

T Lenfositleri

Dr. Göksal Keskin

Lenfositlerin ortak özellikleri-1

- Kazanılmış bağışıklık sisteminin en önemli elemanlarıdır
- Spesifite özellikleri var
- Bellekleri var
- Primer lenfoid organlarda üretilirler
- Yabancı antijeni tanıyıp cevap verdikleri yerlerde de yani sekonder lenfoid organlarda da görev yaparlar

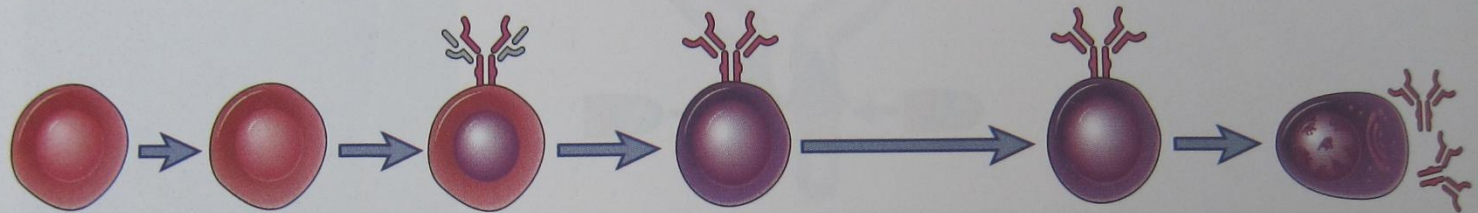
Lenfositlerin ortak özellikleri-2

- Aktif olmadıkları zaman T ve B hücreleri birbirine benzer
- Heriki grup farklı antijen reseptörlerine sahipler
- Yüzeylerinde çeşitli hücrelerle etkileşime girmeye yarayan farklı moleküller bulundurlar (bunlar hem olgunlaşma hem de dokulara giriş-çıkışı gerekli tanınma molekülleridir)
- Dokulara gidip tekrar dolaşıma katılma özellikleri var

T ve B Lenfositlerinin özellikleri

Tablo 1. İnsan B ve T lenfositlerinin özellikleri

	T lenfositler	B lenfositler
Olgunlaşma yeri	Timus	Kemik iliği
Antijen reseptörü	TLR	Antikor
Tanıma için MHC gereksinimi	Evet	Hayır
Tipik belirteçler (markırlar)	Tümünde TLR ve CD3 T _h – CD4 T _s – CD8	Yüzey Ig, CD19, CD20, CD21, CD79
Lenf nodüllerinde esas bulunma alanı	Parakortikal bölge	Foliküller
Bellek hücreleri	Evet	Evet
Fonksiyon	Hücre içi mikroplara karşı koruma Antikor cevabı için yardımcı İmmün cevapta düzenleyici	Hücre dışı mikroplara karşı koruma
Ürünler	Th1 – IFN γ , TNF α Th2 – IL-4, IL-5, IL-6 T _s - perforinler	Antikorlar (B lenfositler plazma hücrelerine farklılaşırlar.)



Stage of Maturation	Stem cell	Pro-lymphocyte	Pre-lymphocyte	Immature lymphocyte	Mature lymphocyte	Differentiated effector lymphocyte
Major Events		Growth factor mediated commitment, expansion; initiation of antigen receptor gene rearrangement	Selection of cells that express pre-antigen receptors	Selection of repertoire and acquisition of functional competence	Initial responders	Performance of effector functions
Anatomic Site			Generative organ (bone marrow or thymus)			Peripheral lymphoid organ or tissue
Antigen Dependence			No	Self antigen		Foreign antigen

FIGURE 8-1 Stages of lymphocyte maturation. Development of both B and T lymphocytes involves the sequence of maturational stages shown. B cell maturation is illustrated, but the basic stages of T cell maturation are similar.

2015/01/11

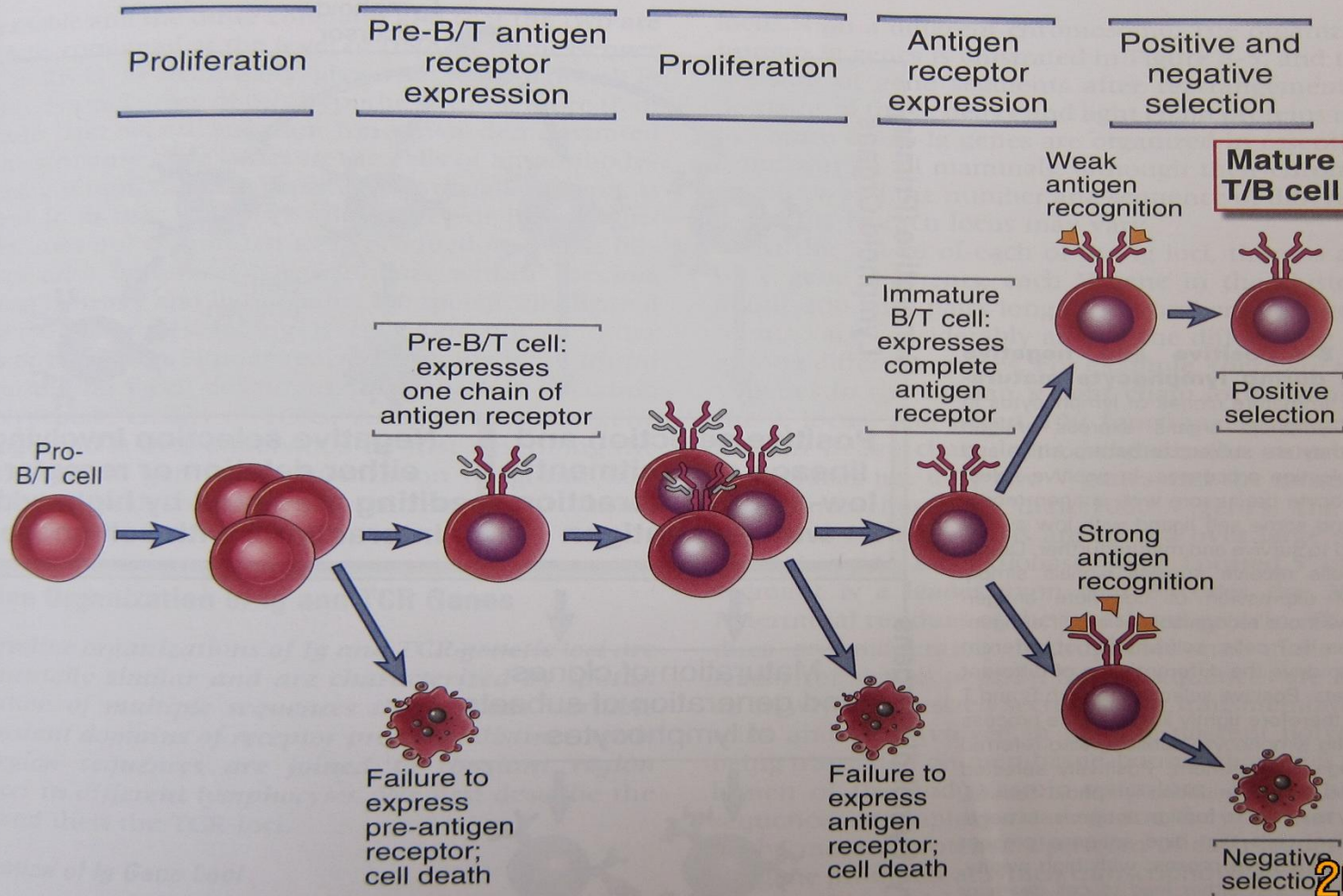


FIGURE 8-3 Checkpoints in lymphocyte maturation. During development, the lymphocytes that express receptors required for continued proliferation and maturation are selected to survive, and cells that do not express functional receptors die by apoptosis. Positive selection and

2015/01/

B Lenfosit gelişimi-1

- Kİ ve fetüs KC den köken alırlar
- Kİ nin görevleri
 - Çevrede bulunabilecek tüm Ag lere karşılık gelebilecek çeşitlilikte reseptör bulunmasını sağlayacak sayıda B lenfosit üretmek
 - Self Ag lere karşı reseptör bulunduran B lenfositleri ortadan kaldırmak
- B lenfositleri erken dönemde Ag ile karşılaşmadan gelişimlerini tamamlar

B Lenfosit gelişimi-2

- Kan yolu ile dalak ve diğer organlara göç eder, burada Ag ile tanışıp Ag spesifik hale gelirler
- Periferik lenfosit organlarda birikip (primer follikül) Ag ile karşılaşınca olgun bölgeler (germinal merkezler) oluştururlar
- B1 ve B2 tipi var
- B2 ; Ki de bulunur IgE sentezler
- B1; IgM sentezler ve Ki den bağımsız olgunlaşır
- CD 5+ B hücreleri

B Lenfosit gelişimi-3

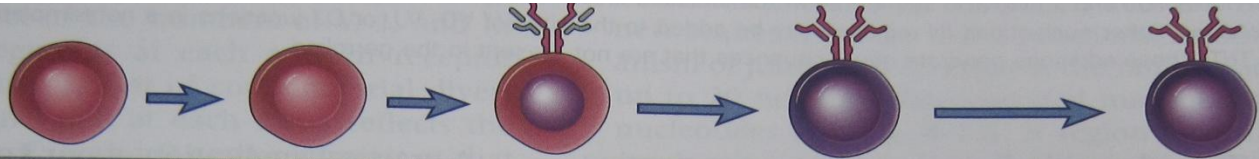
- Multipotent kök hücre
 - Pro-B hücresi: Kendini yenileyebilir ve kök hücre ilişkili antijenleri (CD34, CD117 ve B hücre spesifik Ag (CD19, CD22) taşır.
 - Pre-B hücresi: stoplazmada IgM nin ağır zinciri (μ) taşır ve Ag bağımsız
 - İmmatur B hücresi: Ag bağımlıdır. Otoantijene duyarlı olanlar yok edilir. Diğerleri KI'inden periferik lenfoid organlara giderler
 - T hücrelerden zengin alanlara yerleşirler ve otoreaktif olanlar yine yok edilir, geriye kalanlar lenfatik folliküllere göç eder. IgD, CD 21, CD 22, CD23, CD 37 exprese ederler.

B Lenfosit gelişimi-4

- Matur B hücreleri: Yüzey IgD ve M içerirler. CD19, 21, 22, 22, 23, 37 bulunur. Dolaşımdaki folliküler B hücresi diye bilinir.
 - Ag ile karşılaşana kadar Kİ-periferik lenfoid organ arasında dolaşır.
 - Folliküler dendritik hücrelerle karşılaştıklarında daha iyi Ab yanıtı oluştururlar (germinal merkez reaksiyonu ile)
 - Germinal merkez reaksiyonu ile B hücreleri diğer Ab ları da yapma kabiliyeti kazanır.
 - Ag ile uyarılmış bazı B hücreleri periferik lenfoid organların marjinal zonlarına göç ederler. Bunlarda IgD ve CD23 yoktur.
 - Bu hücreler T hücreden bağımsız olarak karbonhidrat antijenlerine düşük afiniteli IgM üretimi ile cevap verir

CD 5+ B Hücreleri

- B lenfositlerinin çok az bir oranını kapsar
- T lenfosit ilişkili diferansiasyon antijeni diye bilinen CD 5 marker'ı taşırlar
- B1-B2 ayrimından önce ayrışirlar
- Sadece farelerde varlıkları kanıtlanmıştır
- Uzun ömürlüdürler
- IgM tipi düşük afiniteli- polireaktif antikor salgırlarlar
- Kendilerini yenileyebilirler
- Plevra ve periton gibi kavitelere kolonizedirler



2015/01/11

Stage of maturation	Stem cell	Pro-B	Pre-B	Immature B	Mature B
Proliferation	[Grey bar]		[Grey bar]		
RAG expression			[Grey bar]	[Grey bar]	
TdT expression		[Grey bar]			
Ig DNA, RNA	Unrecombined (germline) DNA	Unrecombined (germline) DNA	Recombined H chain gene (VDJ); μ mRNA	Recombined H chain gene (VDJ), κ or λ genes (VJ); μ or κ or λ mRNA	Alternative splicing of VDJ-C RNA (primary transcript), to form C_{μ} and C_{δ} mRNA
Ig expression	None	None	Cytoplasmic μ and pre-B receptor-associated μ	Membrane IgM ($\mu + \kappa$ or λ light chain)	Membrane IgM and IgD
Surface markers	CD43 ⁺	CD43 ⁺ CD19 ⁺ CD10 ⁺	B220 ^{lo} CD43 ⁺	IgM ^{lo} CD43 ⁻	IgM ^{hi}
Anatomic site	[Grey bar] Bone marrow			[Grey bar] Periphery	
Response to antigen	None	None	None	Negative selection (deletion), receptor editing	Activation (proliferation and differentiation)

FIGURE 8-14 Stages of B cell maturation. Events corresponding to each stage of B cell maturation from a bone marrow stem cell to a mature B lymphocyte are illustrated. Several surface markers in addition to those shown have been used to define distinct stages of B cell maturation.

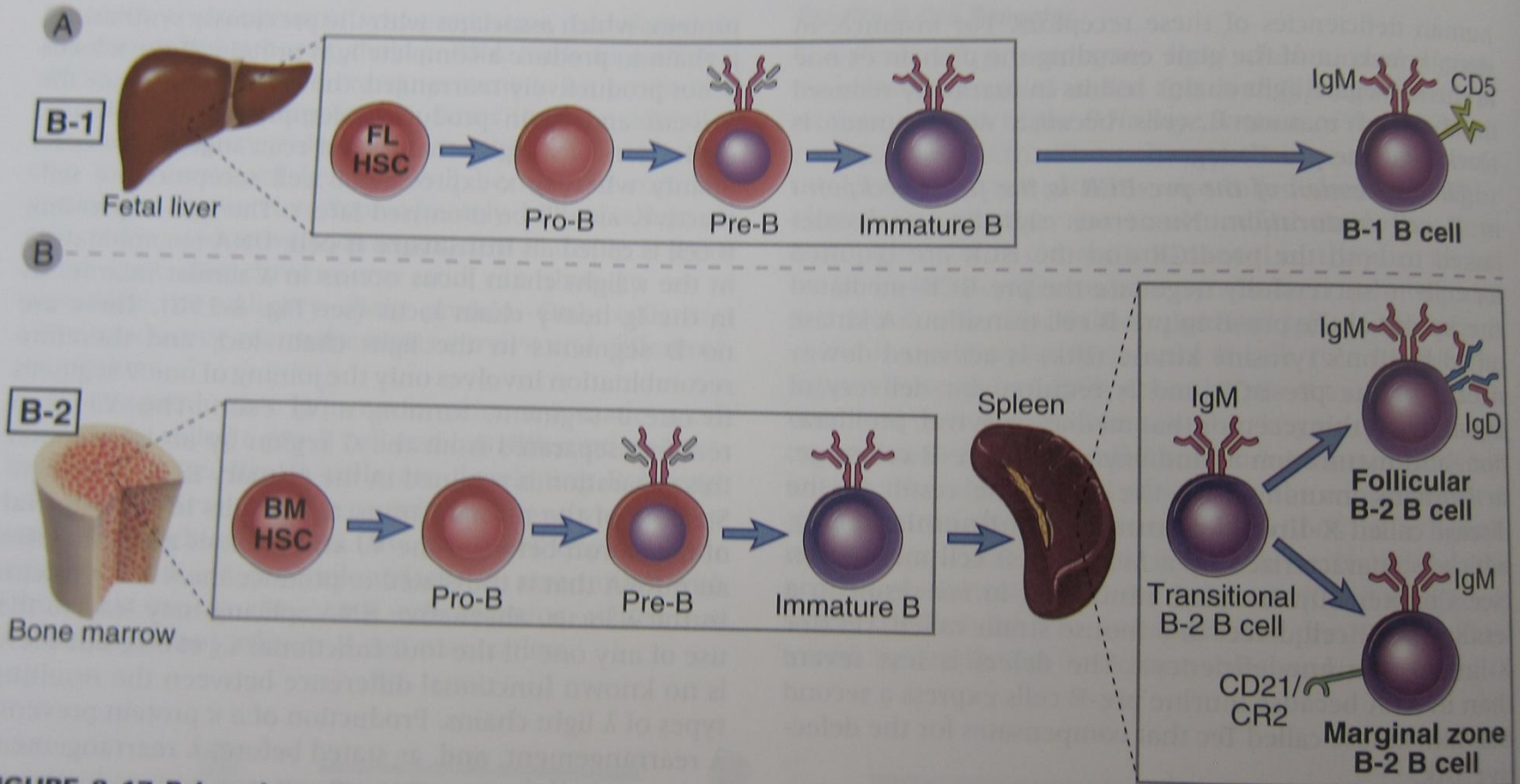
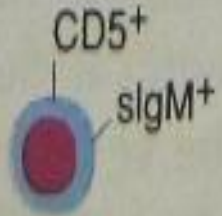


FIGURE 8-17 B lymphocyte subsets. A, Most B cells that develop from fetal liver–derived stem cells differentiate into the B-1 lineage. B, B lymphocytes that arise from bone marrow precursors after birth give rise to the B-2 lineage. Two major subsets of B lymphocytes are derived from B-2 B cell precursors. Follicular B cells are recirculating lymphocytes; marginal zone B cells are abundant in the spleen in rodents but can also be found in lymph nodes in humans.

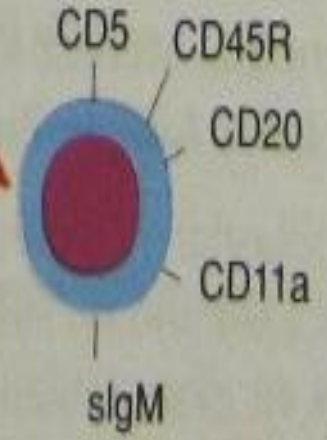
2015/01/11



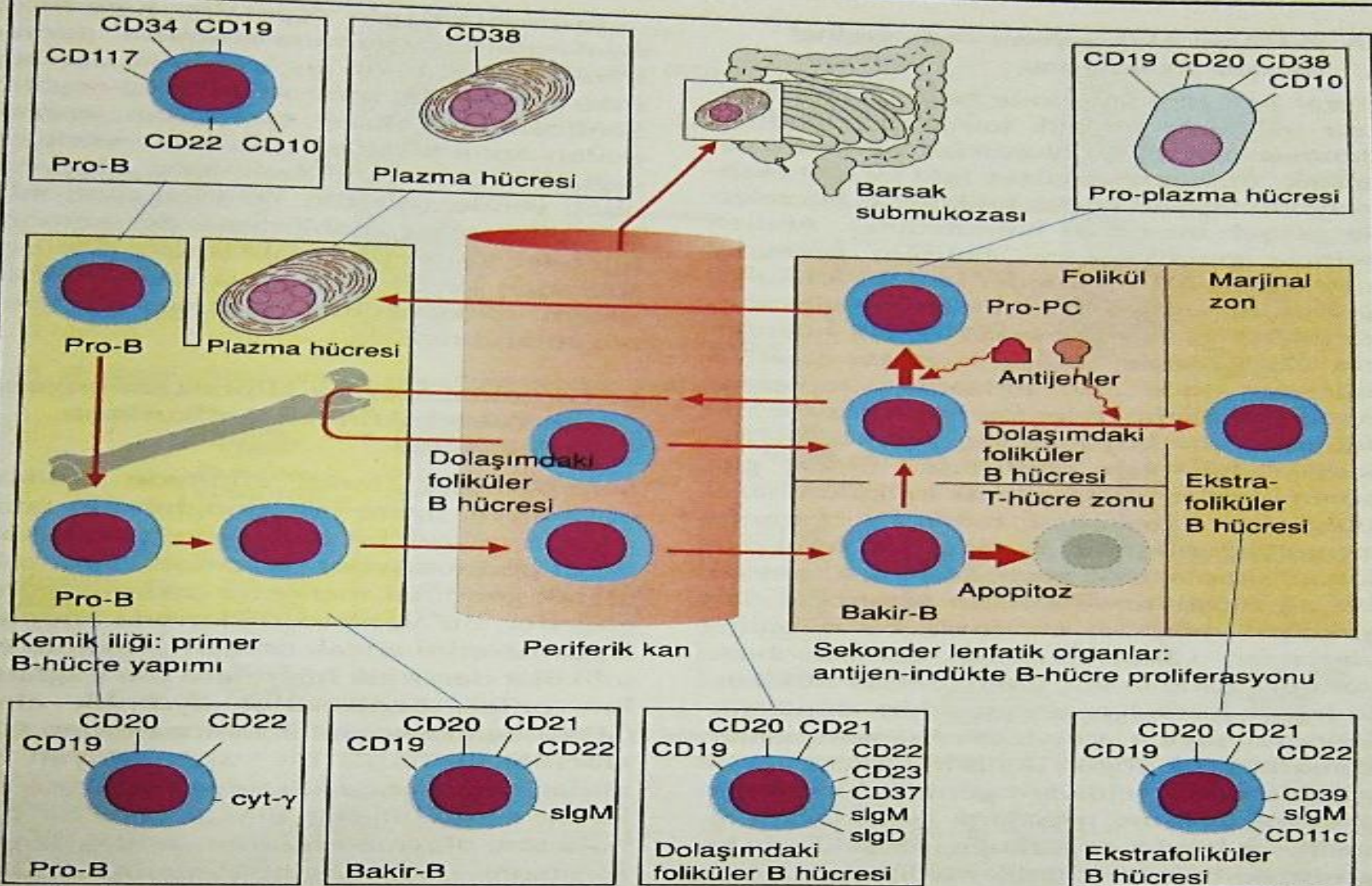
Pleural boşluk



- CD5⁺ B hücreler
- T-bağımlı
 - Düşük afiniteli IgM-otoantikorları salgırlar
 - Kendilerini yenileyebilirler
 - Hipermutasyon yok



B. CD5⁺ B hücreler



A. B lenfositlerin gelişimi

B lenfosit seleksiyonu-1

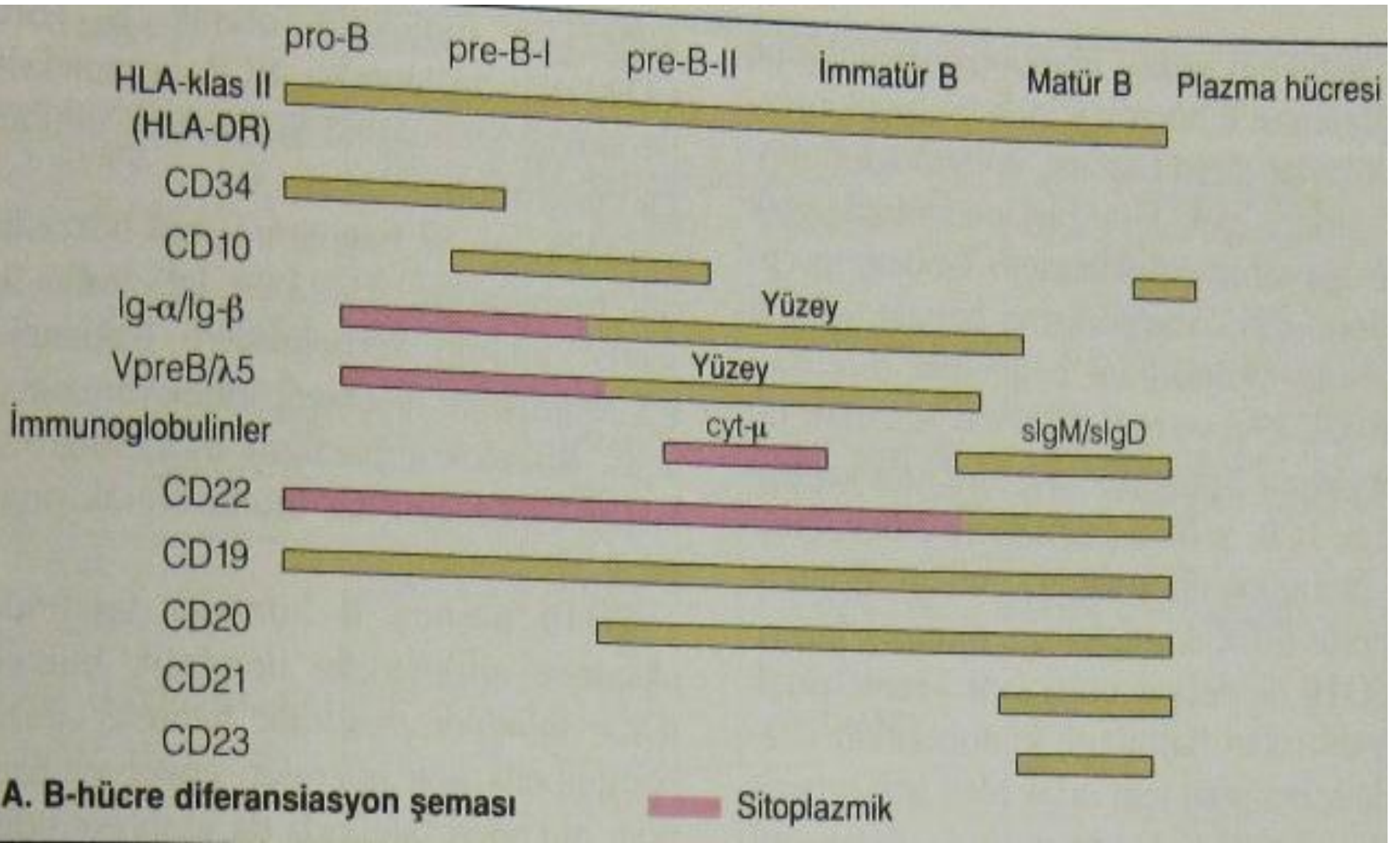
- T lenfosit reseptörleri gibi B lenfosit üzerindeki antikorlar da multiple genlerce kodlanır
- Bu genler pro-B aşamasında tek tip reseptör oluşturmak üzere yeniden düzenlenir ve antijen spesifitesi kazanır

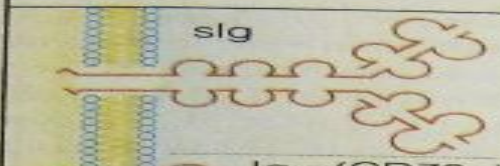
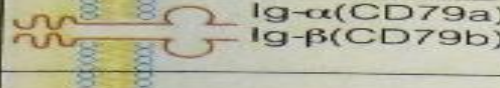
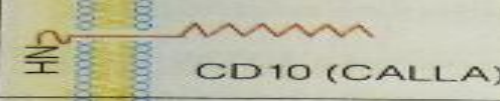
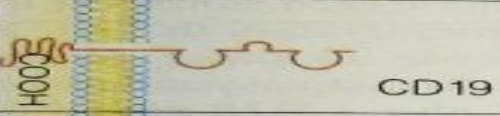
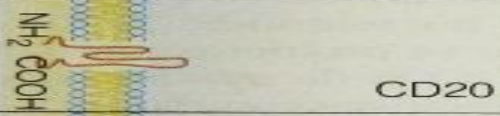
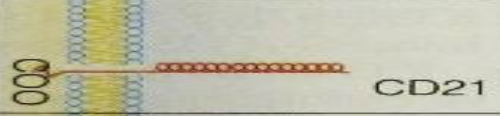



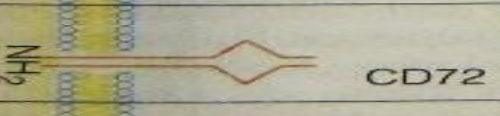

B lenfosit seleksiyonu-2

- Herbiri farklı spesifitede sayısız B oluşur.
 - Bu çeşitliliğin sağlanmasında ekzojen Ag e gerek yoktur. Yani bunlar görmedikleri tanışmadıkları Ag e özgüdürler
- Otoantijenleri tanıyanlar apopitozla öldürülür.
 - Bu olay yüzey IgM bulundurup IgG bulundurmadıkları dönemde gerçekleşir.

Aktif B lenfositler ve Plazma Hücreleri

- Th etkisi ile B lenfosit Ag tarafından aktive edilince
 - önce çoğalır,
 - sonra olgunlaşır ve,
 - plazma hücresi ve bellek hücrelerine dönüşür
- Bellek hücreleri sadece yüzeylerinde bulundurmaları üzere Ab sentezler ve,
 - Ag ile tekrar karşılaştıklarında bu yeteneklerini harekete geçirirler.
- Plazma hücrelerinde reseptör görevi gören bu antikorlardan yoktur
- Plazma hücreleri tek tip antikor üretme özelliğine sahiptir



Molekül	Molekül ağırlığı (kDa)	Gen lokusu (kromozom)	Hücre ekspresyonu	
 <p>sIg</p>	150-900	14 (H-zincirler) 2 (κ-zincir) 22 (λ-zincir)	Matür B hücrelere	B-hücre antijen reseptörünün (BCR) antijen bağlayan kısmı
 <p>Ig-α(CD79a) Ig-β(CD79b)</p>	34 39	19q132 17q23	Pre-B hücreler Matür B hücreleri	sIg-ilişkili moleküller BCR sinyal transdüksiyon yapan kısmı
 <p>NH₂</p> <p>CD10 (CALLA)</p>	100	3q21-q27	Pre-B hücreler Germinal merkez B hücreleri Granülositler	Nötral endopeptidaz
 <p>COOH</p> <p>CD19</p>	95	16p11.2	Progenitör B hücreler de dahil olmak üzere tüm B hücreler	CD21- ile, CD81- BCR için Leu-13 ek-reseptörü
 <p>NH₂</p> <p>COOH</p> <p>CD20</p>	35-37	11q-q13	Pre-B hücreler Matür B hücreler	İyon kanalı alt ünitesi
 <p>COOH</p> <p>CD21</p>	140	1q32	Matür-B hücreler Foliküler dendritik hücreler (FDC)	C3d/EBV-reseptörü (CR2) BCR-ilişkisi, sinyal transdüksiyonu
 <p>COOH</p> <p>CD22</p>	135	19q13.1	Tüm B hücreler (sitoplazma) Matür B hücreler (yüzey)	B-hücre adhezyon molekülü (B-B ve B-T etkileşimi) BCR modülasyonu
 <p>NH₂</p> <p>CD23</p>	45	19p13.3	Matür B hücreler FDC Monositler eozinofiller	Düşük-afinite Fcε reseptör ayrışım ürünü=B hücre growth faktörü
 <p>COOH</p> <p>CD40</p>	48	20q12-q13.2	Pre-B hücreler Matür B hücreler Dendritik hücreler (DC)	CD40 ligandı (T hücre) ile etkileşim Anti-apoptozis sinyali
 <p>NH₂</p> <p>CD72</p>	43-39	9p	B-hücre ailesin tüm hücreleri Makrofajlar	Adhezyon molekülü
 <p>COOH</p> <p>CD80/86</p>	60	3q21	B hücreler, monositler Dendritik hücreler	T-APC etkileşimi (CD28/CTLA-4 ligandları)

A. Önemli B-hücre antijenleri

Tablo 4. B lenfositlerin yüzey molekülleri

Yüzey molekülleri	Görevleri
B lenfosit reseptör kompleksi	
Antikor (Olgun B lenfositler üzerinde IgM ve IgG CD79a/CD79b (Ig α /Ig β) heterodimeri)	Antijene karşı B lenfosit reseptörü (BLR) BLR'ün antijen ile bağlanması sonucu hücrenin aktivasyonunu sağlar. Bütün bu moleküller B lenfosit aktivasyonunda görevlidir.
Ko-reseptörler	
CD19	B lenfosit aktivasyonu
CD20	Ca ²⁺ tüneli
CD21 (CR2 kompleman reseptörü)	C3d'ye bağlanır, C3bi
CD32 (Fc γ RII: IgG'nin Fc parçasına reseptörü)	IgG-antijen kompleksine bağlanır.
CD40	Aktive olmuş T lenfositlerdeki CD40 ligandına (CD154) bağlanarak B lenfosit aktivasyonu ve antikor izotip değişim sinyalini verir.
T lenfosit aktivasyonu için gerekli moleküller	
MHC II	Ty lenfositlere peptit sunumu
CD80/CD86 (B7.1, B7.2 isimleri ile de bilinir)	T lenfosit aktivasyonunu başlatmak için T lenfosit yüzeyindeki CD28'e bağlanır.
Adezyon molekülleri	
ICAM-1	LFA-1'e bağlanır ve T lenfositlerle etkileşimde görevlidir.
LFA-3	CD2'ye bağlanır ve T lenfositlerle etkileşimde görevlidir.

2015/01/11