, 12(10): 597-605.

[20]Richard A. F. Clark. Overview and General Considerations of Wound Repair[M]. Boston, Ma: Springer Us, 1998: 3-33.

[21]Yoko Hashimoto,Tien-Yu Shieh,Hisashi Aoyama, et al. Isolation

- and characterization of type V collagen from human post-burn granulation tissues.[J]. Elsevier Bv, 1986, 87(4): 540-543.
- [22]Steven R. Beanes,Catherine Dang,Chia Soo, et al. Skin repair and scar formation: the central role of TGF- β [J]. Cambridge University Press (cup), 2003, 5(8): 1-22.
- [23]Cédric Zeltz,Joseph Orgel,Donald Gullberg. Molecular composition and function of integrin-based collagen glues—Introducing COLINBRIs[J]. Elsevier Bv, 2014, 1840(8): 2533-2548.
- [24]Joseph P.R.O. Orgel,Rama S. Madhurapantula. A structural prospective for collagen receptors such as DDR and their binding of the collagen fibril[J]. Elsevier Bv, 2019, 1866(11): 118478.
- [25]Birgit Leitinger,Erhard Hohenester. Mammalian collagen receptors[J]. Elsevier Bv, 2007, 26(3): 146-155.
- [26]Chuan-Xiu Chen,Ya-Yao Zhang,Jingbo Yang, et al. An overview of progress in the application of recombinant collagen in cosmetics[J]. Elsevier Bv, 2024, 1(4): 100059.
- [27]Su Liu,Yanmei Li,Meng Wang, et al. Efficient coexpression of recombinant human fusion collagen with prolyl 4 - hydroxylase from *Bacillus anthracis* in *Escherichia coli*[J]. Biotechnology and Applied Biochemistry, 2023, 70(2): 761-772.
- [28]Wang Jing,Xiang Zhi-Xiang,Luan Meng-Fan,et al. High-level secretory expression of recombinant type III human-like collagen α 1 in *Pichia pastoris* via multilevel systematic optimization.[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025: 144270.
- [29]Chuan Wang,Xiaolei Guo,Mingtao Fan, et al. Production of recombinant human type I collagen homotrimers in CHO cells and their physicochemical and functional properties[J]. Journal of Biotechnology, 2024, 395: 149-160.
- [30]Stein Hanan,Wilensky Michal,Tsafir Yehuda,et al.Production of bioactive, post-translationally modified, heterotrimeric, human recombinant type-I collagen in transgenic tobacco.[J]. Biomacromolecules, 2009, (9): 2640-5.
- [31]Lamberg A, Helaakoski T, Myllyharju J, et al. Characterization of Human Type III Collagen Expressed in a Baculovirus System Journal of Biological Chemistry, 1996, 271: 11988-11995.
- [32]Chung-Jr Huang, Henry Lin, Xiaoming Yang. Industrial production of recombinant therapeutics in *Escherichia coli* and its recent advancements[J]. Oxford University Press (oup), 2012, 39(3): 383-399.
- [33]Christine Unsöld,William N. Pappano,Yasutada Imamura, et al. Biosynthetic Processing of the Pro- α 1(V)2Pro- α 2(V) Collagen Heterotrimer by Bone Morphogenetic Protein-1 and Furin-like Proprotein Convertases[J]. Elsevier Bv, 2002, 277(7): 5596-5602.
- [34]Christoph Rutschmann,Stephan Baumann,Jürg Cabalzar, et al. Recombinant expression of hydroxylated human collagen in *Escherichia coli*[J]. Springer Science and Business Media Llc, 2014, 98(10): 4445-4455.
- [35]Eesha Khare,Chi-Hua Yu,Constancio Gonzalez Obeso, et al. Discovering design principles of collagen molecular stability using a genetic algorithm, deep learning, and experimental validation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2022, 119(40).
- [36]J. Myllyharju,M. Nokelainen,A. Vuorela, et al. Expression of recombinant human collagens in the yeast *Pichia pastoris*[J]. Portland Press Ltd., 2000, 28(3): A55-A55.
- [37]Zhou H, Li W, Pan L, et al. Human extracellular matrix (ECM)-like collagen and its bioactivity[J]. Regenerative Biomaterials, 2024, rbac008.
- [38]F Ruggiero,J.-Y Exposito,P Bournat, et al. Triple helix assembly and processing of human collagen produced in transgenic tobacco plants[J]. Wiley, 2000, 469(1): 132-136.
- [39]Hsiu-Chuan Li,Chuan-Chuan Huang,Sung-Fang Chen, et al. Assembly of homotrimeric type XXI minicollagen by coexpression of prolyl 4-hydroxylase in stably transfected *Drosophila melanogaster* S2 cells[J]. Elsevier Bv, 2005, 336(2): 375-385.
- [40]杨霞,杨立,王云兵,等.一种生物合成人体结构性材料的制备方法 :202210849498[P][2026-05-26].
- [41]Zhu Y.,Yang X.,Sun F.. Structure of a triple-helix region of human collagen type V[Z]: Worldwide Protein Data Bank, 2023.
- [42]Isaac Wong Kai Jie,Kar Wai Alvin Lee,Song Eun Yoon, et al. Advancements in Clinical Utilization of Recombinant Human Collagen: An Extensive Review[J]. Life (basel, Switzerland), 2025, 15(4): 582.
- [43]Huang Can,Li Zhihui,Wu Shuang,et al. Bridging the gap in pre-market immunological evaluation: a progressive strategy for recombinant collagen medical devices[J], 2025, 8(1).
- [44]Zhang Zhiyu,Yang Wenqing,Yang Jingbo,et al. Evaluation of the safety and functional effects of recombinant humanized type III collagen in food toxicology[J]. Frontiers in Medicine, 2026, 13: 1765276.
- [45]杨霞,陈传秀,孟宪瑶,等.一种重组 V 型人源化胶原蛋白及其应用 :CN202511079735.2[P].CN120988100A[2026-05-26].
- [46]Florian Labarrade,Imane Garcia,Isabelle Imbert. Collagen type V alpha 3 chain is involved in human skin basement membrane physiology and MMP - 9 regulation[J]. Wiley, 2025, 47(5): 743-751.
- [47]Roel G M Breuls,Darinka D Klumpers,Vincent Everts, et al. Collagen type V modulates fibroblast behavior dependent on substrate stiffness[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2009, 380(2): 425-9.
- [48]Mei Sun,Shoujun Chen,Sheila M. Adams, et al. Collagen V is a dominant regulator of collagen fibrillogenesis: dysfunctional regulation of structure and function in a corneal-stroma-specific Col5a1-null mouse model[J]. The Company of Biologists, 2011, 124(23): 4096-4105.
- [49]Prashant Chandrasekaran,Bryan Kwok,Biao Han, et al. Type V collagen regulates the structure and biomechanics of TMJ condylar cartilage: A fibrous-hyaline hybrid[J]. Elsevier Bv, 2021, 102: 1-19.
- [50]Melanie L. Dart,Ewa Jankowska-Gan,Guorui Huang, et al. Interleukin-17-Dependent Autoimmunity to Collagen Type V in Atherosclerosis[J]. Ovid Technologies (wolters Kluwer Health), 2010, 107(9): 1106-1116.

Research Progress and Application Prospects of Type V Collagen and Type A Recombinant Humanized Type V Collagen

Meng Xian-yao, Zhang Yi, Chen Chuan-xiu*

(Shanxi Jinbo Bio-Pharmaceutical Co., Ltd., Taiyuan, Shanxi, 030032)

Abstract : Type V collagen (COLV) is a key regulatory fibrillar collagen in the extracellular matrix. With in-depth research on the structure–function relationship of COLV and the advancement of synthetic biology, the preparation of type A recombinant humanized type V collagen has become feasible. This article systematically reviews the molecular structural characteristics and biological functions of native COLV in the skin, and discusses the biosynthesis mechanisms and diversified application prospects of type A recombinant humanized type V collagen. Currently, differences remain between type A recombinant humanized type V collagen and native COLV in terms of structural integrity and functional equivalence, and further validation is required for its applications.

Keywords : type V collagen; type A recombinant humanized collagen; biosynthesis; biological function; skincare applications

