

B Lenfositlerin Gelişimi, Fonksiyonları ve Histokimyasal Özellikleri

Feyzullah BEYAZ

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

Özet : B lenfositler (B hücreleri), kemik iliğinden köken alan ve humoral immun yanıtta sorumlu olan hücrelerdir. Memelilerde kemik iliğinde kanatlılarda ise, ilk kez tanımlandıkları yer olan bursa Fabricius'ta immun yetenek kazanırlar. Her bir hücrenin yüzey membranında, immunoglobulin (Ig) ve yüzey farklılaşma antijenleri (CD) gibi moleküller oluşur. Yüzey immunoglobulinlerinin ve CD'lerin antijenlerle reaksiyona girmesi ile birlikte, B hücre aktivasyonu ile sonuçlanan bir takım zincirleme olaylar başlar. Aktive olan B lenfositler, bölünerek antikor üreten plazma hücreleri ve bellek B hücresine dönüşürler. Bu derlemede, B lenfositlerin gelişimi, fonksiyonları ve histokimyasal özelliklerine yönelik bilgiler verildi.

Anahtar Kelimeler: BCR, B lenfosit, bursa Fabricius, CD, kemik iliği

Development, Functions and Histochemical Properties of B Lymphocytes

Summary : B lymphocytes (B cells) stem from bone marrow and are responsible for the humorally mediated immune response. In birds, where B cells were first identified, the site where B cells become immunocompetent in bursa Fabricius, whereas in mammalian B cells become immunocompetent in bone marrow. Each cell has surface immunoglobulins (Ig) and clusters of differentiation (CD) molecules in its plasma membranes. When the surface immunoglobulins and CD's react with antigens, initiating a chain of events that results in activation of the B cells. The activated cells undergo mitosis, forming antibody-producing plasma cells and B memory cells. In this review, some information was given about development, functions and histochemical properties of B lymphocytes.

Key Words: BCR, B lymphocyte, bone marrow, bursa Fabricius, CD

Giriş

Çapları ve sitoplazma miktarları temel alındığında küçük tip lenfosit sınıfına giren B lenfositler, humoral immun yanıtta, diğer bir ifade ile antikor oluşumundan sorumlu olan hücrelerdir (25,28). Çekirdekleri hücre şekline uyacak biçimde yuvarlak olup, bir tarafında hafif bir çöküntü bulunabilir. Çekirdek heterokromatiktir; kan boyaları ile koyu mavi-mor renkte boyanır, tek olan nükleolusu kromatin kamufle etmiştir. Sitoplazma ise çok azdır, ışık mikroskopunda bazen hiç görülemez (25). İnaktif T lenfositler gibi B lenfositler de organellerden fakirdir. Hücrelerde bağımsız ribozom ve polizomlar oldukça bol endoplazma retikulum kesecikleri, mitokondriyonlar ve Golgi kompleksi ise az miktarda bulunur. Sitoplazma ayrıca, az sayıda azurofil granüller içerir. Antijenlerle aktive olan B lenfositlerin bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum içerdikleri görülür (25). Perifer kan lökositlerinin önemli bir çoğunluğunu T lenfositler oluştururken, B lenfositler özellikle mukoza ile ilişkili lenfoid dokularda (MALT) lokalize olmuşlardır (8).

1. B Lenfositlerin Kökeni ve Gelişimi

B lenfositler, kemik iliği stem hücrelerinden köken alırlar ve sırasıyla lenfoid köken hücreleri ve pre-B lenfositlere dönüşürler. Pre-B hücreleri, kanatlılarda bursa Fabricius, memelilerde ise kemik iliğinde olgun B lenfositlere dönüşürler (7,17,26). Bununla birlikte, son yıllarda kimi yazarlar memelilerde B lenfositlerin, kemik iliği dışında ince bağırsaklardaki agregat lenf folliküllerinde (Peyer plakları) de yapıldığını bildirmektedirler (5,12,23).

1.1. Kanatlılarda B lenfositlerin gelişimi

Bursa Fabricius, sadece kanatlı hayvanlarda bulunan ve B lenfositlerin gelişiminden sorumlu olan bir organdır. Bursa Fabricius'un anatomik, histolojik ve fonksiyonel gelişimi antijenik uyarıya bağlı değildir (8,11,17,26).

İntra embriyonal mezenşimden köken alan pre-B lenfositler embriyonal yaşamın 7-16. günleri arasında embriyonun perifer kanında bulunmaktadır. Pre-B hücreleri, 7-15. günler arasında periferden bursa Fabricius'a gelerek folikülleri oluşturmaya başlarlar (29). Burada bursin, bursapoetin ve diğer sitokinlerin etkisi ile gelişip farklılaşarak yeni yüzey molekülleri kazanırlar ve olgunlaşırlar (8,17,18,19,22). Bursa içerisinde her folikül çok az sayıda köken hücrenin bir ara-

ya toplanması ile oluşmaktadır. Devam eden gelişme aşamaları ile birlikte B hücre prekürsörleri hızlı bir çoğalma evresine girerler. Bursa içerisindeki hücre bölünmesi detaylı olarak incelendiğinde, bursal hücrelerin % 10'nun her saatte bir mitoz girdikleri ve yaklaşık olarak 10 saatte sayıyı ikiye katladıkları görülmüştür. Bunun sonucunda 8 haftalık bir civcivin bursasında günde yaklaşık olarak 5×10^9 B hücresi üretilmektedir (17,22).

Timustaki T lenfosit olgunlaşmasına benzer şekilde, kemik iliğinden köken alan pre B hücreleri bursa Fabriciusta çoğalır, değişime uğrar ve olgun B lenfosit haline gelirler. Pozitif ve negatif lenfosit seleksiyonu bu organda da görülür. Yabancı antijenlere yanıt verebilecek B lenfositlerin çoğalması desteklenirken (pozitif seleksiyon), vücudun kendi antijenlerine karşı yanıt oluşturacak B lenfositler apoptozis ile ölürlere (negatif seleksiyon). B lenfositlerin ancak %5'i organ dışına çıkarak sekonder lenfoid organlara yerleşebilirler (8,11,26).

1.2. Memeli hayvanlarda B lenfosit gelişimi

Karaciğer, fetal yaşamın ilk dönemlerinde B lenfositlerin ana kaynağı iken ilerleyen gelişme aşamaları ile birlikte bu görevi primer lenfoid organ haline gelen kemik iliğine bırakmaktadır (7,28). Pre B lenfositler erken tanımlanabilen B lenfosit progenitor hücreler olup, hızlı bir üreme yeteneğine sahip olan iri hücrelerdir. İnsan fetal karaciğerinde gebeliğin 7-8. haftaları arasında rastlanılan bu hücrelerin proliferasyonu ile daha küçük ve IgM taşıyan pre B hücreleri meydana gelir. Bu hücreler gebeliğin 9. haftasında gözlenirken, 10 ve 12. haftalarda lenfositlerde diğer sınıf Ig'ler görülebilmektedir. Kan, dalak ve lenf düğümlerinde ise B lenfositlere 15. haftada rastlanılmaktadır (9,38). Kemik iliğinde bulunan köken hücreler bazı sitokinlerin etkisi altında diferansiye olarak pre B hücrelerine dönüşürler. Pre B hücreleri bazı yüzey molekülleri taşımalarına karşın tam olarak olgunlaşamadıkları için immunolojik uyarımları algılama ve bunlara karşı yanıt oluşturma yeteneğine sahip değildirler (2,7,8). Kemik iliğinde kalan pre B hücreleri gelişip olgunlaşarak yeni yüzey molekülleri (sIgM ve sIgD) kazanırlar. Bu lenfositler kısa ömürlü olup küçük tip lenfositler arasında yer almaktadır. Olgunlaşan lenfositlerin çok azı dolaşıma geçerken geri kalanlar apoptozise uğrar ve makrofajlar tarafından yok edilirler (15).

Ruminant ve domuz ileal Peyer plaklarının, kanatlıların bursa Fabricius'una eş değer ve B lenfositler için primer lenfoid organ olduğu, timustaki gibi prenatal dönemde olgunlaşma, erken yaşta involusyon gösterdi-

ği bildirilmektedir (14,16,23). Buna benzer olarak, genç tavşanlarda appendiksin B lenfositler için bir gelişim bölgesi olduğu belirtilmektedir (21,23,30). Kanatlılarda bursa Fabricius, memelilerde kemik iliği ve ruminantlarda ileal Peyer plaklarından ayrılan inaktif B lenfositler dolaşıma geçerek buradan dalak, lenf düğümü ve MALT'a giderek bu organlardaki B lenfosit bölgelerine (dalakta sentrum germinativum ve marginal zone, Peyer plaklarında sentrum germinativum ve dom bölgesi) yerleşirler (3,5,13,16). Bu kısımda antijenle karşılaşan inaktif B lenfositler, bu karşılaşmanın etkisi ile aktifleşerek irileşir ve tekrar lenfoblastlara dönüşürler. Şekillenen lenfoblastlar üstüste bölünerek sayılarını artırırlar önce proplazmosit, ardından da plazma hücresi olurlar (25).

2. B Hücre Yüzey Molekülleri

2.1. B hücre antijen reseptörü (BCR)

B hücre antijen reseptörleri, B lenfositlerin yüzeyine bağlı olarak bulunan Ig molekülleri ve sinyal iletili moleküllerden oluşmaktadır (1). BCR'nin yapısında bulunan Ig molekülleri IgM ve IgD sınıfında olabilir. İnsan, maymun, kemiriciler ve köpeğe B hücreleri yüzeyinde antijen reseptörü olarak hem IgM hem de IgD bulunurken, diğer hayvanların B hücreleri yüzeyinde sadece IgM antijen reseptörü bulunur (8). Yüzey IgM (sIgM) B hücreleri yüzeyinde monomer şeklinde bulunur, moleküler yapısı IgM ile aynıdır, ilave olarak sadece B hücre membranının lipid tabakasına gömülü ve transmembran bölge adı verilen bir kısım içerirler. Transmembran bölgenin sonundaki 3 aminoasitlik bölüm hücre sitoplazmasının içinde kalmıştır (8,24). BCR'nin ikinci komponenti 'sinyal iletim kompleksi' dir. BCR işlevi gören bir IgM, CH4 ilmekleri ve transmembran bölgelerinin bitişiğinde ikili heterodimer molekülleri ile birlikte bulunur. Sinyal iletili olarak çalışan bu heterodimer Ig-alfa (CD79a) ve Ig-beta (CD79b) zincirlerinden oluşmuştur. Ig-alfa ve Ig-beta zincirleri heterodimer oluşturmak için disülfid bağları ile birbirine bağlanmıştır. Her bir heterodimer ise IgM ağır zincirine bağlanmıştır. Ig-alfa ve Ig-beta zincirlerinin yarısı, hücre sitoplazması içinde bulunur ve tirozin kinaz enzimleri ile ilişkileri vardır. Bunlar heterodimere sinyal iletilme özelliği kazandırır. Böylece, BCR'deki IgM antijene bağlandığında, Ig alfa-beta heterodimerlerinden oluşan bu kompleks antijenik uyarımı hücreye iletilme işlevini gerçekleştirir (1,8,24,27).

2.1.1. CD 19/CD 21 kompleksi

B hücrelerinin tam olarak aktive olabilmeleri, yani bölünmeleri ve çok miktarda antikor salgılayan hücreler haline geçebilmeleri için T hücre yardımına, diğer yüzey moleküllerine, sitokinlere ve bunlar tarafından yapılan uyarılara da gereksinimleri vardır (8,27). Bu ek uyarıların bir kısmı B hücreleri üzerinde bulunan CD19 ve yardımcı T lenfosit üzerinde bulunan CD21 tarafından gerçekleştirilir. Antijen ile uyarılmış B ve yardımcı T lenfosit yan yana geldiğinde CD19 ve CD21 birbirine bağlanırlar. CD19, BCR'deki sinyal iletim kompleksinden tirozin kinaz sistemine iletilen sinyali güçlendirir. Böylece, B hücrelerinin BCR yoluyla aldığı antijenik uyarım CD19 / CD21 kompleksi ile güçlendirilmiş olur (6,8). B lenfositlerde bulunan CD22 de CD19 gibi sinyal iletiminde görevli olan bir yüzey molekülüdür (10).

2.1.2. CD 40 / CD 40L kompleksi

Ek uyarım yapan diğer bir kompleks, B hücreleri üzerinde bulunan CD40 ve yardımcı T hücreleri üzerinde bulunan CD40L'dir. Antijenle uyarılmış B ve yardımcı T hücreleri yan yana geldiğinde CD40 ve CD40L birbirine bağlanırlar. Bu bağlanma yardımcı T hücrelerinin IL-4 salgılamasına, bu da B hücre uyarımına neden olur. Bu yolla alınan sinyal, B hücrelerinin uyarımını sağlarken, apoptozis yolu ile ölümünü de engeller (10,23).

2.1.3. Kep formasyonu (Capping)

Yüzeylerinde sIg'ler (sIgM ve sIgD) bulunan B lenfositlerde Kep formasyonu olarak isimlendirilen bir olguya rastlanılmaktadır (2,28). sIgM ve sIgD molekülleri sitoplazmik uzantıları çok kısa olduğundan yüzey membranının lipid katmanı içerisinde serbestçe hareket etme yeteneğine sahiptirler (2). Fluoresein ile işaretlenmiş divalent anti immunoglobulin serum, B hücre yüzeyindeki sIg'ler ile temas ettiğinde, hücre yüzeyinde bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Bu reaksiyon düşük ısıda (+4°C) yapılırsa, hücre yüzeyinde oluşan antijen-antikor kompleksinin homojen olarak dağıldığı floresan mikroskop altında kolayca gözlemlenmektedir. Bu durum sIg'lerin diffuz olarak dağıldığını ifade etmektedir. Reaksiyon 20-27 °C'de yapılırsa, membranın aktif hareketi ile antijen-antikor komplekslerinin hücre yüzeyinde küçük gruplar oluşturduğu ve bunların birleşerek bir kutupta toplandığı (kep formasyonu) ve daha sonra da içeri alındığı (endositozis) görülmektedir (2).

2.2. İmmunoglobulin reseptörü

Olgun B hücrelerinin yüzeyinde IgG'lerin Fc kısımlarına bağlanabilen reseptörler (FcR) bulunmaktadır (2,8). FcR'ler yüzeyleri spesifik IgG ile kaplı olan koyun alyuvarlarını bağlayabilir ve böylece Eritrosit-Antikor (EA) rozet formasyonu oluşturabilirler (2).

2.3. Komplement reseptörü (CR)

Olgun B hücrelerinin yüzeyinde komplementin C3b komponenti için CR1 (CD35) ve C3d fraksiyonu için CR2 (CD21) reseptörleri bulunmaktadır (8,28). Komplement reseptörü, spesifik antikorları ve C3b ile birleşmiş olan alyuvarlar ile bir rozet oluşturur. Şekillenen bu oluşuma Eritrosit-Antikor-Komplement (EAC) rozet formasyonu denir (2,28).

2.4. Sitokin reseptörü

Lenfositlerin antijene karşı etkili bir yanıt oluşturabilmesi için sitokinlere gereksinimleri vardır. Lenfositlerin sitokinlere bağlanması sitokin reseptörleri ile gerçekleştirilir. CD125 (IL-5R) IL-5 reseptörü, CD124 (IL-4R) IL-4 reseptörü, CD118 ise interferon reseptörü olarak görev yapar (8).

2.5. MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülleri

Olgun B hücrelerinin yüzeyinde MHC molekülleri bulunmaktadır. Bu moleküllerden MHC-II'ler MHC-I'lerden daha fazla sayıdadır (2,8).

2.6. Mitojen reseptörü (MR)

Nonspesifik stimulatorler arasında yer alan Pokeweed Mitogen (PWM) Pytohemagglutinin ve lipopolisakkaritler gibi bazı lektinler B hücre yüzeyindeki mitojen reseptörlerine bağlanır. Bu tarzda bağlanmanın B hücre uyarımında bir rolü bulunmamaktadır (2).

2.7. Adhezyon molekülleri

B lenfositlerin diğer hücrelere bağlanmasını sağlarlar, dolayısıyla hücreler arası ilişkilerde ve B lenfosit trafiginde önemli rol oynarlar. Adhezyon molekülleri integrinler, selektinler, ICAM (Hücreler arası adhezyon molekülü) gibi gruplara ayrılırlar. BL-CAM (CD22) B lenfositler üzerinde bulunan adhezyon moleküllerinden birisidir (8).

2.8. İnsulin reseptörü

Lenfosit insülin reseptörleri hücrel aktivasyon molekülü olarak, aktive olmuş B ve T lenfositlerin yüzeylerinde bulunmaktadır (28).

3. B Lenfositler Üzerinde Etkisi Olan Sitokinler

İnterlökin-2: IL- 2'nin en önemli kaynağı Th-1 (yardımcı T hücresi-1) hücreleridir. Bu sitokinin en önemli fonksiyonu yardımcı ve sitotoksik T lenfositlerin, B ve NK (Doğal katil) hücrelerinin gelişimi ve değişimini sağlamaktır. Th-2 (yardımcı T hücresi-2) hücrelerini uyarması sonucu dolaylı olarak antikor yanıtını, B hücrelerini uyarması ise antikor sentezini sağlar (8).

İnterlökin-4: B hücre büyüme faktörü olarak da bilinen IL- 4'ün en önemli kaynağı Th-2 hücreleridir. IL-4 B hücrelerinin antikor sentezini uyarır ve izotipin IgE'ye değişimini sağlar (28).

İnterlökin-5: Th-2 hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller tarafından üretilir. IL- 4 ve IL-2 ile birlikte B hücre gelişimini sağlar, IgE ve IgA sentezini uyarır (8).

İnterlökin-6: Başlıca makrofajlar daha az oranda da B, T, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir. B hücreleri üzerinde gelişmeyi sağlayıcı etkiye sahiptir. IL- 1 ile birlikte bir kofaktör olarak IgM sentezletir, IL-5 ile birlikte IgA sentezini uyarır (8,28).

İnterlökin-7: Kemik iliği ve timus stromal hücreleri ve bağırsak epitel hücreleri tarafından üretilir. Pre-T ve B hücrelerinin proliferasyonu ve lenfoid köken hücrelerinin aktivitesini düzenler (8).

İnterlökin-9: Th-2 hücreleri tarafından üretilir. IL- 4 ile birlikte IgG ve IgE sentezini artırır (8,28).

İnterlökin-10: Başlıca kaynağı Th-2 olmasına rağmen, diğer Th hücreleri, makrofajlar ve B hücreleri tarafından da üretilebilir. IL-10, B hücrelerini uyarır, B hücrelerinin plazma hücresine dönüşümünü sağlayarak IgG ve IgA üretimini artırır (2,8).

İnterlökin-11: Kemik iliği stromal hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilen IL-11, bir büyüme faktörü işlevi görür. Myeloid ve lenfoid seri hücrelerinin oluşumunu sağlar. B hücrelerini uyarak antikor sentezini artırır (2,8).

İnterlökin-12: En önemli kaynağı makrofajlardır. IL-4 sentezini baskılayarak IgE üretimini azaltır (28).

İnterlökin-13: Sadece Th-2 hücreleri tarafından üretilen IL-13, B hücre proliferasyonunu uyarır ve IgE ile bazı IgG izotiplerinin üretimini artırır (8,28).

İnterlökin-14: T hücreleri tarafından üretilir. Sadece aktive olmuş B hücrelerinin değişimini ve proliferasyonunu sağlar fakat, antikor üretimini kısıtlar (2,8).

İnterferonlar: İnterferon α ve interferon β , B hücrelerini uyarak antikor sentezini artırırlar. İnterferon γ , B hücrelerinin proliferasyonunu ve izotip değişimini engeller (1,8).

TGF- β (Transforming growth factor- β): Trombositler, T ve B lenfositler tarafından üretilir, B hücre proliferasyonunu engelleyici etkileri vardır (2). IgA üretiminde ise uyarıcı bir etkiye sahiptir (8).

4. B Lenfosit Alt Tipleri

4.1. Bellek B hücresi

Lenfoblastların uyarılması ile bazı B hücreleri ilk antijenik uyarımdan sonra hemen plazma hücresi olmazlar; tam tersine aktivitelerini azaltıp, küçülerek tekrar B lenfosit olurlar. Uzun ömürlü olan ve dolaşıma da geçerek sürekli sirküle olan bu tip lenfositlere bellek hücreleri denir (25). Bellek hücresinin bu özelliği bcl-2 geninin kontrolü altındadır. Bu genin bazı B lenfositlerde aktive olması, hem hücrenin plazma hücresi haline geçişini hem de apoptozis ile hücre ölümünü engeller (8,26). B bellek hücreleri, T lenfositlerden meydana gelen bellek hücreleri gibi, aynı antijenle ikinci kez karşılaştığında, bu antijenleri hemen tanır ve hızla plazma hücrelerine farklılaşır (35). İkincil uyarımlarda çok çabuk uyarılma ve kısa sürede yüksek bir antikor sentezleme yeteneğe sahiptirler (2). Yüzeylerinde CD21/CD33 yüzey molekülleri taşıyan stromal hücrelerin, B bellek lenfositlerin gelişiminde rol oynadıkları bildirilmektedir (4).

İki tip bellek B hücresi olmasına karşın, her iki bellek hücre tipi morfolojik olarak diğer lenfositlerden farklı değildir. Birinci tipte uzun ömürlü, bölünmeyen ve üzerinde IgG sınıfı antikor taşıyan küçük hücreler bulunur. İkinci tip bellek hücreleri ise nispeten daha kısa ömürlüdür, bölünürler, IgG taşırlar ve büyük hücrelerdir (8).

4.2. B-1 hücreleri

B-1 olarak adlandırılan bir B lenfosit popülasyonu, diğer B hücrelerinden farklı özelliklere sahiptir. Bu hücreler yüzeylerinde CD5 molekülü taşırlar. Periton,

pleura boşluklarında (8,29), ileal ve jejunal Peyer plaklarında (13) bulunurlar ve kendilerini yenileme yeteneğine sahiptirler. Bu hücrelerin kemik iliğinden değil, fetal karaciğer veya omentumdan köken aldıkları düşünülmektedir (8,9,20,29). B-1 lenfositlerin B-1a (CD5⁺) ve B-1b (CD5⁻) alt grupları da bildirilmiştir (29).

4.3. B-2 hücreleri

B-2 olarak isimlendirilen bu lenfosit popülasyonuna dalak ve lenf düğümlerinde rastlanılır. Bu hücreler, B-1 lenfositlerin aksine yüzeylerinde CD23 taşırlar (20).

Kaynaklar

- Alberola-Ila J, Takaki S, Kerner JD, Perlmutter RG, 1997. Differential signaling by antigen receptors. *Annu Rev Immunol.*, 15: 125-154.
- Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker KS, 1994. *İmmunoloji*. 1.baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, s.119-136.
- Aştı RN, Tanyolaç A, Kurtdede N, Özen A, 1997. T ve B lenfositlerin Ankara keçilerinin lenfoid dokularındaki dağılımı. *Türk Vet Hay Derg.*, 21: 99-105.
- Barrington RA, Pozdynakova O, Zafari MR, Benjamin CD, Carroll MC, 2002. B lymphocyte memory: role of stromal cell complement and FcγRIIB receptors. *J Exp Med.*, 196: 1189-1199.
- Beyaz F, 2002. Sığır fütüslerinde ileal Peyer plaklarının gelişimi üzerinde ışık ve elektron mikroskopik çalışmalar. Doktora tezi. *AÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji-Embriyoloji Programı, Ankara.*
- Carter RH, Wang Y, Brooks S, 2002. Role of CD19 signal transduction in B cell biology. *Immunol Res.*, 26: 45-54.
- Delassus S, Darce S, Kourilsky P, Cumano A, 1998. Ontogeny of the heavy chain immunoglobulin repertoire in fetal liver and bone marrow. *J Immunol.*, 160: 3274-3280.
- Diker KS, 1998. *İmmunoloji*. 1.baskı. Medisan Yayınevi, Ankara, s.22-55
- Fagarasan S, Honjo T, 2000. T independent immune response: new aspects of B cell biology. *Science*, 290: 89-92.
- Fujimoto M, Bradney AP, Poe JC, Steeber DA, Tedder TF, 1999. Modulation of B lymphocyte antigen receptor signal transduction by a CD19/CD22 regulatory loop. *Immunity*, 11: 191-200.
- Funk PE, Thompson CB, 1996. Current concepts in chicken B cell development. *Curr Top Microbiol Immunol.*, 212: 17-28.
- Golby S, Hackett M, Boursier L, Dunn-Walters D, Thiagamorthy S, Spencer J, 2002. B cell development and proliferation of mature B cells in human fetal intestine. *J Leukoc Biol.*, 72: 279-284.
- Griebel PJ, Hein WR, 1996. Expanding the role of Peyer's patches in B-cell ontogeny. *Immunol Today*, 17: 30-39.
- Hein WR, Dudler L, Mackay CR, 1989. Surface expression of differentiation antigens on lymphocytes in the ileal and jejunal Peyer's patches of lambs. *Immunology*, 68: 365-370.
- Julien S, Soulas P, Garaud JC, Martin T, Pasquali JL, 2002. B cell positive selection by soluble self-antigen. *J Immunol.*, 169: 4198-4204.
- Landsverk T, Halleraker M, Aleksandersen M, McClure S, Hein W, Nicander L, 1991. The intestinal habitat for organized lymphoid tissues in ruminants; comparative aspects of structure, function and development. *Vet Immunol Immunopathol.*, 28: 1-16.
- Masteiller EL, Thompson CB, 1994. B cell development in the chicken. *Poultry Sci.*, 73: 998-1011.
- Masteiller EL, Pharr GT, Funk PE, Thompson CB, 1997. Avian B cell development. *Int Rev Immunol.*, 15: 185-206.
- Ostrubo Y, Chen N, Kajiwara E, Horiuchi H, Matsuda H, Furusawa S, 2001. Role of bursin in the development of B lymphocytes in chicken embryogenic Bursa of Fabricius. *Dev Comp Immunol.*, 25: 485-493.
- Piatelli MJ, Tanguay D, Rothstein TL, Chiles TC, 2003. Cell cycle control mechanisms in B-1 and B-2 lymphoid cells. *Immunol Res.*, 27: 31-52.
- Pospisil R, Maye RG, 1998. Rabbit appendix. A site of development and selection of the B cell repertoire. *Curr Top Microbiol Immunol.*, 229: 59-70.
- Ratcliffe MJ, 1985. The ontogeny and cloning of B cells in the bursa of Fabricius. *Immunol Today*, 6: 223-227.

23. Ratcliffe MJ, 2002. B cell development in gut associated lymphoid tissue. *Vet Immunol Immunopathol.*, 87: 337-340.
24. Reth M, Wienands J, 1997. Initiation and processing of signals from the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol.*, 15: 453-479.
25. Sağlam M, Aştı RN, Özer A, 2001. *Genel Histoloji*. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd., Ankara. s.47-217.
26. Sayegh CE, Rao MA, Ratcliffe MJ, 1999. Avian B cell development: lessons from transgenic models. *Vet Immunol Immunopathol.*, 72: 31-37.
27. Sayegh CE, Demarkes SI, Pike KA, Friedman JE, Ratcliffe MJ, 2000. The chicken B cell receptor complex and its role in avian B cell development. *Immunol Rev.*, 175: 187-200.
28. Stites DP, Terr AI, 1991. *Basic and Clinical Immunology*. 7th Ed., Appleton&Lange, Connecticut. p.16-44.
29. Ulivieri C, Valensin S, Majolini MB, Mathews RJ, 2003. Normal B-1 cell development by defective BCR signaling in Lkc-/-mice. *Eur J Immunol.*, 33: 441-445.
30. Weinstein PD, Maye RG, Anderson AO, 1994. The appendix functions as a mammalian bursal equivalent in the developing rabbit. *Adv Exp Med Biol.*, 335: 249-253.

Yazışma Adresi :

Arş. Grv. Dr. Feyzullah BEYAZ
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı
Sümer Mah. Barış Manço Cad. No. 1 P.K.: 38090
Kocasinan-Kayseri
Tlf: 0-352-3380005-6 / 1204
Faks: 0090-352-3372740
e-mail: fbeyaz@erciyes.edu.tr