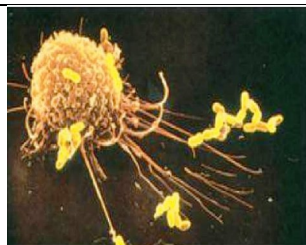


فصل دوم

سلول‌ها و اندام‌های سیستم ایمنی

- خونسازی
- سلول‌های سیستم ایمنی
- اعضای سیستم ایمنی
- مقایسه سلول‌ها و اعضای لنفاوی از لحاظ تکاملی



بسیاری از سلول‌ها، اندام‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی در سرتاسر بدن وجود دارند. آنها از لحاظ عملکرد می‌توان به دو گروه عمده طبقه‌بندی نمود. **اندام‌های لنفاوی اولیه^۱** که ریز محیط مناسبی را برای شکل‌گیری و بلوغ لنفوسیت‌ها فراهم می‌کنند و **اندام‌های لنفاوی ثانویه^۲** که آنتی‌ژن را معمولاً در بافت‌های مجاور یا فضاهای عروقی به دام انداخته و محل‌هایی هستند که در آنجا لنفوسیت‌های بالغ به صورت کارآمدی با آنتی‌ژن واکنش می‌دهند. عروق خونی و لنفاوی، این اعضا را به هم مرتبط می‌سازند.

- خونسازی

تمام سلول‌های خونی از یک نوع سلول به نام **سلول بنیادی خونساز^۳ (HSC)** به وجود می‌آیند. سلول‌های بنیادی، می‌توانند به سایر انواع سلول‌ها تمایز یابند. آنها خود تجدید شونده بوده و میزان جمعیت خود را با تقسیم سلولی حفظ می‌کنند. خونسازی^۴ در انسان طی هفته‌های نخست تکوین در کیسه زرده جنینی آغاز می‌شود. سلول‌های بنیادی کیسه زرده به سلول‌های اریتروئیدی اولیه حاوی هموگلوبین جنینی تمایز می‌یابند. نزدیک ماه سوم حاملگی، سلول‌های بنیادی خونساز از کیسه زرده به کبد جنینی و سپس طحال مهاجرت می‌کنند. این دو اندام از ماه سوم تا هفتم حاملگی نقش اصلی خونسازی را برعهده دارند.

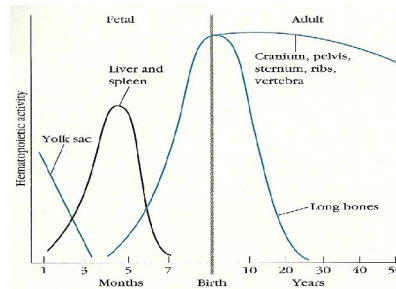
1-primary lymphoid organs

2-secondary lymphoid organs

3-hematopoietic stem cell

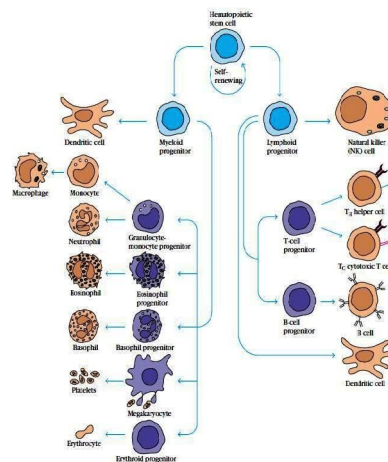
4-hematopoiesis

پس از آن، تمایز سلول‌های بنیادی خونساز در مغز استخوان صورت گرفته و در نزدیکی تولد، کبد و طحال خونسازی کمی داشته یا اصلاً خونسازی نمی‌کنند. (شکل ۱-۲).



شکل ۱-۲: جایگاه خونسازی در زمان‌های مختلف (پیش و پس از تولد) در طی تکوین انسان

در اوایل خونسازی، یک سلول بنیادی چند قوه یا خاستگاه سلول پیش‌ساز میلوئید^۱ یا خاستگاه سلول پیش‌ساز لنفوئید^۲ می‌گردد (شکل ۲-۲).



شکل مروری ۲-۲: خونسازی

1-myeloid progenitor cell
2-lymphoid progenitor cell

سلول‌های پیش‌ساز توان خود تجدید شوندگی خود را از دست داده و به یک دودمان خاص سلولی متعهد می‌شوند. سلول‌های پیش‌ساز لنفوئیدی، خاستگاه سلول‌های T, B و NK می‌باشند. سلول‌های پیش‌ساز میلوئیدی باعث ایجاد گلبول‌های قرمز، پتیف و سیمی از گلبول‌های سفید (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، منوسیت‌ها، ماست‌سل‌ها و سلول‌های دندریتیک) و مگاکاریوسیت‌ها می‌باشند. در مغز استخوان، سلول‌های خونی و نوادگان حاصل از آنها در شبکه‌ای از سلول‌های استرومایی رشد، تمایز و بلوغ می‌یابند. سلول‌های استرومایی با فراهم کردن ریز محیط القا کننده^۱ خونسازی (HIM) که شامل سلول‌های ماتریکس و عوامل تقویت کننده رشد و تمایز می‌باشند، تأثیر به سزایی در تمایز سلول‌های بنیادی خونساز دارند. بسیاری از این عوامل رشد، عوامل محلولی هستند که با انتشار به سلول‌های هدف می‌رسند، اگر چه سایر آنها مولکول‌های غشایی روی سلول‌های استرومایی هستند که نیازمند تماس مستقیم سلول - سلول می‌باشند.

در طول خونسازی، از شمار اندکی سلول‌های بنیادی خونساز و طی عبور از مراحل پیچیده تمایز، اریتروسیت‌ها و انواع گوناگون سلول‌های سفید خونی به وجود می‌آیند. چرا یک چنین مراحل پیچیده‌ایی برای تولید سلول‌های خونی لازم است؟ در سرتا سر طول عمر، یک شخص حدود 10^{16} سلول خونی تولید می‌کند و این امر نیازمند تقسیم‌های فراوانی سلولی می‌باشد. جان دیک^۲ اشاره نمود که تقسیم سلولی در معرض خطا بوده و فرصتی را برای ایجاد جهش در ژنوم فراهم می‌آورد که برخی از آنها ممکن است منجر به سرطان شوند. او پیشنهاد نمود که برای به حداقل رساندن چنین حوادث مصیبت‌باری، سیستم خونساز یک ابتکار هوشمندانه به خرج داده است؛ بدین صورت که تمایز سلولی به جای این که مستقیماً در خود جمعیت سلول بنیادی خونساز صورت بگیرد، بیشتر در پیش‌سازهای تمایز یافته‌تر انجام می‌گیرد. این پیش‌سازهای تمایز یافته‌تر، خود تجدید شونده نمی‌باشند و

1-hematopoietic-inducing microenvironment (HIM)

2-John Dick

سلول‌های بالغ خونی تشکیل شده از آنها قادر به تقسیم نبوده و یا تنها تحت شرایط خاصی تقسیم می‌شوند. در نتیجه، احتمال ایجاد سرطان در سلول‌های بنیادی خونساز و نوادگان نزدیک‌تر به آنها، بسیار پایین می‌آید، هر چند که این احتمال به صفر نمی‌رسد.

– خونسازی در سطح ژن تنظیم می‌شود

تکوین سلول‌های بنیادی خونساز چند قوه^۱ به انواع مختلف سلول‌ها، نیازمند بیان مجموعه‌ای از ژن‌های تعیین کننده دودمان و ژن‌های اختصاصی دودمان در زمان مناسب و با نظم خاص می‌باشد. پروتئین‌هایی که توسط این ژن‌ها تولید می‌شوند، اجزای ضروری شبکه‌های تنظیمی هستند که تمایز سلول‌های بنیادی را هدایت می‌کنند. فناوری تخریب ژن، یکی از قوی‌ترین روش‌های موجود برای تعیین نقش ژن‌های خاص در طیف وسیعی از مراحل بوده و سهم به سزایی در تشخیص عملکرد بسیاری از ژن‌های تنظیم کننده خونسازی دارد. اگرچه راه درازی تا درک کامل این امر باقی مانده، ولی با تخریب هدف‌دار و سایر روش‌ها، برخی از عوامل رونویسی که نقش مهمی در خونسازی دارند، شناسایی شده‌اند (جدول ۱-۲).

TABLE 2-1 Some transcription factors essential for hematopoietic lineages	
Factor	Dependent lineage
GATA-1	Erythroid
GATA-2	Erythroid, myeloid, lymphoid
PU.1	Erythroid (maturation stages), myeloid (later stages), lymphoid
Bmi-1	All hematopoietic lineages
Ikaros	Lymphoid
Oct-2	B lymphoid (differentiation of B cells into plasma cells)

برخی از این عوامل رونویسی روی بسیاری از دودمان‌های خونساز مختلف تأثیر می‌گذارند و برخی دیگر، تنها روی یک دودمان مؤثر می‌باشند. یکی از عوامل رونویسی که روی چندین دودمان اثر می‌گذارد، GATA-2 می‌باشد. یک ژن کارآمد GATA-2 که این عامل

¹-pluripotent

رونویسی را تولید می‌کند، برای تکوین دودمان‌های میلوئید، لنفوئید و اریترئوئید ضروری می‌باشد. همان‌گونه که انتظار می‌رود، جانورانی که این ژن در آنها تخریب شده، طی تکامل جنینی از بین می‌روند. در مقایسه با GATA-2 عامل رونویسی دیگری به نام Ikaros، تنها برای تکوین سلول‌های رده لنفوئید مورد نیاز می‌باشد.

هرچند که موش‌هایی که ژن Ikaros تخریب شده دارند، میزان قابل توجهی از سلول‌های T، B و NKها تولید نمی‌کنند، ولی تولید اریتروسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها و سایر سلول‌های رده میلوئید در آنها دچار نقص نمی‌باشد.

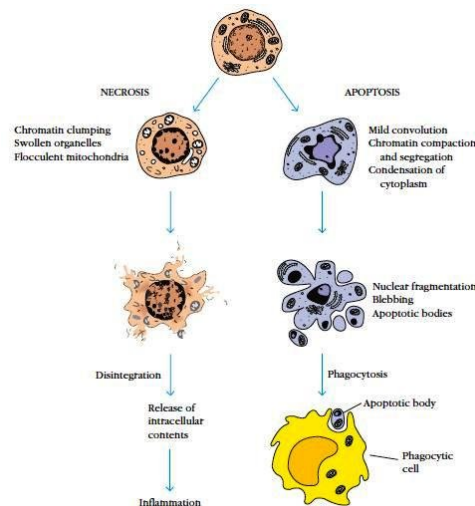
این موش‌ها در طی تکوین جنینی زنده می‌مانند اما به شدت از لحاظ ایمنی دچار نقص می‌باشند و در سنین ابتدایی در اثر عفونت می‌میرند. تنظیم کننده رونویسی دیگر با Bmi-1 یک سرکوبگر رونویسی بوده و شاخص کلیدی برای توانایی خود تجدید شونده‌گی سلول‌های بنیادی خونساز می‌باشد. وقتی این ژن تخریب شود، موش‌ها طی دو ماه پس از تولد می‌میرند. علت مرگ، احتمالاً نقص مغز استخوان در تولید سلول‌های سفید و قرمز خونی می‌باشد. این نقص با فقدان خود تجدید شونده‌گی سلول‌های بنیادی خونساز نشان داده می‌شود.

- عوامل بسیاری در هومئوستاز خونسازی دخیل می‌باشند

خونسازی فرآیندی باثبات می‌باشد که سلول‌های بالغ خونی با همان سرعتی که از بین می‌روند، تولید می‌شوند. میانگین طول عمر اریتروسیت‌ها ۱۲۰ روز بوده و طول عمر سلول‌های سفید از ۱ روز برای نوتروفیل‌ها تا ۲۰-۳۰ سال برای لنفوسیت‌ها متغیر است. برای پایدار نگه داشتن این حالت ثابت، انسان می‌بایست به طور میانگین، روزانه $10^{11} \times$ ۳/۷ سلول سفید خونی تولید کند. این میزان توسط مکانیسم‌های پیچیده‌ای تنظیم می‌شود. عوامل تنظیمی می‌توانند بر روی سرعت تولید و تمایز سلولی تأثیر بگذارند. این عوامل همچنین می‌توانند موجب القای مرگ در سلول‌های خونساز شوند.

- مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی، مکانیسم اصلی هومئوستاز می‌باشد

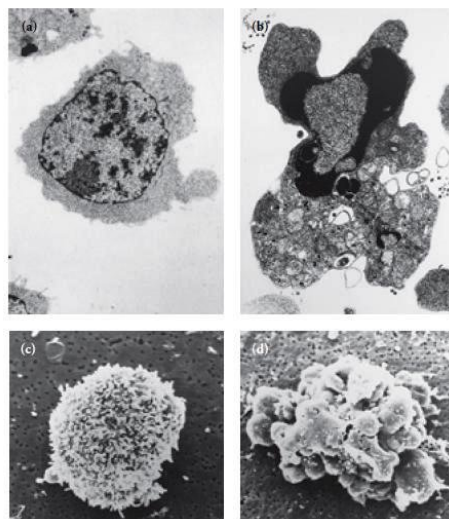
مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی^۱ (PCD)، فرآیندی تحریک پذیر و منظم می‌باشد که در آن، خود سلول به طور فعال در مرگ خویش شرکت می‌کند و عامل اساسی در تنظیم هومئوستاز جمعیت انواع مختلف سلول‌ها می‌باشد. سلول‌هایی که متحمل PCD می‌شوند، اغلب تغییرات مورفولوژیک مشخصی را نشان می‌دهند که در مجموع آپوپتوپوز^۲ نامیده می‌شود (شکل ۲-۳ و ۲-۴). این تغییرات شامل کاهش قابل توجه حجم سلول، تغییرات اسکلت سلولی، تراکم کروماتین و تجزیه DNA به قطعات کوچکتر می‌باشد.



شکل ۲-۳: مقایسه تغییرات مورفولوژی در طی آپوپتوز و نکروز

1-programmed cell death

2-apoptosis



شکل ۴-۲: میکروگراف نوری تیموسیت طبیعی (a) و تیموسیت در حال آپوپتوز (b). میکروگراف الکترونی تیموسیت طبیعی (c) و تیموسیت در حال آپوپتوز (d).

هر کدام از لکوسیت‌های تولید شده طی خونسازی، طول عمر مشخصی دارند و سپس توسط مرگ برنامه‌ریزی شده، می‌میرند. برای مثال، در یک انسان بالغ تقریباً 5×10^{10} نوتروفیل در گردش وجود دارد، این سلول‌ها طول عمری یک روزه دارند و تعداد ثابت این سلول‌ها با تولید نوتروفیل‌ها حفظ می‌شود. به جز خونسازی، آپوپتوز در سایر فرآیندهای ایمنی مانند تحمل و کشتن سلول‌های هدف توسط سلول‌های Tc یا NK مهم می‌باشد. جزئیات مکانیسم‌هایی که طی آنها آپوپتوز بروز می‌کند، در فصل‌های ۱۰ و ۱۴ توضیح داده شده است. بیان چندین ژن، با آپوپتوز لکوسیت‌ها و سایر انواع سلول‌ها توأم می‌باشد (جدول ۲-۲).

TABLE 2-2 Genes that regulate apoptosis		
Gene	Function	Role in apoptosis
<i>bcl-2</i>	Prevents apoptosis	Inhibits
<i>bax</i>	Opposes <i>bcl-2</i>	Promotes
<i>bcl-X_L</i> (<i>bcl-Long</i>)	Prevents apoptosis	Inhibits
<i>bcl-X_S</i> (<i>bcl-Short</i>)	Opposes <i>bcl-X_L</i>	Promotes
<i>caspase</i> (several different ones)	Protease	Promotes
<i>Fas</i>	Induces apoptosis	Initiates

برخی از این پروتئین‌ها آپوپتوز را القا می‌کنند و سایرین برای پیشبرد آپوپتوز حیاتی می‌باشند، برخی نیز آپوپتوز را مهار می‌کنند برای مثال آپوپتوز را می‌توان در تیموسیت‌ها توسط پرتودهی القا نمود. بسیاری از مرگ‌های سلولی توسط پیام‌های ناشی از *fas* القا می‌شوند و پروتئازهایی به نام کاسپازها، در آبشاری از واکنش‌ها که منجر به آپوپتوز می‌شوند، شرکت دارند.

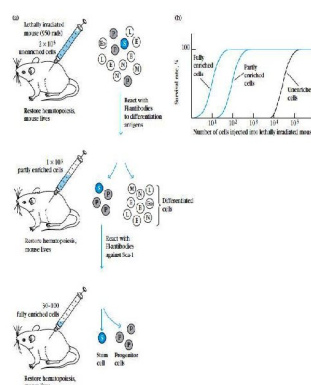
اعضای خانواده ژن‌های *bcl-2* مثل *bcl-2* و *bcl-X_L* محصولات پروتئینی را کد می‌کنند که آپوپتوز را مهار می‌کنند. به طور شگفت‌انگیزی، اولین عضو این خانواده ژنی (*bcl-2*) در مطالعاتی که ارتباطی با مرگ سلولی نداشتند، کشف گردید. در این مورد ژن *bcl-2* مجاور نقطه شکست در جابه‌جایی کروموزومی لنفوم سلول B انسانی قرار داشت. جابه‌جایی سبب انتقال ژن *bcl-2* به جایگاه زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین می‌گشت و رونویسی از ژن ایمونوگلوبولین منجر به تولید بیش از حد پروتئین *Bcl-2* در سلول‌های لنفوم می‌گردید. این گونه تصور می‌شود که مقادیر بالای *Bcl-2* سبب تغییر شکل سلول‌های لنفوی به سلول‌های سرطانی لنفوم می‌شود.

- سلول‌های بنیادی خونساز را می‌توان غنی نمود

ویسمن^۱ و همکارانش روش جدیدی را برای افزایش غنای سلول‌های بنیادی خونساز موشی ایجاد کردند. این روش بر پایه استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی ضد مولکول‌هایی به نام

1-Weissman

آنتی‌ژن‌های تمایزی^۱ که تنها بر روی سلول‌های خاصی عرضه می‌شوند، می‌باشد. آنها نمونه‌های به دست آمده از مغز استخوان را با آنتی‌بادی‌های نشاندار با مواد فلورسانس مجاور کردند؛ این آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن‌های تمایزی سطح سلول‌های سفید و قرمز خونی بالغ اختصاصی بودند (شکل ۵-۲).



شکل ۵-۲: غنی سازی سلول های بنیادی چند تونه مغز استخوان.

سپس سلول‌های نشاندار شده توسط فلوسایتومتری با یک جدا کننده سلول فلوتورسنت جدا شدند پس از هر بار جداسازی سلول‌های باقیمانده را برای تعیین حداقل تعداد مورد نیاز جهت بازسازی سیستم خونساز موش‌ها که در معرض پرتو کشنده X قرار گرفته بوند، آزمون نمودند. زمانی که مقدار سلول‌های بنیادی چند قوه در جمعیت باقی مانده، بیشتر می‌شود، سلول‌های کمتری برای بازسازی سیستم خونساز مورد نیاز می‌باشند. جداسازی سلول‌های خونساز، اجازه غنی سازی ۵۰ تا ۲۰۰ برابری سلول‌های بنیادی چند قوه را امکان‌پذیر می‌سازد. برای غنی‌سازی بیشتر سلول‌های بنیادی، جمعیت سلول‌های باقی مانده را با آنتی‌بادی‌های مختلف ضد آنتی‌ژن‌هایی که در مراحل اولیه خونسازی عرضه می‌شوند مجاور می‌کنند. یکی از این آنتی‌بادی‌ها، علیه آنتی‌ژن تمایزی به نام آنتی‌ژن سلول بنیادی -

۱ (Sca-1) می‌باشد. مجاورت این آنتی‌بادی سبب به دام انداختن سلول‌های بنیادی تمایز نیافته شده و نمونه غنی‌شده از سلول‌های بنیادی چند قوه‌ای به دست می‌آید که تنها ۳۰ تا ۱۰۰ عدد از آنها قادر به بازسازی سیستم خونساز موش که پرتو X کشنده دریافت کرده‌اند، می‌باشند (جدول ۲-۳).

TABLE 2-3 Reconstitution of hematopoiesis by HSCs	
Number of enriched HSCs	Number of mice reconstituted (%)
1	9 of 41 (21.9)
2	5 of 21 (23.8)
5	9 of 17 (52.9)
10	10 of 11 (90.9)
20	4 of 4 (100)

SOURCE: Adapted from M. Osawa et al., 1996, *Science* 273:242.

ابزار اصلی شناسایی و تشخیص سلول‌های بنیادی خونساز انسان، از بررسی موش‌های SCID به دست آمده است. موش‌های SCID، لنفوسیت‌های B و T نداشته و قادر به ایجاد پاسخ ایمنی اکتسابی نمی‌باشند. در نتیجه، این حیوانات جمعیت‌های سلولی حاوی سلول‌های بنیادی خونساز یا بافت‌هایی مثل تیموس و مغز استخوان را پس نمی‌زنند. موش‌های نقص ایمنی، میزبان‌های جایگزین مناسبی برای مطالعات *in vivo* سلول‌های بنیادی انسانی می‌باشند. با پیوند قطعاتی از تیموس یا مغز استخوان به موش‌های SCID، آنها تمایز سلول‌های بنیادی خونساز انسانی را به سلول‌های بالغ خونی، حمایت می‌کنند. این روش امکان بررسی زیر جمعیت‌های $CD34^+$ و تاثیر عوامل رشد بر تمایز دودمان‌های مختلف خونی را فراهم می‌آورد.

– سلول‌های سیستم ایمنی

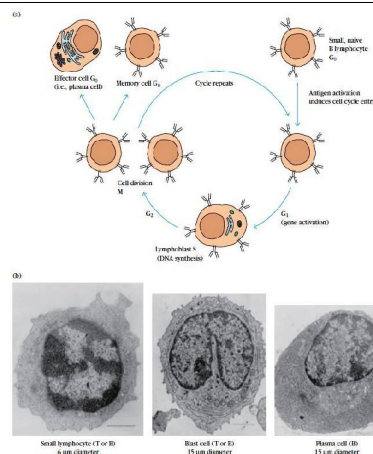
لنفوسیت‌ها دارای پذیرنده آنتی‌ژنی، سلول‌های اصلی ایمنی اکتسابی بوده و مسئول خصوصیات هم‌چون تنوع، ویژگی و خاطره می‌باشند. همان‌گونه که لنفوسیت‌ها دارای اهمیت

می‌باشند، سایر سلول‌های سفید خونی نیز در ایمنی اکتسابی دارای اهمیت می‌باشند. با این وجود، سیستم ایمنی ذاتی نیز سلول‌های مشابه با سیستم ایمنی اکتسابی داشته و نقش ضروری در القای پاسخ‌های اکتسابی دارد.

- سلول‌های لنفاوی

لنفوسیت‌ها ۲۰-۴۰ درصد سلول‌های سفید خونی و ۹۹ درصد سلول‌های داخل لنف را تشکیل می‌دهند (جدول ۲-۴). لنفوسیت‌ها را می‌توان براساس عملکرد و ترکیبات غشای سلولی به سه جمعیت عمده (سلول‌های B، T و کشته طبیعی) تقسیم بندی نمود. هر کدام از سلول‌های B و T، خانواده پذیرنده‌های آنتی‌ژن مخصوص خود را حمل می‌کنند. سلول‌های کشته طبیعی^۱ (NK) لنفوسیت‌های بزرگ و گرانول داری بوده که بخشی از سیستم ایمنی ذاتی بوده و شاخص‌های سلولی B و T را عرضه نمی‌کنند. لنفوسیت‌های B و T دست نخورده که با آنتی‌ژن برخورد نکرده‌اند، سلول‌هایی کوچک و متحرک و غیر بیگانه‌خوار می‌باشند که در مرحله GO چرخه سلولی قرار دارند. این سلول‌ها قطر ۶ میکرومتری داشته و به عنوان لنفوسیت‌های کوچک شناخته می‌شوند. لنفوسیت‌های دست نخورده معمولاً طول عمر کوتاهی دارند. تحت شرایط مناسب واکنش لنفوسیت‌های کوچک با آنتی‌ژن منجر به پیشرفت چرخه سلولی از مرحله GO به G₁ و سپس از آن مرحله S، G₂ و M می‌شود (شکل ۲-۶).

1-Natural killer(NK) cells



شکل ۶-۲: (a) پیامد فعال سازی لنفوسیت های کوچک با واسطه آنتی ژن. (b) میکروگراف الکترونی یک لنفوسیت کوچک.

لنفوبلاست‌ها تکثیر شده و در نهایت به سلول‌های اجرایی یا خاطره‌ای تمایز می‌یابند. سلول‌های اجرایی معمولاً طول عمر چند روزه تا چند هفته‌ای دارند. پلاسماسل‌ها سیتوپلاسم مشخص حاوی شبکه‌اندوپلاسمی شامل لایه‌های فراوان و هم مرکز و وزیکول‌های گلژی فراوان می‌باشند (شکل ۶-۲). سلول‌های اجرایی رده‌ی T شامل سلول‌های T کمک کننده ترشح کننده سایتوکاین (T_H) و سلول‌های بالغ فعال شده توسط آنتی‌ژن از رده لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک با نام CTL ها می‌باشند. برخی از نوادگان سلول‌های B و T به سلول‌های خاطره‌ای تمایز می‌یابند. رده‌های مختلف یا مراحل مختلف بلوغ لنفوسیت‌ها را می‌توان با آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد مولکول‌های غشایی این سلول‌ها شناسایی نمود. تمام آنتی‌بادی‌های منوکلونالی که با یک مولکول غشایی خاص واکنش می‌دهند، با همدیگر تحت عنوان خوشه‌های تمایزی^۱ (CD) گروه بندی می‌شوند. هر آنتی‌بادی منوکلونال جدیدی که یک مولکول غشایی لکوسیت را شناسایی کند، اگر جزو CDهای شناخته شده باشد، نوع آن

1-cluster of differentiation

مشخص می‌شود؛ در غیر این صورت، CD جدیدی به آن تخصیص داده می‌شود که نشان دهنده جدید بودن مولکول غشایی است. اگر چه نام گذاری CD در ابتدا برای مولکول‌های غشایی لکوسیت‌های انسانی به کار برده می‌شد، ولی مولکول‌های غشایی سایر گونه‌ها مثل موش نیز عموماً با همان CD مشخص می‌شوند. جدول ۵-۲ فهرست برخی از CDهای رایج را نمایش می‌دهد.

CD designation*	Function	B cell	T cell		
			T _H	T _C	NK cell
CD2	Adhesion molecule; signal transduction	—	+	+	+
CD3	Signal transduction element of T-cell receptor	—	+	+	—
CD4	Adhesion molecule that binds to class II MHC molecules; signal transduction	—	+	—	—
CD5	Unknown (subset)	—	(usually)	(usually)	+
CD8	Adhesion molecule that binds to class I MHC molecules; signal transduction	—	—	+	+
CD16 (FcγRIII)	Low-affinity receptor for Fc region of IgG	—	(usually)	(usually)	(variable)
CD21 (CR2)	Receptor for complement (C3d) and Epstein-Barr virus	+	—	—	+
CD28	Receptor for costimulatory B7 molecule on antigen-presenting cells	—	+	+	—
CD32 (FcγRII)	Receptor for Fc region of IgG	+	—	—	—
CD35 (CR1)	Receptor for complement (C3b)	+	—	—	—
CD40	Signal transduction	+	—	—	—
CD45	Signal transduction	+	+	+	+
CD56	Adhesion molecule	—	—	—	+

*Synonyms are shown in parentheses.

– لنفوسیت‌های B

لنفوسیت‌های B با عنوان سلول‌های B نیز شناخته می‌شوند و حرف B برگرفته از بورسافبرسیوس (مکان بلوغ این سلول‌ها در پرندگان) می‌باشد؛ همچنین حرف B برای مغز استخوان نیز مناسب می‌باشد. سلول‌های B بالغ به واسطه حضور آنتی‌بادی‌های غشایی (پذیرنده آنتی‌ژنی سلول B) از سایر لنفوسیت‌ها متمایز می‌شوند. تمام مولکول‌های آنتی‌بادی روی سطح غشای یک سلول B (تقریباً $10^5 \times 1$) حاوی جایگاه اتصال به یک آنتی‌ژن خاص می‌باشند. وقتی یک سلول B دست نخورده برای اولین بار با آنتی‌ژن برخورد کند، سلول به سرعت تقسیم می‌شود. نوادگان آنها به سلول‌های اجرایی^۱ با نام پلاسماسل‌ها^۲ و

1-effector cells

2-Plasma cells

همچنین سلول‌های B خاطره‌ای تمایز می‌یابند. پلاسماسل‌ها آنتی‌بادی را به شکل ترشحي تولید کرده و آنتی‌بادی غشایی بسیار کم یا اصلاً ندارند. پلاسماسل‌ها سلول‌های مراحل پایانی بوده و تقسیم نمی‌شوند. آنها برای تولید آنتی‌بادی تخصص یافته‌اند و برآورد می‌شود که یک پلاسماسل به تنهایی قادر به ترشح ۱۰۰ تا بیش از ۱۰۰۰ مولکول آنتی‌بادی در ثانیه باشد.

- لنفوسیت‌های T

واژه لنفوسیت T برگرفته از جایگاه بلوغ این سلول‌ها در تیموس می‌باشد. در طی بلوغ آنها در تیموس، سلول‌های T مولکول غشایی متصل شونده به آنتی‌ژن به نام **پذیرنده سلول T**^۱ را عرضه می‌کنند. بر خلاف آنتی‌بادی‌های غشایی سلول B که آنتی‌ژن را به تنهایی شناسایی می‌کنند، TCRها تنها آنتی‌ژن متصل به MHC را شناسایی می‌کنند. دو نوع اصلی از مولکول‌های MHC وجود دارند؛ مولکول‌های MHC کلاس I که تقریباً توسط تمام سلول‌های هسته‌دار مهره‌داران بیان می‌شوند و مولکول‌های MHC کلاس II که توسط شمار اندکی از سلول‌های تخصصی یافته عرضه می‌شوند.

دو نوع زیر جمعیت شناخته شده از سلول‌های T شامل T_H و T_C می‌باشند. به تازگی جمعیت سومی از سلول‌های T به نام سلول‌های T تنظیمی (Treg) شناسایی شده‌اند. سلول‌های T_H و T_C به واسطه حضور گلیکوپروتئین‌های غشایی CD4 و CD8 از سایر سلول‌های متمایز می‌شوند. سلول‌های T_H مولکول CD4 و سلول‌های T_C مولکول CD8 را عرضه می‌کنند. نسبت CD4 به CD8 در خون محیطی افراد طبیعی تقریباً ۲ به ۱ می‌باشد، اما در بیماری‌های نقص ایمنی، خود ایمنی و سایر ناهنجاری‌ها این نسبت تغییر می‌کند. شناخت مجموعه آنتی‌ژن - MHC توسط سلول‌های Tc منجر به تکثیر و تمایز آنها به سلول‌های اجرایی با نام CTL و یا سلول‌های خاطره‌ای می‌شود. CTLها عملکرد اسای در

1-Tcell receptor

پایش سلول‌های بدن و حذف سلول‌هایی که آنتی‌ژن خارجی را همراه MCH-I عرضه می‌کنند، دارند.

سلول‌های Treg با حضور هر دو مولکول CD4 و CD25 بر سطح غشای خود مشخص می‌شوند. با این حال، برخلاف سلول‌های T_H حامل CD4، این سلول‌ها پاسخ‌های ایمنی را مهار کرده و اثر تنظیمی منفی بر سیستم ایمنی دارند. مشابه سلول‌های T_H و T_C ، اعضای زیر جمعیت Treg هم می‌توانند پیش‌ساز سلول‌های خاطره‌ای باشند.

- جمعیت‌های سلول B و T شامل زیر جمعیتی از کلون‌ها می‌باشند

تمام پذیرنده‌های آنتی‌ژن یک نوع سلول B یا T، ساختار مشابهی دارند و بنابراین ویژگی یکسانی برای یک آنتی‌ژن دارند. اگر یک نوع لنفوسیت به دو سلول دختری تقسیم شود، هر دو سلول دختری پذیرنده‌هایی با ویژگی آنتی‌ژنی یکسان و مشابه با سلول والد را عرضه می‌کنند و بنابراین، نوادگان این سلول‌های دختری نیز همان پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را عرضه می‌کنند. به این جمعیت لنفوسیتی، یک کلون^۱ می‌گویند. در یک زمان معین، در یک انسان یا موش، دهها هزار کلون مختلف سلول B و T حضور دارند و هر کلون با پذیرنده‌های آنتی‌ژنی مشابه و مخصوص به خود از دیگران متمایز می‌گردد. برخورد با آنتی‌ژن موجب تکثیر و تمایز این سلول‌ها می‌گردد. سلول‌های اجرایی دارای عملکردهای اختصاصی می‌باشند، در حالی که سلول‌های خاطره‌ای در میزبان باقی می‌مانند و در مواجهه مجدد با همان آنتی‌ژن، پاسخ سریع‌تر و شدیدتری ایجاد می‌کنند.

- سلول‌های کشنده طبیعی (NK)

بدن انسان حاوی جمعیت اندکی از سلول‌های بزرگ و گرانولار با نام سلول‌های کشنده طبیعی می‌باشد که فعالیت سایتوتوکسیک علیه طیف وسیعی از سلول‌های توموری و

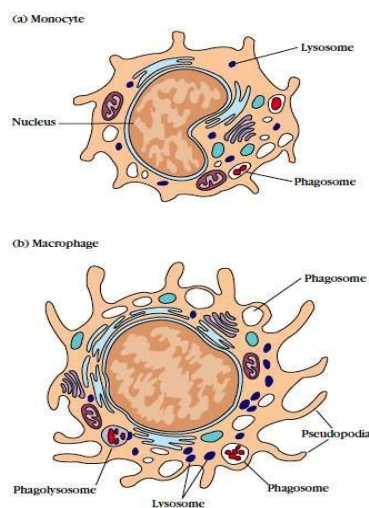
1-clone

سلول‌های آلوده به ویروس از خود نشان می‌دهند. یکی از جنبه‌های استثنایی این سلول‌ها که ۱۰-۵٪ لنفوسیت‌های خون محیطی را تشکیل می‌دهند، توانایی شناخت سلول‌های توموری و آلوده به ویروس، علیرغم فقدان پذیرنده‌های ویژه آنتی‌ژن می‌باشد. **سلول‌های NK** بخشی از سیستم ایمنی ذاتی بوده و اکثر آنها فاقد ایمونوگلوبولین غشایی یا TCR می‌باشند. برخی از سلول‌های توموری و سلول‌های آلوده به ویروس، آنتی‌ژن‌هایی را عرضه می‌کنند که سیستم ایمنی علیه آنها آنتی‌بادی می‌سازد، بنابراین این آنتی‌بادی‌ها به سطح سلول‌های هدف متصل می‌شوند و بدلیل این که سلول‌های NK مولکول CD16 (پذیرنده ناحیه‌ای از مولکول آنتی‌بادی) را عرضه می‌کنند، با اتصال به آنها موجب تخریب سلول پوشیده شده از آنتی‌بادی می‌گردند.

اخیراً یک نوع سلول دیگر با هردو خصوصیت سلول‌های T و NK به نام **سلول NKT** شناسایی شده است. این سلول‌ها همانند سلول T حاوی TCR می‌باشند ولی برخلاف سلول‌های T، TCR سلول‌های NKT با مولکول‌های شبه MHC به نام CD1 واکنش می‌دهند. آنها همانند سلول‌های NK مقادیر متغیری از CD16 و سایر پذیرنده‌های معمول سلول‌های NK را عرضه می‌کنند و می‌توانند سلول‌های هدف را از بین ببرند.

- فاگوسیت‌های تک هسته‌ای

سیستم فاگوسیت‌های تک هسته‌ای شامل منوسیت‌های در گردش و ماکروفاژهای بافتی می‌باشد (شکل ۷-۲).



شکل ۷-۲: مورفولوژی شمانیک منوسیت (a) و ماکروفاژ (b).

در طی خونسازی، در مغز استخوان سلول‌های پیش‌ساز گرانولوسیت - منوسیت به سلول‌های پرومنوسیت تمایز می‌یابند که مغز استخوان را ترک کرده و وارد خون می‌شوند و در آنجا با تمایز بیشتر به منوسیت‌های بالغ تبدیل می‌شوند. منوسیت‌ها حدود ۸ ساعت در جریان خون باقی مانده و سپس به بافت‌ها مهاجرت کرده و به ماکروفاژهای اختصاصی بافت تمایز می‌یابند.

تمایز منوسیت‌ها به ماکروفاژهای بافتی طی تغییرات زیر صورت می‌گیرد. سلول ۵ تا ۱۰ برابر بزرگ‌تر می‌شود، گرانول‌های داخل سلولی از نظر تعداد و پیچیدگی بیشتر می‌شوند و توانایی فاگوسیتوز بالایی پیدا می‌کنند، میزان تولید آنزیم‌های هیدرولیتیک آنها افزایش یافته و شروع به ترشح انواع مختلفی از عوامل محلول می‌کنند.

برخی از ماکروفاژها در بافت‌های خاص ساکن می‌شوند و برخی دیگر متغیر می‌باشند. ماکروفاژهای آزاد با حرکات آمیبی به سرتاسر بافت‌ها حرکت می‌کنند. سلول‌های شبه ماکروفاژ براساس نوع بافتی که در آن حضور دارند نام گذاری می‌شوند:

- ماکروفاژهای گوارشی^۱ در روده
- ماکروفاژهای آلوئولار^۲ در ریه
- هیستوسیت‌ها^۳ در بافت‌های پیوندی
- سلول‌های کوپفر^۴ در کبد
- سلول‌های مزانشیال^۵ در کلیه
- سلول‌های میکروگلیال^۶ در مغز
- استئوکلاست‌ها^۷ در مغز استخوان

ماکروفاژهای فعال شده، در از بین بردن پاتوژن‌ها به چند دلیل کارآمدتر می‌باشند. آنها فعالیت فاگوسیتوز بیشتری داشته، توانایی بیشتری در کشتن میکرب‌های بلعیده شده دارند، ترشح واسطه‌های التهابی و توانایی فعال‌سازی سلول‌های T نیز در آنها افزایش یافته است. به علاوه، ماکروفاژهای فعال شده پروتئین‌های سایتوتوکسیک مختلفی را ترشح می‌کنند که آنها را در از بین بردن طیف وسیعی از اهداف حمایت می‌کنند.

– فاگوسیتوز، با هضم و عرضه آنتی‌ژن دنبال می‌شود

ماکروفاژها قادر به بلع و هضم آنتی‌ژن‌های خارجی و مواد با منشأ داخلی می‌باشند. فاگوسیتوز با اتصال آنتی‌ژن به غشای سلول ماکروفاژ آغاز می‌شود. آنتی‌ژن‌های پیچیده مثل سلول‌های کامل باکتریایی یا ذرات ویروسی، تمایل زیادی به اتصال دارند و به سرعت فاگوسیتوز می‌شوند. قطعات پروتئینی و باکتری‌های کپسول‌دار تمایل کمتری به اتصال داشته

1-intestinal macrophage

2-alveolar macrophage

3-histocytes

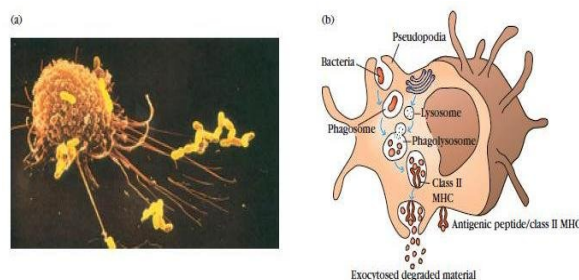
4-kupffer cells

5- mesangial cells

6- microglial cells

7- osteoclasts

و به سختی فاگوسیتوز می‌شوند. اتصال سبب به وجود آمدن برآمدگی‌هایی در غشا (به نام پای کاذب^۱) شده و دور تا دور ماده اتصال یافته را فرا می‌گیرد (شکل ۸-۲). پاهای کاذب اطراف ماده آن را داخل ساختاری متصل به غشا به نام فاگوزوم^۲ احاطه می‌کنند و سپس وارد مسیر پردازش داخل سلولی می‌گردانند (شکل ۸-۲).



شکل ۸-۲: ماکروفاژ می‌تواند آنتی‌ژن‌های ذره‌ای را هضم و تخریب نماید.

در این مسیر، فاگوزوم به سمت داخل سلول حرکت کرده و به یک لیزوزوم^۳ ملحق شده و فاگولیزوزوم^۴ را تشکیل می‌دهد. لیزوزوم‌ها دارای آنزیم‌های هیدرولیتیک متنوعی می‌باشند که ذرات بلعیده شده را هضم می‌کنند. سپس محتوای هضم شده فاگولیزوزوم‌ها طی روندی با نام اگزوستیوز، دفع می‌شوند.

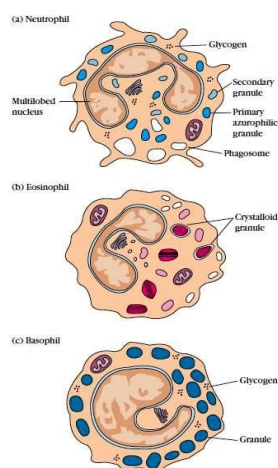
هر چند که اغلب آنتی‌ژن‌های بلعیده شده توسط ماکروفاژها تجزیه و دفع می‌شوند، ولی حضور پپتیدهای آنتی‌ژنی بر روی غشای ماکروفاژ با استفاده از آنتی‌ژن بلعیده شده در مسیر پردازش داخل سلولی به پپتیدهایی تجزیه می‌شود که با مولکول‌های MHC-II همراه می‌گردند. سپس این مجموعه‌ها به سطح غشای ماکروفاژ منتقل می‌گردند. این پردازش و

-
- 1-pseudopodia
 - 2-phagosome
 - 3- lysosome
 - 4- phagolysosome

عرضه آنتی‌ژن برای فعال‌سازی سلول T_H ضروری می‌باشد. در نهایت، ماکروفاژهای فعال شده، پروتئین‌های تنظیمی لازم برای توسعه پاسخ‌های ایمنی را ترشح می‌کنند.

- گرانولوسیت‌ها

گرانولوسیت‌ها را براساس مورفولوژی سلولی و ویژگی‌های رنگ‌آمیزی سیتوپلاسم به نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها تقسیم‌بندی می‌کنند (شکل ۹-۲).



شکل ۹-۲: تصویری شماتیک از سه گرانولوسیت.

نوتروفیل دارای هسته چند قسمتی و سیتوپلاسم گرانولار می‌باشد که با رنگ‌های اسیدی و بازی رنگ می‌گیرد و اغلب به خاطر وجود هسته چند قسمتی، لکوسیت پلی مورفونوکلئار (PMN) نامیده می‌گردد. ائوزینوفیل‌ها دارای هسته دو قسمتی و سیتوپلاسم گرانولار بوده که با رنگ قرمز ائوزین رنگ‌آمیزی می‌شوند. بازوفیل هسته تک قسمتی و سیتوپلاسم گرانولار داشته و با رنگ بازی متیلن بلو رنگ‌آمیزی می‌شود.

- نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها طی خونسازی در مغز استخوان تولید می‌شوند. در پاسخ به انواع بسیاری از عفونت‌ها، مغز استخوان نسبت به حالت معمول، نوتروفیل‌های بیشتری را رها می‌کند و به طور کلی این سلول‌ها اولین سلول‌هایی می‌باشند که به جایگاه التهاب می‌رسند. در نتیجه، تعداد نوتروفیل‌های در حال گردش افزایش می‌یابد و از نظر بالینی به عنوان شاخصی جهت تشخیص عفونت، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

حرکت نوتروفیل‌های در حال گردش به داخل بافت‌ها، **خروج از رگ**^۱ نامیده شده و شامل چندین مرحله می‌باشد: در ابتدا سلول به اندوتلیوم عروق متصل شده و سپس به فضای بین سلول‌ها نفوذ می‌کند و در نهایت وارد غشای پایه عروقی می‌گردد. شماری از مواد تولید شده در واکنش‌های التهابی به عنوان عوامل جاذب شیمیایی^۲ عمل می‌کنند و موجب تجمع نوتروفیل‌ها در جایگاه التهاب می‌گردند.

نوتروفیل‌ها نیز همانند ماکروفاژها بیگانه‌خوار می‌باشند. فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها مشابه آن چیزی است که برای ماکروفاژها توضیح داده شد، به استثنای این که آنزیم‌های لیتیک و مواد باکتری‌کش در نوتروفیل‌ها، داخل گرانول‌های اولیه و ثانویه وجود دارند (شکل ۹-۲). گرانول‌های بزرگ و متراکم اولیه یک نوع لیزوزوم می‌باشند که حاوی پراکسیداز، لیزوزیم و آنزیم‌های هیدرولیتیک مختلف هستند. گرانول‌های کوچک‌تر ثانویه حاوی کلاژناز، لاکتوفرین و لیزوزیم می‌باشند. هر دو نوع گرانول‌های اولیه و ثانویه با فاگوزوم الحاق می‌شوند و سپس محتویات فاگوزوم هضم و دفع می‌گردند.

1- extravasation

2- chemoattractant factors

- ائوزینوفیل‌ها

ائوزینوفیل‌ها همانند نوتروفیل‌ها سلول‌های فاگوسیت متحرک می‌باشند (شکل ۹-۲) که می‌توانند از خون به داخل فضاها یا بافتی مهاجرت کنند. این سلول‌ها با ترشح محتویات گرانول‌های ائوزینوفیلیک خود که می‌تواند غشای انگل‌ها را تخریب کند، نقش دفاعی علیه ارگانیزم‌های انگلی دارند.

- بازوفیل‌ها

بازوفیل‌ها گرانولوسیت‌های غیر بیگانه‌خواری می‌باشند که طی خونسازی تولید شده و با رهاسازی مواد فعال از لحاظ فارماکولوژیک از گرانول‌های سیتوپلاسمی خود، عملکرد خود را انجام می‌دهند. این مواد نقش اساسی در واکنش‌های آلرژیک ایفا می‌کنند.

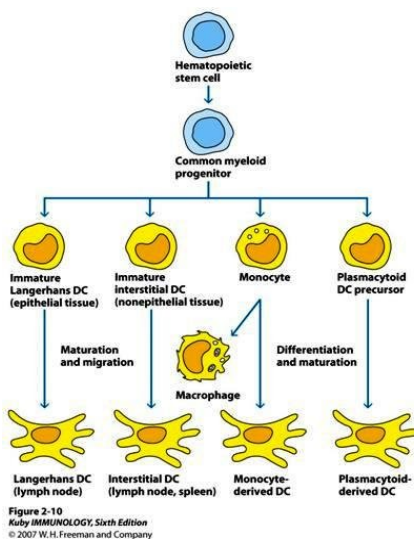
- ماست سل‌ها

پیش‌سازهای ماست سل‌ها که طی خونسازی در مغز استخوان تولید می‌شوند، به صورت سلول‌های تمایز نیافته وارد گردش خون می‌شوند. آنها زمانی که خون را ترک کرده و وارد بافت‌ها می‌شوند، تمایز می‌یابند. ماست سل‌ها را می‌توان در طیف وسیعی از بافت‌ها مثل پوست، بافت همبند اعضای مختلف و اپی تلیال مجاری تنفسی، تناسلی و گوارشی یافت. این سلول‌ها همانند بازوفیل‌های در حال گردش، حاوی مقادیر بالایی از گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی هیستامین و سایر مواد فعال می‌باشند و نقش مهمی در ایجاد آلرژی‌ها برعهده دارند.

- سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک^۱ در سال ۱۸۶۸ در طی بررسی آناتومی پوست توسط پاول لانگرهانس^۲ شناسایی شدند. نام‌گذاری این سلول‌ها بدلیل حضور امتدادهای طویل غشایی مشابه دندریتیک‌های سلول‌های عصبی می‌باشد. انواع مختلفی از سلول‌های دندریتیک وجود دارند و حداقل چهار رده از آنها شناسایی شده است:

سلول‌های دندریتیک لانگرهانس، سلول‌های دندریتیک میان بافتی، سلول‌های دندریتیک مشتق از منوسیت و سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید. هر کدام از این انواع از سلول‌های بنیادی خونساز طی مسیرهای مختلف و در جایگاه‌های متفاوت به وجود می‌آیند (شکل ۱۰-۱).
(۲)



شکل ۱۰-۲: تمایز انواع سلول‌های دندریتیک و منشأ آنها

- 1- dendritic cells
- 2- Paul Langerhance

سلول‌های دندریتیک لانگرهانس در لایه‌های اپیدرم پوست و سلول‌های دندریتیک میان بافتی در فضاها بین بافتی تمام اعضا به جز مغز حضور دارند. سلول‌های دندریتیک مشتق از منوسیت، از منوسیت‌های در گردش که به بافت‌ها مهاجرت کرده‌اند، به وجود می‌آیند و سلول‌های دندریتیک پلاسما سائیتوئید از سلول‌های پلاسما سائیتوئید ایجاد می‌شوند که نقش اصلی آنها در ایمنی ذاتی و عرضه آنتی‌ژن می‌باشد. تمامی سلول‌های دندریتیک، مولکول‌های MHC کلاس I و II و همچنین مولکول‌های کمک تحریکی CD80 و CD86 را عرضه می‌کنند. سلول‌های دندریتیک حاوی CD40 نیز می‌باشند که با اتصال به لیگاند خود روی سلول T، رفتار آنها را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

در طول فرآیند بلوغ، ظاهر دندریتیک‌ها از شکل پذیرنده آنتی‌ژن به شکل عرضه کننده آنتی‌ژن به سلول‌های T تغییر می‌یابد. با عبور از این مرحله، برخی خصوصیات جدید ظاهر می‌شوند خصوصیات مثل توانایی بیگانه خواری و مقادیر بالای پینوسیتوز را از دست می‌دهند و در عوض عرضه مولکول‌های MHC-II و مولکول‌های کمک تحریکی را افزایش می‌دهند. سلول‌های دندریتیک طی بلوغ، بافت‌هایی که در آنجا اقامت دارند را ترک کرده و وارد گردش خون یا لنف شده و به اعضای لنفاوی مهاجرت می‌کنند و آنتی‌ژن را عرضه می‌نمایند.

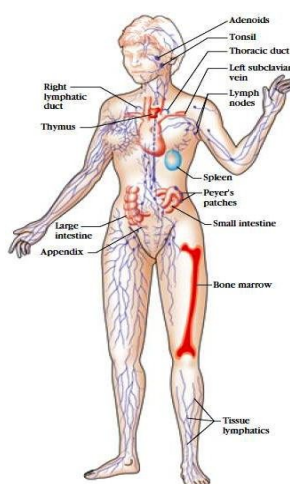
- سلول‌های دندریتیک فولیکولی

این سلول‌ها از مغز استخوان مشتق نمی‌شوند و عملکرد آنها به طور کامل با سلول‌های دندریتیک متفاوت می‌باشد. سلول‌های دندریتیک فولیکولی مولکول‌های MHC-II را عرضه نمی‌کنند و در نتیجه به عنوان سلول‌های APC نقش ندارند. این سلول‌ها به دلیل مکان منحصر به فرد خود در ساختارهای سازمان یافته غدد لنفاوی به نام فولیکول لنفاوی نام‌گذاری شده‌اند. هر چند که این سلول‌ها MHC-II را عرضه نمی‌کنند ولی به میزان فراوانی پذیرنده‌های غشایی آنتی‌بادی را عرضه می‌کنند که به آنها این امکان را می‌دهد تا با

مجموعه‌های آنتی‌ژن – آنتی‌بادی اتصال یابند. واکنش بین سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک فولیکولی یکی از مراحل مهم بلوغ و تنوع سلول‌های B می‌باشد.

– اندام‌های سیستم ایمنی

شماری از اندام‌ها و بافت‌های مختلف در ایجاد پاسخ ایمنی شرکت می‌کنند (شکل ۱۱-۲).



شکل ۱۱-۲: سیستم لنفاوی انسان. اعضای لنفاوی اولیه (مغز استخوان و تیموس) و ثانویه.

این اعضا را می‌توان بر اساس عملکرد به اندام‌های لنفاوی اولیه و ثانویه^۱ تقسیم‌بندی کرد. تیموس و مغز استخوان اعضای لنفاوی اولیه یا مرکزی بوده و بلوغ لنفوسیت‌ها در آنها صورت می‌گیرد. اعضای لنفاوی ثانویه یا محیطی شامل غدد لنفاوی، بافت لنفاوی مرتبط با مخاط (MALT) و طحال می‌باشند.

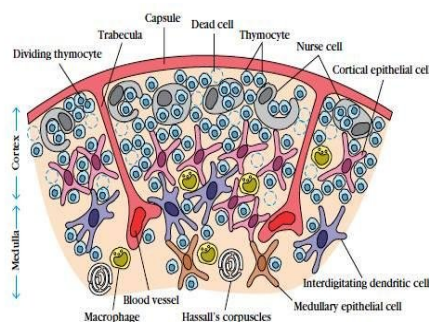
1- primary and secondary lymphoid organs

- اعضای لنفاوی اولیه

لنفوسیت‌های نابالغ تولید شده طی خونسازی، در اعضای لنفاوی اولیه بالغ شده و متعهد به یک ویژگی آنتی‌ژنی خاص می‌شوند. تنها پس از بلوغ لنفوسیت در اعضای لنفاوی اولیه، یک سلول دارای صلاحیت ایمنی^۱ می‌باشد. سلول‌های T از مغز استخوان مشتق شده و در تیموس^۲ تکوین می‌یابند. در بسیاری از پستانداران، سلول‌های B از مغز استخوان^۳ مشتق شده و همان‌جا نیز تکوین می‌یابند.

- تیموس

تیموس اندامی تخت و دولبه می‌باشد که در بالای قلب قرار دارد. هر لوب توسط کپسولی احاطه شده و به لوبول‌هایی تقسیم می‌شود، لوبول‌ها توسط رشته‌هایی از بافت پیوندی با نام ترابکولا از یکدیگر جدا می‌شوند (شکل ۱۲-۲).



شکل ۱۲-۲: تصویر بخش‌های تیموس، چندین لوبول توسط بافت پیوندی از یکدیگر جدا شده‌اند.

-
- 1- immunocompetent
 - 2- thymus
 - 3- bone marrow

هر لوبول از دو بخش مجزا تشکیل شده است: بخش خارجی (کورتکس ۱) حاوی تراکم بالایی از سلول‌های T نابالغ یا تیموسیت‌ها می‌باشد، در صورتی که بخش داخل (مدولا ۲) حاوی جمعیت اندکی از تیموسیت‌ها می‌باشد.

هر دو بخش کورتکس و مدولای تیموس، توسط شبکه‌ای از سلول‌های استرومایی احاطه شده که داربست این عضو را ساخته و در رشد و بلوغ تیموسیت‌ها شرکت دارد. عملکرد تیموس، تولید و گزینش گنجینه‌ای از سلول‌های T می‌باشد که بدن را در برابر عفونت‌ها محافظت خواهند کرد. در طی تکوین تیموسیت‌ها، گنجینه بسیار متنوعی از TCRها ایجاد می‌شود، که برخی از سلول‌های T تولید شده، پذیرنده‌هایی را حمل می‌کنند که قادر به شناسایی مجموعه آنتی‌ژن - MHC می‌باشند. بیش از ۹۵ درصد تیموسیت‌ها قبل از بلوغ، طی آپوپتوز می‌میرند.

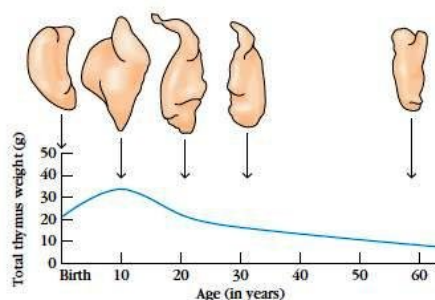
نقش تیموس را در عملکرد ایمنی می‌توان بوسیله خارج کردن تیموس جنینی موش‌ها بررسی نمود. این موش‌های فاقد تیموس، کاهش قابل ملاحظه‌ای را در سلول‌های T خود نشان می‌دهند و فاقد ایمنی سلولی می‌باشند. شواهد دیگری که حاکی از اهمیت تیموس می‌باشند از بررسی نقص مادرزادی انسانی به نام سندرم دی‌جرج^۳ و موش‌های برهنه (nude) بدست آمده‌اند. در هر دوی این موارد، تیموس تکوین نمی‌یابد و سلول‌های T وجود ندارند و به دلیل فقدان ایمنی سلولی، ابتلا به بیماری‌های عفونی افزایش می‌یابد.

عملکرد تیموس، به طور چشمگیری با افزایش سن کاهش می‌یابد. تیموس در هنگام بلوغ به حداکثر اندازه خود می‌رسد و سپس با کاهش مشخصی در هر دو منطقه کورتکس و مدولا و افزایش حجم کل چربی عضو، تحلیل می‌رود. اگر چه میانگین وزن تیموس در نوزاد انسان ۳۰ گرم می‌باشد، انحطاطی وابسته به سن، از آن اندامی با میانگین وزن تنها ۳ گرم در افراد پیر برجا می‌گذارد (شکل ۱۳-۲).

1- cortex

2- medulla

3- DiGeorge's syndrome



شکل ۱۳-۲: تغییر تیموس در طی سنین مختلف.

این کاهش توده وابسته به سن با کاهش برون‌ده سلول‌های T همراه می‌باشد. تولید سلول‌های T در سن ۳۵ سالگی به میزان ۲۰ درصد و در ۶۵ سالگی به میزان ۲ درصد تولید سلول‌های T در نوزادان کاهش می‌یابد.

– مغز استخوان

مغز استخوان در موش و انسان، محل تکوین سلول‌های B می‌باشد. سلول‌های B نابالغ در مغز استخوان تکثیر و تمایز یافته و سلول‌های استرومایی مغز استخوان به طور مستقیم با لنفوسیت‌های B میانکنش داشته و سایتوکاین‌های مورد نیاز برای تمایز سلول‌های B را ترشح می‌کنند. سلول‌های B مغز استخوان، منشاء حدود ۹۰ درصد ایمونوگلوبولین‌های IgG و IgA پلاسما می‌باشند. علیرغم نقش اساسی مغز استخوان در انسان و موش، مغز استخوان در تمامی گونه‌ها محل تکوین سلول‌های B نمی‌باشد. در پرندگان بورسافابریسیوس محل اصلی بلوغ سلول‌های B می‌باشد. در پستاندارانی مانند پریمات‌ها و جوندگان، بورسافابریسیوس وجود ندارد. در گاو و گوسفند، بافت اصلی لنفاوی که جایگاه بلوغ، تکثیر و تنوع سلول‌های B می‌باشد، در مراحل اولیه حاملگی، طحال جنین بوده و در مراحل آخر حاملگی، پلاک‌های بافتی دیواره روده با نام پلاک‌های پیر^۱ ایلئوم این عملکرد را به عهده می‌گیرند. خرگوش نیز

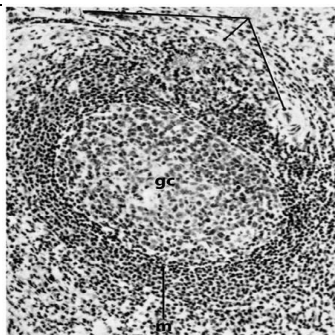
1- peyer's patches

از بافت‌های لنفاوی مرتبط با لوله گوارش (به خصوص آپاندیس) به عنوان اعضای لنفاوی اولیه استفاده می‌کند.

– اعضای لنفاوی ثانویه

انواع مختلفی از بافت‌های لنفاوی سازمان یافته در مسیر عروق لنفاوی قرار می‌گیرند. برخی بافت‌های لنفاوی در ریه و لامینا پروپیای دستگاه گوارش از تجمع پراکنده‌ای از لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها تشکیل می‌شوند. سایر بافت‌های لنفوئیدی در ساختارهایی با نام فولیکول‌های لنفاوی سازماندهی می‌شوند. این فولیکول‌ها مجموعه‌ای از سلول‌های لنفاوی و غیرلنفاوی می‌باشند که توسط شبکه‌ای از مویرگ‌های لنفاوی تخلیه کننده احاطه شده‌اند. قبل از این که فولیکول لنفاوی توسط آنتی‌ژن فعال شود، شامل شبکه‌ای از سلول‌های دندریتیک فولیکولی و سلول‌های B کوچک در حال استراحت می‌باشد. پس از مواجهه با آنتی‌ژن، فولیکول اولیه^۱ به فولیکول ثانویه^۲ بزرگ‌تر تبدیل می‌شود. فولیکول‌های ثانویه متشکل از حلقه‌های هم مرکز از سلول‌های B به هم فشرده می‌باشند که اطراف یک مرکز با نام مرکز زایا^۳ را احاطه کرده‌اند (شکل ۱۵-۲).

1- primary follicle
2- secondary follicle
3- germinal center



شکل ۱۵-۲: فولیکول لنفاوی ثانویه حاوی یک مرکز زایا (gc) می باشد که بوسیله لنفوسیت های کوچک (m) احاطه شده است.

غدد لنفاوی ۱ و طحال ۲ سازمان یافته ترین اعضای لنفاوی ثانویه می باشند، آنها علاوه بر فولیکول های لنفاوی، حاوی نواحی مجزای فعالیت سلول B و T می باشند و توسط کپسول فیبری احاطه می شوند. بافت های لنفاوی کمتر سازمان یافته با نام بافت های لنفاوی مرتبط با مخاط ۳ (MALT) شناخته می شوند و در مناطق مختلف بدن یافت می شوند. MALT شامل پلاک های پیر، لوزه ها، آپاندیس و فولیکول های لنفاوی فراوان داخل لامینا پروپیای روده و غشاهای مخاطی مجرای تنفسی، برونش ها و مجاری ادراری - تناسلی می باشند.

- غدد لنفاوی

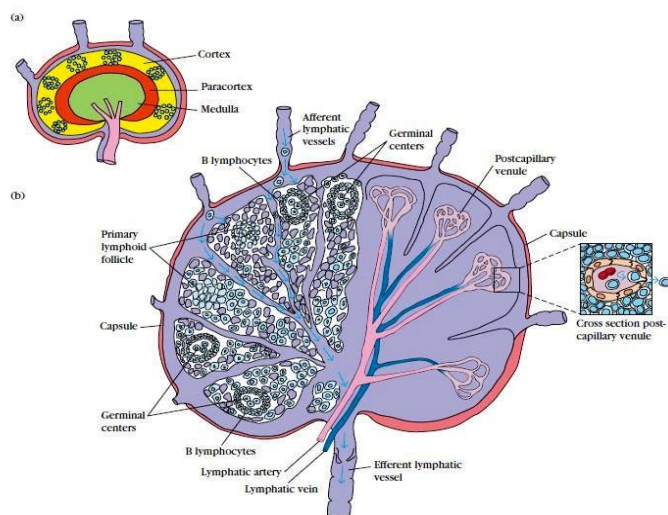
غدد لنفاوی ساختارهای لوبیایی شکل کپسول دار حاوی شبکه ای متراکم از لنفوسیت ها، ماکروفاژها و سلول های دندریتیک می باشند. غدد لنفاوی در محل اتصال عروق لنفاوی قرار گرفته اند و اولین ساختارهای لنفاوی سازمان یافته می باشند که آنتی ژن های وارد شده به فضاهای بافتی با آنها مواجه می شوند.

1- lymph nodes

2- spleen

3- mucosa associated lymphoid tissue

زمانی که لنف از میان غده عبور می‌کند، هر آنتی‌ژن ذره‌ای که همراه لنف آورده شده است توسط شبکه سلولی از بیگانه‌خوارها و سول‌های دندریتیک به دام خواهد افتاد. سرتاسر ساختمان غده لنفی به گونه‌ای می‌باشد که ریز محیط مناسبی را برای لنفوسیت‌ها فراهم می‌آورد تا به طور کارآمدی با آنتی‌ژن‌های بیگانه مواجه شده و پاسخ دهند. از نظر مورفولوژیک، یک غده لنفی را می‌توان به سه ناحیه تقریباً هم مرکز تقسیم کرد: کورتکس، پاراکورتکس^۱ و مدولا، (شکل ۱۶-۲).



شکل ۱۶-۲: ساختار یک گره لنفی (a) سه لایه مجزای گره لنفی، ریز محیط‌های مختلفی را بوجود می‌آورند. (b) جایگاه لنفوسیت‌ها در مناطق مختلف گره لنفی.

کورتکس شامل لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فولیکولی می‌باشند که در فولیکول‌های اولیه سازماندهی شده‌اند. پس از برخورد با آنتی‌ژن، فولیکول‌های اولیه توسعه یافته و به فولیکول‌های ثانویه (حاوی مراکز زایا) تبدیل می‌شوند. در کودکان با نقص سلول‌های B، کورتکس فاقد فولیکول‌های اولیه و مراکز زایا می‌باشد. در زیر کورتکس

1- paracortex

پاراکورتکس قرار دارد که اکثراً از سلول‌های T تشکیل شده‌است و همچنین حاوی سلول‌های دندریتیک نیز می‌باشند. این سلول‌های دندریتیک مقادیر بالایی از مولکول‌های MHC-II را عرضه می‌کنند که برای عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های TH ضروری می‌باشند. مدولا از سلول‌های رده لنفوئیدی بسیار اندکی تشکیل شده و بسیاری از آنهایی که حضور دارند نیز، پلاسماسل‌هایی می‌باشند که به طور فعال مولکول‌های آنتی‌بادی ترشح می‌کنند.

فعال‌سازی اولیه سلول‌های B در پاراکورتکس غنی از سلول T صورت می‌گیرد. با فعال شدن، سلول‌های B و TH کانون‌های کوچکی در حاشیه پاراکورتکس تشکیل می‌دهند. برخی از سلول‌های B داخل این کانون‌ها به پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. این کانون‌ها طی ۴ تا ۶ روز پس از مواجهه با آنتی‌ژن، به حداکثر اندازه خود می‌رسند. طی ۴ تا ۷ روز پس از برخورد با آنتی‌ژن، تعداد اندکی از سلول‌های B و TH به فولیکول‌های اولیه کورتکس مهاجرت می‌کنند و در آنجا، فولیکول ثانویه تشکیل می‌شود. برخی از پلاسماسل‌های تولید شده در مرکز زایا، به نواحی مدولای غده لنفاوی عزیمت کرده و بسیاری از آنها نیز به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند.

عروق لنفاوی آوران در نواحی بی شماری به داخل کپسول غده لنفی نفوذ کرده و لنف را به سینوس‌های زیر کپسولی تخلیه می‌کنند (شکل ۱۶-۲). پس از عفونت یا ورود سایر آنتی‌ژن‌ها به بدن، لنف از طریق تنها یک رگ لنفاوی وایران، غده لنفی را ترک می‌کند. افزایش تعداد لنفوسیت‌ها در لنفی که غده را ترک می‌کند تا حد اندکی مربوط به تکثیر لنفوسیت‌ها در داخل غده در پاسخ به آنتی‌ژن می‌باشد. اکثر این افزایش به سبب ورود لنفوسیت‌های خونی می‌باشد که از طریق دیواره و وریدچه‌های پس مویرگی به داخل غده مهاجرت می‌کنند. این وریدچه‌ها با سلول‌های اندوتلیال فربه و غیر معمول مفروش شده‌اند که به آنها ظاهر ضخیمی می‌دهند و تحت عنوان **وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند**^۱

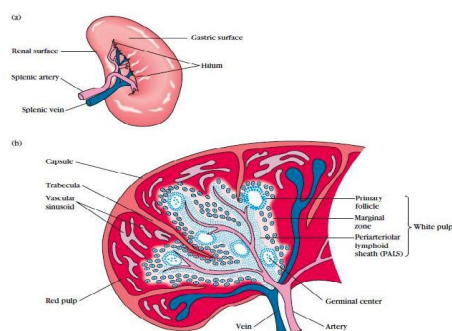
1- high endothelial venules

(HEV) خوانده می‌شوند. شکل ۱۶-۲ به اختصار عبور جریان لنف و لنفوسیت‌ها را از خلال یک غده لنفی نشان می‌دهد.

- طحال

طحال در بالا و سمت چپ حفره شکمی قرار گرفته است و اندام لنفاوی ثانویه بیضوی شکل و بزرگی می‌باشد که نقش عمده‌ای در ایجاد پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های در گردش خون برعهده دارد. بر خلاف غدد لنفی، طحال فاقد عروق لنفاوی می‌باشد. در عوض، آنتی‌ژن‌های با منشأ خونی و لنفوسیت‌ها از طریق شریان‌های طحالی به طحال آورده می‌شوند. لنفوسیت‌هایی که در طول روز از طحال عبور می‌کنند، بیش‌تر از میزان عبور لنفوسیت‌ها از مجموع تمام غدد لنفاوی می‌باشد.

طحال توسط کپسولی احاطه شده که به صورت برآمدگی‌هایی به داخل آن گسترش یافته و ساختارهای مجزایی را به وجود می‌آورد. این دو نوع ساختار (پالپ سفید ۱ و پالپ قرمز ۲) بوسیله نواحی حاشیه‌ای از یکدیگر جدا می‌شوند (شکل ۱۷-۲).



شکل ۱۷-۲: ساختار طحال. (a) طحال که در بالغین طولی حدود ۵ اینچ دارد، بزرگترین اندام لنفاوی ثانویه می‌باشد. (b) تصویر بخش‌های مختلف طحال.

- 1- white pulp
- 2- red pulp

پالپ قرمز طحال شامل شبکه‌ای از سینوس‌های متشکل از ماکروفاژها، گلبول‌های قرمز فراوان و تعداد اندکی لنفوسیت می‌باشد. در این جایگاه، سلول‌های قرمز ناقص و پیر، تخریب و برداشته می‌شوند. بسیاری از ماکروفاژهای پالپ قرمز حاوی گلبول‌های قرمز بلعیده شده یا رنگدانه‌های حاوی آهن می‌باشند. پالپ سفید طحال، انشعابات شریان طحالی را احاطه کرده و غلاف لنفوئیدی دور شریانچه‌ای ۱ (PALS) که غنی از سلول‌های T می‌باشند را تشکیل می‌دهند. فولیکول‌های لنفاوی اولیه به PALS اتصال یافته‌اند. این فولیکول‌های لنفاوی غنی از سلول B بوده و برخی از آنها حاوی مراکز زایا می‌باشند.

فعال شدن اولیه سلول‌های B و T در نواحی غنی از T (PALS) صورت می‌گیرد. سلول‌های دندریتیک این نواحی آنتی‌ژن را به دام انداخته و همراه با MHC-II به سلول‌های T عرضه می‌کنند. این سلول‌های T پس از فعال شدن می‌توانند سلول‌های B را فعال کنند. سلول‌های B فعال شده همراه با برخی از سلول‌های TH به فولیکول‌های اولیه در ناحیه حاشیه‌ای ۲ مهاجرت می‌کنند. طی مواجهه با آنتی‌ژن، این فولیکول‌های اولیه به فولیکول‌های ثانویه تبدیل می‌شوند.

- بافت‌های لنفاوی مرتبط با مخاط

غشاهای مخاطی سیستم‌های گوارش، تنفس و تناسلی، در مجموع سطحی حدود ۴۰۰ متر مربع داشته و جایگاه عمده ورود اغلب پاتوژن‌ها می‌باشند. این غشاهای آسیب‌پذیر توسط گروهی از بافت‌های لنفاوی سازمان یافته با نام کلی MALT محافظت می‌شوند. بافت‌های لنفاوی مرتبط با اپی‌تلیال تنفسی تحت عنوان BALT^۳ و آنهایی که مرتبط با سیستم گوارشی می‌باشند GALT^۴ خوانده می‌شوند. از لحاظ ساختاری، بافت‌های لنفاوی مرتبط با

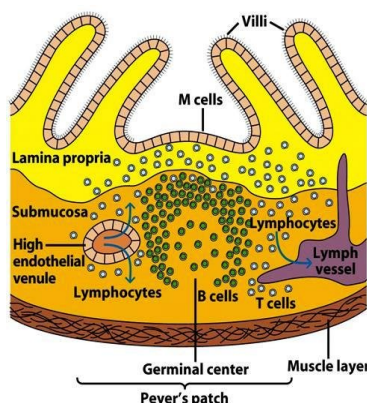
1- periarteriolar lymphoid sheath

2- marginal zone

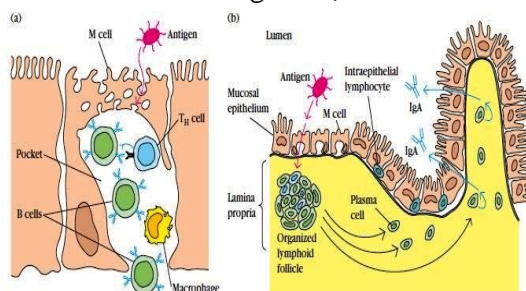
3- bronchus associated lymphoid tissue

4- Gut associated lymphoid tissue

مخاط، طیف وسیعی از گروه کمتر تمایز یافته (لنفوسیت‌های موجود در لامینا پروپریا گوارشی) تا ساختمانهای کاملاً تمایز یافته (پلاک‌های پیر) را شامل می‌شوند MALT همچنین شامل لوزه‌ها و آپاندیس نیز می‌شود.



شکل ۱۸-۲: تصویر بخش‌های مختلف غشا مخاطی مفروش کننده لوله گوارش که یک پلاک پیر زیر مخاطی را نشان می‌دهد.



شکل ۱۹-۲: ساختار سلول‌های M و تولید IgA. (a) سلول‌های M (b) آنتی ژن توسط سلول‌های M از خلال اپی‌تلیال عبور کرده و سبب تحریک سلول‌های B فولیکول‌های لنفاوی می‌شود.

همان‌گونه که در شکل ۱۸-۲ و ۱۹-۲ نشان داده شده است، سلول‌های لنفاوی در نواحی مختلف بافت‌ها یافت می‌شوند. خارجی‌ترین لایه اپی‌تلیال مخاط حاوی لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیالی ۱ یا IELها می‌باشد که بسیاری از آنها سلول‌های T می‌باشند. لایه لامینا پروپریا

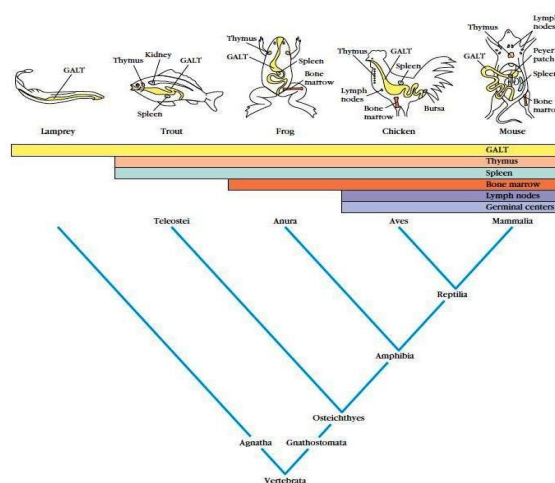
حاوی مقادیر بالایی از سلول‌های B، پلاسماسل‌ها، سلول‌های TH فعال شده و مجموعه‌ای پراکنده از ماکروفاژها می‌باشد. سلول‌های اپی‌تلیال غشاهای مخاطی با رساندن آنتی‌ژن‌های خارجی از لومن مجاری تنفسی، گوارشی و تناسلی به MALT‌ها نقش مهم واساسی در افزایش پاسخ ایمنی دارند. این انتقال آنتی‌ژن توسط سلول‌های تخصص یافته‌ای به نام سلول‌های M انجام می‌گیرد. آنها سلول‌های صاف فاقد میکروویلی می‌باشند و به این دلیل از سلول‌های اپی‌تلیال قابل تمایز می‌باشند. (شکل ۱۹-۲). آنتی‌ژن‌های موجود در لومن گوارشی به درون وزیکول‌های اندوستیوز شده و از غشای سمت لومنی به غشای پاکتی‌زیرین منتقل می‌شوند.

- بافت‌های لنفاوی مرتبط با پوست

پوست یکی از مهمترین سدهای آناتومیک در برابر محیط خارجی می‌باشد. پوست، بزرگترین اندام بدن بوده و نقش مهمی در دفاع‌های ذاتی برعهده دارند. لایه اپی‌درمی پوست، از شمار بسیاری سلول‌های اپی‌تلیال تخصص یافته با نام کراتینوسیت‌ها تشکیل شده است. این سلول‌ها تعدادی سایتوکاین ترشح می‌کنند که می‌توانند سبب تولید واکنش التهابی موضعی گردند. سلول‌های پخش شده در میان زمینه‌ای از سلول‌های اپی‌تلیال پوست، سلول‌های لانگرهانس نامیده می‌شوند که نوعی از سلول‌های دندریتیک بوده که آنتی‌ژن را به داخل خود کشیده و پس از بلوغ، از اپی‌درم به غدد لنفاوی موضعی مهاجرت کرده و در آنجا به عنوان فعال کننده‌های پر قدرت سلول‌های TH عمل می‌کنند. علاوه بر سلول‌های لانگرهانس اپی‌درم دارای لنفوسیت‌های داخل اپی‌درم نیز می‌باشد که بیشتر آنها را لنفوسیت‌های T تشکیل می‌دهند. به نظر می‌رسد که اکثر سلول‌های T موجود در درم را سلول‌های از پیش فعال شده یا خاطره‌ای تشکیل دهند.

– مقایسه سلول‌ها و اعضای لنفاوی از لحاظ تکاملی

در فصل بعد خواهیم دید که سیستم ایمنی ذاتی در مهره‌داران، بی‌مهره‌ها و حتی گیاهان یافت می‌شود. با این حال، ایمنی اکتسابی تنها در مهره‌داران دیده می‌شود. با این وجود، انواع بافت‌های لنفاوی موجود در راسته‌های مختلف مهره‌داران با یکدیگر تفاوت دارند (شکل ۲۰-۲).



شکل ۲۰-۲: توزیع تکاملی بافت‌های لنفوئیدی. ظهور و موقعیت بافت‌های لنفوئیدی در چندین راسته از مهره‌داران نشان داده شده است.

با یک نگاه به طیفی از مهره‌داران اولیه (ماهی‌های بدون آرواره) تا پرندگان و پستانداران به خوبی آشکار است که تکامل سبب به وجود آمدن اعضای ایمنی جدید مثل غدد لنفاوی و بافت‌هایی مثل پلاک‌های پیر شده است. ولی آنهایی را که در راسته‌های ابتدایی تکامل یافته‌اند را نیز (مثل تیموس) حفظ کرده است. اگرچه همه مهره‌داران GALT را داشته و اکثر آنها نیز برخی از اشکال طحال و تیموس را دارا می‌باشند، ولی تمام آنها غدد لنفی را ندارند و بسیاری از آنها نیز لنفوسیتی در مغز استخوان خود تولید نمی‌کنند. تنها مهره‌داران آرواره‌دار حاوی لنفوسیت‌های B، T و پاسخ‌های ایمنی اکتسابی می‌باشند.

- خلاصه

- پاسخ‌های هومورال و سلولی سیستم ایمنی، از فعالیت‌های هماهنگ تعداد زیادی از انواع سلول‌ها، اعضا و بافت‌های یافت شده در سرتاسر بدن ایجاد می‌شوند.
- بسیاری از سلول‌ها، بافت‌ها و اعضای بدن از تمایز جمعیت‌های مختلف سلول بنیادی ایجاد می‌شوند. لکوسیت‌ها از یک سلول بنیادی خونساز چند قوه در طول فرآیندی بسیار تنظیم شده با نام خونسازی ایجاد می‌گردند.
- آپوپتوزیس عامل اصلی در تنظیم میزان جمعیت سلول‌های خونی و جمعیت سایر سلول‌ها می‌باشد.
- سه نوع سلول لنفاوی وجود دارد: سلول‌های B، T و NK. تنها سلول‌های B و T اعضای جمعیت‌های کلونی می‌باشند که توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با ویژگی منحصر به فرد از یکدیگر متمایز می‌شوند. سلول‌های B، آنتی‌بادی‌های غشایی را تولید و عرضه می‌کنند و سلول‌های T پذیرنده‌های سلول T را تولید و عرضه می‌کنند. اکثر سلول‌های NK پذیرنده‌های ویژه آنتی‌ژن را تولید نمی‌کنند، هر چند که زیر جمعیتی کوچک از این گروه (سلول‌های NKT) تولید و عرضه می‌کنند.
- ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها برای بیگانه‌خواری و پردازش آنتی‌ژن‌ها تخصص یافته‌اند. ماکروفاژها همچنین توانایی عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T را نیز دارند.
- اشکالی نابالغ سلول‌های دندریتیک، توانایی به دام انداختن آنتی‌ژن در یک محل، بالغ شدن و مهاجرت به محل دیگری را دارا می‌باشند و در آنجا آنتی‌ژن را به سلول‌های T_H عرضه می‌کنند. سلول‌های دندریتیک، جمعیت اصلی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند.
- اعضای لنفاوی اولیه مکان‌هایی می‌باشند که لنفوسیت‌های B و T در آن تکوین می‌یابند و بالغ می‌شوند. سلول‌های T از مغز استخوان مشتق شده و در تیموس تکوین

می‌یابند. در انسان و موش، سلول‌های B از مغز استخوان مشتق شده و در همان جا نیز تکوین می‌یابند.

- اعضای لنفاوی ثانویه مکان‌هایی را فراهم می‌کنند که در آنجا لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن برخورد کرده، فعال و متحمل گسترش کلونی شده و به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند.
- رسته‌های مهره‌داران در نوع اعضای لنفاوی، بافت‌ها و سلول‌ها بسیار متفاوتند. ابتدایی‌ترین آنها (ماهی‌های بدون آرواره) فاقد سلول‌های B و T بوده و نمی‌توانند پاسخ‌های ایمنی اکتسابی را ایجاد کنند. مهره‌داران آرواره‌دار حاوی سلول‌های B و T (ایمنی اکتسابی) بوده و تنوع زیادی در بافت‌ها لنفاوی آنها مشاهده می‌شود.

- سئوالات درسی

- ۱- دلیل نادرستی هر یک از جملات زیر را بیان کنید.
 - الف) تمام سلول‌های T_H ، CD4 را عرضه کرده و تنها آنتی‌ژن همراه با مولکول‌های MHC-II را شناسایی می‌کنند.
 - ب) سلول بینادی چند قوه یکی از فراوان‌ترین سلول‌های مغز استخوان می‌باشد.
 - پ) فعال شدن ماکروفاژ منجر به افزایش عرضه مولکول‌های MHC-I شده و این سلول‌ها را جهت عرضه آنتی‌ژن، کارآمدتر می‌کند.
 - ت) فولیکول‌های لنفاوی تنها در طحال و غدد لنفاوی حضور دارند.
 - ث) عفونت هیچ تأثیری روی سرعت خونسازی ندارد.
 - ج) سلول‌های دندریتیک فولیکولی می‌توانند آنتی‌ژن را پردازش و به سلول‌های T عرضه کنند.
 - چ) تمام سلول‌های لنفاوی پذیرنده ویژه آنتی‌ژنی روی سطح غشای خود دارند.

- (ح) در تمام مهره‌داران، سلول‌های B در مغز استخوان تولید می‌شوند.
- (خ) تمام مهره‌داران، لنفوسیت‌های T یا B را تولید می‌کنند و اکثراً هر دو را تولید می‌کنند.
- ۲- برای هر گروه از سلول‌های زیر، آخرین پیش‌ساز مشترکی که این دو سلول از آن مشتق شده‌اند را مشخص کنید.
- الف) سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها
- ب) منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها
- پ) سلول‌های Tc و بازوفیل‌ها
- ت) سلول‌های NK و سلول‌های B
- ۳- اعضای لنفاوی اولیه را نام برده و خلاصه‌ای از عملکرد آنها را در سیستم ایمنی بیان کنید.
- ۴- اعضای لنفاوی ثانویه را نام برده و خلاصه‌ای از عملکرد آنها را در سیستم ایمنی بیان کنید.
- ۵- دو جنبه متمایز سلول‌های بنیادی خونساز و سلول‌های پیش‌ساز چیست؟
- ۶- دو نقش اصلی تیموس چیست؟
- ۷- موش‌های برهنه و انسان‌های با سندرم دی‌جرج در چه مواردی با یکدیگر اشتراک دارند؟
- ۸- در چه سنی تیموس به حداکثر اندازه خود می‌رسد؟
- الف) سال اول زندگی
- ب) نوجوانی
- پ) در فاصله بین ۴۰ تا ۵۰ سالگی
- ت) بعد از ۷۰ سالگی

۹- نمونه‌های غنی شده از سلول‌های بنیادی خونساز، برای تحقیقات و بررسی‌های بالینی بسیار مفید می‌باشند. در روش ویسمن برای غنی‌سازی سلول‌های بنیادی خونساز، چرا به کارگیری موش‌های پرتو دیده برای اثبات غنی‌سازی ضروری می‌باشد؟

۱۰- تفاوت میان منوسیت و ماکروفاژ را توضیح دهید.

۱۱- اثرات خارج نمودن بورسافابرسیوس در جوجه‌های مرغ چیست؟

۱۲- برخی میکروارگانیزم‌ها مثل نیسریاگونوره‌آ، مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و کاندیدا آلبیکنیس جزو پاتوژن‌های داخل سلولی طبقه‌بندی می‌شوند. این اصطلاح را تعریف کنید و توضیح دهید که چرا پاسخ ایمنی به این پاتوژن‌ها با سایر پاتوژن‌ها مثل استاف اورئوس و استرپتوکوک پنومونیه تفاوت دارد.

۱۳- کدام یک از گزینه‌های زیر در مورد طحال درست و کدام یک نادرست می‌باشد، در صورتی که تصور می‌کنید گزینه‌ای نادرست می‌باشد، دلیل خود را بیان کنید.

(الف) آنتی‌ژن‌های موجود در خون را پاکسازی می‌کند

(ب) ناحیه حاشیه‌ای غنی از سلول‌های T و غلاف لنفوتیدی دورشریانچه ای (PALS) غنی از سلول‌های B می‌باشد.

(پ) حاوی مراکز زایا می‌باشد.

(ت) عملکرد آن برداشت گلبول‌های قرمز پیر و معیوب می‌باشد.

(ث) عروق لنفاوی آوران از فضا‌های بافتی وارد طحال می‌شوند.

(ج) عملکرد غده لنفی (نه طحال) بوسیله تخریب ژن Ikaros تحت تاثیر قرار می‌گیرد.

۱۴- برای هر نوع از سلول‌های زیر (الف تا ش)، بهترین توصیف (۱ تا ۱۶) را انتخاب کنید. هر توصیف ممکن است یک بار، بیش از یک بار و یا اصلاً استفاده نشود.

(الف) ----- سلول‌های پیش‌ساز مشترک رده میلوئید.

(ب) ----- منوسیت‌ها

(پ) ----- ائوزینوفیل‌ها

- ت) ----- NK
- ث) ----- سلول‌های کوپفر
- ج) ----- نوتروفیل‌ها
- ح) ----- سلول‌های M
- خ) ----- سلول‌های دندریتیک
- د) ----- سلول‌های استرومایی مغز استخوان
- ذ) ----- لنفوسیت‌ها
- ر) ----- سلول NKT
- ز) ----- سلول میکروگلیال
- ژ) ----- سلول دندریتیک میلوئید
- س) ----- سلول‌های بنیادی خونساز
- ش) ----- ماست سل‌ها

توصیف

- ۱- سلول‌های اصلی عرضه کننده آنتی ژن به سلول‌های T_H
- ۲- سلول‌های بیگانه‌خوار سیستم عصبی مرکزی
- ۳- سلول‌های بیگانه‌خوار اصلی در دفاع بدن علیه ارگاناسم‌های انگلی
- ۴- ماکروفاژهای کبدی
- ۵- سلول‌های قرمز خونی از آن مشتق می‌شوند.
- ۶- یک سلول عرضه کننده آنتی ژن که از منوسیت‌ها مشتق شده و بیگانه‌خوار نمی‌باشد.
- ۷- معمولاً اولین سلول حاضر در محل التهاب می‌باشد.
- ۸- عوامل محرک کلونی (CSFs) را ترشح می‌کنند.
- ۹- تیموسیت‌ها از آن مشتق می‌شوند.

- ۱۰- سلول‌های خونی در حال گردش که در داخل بافت‌ها به ماکروفاژ تمایز می‌یابند.
- ۱۱- یک APC که از همان پیش‌ساز سلول‌های T بوجود می‌آید.
- ۱۲- سلول‌هایی که در برداشت آنتی‌ژن از مجاری گوارشی اهمیت دارند.
- ۱۳- سلول‌های گرانولار و غیر بیگانه‌خوار که مواد فعال متنوعی را رها می‌کنند.
- ۱۴- سلول‌های سفید خونی که به بافت‌ها مهاجرت کرده و نقش مهمی در ایجاد آلرژی برعهده دارند.
- ۱۵- سلول‌هایی که هدف خود را گاهی اوقات با کمک پذیرنده سطحی ویژه آنتی‌ژن و برخی اوقات با مکانیسمی مانند سلول NK می‌شناسند.
- ۱۶- اعضای یک گروه سلولی که در ماهی‌های بدون آرواره یافت نمی‌شوند.