

بافت شناسی

HISTOLOGY

بافت پیوندی ۲



برای دسترسی به محتوای
سایت اسکن کنید

ویراست نهایی و تصاویر
، و ستا نظام آبادی

مسئول جزوه و گرافیکست
، کیان نظریگی

تولید متن و قالب گذاری
، کیان نظریگی

، کیوان کلاهدوز

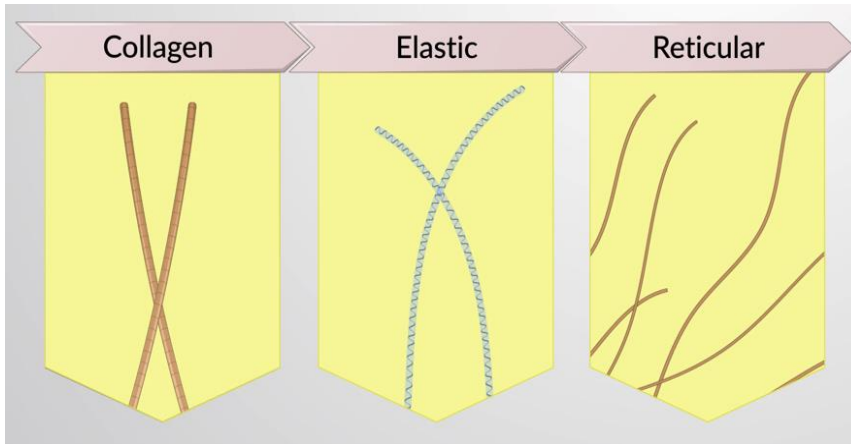
کنترل کیفی و ویراست علمی
، فاطمه آقائی

محتوای افزوده و نمونه سوال
، هیام معصومه خانی

بافت همبند: رشته‌ها

بخش اول: رشته‌های کلاژن (Collagen Fibers)

ماتریکس خارج سلولی (Extracellular Matrix) بافت همبند از دو جزء اصلی تشکیل شده است: رشته‌های بافت همبند و ماده زمینه‌ای (Ground Substance). رشته‌های بافت همبند به سه نوع تقسیم می‌شوند:



- رشته‌های کلاژن (Collagen Fibers) <
- رشته‌های الاستیک (Elastic Fibers) <
- رشته‌های رتیکولار (Reticular Fibers) <

از نظر اندازه نسبی: رشته‌های کلاژن بزرگ‌ترین، رشته‌های الاستیک متوسط، و رشته‌های رتیکولار کوچک‌ترین نوع هستند.

کلاژن

مهم‌ترین و فراوان‌ترین رشته‌های موجود در ماتریکس خارج سلولی، رشته‌های کلاژن هستند. کلاژن‌ها یک خانواده از پروتئین‌ها هستند، نه یک پروتئین منفرد؛ یعنی انواع مختلفی از کلاژن وجود دارد که هر کدام ساختار و عملکرد ویژه‌ای دارند. این رشته‌ها می‌توانند ساختارهای متفاوتی ایجاد کنند:

رشته (Fiber) <

صفحه (Sheet/Plate) <

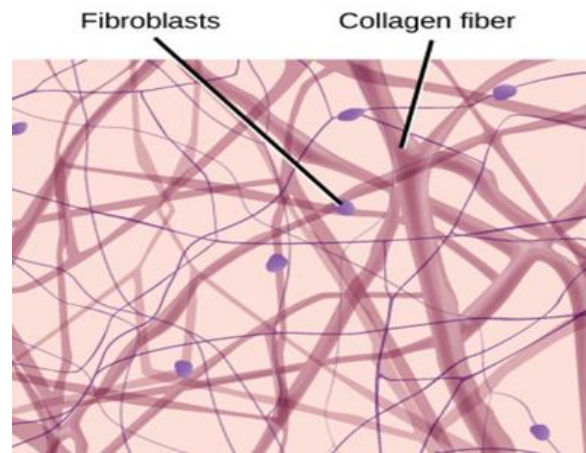
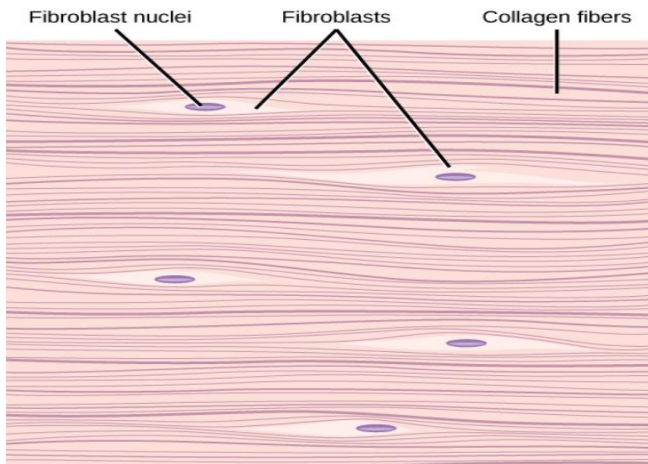
شبکه (Network): ساختاری متخلخل متشکل از رشته‌های کلاژنی که در جهات مختلف با یکدیگر متقاطع و درهم تنیده شده‌اند. <

رشته‌های کلاژن در برابر نیروهای کششی و گسستگی بسیار قوی و مقاوم هستند. به همین دلیل در مکان‌هایی از بدن که به مقاومت بالا نیاز است، کلاژن به مقدار زیاد یافت می‌شود. ✓

کلاژن فراوان‌ترین پروتئین بدن است و حدود ۳۰ درصد از وزن خشک بدن را تشکیل می‌دهد. کلاژن در طیف گسترده‌ای از ساختارها حضور دارد:

- یکی از عناصر کلیدی همه بافت‌های همبند بدن <
- غشای پایه (Basement Membrane) اپیتلیوم‌ها <
- تیغه خارجی (External Lamina) دور سلول‌های عصبی و عضلانی <
- سلول‌های چربی <

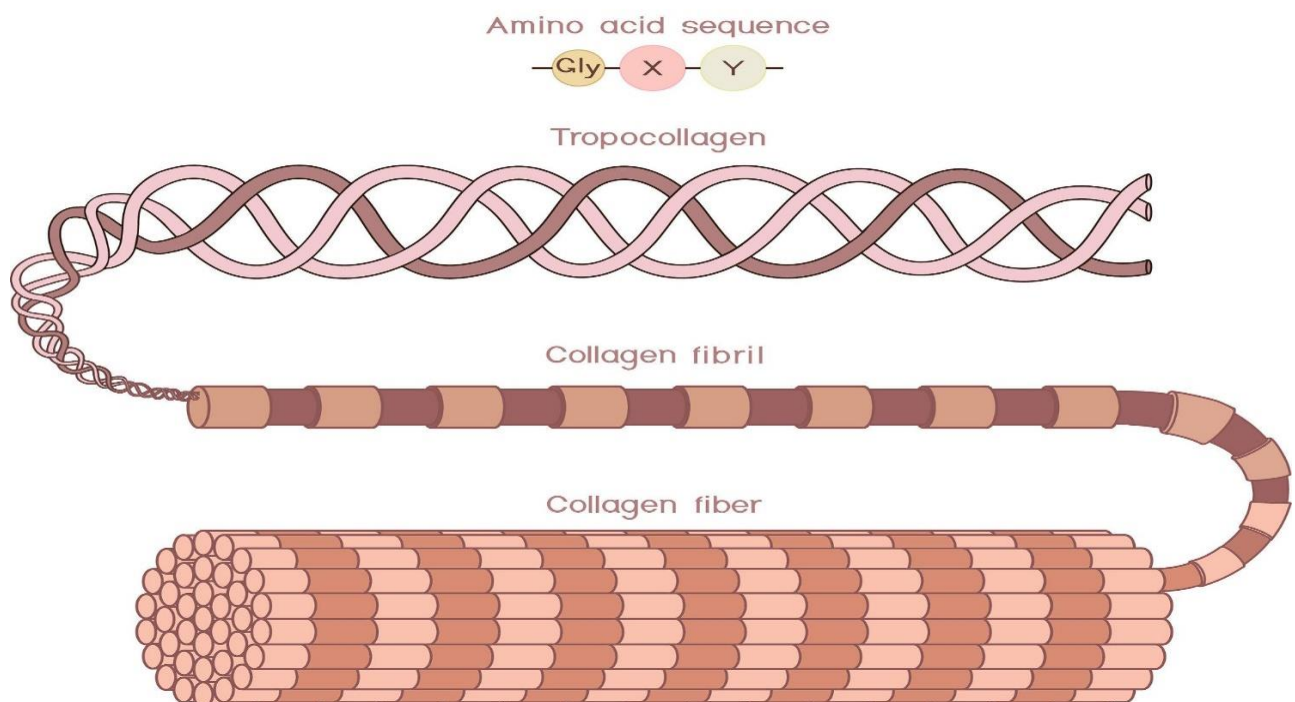
رشته‌های کلاژن عمدتاً توسط فیبروبلاست‌ها (Fibroblasts) و همچنین چند نوع سلول دیگر از جمله سلول‌های عضله صاف تولید می‌شوند. تاکنون حدود ۲۸ نوع کلاژن در مهره‌داران شناسایی شده است که بر اساس ترکیب مولکولی، ساختار و مورفولوژی، توزیع، عملکرد و بیماری طبقه‌بندی می‌شوند.



انواع کلاژن‌ها بر اساس بیماری‌های ناشی از نقص آن‌ها نیز می‌توان بررسی کرد.

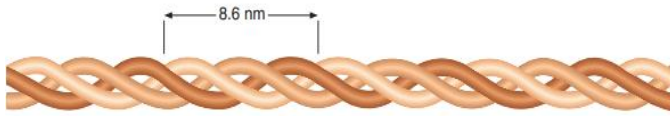
ساختار سلسله‌مراتبی رشته‌های کلاژن

Structure of a collagen fiber



رشته‌های کلاژن دارای یک سازمان‌بندی چندسطحی هستند که از کوچک‌ترین واحد مولکولی تا بزرگ‌ترین دسته قابل مشاهده ادامه می‌یابد.

سطح اول: مولکول کلاژن (تروپوکلاژن / پروکلاژن)



کوچک ترین واحد ساختاری کلاژن، مولکول کلاژن است که با نام های تروپوکلاژن (Tropocollagen) یا پروکلاژن

(Procollagen) نیز شناخته می شود. این مولکول دارای یک سر و یک دم است و طول آن حدود 300 نانومتر است.

هر مولکول کلاژن ساختار مارپیچ سه گانه (Triple Helix) دارد؛ یعنی از سه زنجیره پلی پپتیدی به نام زنجیره های آلفا تشکیل شده که به دور هم پیچیده اند. در اکثر انواع کلاژن، این سه زنجیره شامل دو زنجیره آلفا-۱ و یک زنجیره آلفا-۲ هستند. هر چرخش کامل این مارپیچ سه گانه حدود $8/6$ نانومتر طول دارد.

300 نانومتر (طول یک مولکول پروکلاژن) تقسیم بر $8/6$ تعداد کل چرخش های یک مولکول به دست می آید. ۳ زنجیره مولکول کلاژن توسط تعاملات هیدروژنی و پیوند های هیدروفوبیک در کنار یکدیگر قرار دارند. هر زنجیره آلفا خود نیز دارای آرایش مارپیچی است که از توالی و نحوه قرارگیری آمینواسیدها ناشی می شود و هر چرخش این آرایش $0/87$ نانومتر است.

نکته مهم درباره اسامی: در کتاب جان کوئیرا (Junqueira)، واژه های پروکلاژن، تروپوکلاژن و مولکول کلاژن معادل یکدیگر در نظر گرفته شده اند، هرچند در برخی منابع دیگر این واژه ها تفاوت های جزئی دارند.



امینه اسیدهای مهم در ساختار مارپیچ سه گانه کلاژن شامل گلیسین (Glycine)، پرولین (Proline) و هیدروکسی پرولین هستند. در کلاژن نوع I، توالی اسید های امینه به طور معمول به صورت

(Gly-X-Y) تکرار می شود؛ بنابراین هر سومین امینه اسید در طول زنجیره گلیسین است.

اگر سه زنجیره آلفای یک مارپیچ سه گانه یکسان باشند، به آن کلاژن هوموتریمریک (Homotrimeric) می گویند. اگر دو یا سه زنجیره آلفا متفاوت داشته باشد (اگر حداقل یکی از زنجیره ها با بقیه متفاوت باشد) هتروتریمریک (Heterotrimeric) نامیده می شود. تفاوت در ترکیب زنجیره های آلفا، علت اصلی تنوع انواع کلاژن و تفاوت در ساختار و عملکرد آن هاست.

سطح دوم: فیبریل کلاژنی (Collagen Fibril)

تعداد زیادی مولکول کلاژن در کنار یکدیگر قرار می گیرند و ساختار طویل فیبریل کلاژنی را تشکیل می دهند. قطر فیبریل های کلاژنی بین 15 تا 300 نانومتر است.

آرایش پلکانی (Staggered Arrangement): مولکول های کلاژن به صورت سر به دم (یعنی در امتداد سر یک مولکول، دم مولکول بعدی وجود دارد) و به شکل پلکانی کنار هم قرار می گیرند.

در این آرایش:

هر مولکول پروکلاژن حدود 10 درصد طول خود را با مولکول قبلی ردیف زیرین هم پوشانی (Overlap) دارد. 90 درصد باقی مانده طول آن با مولکول بعدی همان ردیف زیرین هم پوشانی دارد.

این آرایش، دو ناحیه متمایز ایجاد می‌کند:

◀ ناحیه هم‌پوشانی (Overlap Region): ناحیه‌ای برآمده که در آن مولکول‌های ردیف‌های بالا و پایین کاملاً روی هم قرار دارند.

◀ ناحیه شکاف (Gap Region): ناحیه‌ای فرورفته که در آن برخی نقاط بدون هم‌پوشانی هستند و بعضی فضاهای خالی کوچکی وجود دارد. یعنی هم‌پوشانی حداقل در یک ناحیه وجود ندارد. به این فضاها نواحی لاکونار (Lacunar Regions) نیز می‌گویند.

◀ نواحی لاکونار (Lacunar Regions): فضای بین مولکول‌های مجاور.

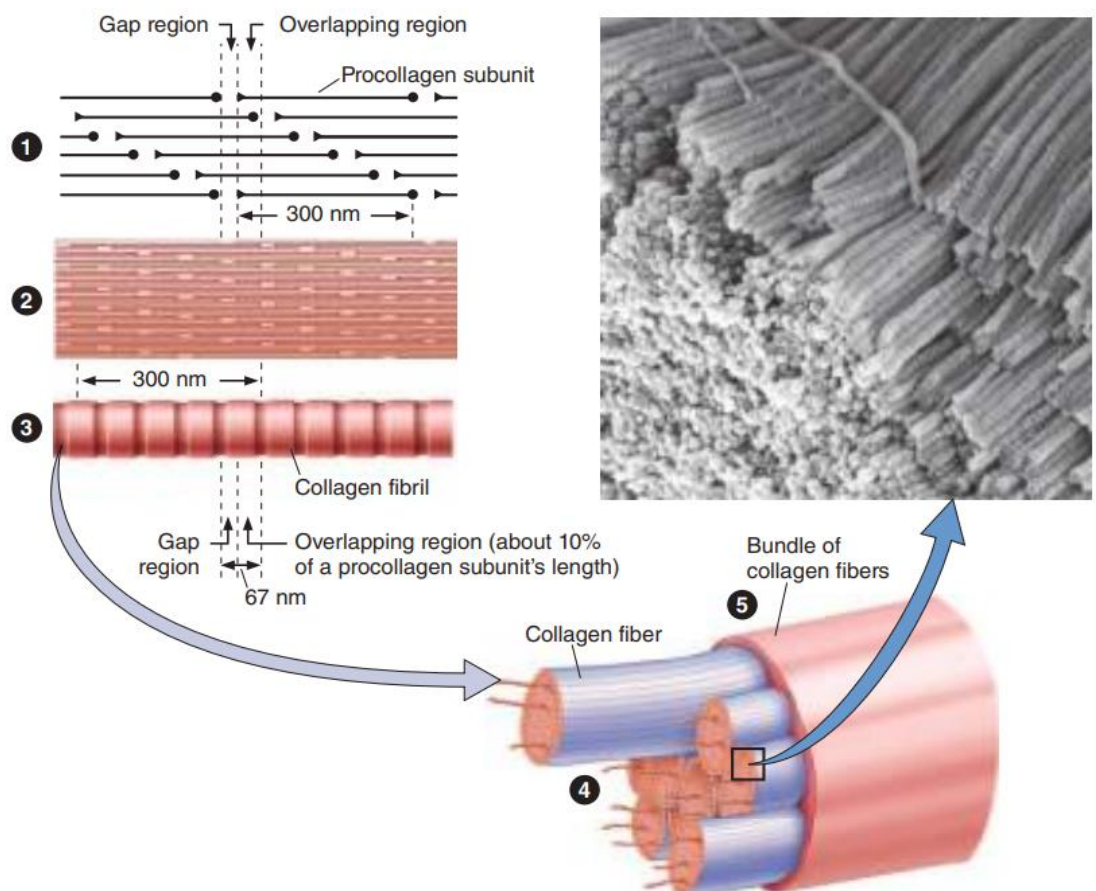
در کتاب جان کوئیرا ناحیه لاکونار عملاً همان ناحیه شکاف تعریف می‌شود.

تفاوت gap & overlapping regions: ناحیه هم‌پوشانی در همه ردیف‌ها مشترک هست اما ناحیه شکاف همانند اسمش بعضی جاها خالی‌اند و آن هم‌پوشانی وجود ندارد.

✓ مجموع یک ناحیه شکاف و یک ناحیه هم‌پوشانی برابر ۶۷ نانومتر است. از آنجا که طول هر مولکول کلاژن 300 nm است،

در هر مولکول حدود ۴ تا ۵ ناحیه شکاف و هم‌پوشانی وجود دارد.

✓ هر کلاژن فیبریل ساختاری طولی است که به موازات فیبر کلاژن قرار گرفته است.



سطح سوم: فیبر کلاژنی (Collagen Fiber)

تعداد زیادی فیبریل کلاژنی در کنار هم قرار می گیرند و یک فیبر کلاژنی را می سازند. فیبریل ها توسط پروتئوگلیکان ها (Proteoglycans) و برخی انواع کلاژن مانند کلاژن نوع ۵ و ۱۲ به یکدیگر متصل شده و فیبر را تشکیل می دهند. (توجه به عکس بالا)

سطح چهارم: دسته یا باندل فیبرهای کلاژنی (Collagen Bundle)

تعداد زیادی فیبر کلاژنی درون یک پوشش از جنس بافت همبند قرار می گیرند و دسته (Bundle) یا باندل را تشکیل می دهند. این بزرگ ترین واحد سازمان یافته رشته های کلاژنی است. (توجه به عکس بالا)

فیبریل کلاژن ← فیبر کلاژن ← باندل رشته های کلاژن

✓ فیبرهای کلاژن با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده اند.

انواع کلاژن ها

کلاژن ها با اعداد رومی (نوع I، II، III و...) نام گذاری می شوند و در مجموع ۲۸ نوع در مهره داران شناسایی شده است. این انواع بر اساس ساختارهایی که تشکیل می دهند به سه دسته کلی تقسیم می شوند.

دسته بندی کلاژن ها بر اساس ساختار

دسته اول: کلاژن های تشکیل دهنده فیبریل (Fibril-Forming Collagens)

این گروه شامل کلاژن های نوع I، II، III، V و XI است. همه این کلاژن ها فیبریل تشکیل می دهند، اما برخی از آن ها علاوه بر فیبریل، فیبر نیز می سازند:

- ✦ کلاژن نوع I: فراوان ترین و مهم ترین نوع کلاژن است. فیبریل هایش توسط پروتئوگلیکان ها و کلاژن های اتصال دهنده به هم متصل شده و فیبرهای ضخیم و بزرگ و قوی تشکیل می دهند. کلاژن نوع I در بدن بیشتر به صورت فیبر دیده می شود. این نوع کلاژن در پوست، تاندون، استخوان و عاج دندان یافت می شود.
- ✦ کلاژن نوع II: تنها در سطح فیبریل باقی می ماند و فیبر تشکیل نمی دهد. به مقدار زیاد در غضروف و جسم زجاجی (Vitreous Body) چشم وجود دارد.
- ✦ کلاژن نوع III: فیبریل و فیبر تشکیل می دهد و سازنده اصلی رشته های (الیاف) رتیکولار است.
- ✦ مطالب جان کوئیرا در مورد کلاژن نوع پنجم: در پوست، بافت نرم (همبند اطراف عضله) و دیواره عروق خونی نقش دارد. بیشتر همراه نوع I استفاده میشود.
- ✦ کلاژن های نوع V و XI: هر دو فیبریل و فیبر تشکیل می دهند؛
- ✦ مطالبی که استاد گفتن از جان کوئیرا ببینیم: نوع پنجم در بافت های جنینی، پوست، استخوان، جفت و بیشتر در بافت بینابینی (interstitial tissue) هست و همچنین در تشکیل و تنظیم کلاژن نوع اول مشارکت دارد. نوع یازدهم در غضروف هست و در تشکیل و تنظیم کلاژن نوع دوم مشارکت دارد.

دسته دوم: کلاژن‌های تشکیل دهنده شبکه (Network-Forming Collagens)

مهم‌ترین نماینده این گروه کلاژن نوع IV است که در غشای پایه (Basement Membrane) (به صورت شبکه در تیغه پایه) قرار دارد. این کلاژن به جای تشکیل فیبر یا فیبریل، ساختار شبکه‌ای یا صفحه‌مانند (مقاطع دو بعدی) ایجاد می‌کند. نقش اصلی آن پشتیبانی از سلول‌های اپیتلیال و فیلتراسیون است. (با توجه به رفرنس، کلاژن نوع X هم در این دسته قرار دارد)

دسته سوم: کلاژن‌های اتصال دهنده یا لنگری (Anchoring Collagens)

این کلاژن‌ها وظیفه اتصال یک ساختار به ساختار دیگر را دارند؛ مثلاً تیغه پایه (Basal Lamina) را به تیغه رتیکولار (Reticular Lamina) متصل می‌کنند. نمونه‌های این گروه شامل کلاژن‌های نوع VII، XII و IX هستند. کلاژن نوع IX به شکل مولکول‌های ۲۰۰ نانومتری دیده می‌شود. (با توجه به رفرنس، کلاژن نوع XIV هم در این دسته قرار دارد)

(طبق گفته استاد: این کلاژن‌ها معمولاً به شکل فیبر نیز دیده میشوند.)

Type	α -Chain Composition	Structure	Optical Microscopy	Major Location	Main Function
Fibril-Forming Collagens					
I	$[\alpha 1(I)]_2[\alpha 2(I)]$	300-nm molecule, 67-nm-banded fibrils	Thick, highly picosirius birefringent, fibers	Skin, tendon, bone, dentin	Resistance to tension
II	$[\alpha 1(II)]_3$	300-nm molecule, 67-nm-banded fibrils	Loose aggregates of fibrils, birefringent	Cartilage, vitreous body	Resistance to pressure
III	$[\alpha 1(III)]_3$	67-nm-banded fibrils	Thin, weakly birefringent, argyrophilic (silver-binding) fibers	Skin, muscle, blood vessels, frequently together with type I	Structural maintenance in expandable organs
V	$[\alpha 1(V)]_3$	390-nm molecule, N-terminal globular domain	Frequently forms fiber together with type I	Fetal tissues, skin, bone, placenta, most interstitial tissues	Participates in type I collagen function
XI	$[\alpha 1(XI)][\alpha 2(XI)][\alpha 3(XI)]$	300-nm molecule	Small fibers	Cartilage	Participates in type II collagen function
Network-Forming Collagens					
IV	$[\alpha 1(IV)]_2[\alpha 2(IV)]$	Two-dimensional cross-linked network	Detected by immunocytochemistry	All basal and external laminae	Support of epithelial cells; filtration
X	$[\alpha 1(X)]_3$	Hexagonal lattices	Detected by immunocytochemistry	Hypertrophic cartilage involved in endochondral bone formation	Increases density of the matrix
Linking/Anchoring Collagens					
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	450 nm, globular domain at each end	Detected by immunocytochemistry	Epithelial basement membranes	Anchors basal laminae to underlying reticular lamina
IX	$[\alpha 1(IX)][\alpha 2(IX)][\alpha 3(IX)]$	200-nm molecule	Detected by immunocytochemistry	Cartilage, vitreous body	Binds various proteoglycans; associated with type II collagen
XII	$[\alpha 1(XII)]_3$	Large N-terminal domain	Detected by immunocytochemistry	Placenta, skin, tendons	Interacts with type I collagen
XIV	$[\alpha 1(XIV)]_3$	Large N-terminal domain; cross-shaped molecule	Detected by immunocytochemistry	Placenta, bone	Binds type I collagen fibrils, with types V and XII, strengthening fiber formation

رنگ‌آمیزی کلاژن

زمانی که تعداد رشته‌های کلاژن در ماتریکس خارج سلولی زیاد باشد (مانند تاندون‌ها و لایه اسکلرای (صلبیه) چشم)، دسته‌های کلاژنی نمای سفیدرنگ به خود می‌گیرند. با روش‌های مختلف رنگ‌آمیزی، کلاژن رنگ‌های متفاوتی نشان می‌دهد:

- ◀ با میکروسکوپ نوری رشته‌های کلاژن اسیدوفیل هستند
- ◀ رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اُوزین (H&E): صورتی (اسیدوفیل)
- ◀ رنگ‌آمیزی تری کروم مالوری (Mallory's Trichrome): آبی
- ◀ رنگ‌آمیزی قرمز سیریوس (Sirius Red): قرمز

✓ برای توضیح بیشتر: وقتی با رنگ‌آمیزی اُوزین رشته‌های کلاژن را می‌بینیم آنها به اُوزین علاقه داشته و صورتی تا صورتی پررنگ می‌شوند با همان حالت اسیدوفیلی‌ای که در میکروسکوپ نوری دیده می‌شوند.

سنتز کلاژن

تولید کلاژن به طور عمده به وسیله سلول‌های فیبروبلاست است. کلاژن علاوه بر فیبروبلاست‌ها به واسطه سلول‌های دیگر مثل عضله صاف تولید می‌شود. (برای دیدن عکس تمامی مراحل به صفحه ۱۰ مراجعه کنید)

سنتز کلاژن به دو بخش تقسیم می‌شود:

- ◀ مراحل داخل سلولی: شبکه اندوپلاسمی خشن و دستگاه گلژی
- ◀ مراحل خارج سلولی: در محیط خارج سلول

مراحل داخل سلولی سنتز کلاژن

تمام مراحل زیر در داخل سلول، عمدتاً در شبکه اندوپلاسمی خشن (Rough Endoplasmic Reticulum / RER) اتفاق می‌افتند.

مرحله اول — سنتز زنجیره‌های آلفا: زنجیره‌های آلفای مولکول پروکلاژن توسط پلی‌ریبوزوم‌های (Polyribosomes) متصل به شبکه اندوپلاسمی خشن ساخته می‌شوند. (زنجیره‌های آلفا در داخل RER درست می‌شوند.) پس از سنتز، این زنجیره‌ها وارد فضای داخلی (سیسترن) شبکه اندوپلاسمی می‌شوند (در ردیف منظم قرار می‌گیرند) در آنجا پپتید مخابراتی (Signal Peptide) (قسمت اولیه هر پروتئین تولیدی) آن‌ها جدا می‌شود.

مرحله دوم — هیدروکسیلاسیون (Hydroxylation): آنزیم‌های هیدروکسیلاز موجود در شبکه اندوپلاسمی خشن، گروه‌های هیدروکسی را به پرولین و لیزین متصل می‌کنند و آن‌ها را به هیدروکسی‌پرولین (Hydroxyproline) و هیدروکسی‌لیزین (Hydroxylysine) تبدیل می‌کنند. این واکنش به اکسیژن، آهن و آسکوربیک اسید (ویتامین C) به عنوان کوفاکتور نیاز دارد. نکته: کلاژن‌ها (زنجیره‌های آلفا) نواحی مرکزی طویل و پیچ‌خورده دارند و دو ناحیه‌ی طرفیشون به صورت خطی هست (که نواحی خطی در مرحله اول خارج سلول از پروکلاژن جدا و کلاژن نهایی ایجاد می‌شود).

مرحله سوم — گلیکوزیلاسیون (Glycosylation): برخی از بقایای هیدروکسی‌لیزین تحت فرایند گلیکوزیلاسیون قرار می‌گیرند؛ یعنی مقادیر مختلفی گالاکتوز (Galactose) به آن‌ها متصل می‌شود. این فرایند در بعضی از انواع مختلف کلاژن و در RER رخ می‌دهد.

مرحله چهارم — تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی و مارپیچ سه‌گانه: انتهای سی‌ترمینال (C-terminal) وان‌ترمینال (N-terminal) سه زنجیره آلفا توسط پیوندهای دی‌سولفیدی (Disulfide Bonds) سیستمی به یکدیگر متصل می‌شوند. این اتصال باعث می‌شود سه زنجیره در کنار هم قرار گرفته و مارپیچ سه‌گانه (Triple Helix) به راحتی در ناحیه مرکزی شکل بگیرد برای همین ایجاد این پیوندها الزامی هست.

توجه داشته باشید که این انتهاها (ناحیه ان‌ترمینال و سی‌ترمینال) زنجیره‌های آلفا ساختار خطی (کروی) دارند و مارپیچی نیستند و همچنین فاقد تکرار توالی گلیسین (Gly-X-Y) هستند.

مرحله پنجم — انتقال به دستگاه گلژی: مولکول پروکلاژن که اکنون دارای مارپیچ سه‌گانه در ناحیه مرکزی و دو انتهای خطی است، از طریق وزیکول‌ها وارد دستگاه گلژی می‌شود. در گلژی، عملیات بسته‌بندی (Packing) انجام می‌شود و سپس مولکول پروکلاژن درون وزیکول‌های ترشحی به سمت غشای سلول حرکت کرده و از طریق اگزوسیتوز (Exocytosis) به محیط خارج سلول ترشح می‌شود.

مرحله	محل انجام	رویداد اصلی
سنتز زنجیره‌های آلفا	شبکه اندوپلاسمی خشن	ساخت زنجیره توسط پلی‌ریبوزوم‌ها و جدا شدن پپتید سیگنال
هیدروکسیلاسیون	شبکه اندوپلاسمی خشن	تبدیل پرولین و لیزین به هیدروکسی‌پرولین و هیدروکسی‌لیزین
گلیکوزیلاسیون	شبکه اندوپلاسمی خشن	اتصال گالاکتوز به هیدروکسی‌لیزین
تشکیل مارپیچ سه‌گانه	شبکه اندوپلاسمی خشن	اتصال دی‌سولفیدی انتهاها و پیچش سه زنجیره
بسته‌بندی و ترشح	دستگاه گلژی	پکینگ و اگزوسیتوز مولکول پروکلاژن

مراحل خارج سلولی سنتز کلاژن

پس از ترشح مولکول پروکلاژن به محیط خارج سلول، دو مرحله مهم در خارج از سلول اتفاق می‌افتد.

مرحله اول — تبدیل پروکلاژن به کلاژن: آنزیمی به نام پروکلاژن پپتیداز (Procollagen Peptidase) در ECM فعالیت می‌کند و انتهای خطی (کروی) ان‌ترمینال و سی‌ترمینال مولکول پروکلاژن را قطع می‌کند. پس از این برش، مولکول پروکلاژن به مولکول کلاژن واقعی تبدیل می‌شود که می‌تواند در ساختار فیبریل شرکت کند.

✓ پردازش نهایی برای تشکیل کلاژن در ماتریکس خارج سلولی (ECM) اتفاق می‌افتد.

مرحله دوم — تجمع خودبه‌خودی و تشکیل فیبریل: در نزدیکی سطح سلول فیبروبلاست، فرورفتگی‌هایی به نام نیچ (Niche) یا آشیانه وجود دارند که در برخی منابع به آن‌ها غارهای فیبروبلاستیک (Fibroblastic Crypts) نیز گفته می‌شود. مولکول‌های کلاژن که اکنون انتهای خطی‌شان برداشته شده، در نیچ‌های سطح سلول در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. این فرایند که تجمع خودبه‌خودی (Self-Aggregation) نامیده می‌شود، به صورت آرایش پلکانی (Staggered) انجام می‌شود؛ همان آرایشی که نواحی شکاف و همپوشانی را ایجاد می‌کند.

ایجاد فیبریل های کلاژن توسط فرایند انتروپی انجام میشود . در این مرحله آنزیمی به نام لیزیل اکسیداز (Lysyl Oxidase) نقش کلیدی دارد (با اکسید کردن باقی مانده های لیزین و هیدروکسی لیزین شرایط تشکیل پیوند های عرضی کووالانسی را فراهم میکند). این آنزیم به صورت غیر مستقیم پیوندهای متقاطع کووالان (Covalent Cross-links) را بین مولکول های کلاژن ردیف های مختلف ایجاد می کند؛ یعنی مولکول های بالایی را به مولکول های پایینی متصل می کند و به این ترتیب ساختار فیبریل کلاژنی تقویت و تثبیت می شود .

مرحله سوم — تشکیل فیبر از فیبریل ها: پس از تشکیل فیبریل ها، برخی پروتئوگلیکان ها و کلاژن های FACIT (کلاژن های اتصال) مثل کلاژن نوع دوازده و کلاژن نوع پنج به کل فیبریل ساخته شده متصل میشوند و آنها را تثبیت می کنند و باعث اتصال فیبریل ها به هم و تبدیلیشان به ساختار های بزرگ تر (فیبر کلاژنی) می شوند .

✓ کلاژن های FACIT خیلی کوچک هستند اما همچنان ساختار triple helix را دارند.

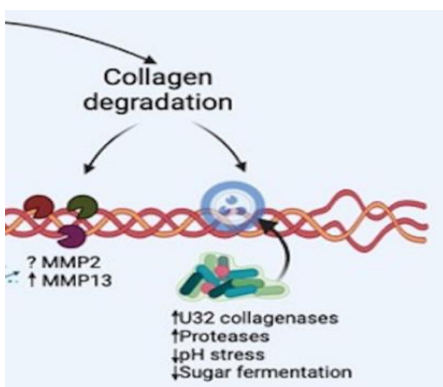
برای توضیح بیشتر: کلاژن های FACIT = Fibril-associated collagen with interrupted triple helix مشابه کلاژن XII اما کلاژن تنظیم کننده فیبریل مشابه کلاژن V هستند.

مرحله	عامل اصلی	رویداد
تبدیل پروکلاژن به کلاژن	پروکلاژن پپتیداز	برش انتهای ان ترمینال و سی ترمینال
تجمع و تشکیل فیبریل	لیزیل اکسیداز	آرایش پلکانی و ایجاد پیوندهای متقاطع کووالان
تشکیل فیبر	پروتئوگلیکان ها و کلاژن نوع ۵ و ۱۲	اتصال فیبریل ها به یکدیگر

تخریب کلاژن

کلاژن ها ساختارهای دائمی نیستند و طول عمر محدودی دارند. تغییر، تبدیل و بازسازی کلاژن در بافت های همبند به آرامی اما به صورت پیوسته اتفاق می افتد.

در برخی ارگان ها، کلاژن ها بسیار پایدار هستند؛ مانند تاندون ها و رباط ها (به استثنای رباط پریدونتال دور دندان). در مقابل، در رباط پریدونتال (Periodontal Ligament)، میزان تخریب و بازسازی کلاژن بسیار بالاست.



تخریب کلاژن توسط گروهی از آنزیم های ویژه به نام کلاژنازها (Collagenases)

انجام می شود که عضوی از خانواده ماتریکس متالوپروتئینازها (Matrix

Metalloproteinases / MMPs) هستند. این فرایند به دو گام انجام می شود:

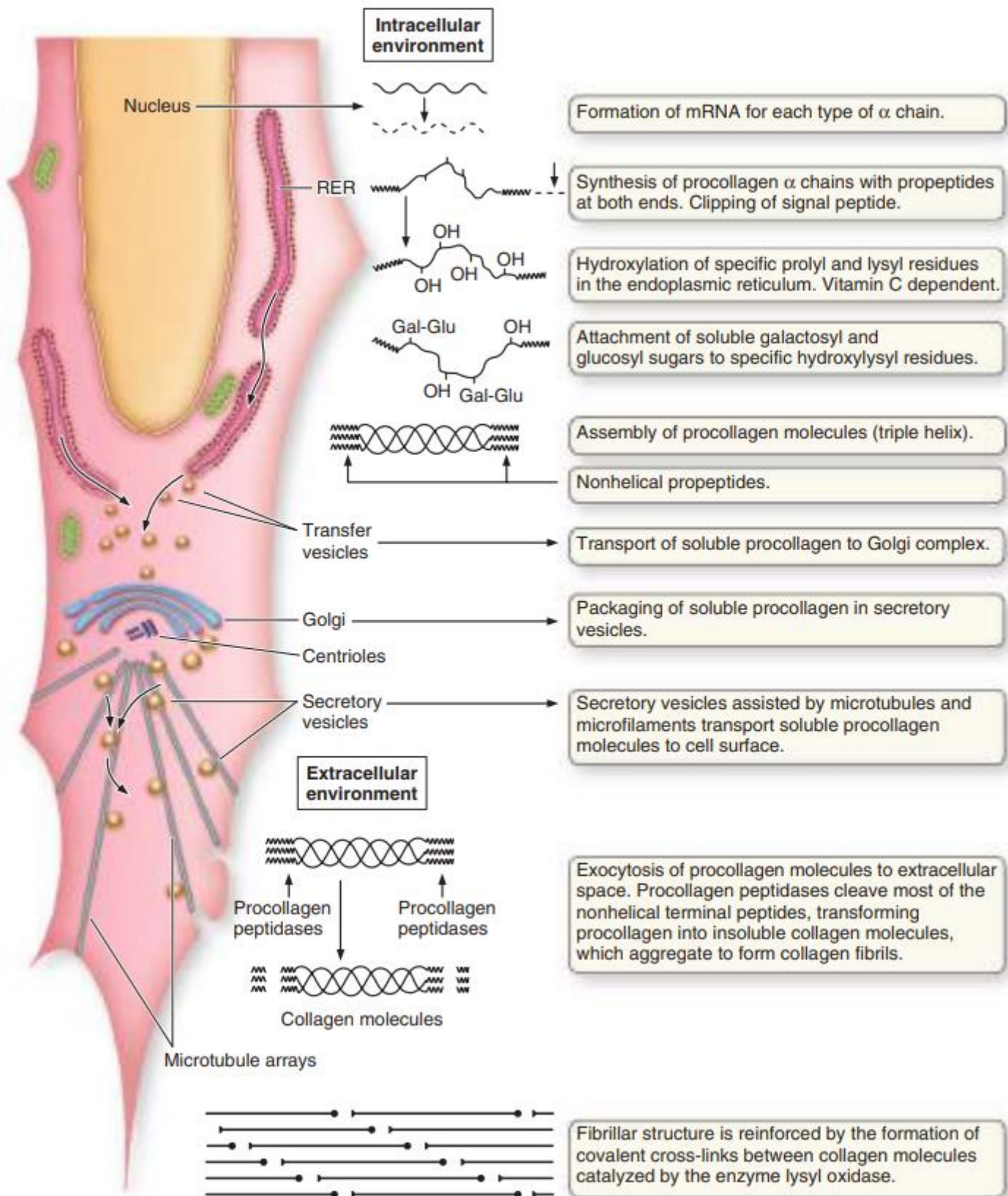
✦ گام اول: (تخریب اولیه) کلاژنازها (MMP) ها با اتصال به فیبریل ها یا صفحه های

کلاژنی، آن ها را مستعد تخریب توسط پروتئازهای اختصاصی می کنند .

✦ گام دوم: پروتئازهای اختصاصی کلاژن ها را تجزیه می کنند.

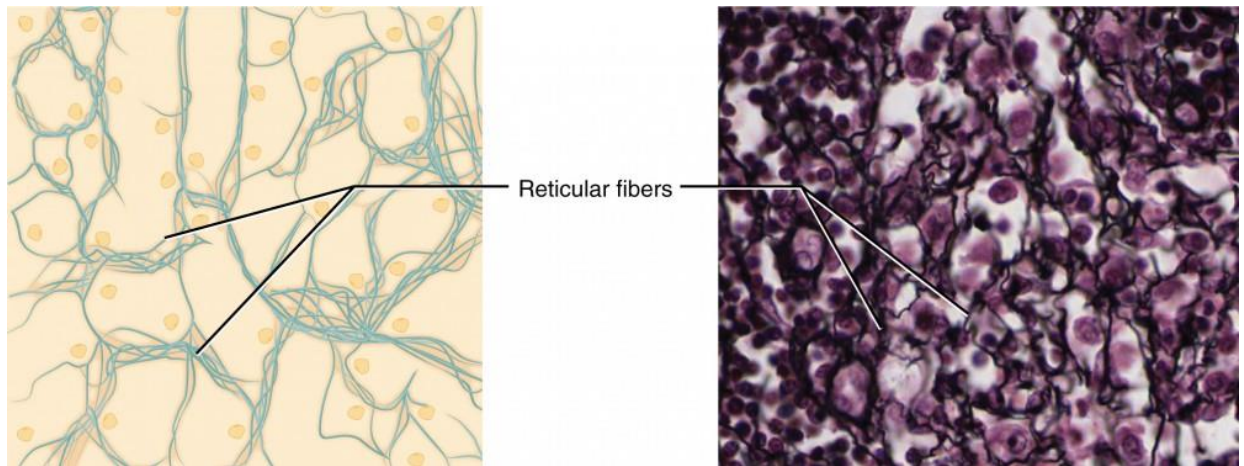
سنتز MMP ها معمولاً توسط ماکروفاژها در طی روند بازسازی ماتریکس خارج سلولی

انجام می شود



رشته‌های رتی‌کولار (Reticular Fibers)

رشته‌های رتی‌کولار (Reticular Fibers) که به آن‌ها رتی‌کولین (Reticulin) نیز گفته می‌شود، رشته‌هایی بسیار نازک هستند که عمدتاً از کلاژن نوع III ساخته شده‌اند. ویژگی برجسته این رشته‌ها آن است که به شدت گلیکوزیله (Glycosylated) هستند؛ یعنی درصد بالایی از زنجیره‌های قندی به آن‌ها متصل است. در مقایسه، رشته‌های رتی‌کولار حدود ۱۰ درصد کربوهیدرات دارند، در حالی که رشته‌های کلاژن تنها ۱ درصد کربوهیدرات دارند.



رشته‌های رتی‌کولار در اکثر ارگان‌ها شبکه‌ای از بافت هم‌بند ظریف ایجاد می‌کنند که به عنوان استروما (Stroma) برای سلول‌های اصلی آن ارگان عمل می‌کند.

رنگ‌آمیزی رشته‌های رتی‌کولار

رشته‌های رتی‌کولار به قدری نازک هستند که با رنگ‌آمیزی معمول هماتوکسیلین-ئوزین H&E به سختی دیده می‌شوند. برای مشاهده آن‌ها از دوروش استفاده می‌شود:

- ✦ رنگ‌آمیزی نقره: رشته‌های رتی‌کولار را به رنگ سیاه نشان می‌دهد. به همین دلیل به این رشته‌ها رشته‌های نقره‌دوست (Argyrophilic Fibers) نیز گفته می‌شود.
- ✦ رنگ‌آمیزی PAS (Periodic Acid-Schiff): چون این رشته‌ها به شدت گلیکوزیله هستند و محتوای قندی متصل به کلاژن نوع III بالایی دارند، PAS مثبت هستند.

سلول‌های تولیدکننده رشته‌های رتی‌کولار

همه سلول‌هایی که توانایی تولید کلاژن دارند، می‌توانند رشته‌های رتی‌کولار نیز تولید کنند. مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از:

- ✦ فیرو بلاست‌های موجود در تیغه رتی‌کولار غشای پایه
- ✦ فیرو بلاست‌های اطراف رشته‌های عصبی (در اندونوریوم)
- ✦ فیرو بلاست‌های اطراف سلول‌های چربی
- ✦ سلول‌های رتی‌کولار (Reticular Cells): سلول‌هایی شبیه فیرو بلاست که در ارگان‌های لنفاوی (مثل گره‌های لنفاوی و طحال) قرار دارند و تولید اصلی رشته‌های رتی‌کولار را بر عهده دارند.
- ✦ سلول‌های عضله صاف و سلول‌های عضله صاف دیواره عروق

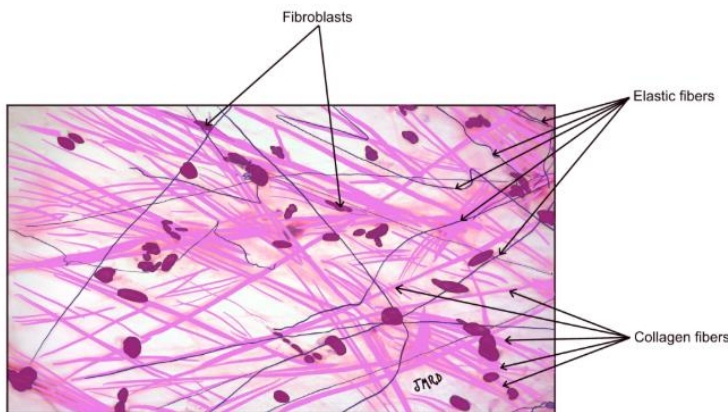
محل حضور رشته‌های رتیکولار

رشته‌های رتیکولار در ارگان‌های مهم زیر به مقدار قابل توجهی یافت می‌شوند:

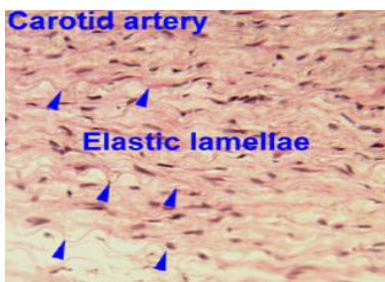
- ◀ کبد (Liver)
- ◀ غدد درون‌ریز (Endocrine Glands)
- ◀ مغز استخوان (Bone Marrow)
- ◀ طحال (Spleen)
- ◀ گره‌های لنفاوی (Lymph Nodes)

در همه این ارگان‌ها، رشته‌های رتیکولار یک شبکه ظریف و گسترده در سراسر بافت ایجاد می‌کنند که سلول‌های اصلی در بین آن‌ها جای می‌گیرند. معمولاً در بین این استرومای حمایتی سلول‌های پراننشیمی و ترشحی اصلی ارگان هستند.

رشته‌های الاستیک (Elastic Fibers)



رشته‌های الاستیک از نظر اندازه، نازک‌تر از رشته‌های کلاژن نوع یک هستند اما بزرگ‌تر از رشته‌های رتیکولار. ویژگی مهمی که این رشته‌ها را از دو نوع دیگر متمایز می‌کند، ساختار منشعب آن‌هاست؛ رشته‌های الاستیک برخلاف رشته‌های کلاژن و رتیکولار، شاخه‌شاخه بوده و به صورت یک شبکه پراکنده در بین رشته‌های کلاژنی قرار می‌گیرند.

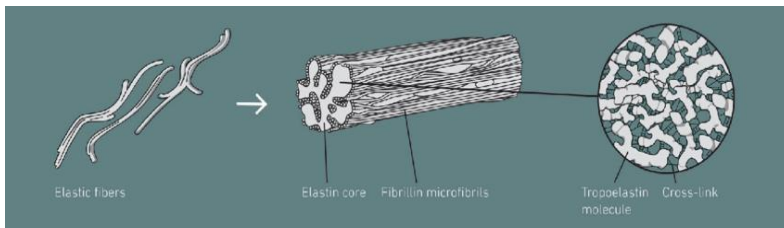


این رشته‌ها عمدتاً در ارگان‌هایی یافت می‌شوند که در معرض خمیدگی و کشیدگی مکرر هستند، زیرا ماهیت ارتجاعی دارند؛ یعنی بافت با این رشته‌ها می‌تواند کشیده شود و گسترش یابد و پس از برداشته شدن نیرو، به حالت اولیه بازگردد. این خاصیت برای بسیاری از ارگان‌ها حیاتی است، از جمله دیواره عروق بزرگ، به ویژه شریان‌های الاستیک (Elastic Arteries) که در دیواره خود دارای تعداد زیادی تیغه‌های الاستیک (Elastic Lamellae) هستند. این تیغه‌ها به صورت صفحات سوراخ‌دار در دیواره رگ قرار گرفته‌اند و به تنظیم افزایش و کاهش فشار خون کمک می‌کنند.

ترکیب مولکولی رشته‌های الاستیک

رشته‌های الاستیک از دو جزء اصلی تشکیل شده‌اند:

- ◀ **الاستین (Elastin):** پروتئین اصلی و توده اصلی رشته‌های الاستیک است. مولکول‌های منفرد الاستین از طریق اتصالات متقاطع به یکدیگر متصل شده و یک شبکه الاستیک را تشکیل می‌دهند.
- ◀ **میکروفیبریل‌های فیبریلین (Fibrillin Microfibrils):** فیبریل‌های بسیار کوچکی با قطر حدود ۱۰ نانومتر هستند که در درون شبکه الاستین قرار گرفته‌اند



هر دو جزء توسط فیبروبلاست‌ها، سایر سلول‌های بافت همبند تولیدکننده رشته، و سلول‌های عضله صاف (Smooth Muscle Cells) ساخته می‌شوند.

ساختار مولکول الاستین

مولکول‌های الاستین غنی از سه آمینواسید هستند:

- ◀ گلیسین (Glycine)
- ◀ پرولین (Proline)
- ◀ لیزین (Lysine)

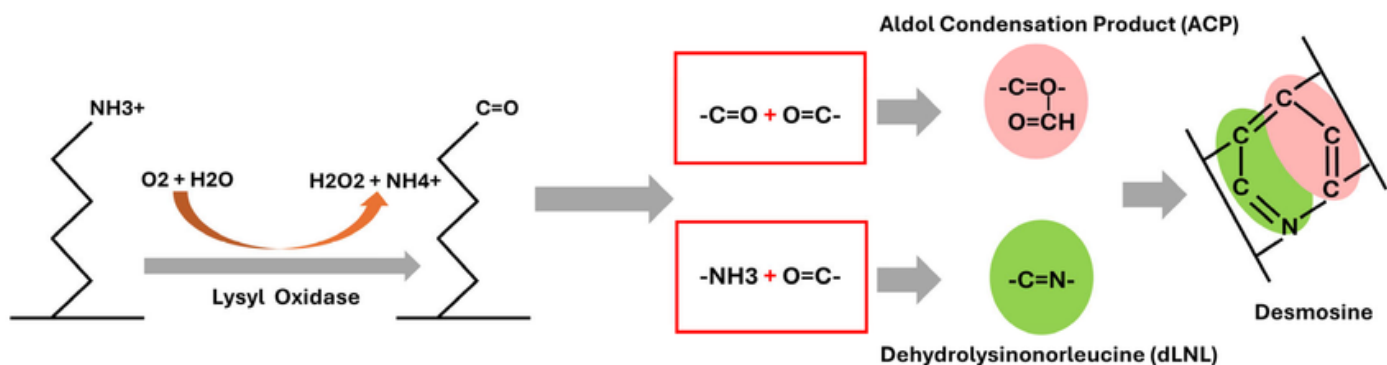
این ترکیب آمینواسیدی باعث می‌شود که پروتئین الاستین حالت مارپیچ تصادفی (Random Coil) پیدا کند؛ ساختاری که شبیه لاستیک طبیعی است و همین حالت، پایه فیزیکی خاصیت ارتجاعی را فراهم می‌کند.

نکته بسیار مهم درباره لیزین این است که لیزین‌ها بر روی هر مولکول الاستین، معمولاً به صورت جفت وجود دارند؛ یعنی دوتا دوتا در کنار هم قرار می‌گیرند، نه به صورت منفرد. این جفت‌های لیزین نقش کلیدی در ایجاد اتصالات بین مولکول‌ها دارند.

دسموزین (Desmosine)؛ حلقه اتصال متقاطع الاستین

اتصال متقاطع (Cross-link) بین مولکول‌های الاستین از طریق ساختاری حلقه‌ای به نام دسموزین (Desmosine) انجام می‌شود. فرایند ایجاد این اتصال به شرح زیر است:

- ◀ آنزیم لیزیل اکسیداز (Lysyl Oxidase) گروه‌های عاملی لیزین را اکسیده می‌کند.
- ◀ چهار مولکول لیزین اکسیده شده از روی دو مولکول الاستین مجاور، از طریق حلقه دسموزین به یکدیگر متصل می‌شوند.
- ◀ این اتصال چهارگانه، پیوند متقاطع کووالانی محکمی ایجاد می‌کند که خاصیت ارتجاعی رشته را تضمین می‌کند.



برای ایجاد هر اتصال دسموزینی، حضور دقیقاً چهار مولکول لیزین ضروری است.

سنتز رشته‌های الاستیک

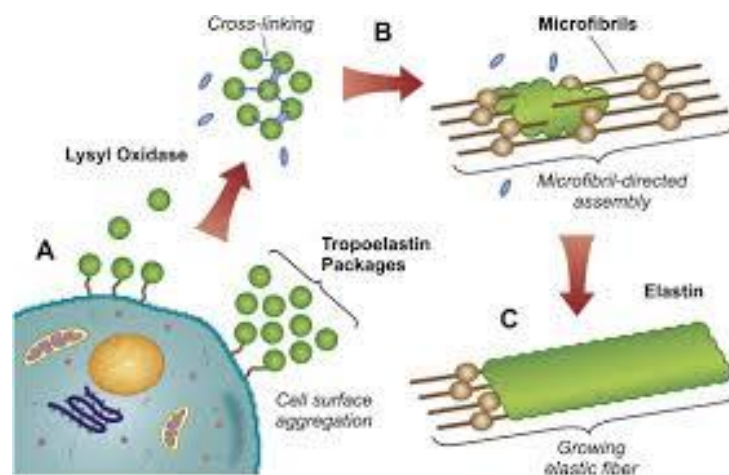
سنتز رشته‌های الاستیک یک فرایند چند مرحله‌ای است:

مرحله اول — تولید میکروفیبریل‌های فیبریلین: ابتدا میکروفیبریل‌های فیبریلین همراه با چندین پروتئین دیگر تولید می‌شوند. این میکروفیبریل‌ها و پروتئین‌ها نقش داربست را برای رسوب الاستین ایفا می‌کنند. مولکول‌های فیبریلین از طریق شبکه اندوپلاسمی صاف (Smooth ER) تولید، در دستگاه گلژی (Golgi Apparatus) بسته‌بندی و سپس ترشح می‌شوند.

مرحله دوم — رسوب مولکول‌های الاستین: پس از شکل‌گیری داربست فیبریلینی، مولکول‌های الاستین روی این داربست و در فضای بین میکروفیبریل‌ها رسوب می‌کنند. الاستین نیز مانند فیبریلین از طریق شبکه اندوپلاسمی تولید، در گلژی بسته‌بندی و ترشح می‌شود.

مرحله سوم — ایجاد اتصالات متقاطع: آنزیم لیزیل اکسیداز لیزین‌های مولکول‌های الاستین را اکسیده می‌کند (گروه‌های آمین لیزین‌ها را به آلدهید تبدیل می‌کند) و از طریق حلقه‌های دسموزین، اتصالات متقاطع کووالانی بین مولکول‌های الاستین برقرار می‌شود. این اتصالات رشته الاستیک نهایی را تثبیت می‌کنند.

در پایان این فرایند، ساختاری تشکیل می‌شود که در آن میکروفیبریل‌های فیبریلین در درون شبکه الاستین فرو رفته‌اند و مولکول‌های الاستین هم روی فیبریلین‌ها و هم در فضای بین آن‌ها قرار گرفته‌اند.



(شرمنده بابت کیفیت عکس)

تجزیه رشته‌های الاستیک

الاستین نسبت به اکثر پروتئازها (Proteases) مقاوم است. با این حال، توسط آنزیم اختصاصی الاستاز پانکراس (Pancreatic Elastase) تجزیه می‌شود. این نحوه تجزیه کاملاً متفاوت از کلاژن است که توسط کلاژنازاها (Collagenases) تخریب می‌شود.

جمع بندی مقایسه ای سه نوع رشته بافت همبند

ویژگی	رشته های الاستیک	رشته های رتیکولار	رشته های کلاژن
اندازه	متوسط	کوچک ترین	بزرگ ترین
ساختار	منشعب	غیر منشعب	غیر منشعب
ترکیب اصلی	الاستین + فیبریلین	کلاژن نوع ۳	کلاژن (انواع مختلف)
رنگ آمیزی H&E	صورتی	به ندرت دیده می شود	صورتی (اسیدوفیل)
رنگ آمیزی اختصاصی	اورسئین (نارنجی قهوه ای)	نقره (سیاه)	تری کروم مالوری (آبی)، قرمز سریوز (قرمز)
محتوای قند	کم	حدود ۱۰٪ (PAS مثبت)	حدود ۱٪
عملکرد اصلی	انعطاف پذیری و ارتجاع	ایجاد داربست حمایتی	مقاومت در برابر نیروی کششی
مقاومت به تجزیه	مقاوم به پروتئازها؛ توسط الاستاز تجزیه می شود	توسط کلاژنازها تجزیه می شود	توسط کلاژنازها تجزیه می شود

نمونه سوالات

۱. کلاژن نوع هفت که غشای پایه را به بافت همبند زیرین متصل می کند دارای چه ساختمانی می باشد؟

۱. فیبریل

۲. باندل

۳. مولکول های تروپوکلاژن

۴. فیبر

۲. در کدامیک از موارد زیر در ساختار بافت شناسی آن، رشته های کلاژن نوع دوم مشاهده می شود؟

۱. داربست

۲. بافت غضروف الاستیک

۳. بافت غضروف فیبرو

۴. بافت غضروف هیالین

۳. ساختمان پروتئین کلاژن در کدام یک از بافت های زیر به صورت فیبریل می باشد؟

۱. تاندون

۲. عقده لنفاوی

۳. درم پوست

۴. غضروف شفاف

۴. رنگ آمیزی ارسئین برای کدام رشته بافت همبند اختصاصی می باشد؟

۱. کلاژن نوع ۱

۲. کلاژن نوع ۲

۳. رشته الاستیک

۴. رشته رتیکولار

۵. وجود کدام ویتامین در سنتز رشته کلاژن ضروری می باشد؟

۱. ویتامین C

۲. ویتامین K

۳. ویتامین D

۴. ویتامین B

۶. کدام یک از رشته های بافت همبند نقره دوست می باشند؟

۱. کلاژن

۲. رتیکولار

۳. الاستیک

۴. اکسی تالان

سوال	پاسخ
۱	۱
۲	۴
۳	۴
۴	۳
۵	۱
۶	۲