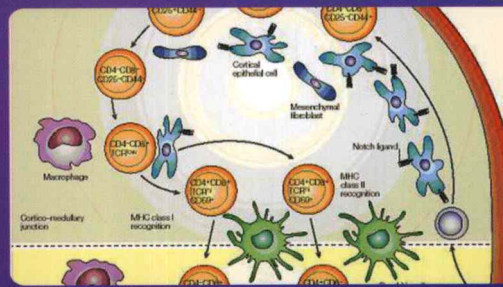
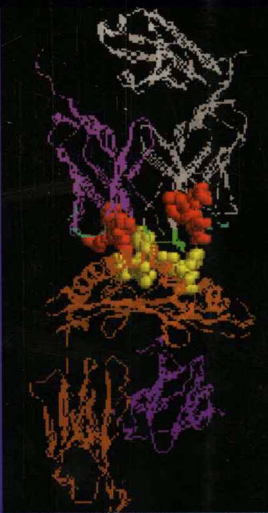


主 编 李扬秋
副主编 林 晨 李 苒



T细胞受体的研究和应用

主 编 李扬秋

副主编 林 晨 李 落

编著者 (按姓氏笔画为序)

尹青松 (暨南大学医学院血液病研究所)

田红霞 (暨南大学医学院微生物与免疫教研室)

朱 平 (北京大学第一医院血液科)

杜 欣 (广东省人民医院血液科)

李扬秋 (暨南大学医学院血液病研究所)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

T 细胞受体的研究和应用/李扬秋主编. —北京:
人民卫生出版社, 2009. 3

ISBN 978 - 7 - 117 - 11244 - 4

I. T… II. 李… III. 受体 - 免疫性疾病 - 研究
IV. R593. 28

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 013324 号

T 细胞受体的研究和应用

主 编: 李扬秋

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/16 印张: 17. 75

字 数: 537 千字

版 次: 2009 年 3 月第 1 版 2009 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 11244 - 4/R · 11245

定 价: 68. 00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

摘要

本书系统介绍 T 细胞受体(TCR)研究和应用的国内外新进展。全书分五章:概述、TCR、TCR 研究的应用、TCR 相关研究与应用和 TCR 相关检测方法。详细介绍了 TCR 蛋白和基因结构、抗原识别机制、TCR 基因重排和删除调控、高亲和力 TCR 的改构、TCR 谱系选择与特异性免疫和衰老与 T 细胞多样性变化等基础知识。并分别介绍了基于 TCR 的应用研究,包括肿瘤抗原特异性 CTL 和病毒特异 CTL 的研究和应用、基于 TCR 基因重排分析细胞免疫功能缺陷和免疫重建、TCR 谱型分析与移植物抗宿主病和移植排斥反应、TCR 谱型分析在自身免疫性疾病的发病机制和治疗性应用研究、TCR 独特型疫苗研制与 T 细胞肿瘤治疗、抗原特异性 TCR 基因转导和特异性免疫治疗、TCR 基因位点断裂与重排的研究及其意义和 TCR 基因重排分析在微小残留病检测中的应用等等。本书同时介绍了 TCR 的相关研究内容包括 TCR ζ 基因、TCR 转基因动物研究和应用以及职业病易感性研究中 TCR 基因重排的应用等等。此外,本书比较全面地介绍了目前进行 TCR 研究的各种方法,包括了 TCR 表型分析、TCR 基因谱系分布和克隆性检测、胸腺输出功能定量分析、抗原特异 TCR α/β 基因克隆和表达载体的构建、TCR 转基因技术、TCR 转基因动物技术、TCR 基因序列比对和提交基因库和 TCR 独特型 DNA 疫苗的构建和检测等方法。

序 言

T 细胞免疫在抗肿瘤、抗病毒、自身免疫性疾病和移植免疫等领域中具有十分重要的作用。TCR 是 T 细胞特异性识别抗原和产生特异性细胞免疫应答的至关重要的受体。本书《T 细胞受体的研究与应用》系统地阐述 T 细胞受体(TCR)研究和应用的国内外新进展。对于 TCR 蛋白和基因结构、抗原识别机制、TCR 基因重排和调控、高亲和力 TCR 的改构、TCR 谱系选择与特异性免疫及其相关免疫衰老变化等基础知识作了详细介绍,并介绍了基于 TCR 的系列应用研究现状以及 TCR 研究的主要技术方法等。本书是一本内容新颖、具有国际一流学术水平的理论专著,又是指导临床实践的参考书。国内外尚无同类专著,非常值得从事 T 细胞免疫、肿瘤免疫、病毒免疫、自身免疫性疾病和移植免疫的基础研究和临床高、中级人员和研究生教学参考和借鉴。

本书主编暨南大学李扬秋教授长期从事血液免疫学研究,特别在 T 细胞受体领域内她的科学成就一直保持我国的领先水平。她不愧是我国 21 世纪该专业领域中的一位杰出的学科带头人。她和她的研究集体发表的一系列论著全面系统地探索了 T 细胞受体生物学特点,从细胞和分子水平阐明免疫应答的本质及其相关疾病发生发展机制,特别是有目的地围绕 TCR 基因重排开展特异性 T 细胞免疫的研究,为某些疾病的临床诊断、预防和治疗开创了新思路和新方向。难能可贵的是,本书是作者和同事们多年来在科学研究辛劳实践中的理论硕果和实际经验的积累,包含了作者长期从事 TCR 研究丰富的经验和宝贵的学术创见,反映了作者的科学智慧和远见卓识,也是作者对我国实验血液学和免疫学发展的重要贡献。

我谨此作序向我国的与本领域相关的各专业的医学科研、教学和临床科学家们诚挚地推荐本书。



前 言

T 细胞受体是特异性 T 细胞识别抗原和引发一系列特异性细胞免疫应答的至关重要的受体。每一个涉足 T 细胞免疫研究的人员,首先需要从了解 T 细胞受体入门。只有真正地理解了 T 细胞受体基因重排的复杂系统,才能有目的地开展 T 细胞免疫的研究。10 多年前,当我们步入抗肿瘤细胞免疫研究时,发现尽管有关 T 细胞受体研究的发展迅速,但一直以来没有一本系统介绍 T 细胞受体的专业参考书。目前,围绕 TCR 基因重排研究所开展的特异性免疫治疗研究已经全面发展,在抗肿瘤、抗病毒、自身免疫性疾病、移植免疫和细胞免疫功能重建等领域中显示其十分重要的地位。于是,我们形成了这一想法,觉得应该将目前在特异性抗肿瘤和抗病毒免疫治疗研究中日益受到重视的 T 细胞受体研究的经验和进展加以总结,经过了多年的努力,阅读了大量的国内外文献,结合我们的研究成果,我们完成了这本《T 细胞受体的研究和应用》。本书在系统介绍 T 细胞受体和 T 细胞受体基因理论的基础上,重点介绍 T 细胞受体基因研究应用的国内外新进展。是从事肿瘤学、病毒学、免疫性疾病和免疫学研究的医疗科研人员和研究生较为全面的专业参考书。

两年来,尽管我们一直关注 T 细胞受体研究新进展,但对于一些新成果和新进展的介绍仍难免有所遗漏,也可能存在某些缺点和错误,期望各位专家和读者给予批评指正。

在此,特别感谢唐佩弦教授多年来的指导和帮助,并为此书作序。

本书的出版得到国家自然科学基金专项基金项目(科学出版资助项目)(30424003)的资助和人民卫生出版社的大力支持,在此表示谢意。

编 者

2008 年 11 月于广州

目 录

第一章 概述	1
第一节 免疫细胞	1
一、造血干细胞	1
二、淋巴细胞	2
(一) T 淋巴细胞	2
(二) B 淋巴细胞	6
三、抗原提呈细胞	9
(一) 单核-巨噬细胞	9
(二) 树突状细胞	10
四、NK 细胞	11
(一) NK 细胞表面标志及其作用	11
(二) NK 细胞的识别模式	12
(三) NK 细胞的受体	12
(四) NK 细胞的杀伤靶细胞机制	12
(五) NK 细胞的主要生物学功能	13
五、其他免疫相关细胞	13
(一) 中性粒细胞	13
(二) 嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞	14
(三) 红细胞	14
第二节 免疫应答	15
一、免疫应答的类型	15
二、免疫应答的基本过程	15
三、抗原的处理及提呈	15
(一) MHC-II 类分子途径	16
(二) MHC-I 类分子途径	17
(三) MHC 分子对抗原的交叉提呈现象	18
四、T 细胞介导的免疫应答	18
(一) T 细胞对抗原的识别	18
(二) T 细胞的增殖和分化	19
(三) 效应 T 细胞的作用机制	20
五、B 细胞介导的免疫应答	21
(一) B 细胞对抗原的识别	21
(二) Th 细胞在 B 细胞免疫应答中的辅助作用	22
(三) B 细胞在生发中心的分化成熟	23
六、体液免疫应答的一般规律	25
(一) 初次应答	25

(二) 二次应答	25
七、黏膜免疫应答	25
(一) 黏膜伴随淋巴组织的结构特点	25
(二) 分泌性 IgA 及其胞吞转运作用	26
第三节 T 细胞发育与成熟	26
一、胸腺微环境	27
(一) 分泌细胞因子和胸腺肽类分子	27
(二) 细胞-细胞间相互接触	27
二、T 细胞的分化成熟和胸腺选择	27
(一) T 细胞的分化成熟	27
(二) 胸腺中 T 细胞的选择	29
(三) $\gamma\delta^+$ T 细胞	30
第四节 免疫突触与 T 细胞的活化	30
一、免疫突触的组成	31
二、免疫突触的形成	31
(一) T 细胞的极化	31
(二) 免疫突触的动态形成过程	31
三、免疫突触形成的影响因素	32
(一) TCR 与免疫突触	32
(二) CD4 与免疫突触	32
(三) 脂筏与免疫突触	32
(四) 细胞骨架与免疫突触	33
(五) 共刺激分子与免疫突触	35
(六) 其他分子与免疫突触的关系	36
(七) 免疫突触与疾病	37
四、结语	37
第二章 T 细胞受体	39
第一节 TCR 概况	39
一、 $\alpha\beta$ TCR 的结构	39
二、 $\gamma\delta$ TCR 的结构	41
三、NKT 细胞的抗原受体	43
(一) 小鼠 NKT TCR 限制性选用特点	43
(二) 人类 NKT TCR 限制性选用特点	44
第二节 TCR 的抗原识别机制	45
一、TCR 的抗原肽-MHC 配体	45
二、TCR 与抗原肽-MHC 配体接触的印迹图谱	46
三、TCR-抗原肽-MHC 复合物结构	47
四、同一 TCR 如何识别自身和异基因两种 MHC	48
五、 $\gamma\delta$ TCR 的抗原识别	51
六、TCR 突变与抗原识别	52
第三节 TCR 基因结构,重排和多样性	53
一、TCR α 、TCR β 、TCR γ 和 TCR δ 基因结构	53

二、TCR 基因重排和多样性	55
(一) TCR 基因重排规律	55
(二) TCR 基因重排启动机制	55
(三) TCR 基因重排和多样性产生	58
(四) TCR 基因多样性与 T 细胞克隆性	61
(五) TCR 基因再次重排	62
(六) 等位基因排斥	62
第四节 TCR 基因的调控	64
一、TCR 基因启动子和增强子	64
(一) TCR 启动子	65
(二) TCR 增强子	67
二、调控 TCR 基因启动子和增强子的转录因子	68
三、TCR $\alpha\beta$ 和 TCR $\gamma\delta$ 定向分化的调控	69
(一) E δ 和 E α 的开关作用	69
(二) 转录因子的细胞系定向作用	69
(三) Notch 信号途径的作用	69
(四) 其他因素	70
四、V(D)J 基因片段选用的调控	70
第五节 TCR 基因删除重排	72
一、TCR δ 基因删除	73
(一) TCR δ 基因删除的特殊机制	73
(二) TCR δ 基因优先删除重排片段	74
(三) δ Rec 重排的优先比率	74
(四) δ Rec- ψ J α -sjTREC δ s 的形成原理和意义	75
(五) TCRV δ -J α 的删除重排	75
二、T-ALL 细胞的 TCR δ 基因删除重排和特点	76
(一) T-ALL 和 T 细胞株中 δ Rec 和 ψ J α 基因片段的重排	76
(二) δ Rec- ψ J α 结合区	76
三、TCR β 基因删除重排	76
(一) V β -D β 和 D β -J β sjTREC β s	76
(二) D β -J β 重排优势利用的情况	77
(三) sjTREC β s 的连接区多样性	78
四、TCR 基因删除重排的调控	79
(一) TCR δ 删除重组酶复合物	79
(二) TEA	79
(三) PJA-BP	79
(四) 肿瘤性 T 细胞 TCR δ 基因删除的调控	80
第六节 TCR 独特型与 T 细胞肿瘤	81
一、TCR 独特型	81
(一) 独特型概念的提出	81
(二) 独特型定义和分类	81
二、肿瘤性 T 细胞 TCR 独特型研究	82
(一) T-ALL 中白血病 T 细胞的独特型 TCR	82

第七节 TCR 谱系选择与特异性免疫	85
一、概述	85
二、病毒免疫中 TCR 多样性的影响	87
三、肿瘤免疫中 TCR 谱系偏移	87
四、自身免疫中 TCR 谱系选择	89
五、影响 TCR 谱系偏移的因素	90
(一) 自身 MHC	90
(二) 初始免疫应答	90
(三) 持续抗原刺激	91
(四) 个性和共性的 TCR 偏移的选择	91
六、TCR 偏移的结构分析	91
第八节 高亲和力 TCR 的改构	94
一、概述	94
二、TCR CDR 突变体	94
三、高亲和力 TCR 相关的可能分子机制	95
(一) CDR3 β 突变体	95
(二) CDR3 α 突变体	96
(三) CDR1 α 突变体	96
(四) CDR1 β 突变体	96
(五) CDR2 α 突变体	96
(六) CDR2 β 突变体	96
(七) V α Glu1 Leu 突变体	97
第九节 衰老与 T 细胞多样性变化	99
一、概述	99
二、年龄与 T 细胞动态平衡	99
三、年龄与胸腺活力	100
四、年龄与 TCR 多样性	100
第三章 TCR 研究的应用	103
第一节 肿瘤抗原特异性 CTL 的研究和应用	103
一、肿瘤抗原特异性 CTL 的 TCR 谱系分布特点	103
二、肿瘤抗原特异 CTL 应用研究	105
(一) 体外实验	105
(二) $\alpha\beta^+$ CTL 的体内实验研究	108
(三) 临床应用研究	108
三、 $\gamma\delta^+$ CTL	110
四、NK T 细胞	111
第二节 病毒特异 CTL 的研究和应用	114
一、EBV 特异 CTL	114
二、CML 特异 CTL	115
三、HIV 特异 CTL	116
四、HTLV 特异 CTL	116
五、HPV 相关 CTL	117

第三节 基于 TCR 基因重排分析细胞免疫功能缺陷和免疫重建	120
一、肿瘤病人 T 细胞免疫缺陷状态	120
(一) 肿瘤病人 T 细胞谱系的限制性	120
(二) 肿瘤病人胸腺输出功能变化	121
二、病毒感染患者 T 细胞免疫缺陷状态	121
三、基于 TCR 基因重排的免疫重建研究	122
(一) T 细胞免疫重建评价指标	122
(二) 肿瘤化疗后 T 细胞免疫重建研究	122
(三) 造血干细胞移植后免疫重建	123
(四) HIV 感染和 AIDS 病人 T 细胞免疫重建评价	125
第四节 TCR 谱型分析与移植物抗宿主病和移植排斥反应	127
一、移植物抗宿主病	127
(一) $\alpha\beta^+$ T 细胞克隆性增殖与 GVHD	127
(二) $\gamma\delta^+$ T 细胞克隆与 GVHD	129
二、移植排斥反应	130
第五节 TCR 谱型分析在自身免疫性疾病的发病机制和治疗性应用研究	132
一、系统性红斑狼疮	132
(一) 实验动物模型研究	133
(二) 临床研究	133
二、类风湿性关节炎	133
(一) RA 相关的 TCR $\alpha\beta$ 亚家族 T 细胞变化特点	133
(二) 利用 TCR 基因谱系和克隆性分析鉴定 RA 相关的抗原	134
(三) 分析 HLA 表型与 TCR 的相关性及发病易感性	134
(四) 免疫抑制治疗与 TCR 基因谱系变化	134
(五) TCR 疫苗	134
(六) $\gamma\delta^+$ T 细胞变化特点	135
(七) RA 动物模型研究	135
三、多发性硬化	136
(一) TCR 基因多态性/HLA 等位基因与 MS 的遗传易感性关系研究	136
(二) 利用 MBP 多肽研究 TCR 特异克隆 T 细胞	136
(三) MS 发病相关的 TCR 基因谱系选用特点	136
(四) 动物模型研究	137
(五) TCR 谱系检测判断临床治疗效果	137
(六) TCR 疫苗的应用研究	137
四、重症肌无力	137
(一) TCR 基因谱系特点	138
(二) 动物模型实验研究	138
(三) 转基因 EAMG 小鼠中 TCR 的选用特点	138
五、1 型糖尿病	139
(一) 基因组 TCR 基因多态性与自身免疫性糖尿病发生的易感性关系	139
(二) 实验动物体内研究	139
(三) 临床研究	140
六、甲状腺炎	140

(一) 实验性自身免疫性甲状腺炎(EAT)动物模型	140
(二) AITDs 病人 TCR 基因谱系改变特点	140
(三) 体外研究	141
七、肾炎	141
(一) IgA 肾病	141
(二) 膜型肾炎	141
(三) 其他自身免疫性疾病并发肾炎	141
八、脑膜炎	141
(一) EAE 相关的 TCR 基因谱系分析	142
(二) TCR 基因与 EAE 易感性	143
(三) EAE 治疗性研究	143
九、肺结节病	144
十、再生障碍性贫血	144
十一、特发性血小板减少性紫癜	145
十二、骨髓增生异常综合征	145
十三、其他自身免疫性疾病	145
(一) 心肌炎	145
(二) 肝炎	146
(三) 眼病	146
(四) 神经炎	147
(五) 血管炎	147
(六) 胃炎	147
(七) 皮肤病	147
(八) 肠炎	147
(九) 阵发性睡眠性血红蛋白尿	148
(十) 自身免疫性溶血性贫血	148
第六节 TCR 独特型疫苗与 T 细胞肿瘤治疗	152
一、概述	152
二、TCR 独特型蛋白疫苗研究概况	153
三、TCR 独特型 DNA 疫苗的研制和抗独特型免疫效应	153
四、TCR 独特型 DNA 疫苗抗 T 细胞肿瘤效应的研究	154
第七节 抗原特异性 TCR 基因转导和应用	155
一、抗原特异性 TCR	155
二、TCR 基因转导技术和抗原识别模式改构	155
(一) TCR 基因转导技术	155
(二) TCR 基因修饰 T 细胞的特点	157
(三) 增强 TCR 基因转导 T 细胞生物学活性	158
(四) TCR 基因转导 T 细胞治疗的安全性	160
三、TCR 基因转染 T 细胞的应用前景	161
(一) 恶性肿瘤特异性过继性免疫治疗	161
(二) 抗病毒特异免疫治疗	164
(三) 自身免疫性疾病的发病机制和免疫调节治疗研究	165
四、TCR 基因转导 T 细胞的应用前景和存在问题	165

第八节 定量分析 $\delta\text{Rec-}\psi\text{J}\alpha\text{-sjTREC}$ s 的应用	169
一、评价 HIV 感染和 AIDS 免疫重建特点	169
二、评价肿瘤患者胸腺输出功能	170
三、了解造血干细胞移植后细胞免疫重建情况	170
四、TREC _s 水平与 GVHD 相关性	170
五、定量分析 TREC _s 用于评价免疫因子疗效	171
第九节 TCR 基因位点断裂与重排的研究及其意义	173
一、概述	173
二、染色体易位相关癌基因在 T-ALL 的发病机制中作用	174
第十节 TCR 基因重排分析在微小残留病检测中的应用	175
一、概述	175
二、血液肿瘤中 TCR 基因重排的检测和应用	176
（一）独特型 TCR 基因在监测 T 细胞肿瘤 MRD 中的应用	176
（二）独特型 TCR 基因在监测非 T 细胞肿瘤 MRD 中的应用	176
（三）缓解期特点和残留病变检测	177
（四）TCR 基因重排分析在造血干细胞移植后早期复发的监测	178
（五）克隆演变分析	178
三、检测方法选择和评价	178
第四章 TCR 相关研究与应用	181
第一节 TCR ζ 基因	181
一、TCR ζ 链基因和分子结构	181
（一）TCR ζ 链的结构	181
（二）TCR ζ 基因和异构体	181
二、TCR ζ 链生物学功能	182
三、TCR ζ 链参与 T 细胞跨膜信号转导的机制	182
第二节 TCR ζ 基因分析的意义和应用	183
一、TCR ζ 链的异常表达与疾病	184
（一）实体肿瘤	184
（二）自身免疫性疾病	184
（三）感染性疾病	184
（四）血液系统疾病中 TCR ζ 链的表达情况	184
二、TCR ζ 链的重建	185
（一）白细胞介素 2 (IL-2)	185
（二）CD3/CD28 单抗	185
（三）L-精氨酸	185
（四）地塞米松	185
（五）肿瘤坏死因子 α (TNF- α)	185
（六）基因治疗	186
第三节 TCR 转基因动物的研究和应用	187
一、概述	187
二、TCR 转基因小鼠模型的研究和应用	188
（一）BDC2.5 TCR 转基因小鼠或 Iio/TCR 转基因小鼠 (Iio/BDC2.5)	188

(二) BM3.3 TCR 转基因小鼠	188
(三) K/BxN TCR 转基因小鼠	188
(四) DO11.10 小鼠	188
(五) MBP-TCR 转基因鼠	188
三、“重组 TCR 基因”小鼠	190
第四节 实验动物中胸腺近期输出功能特点	191
一、概述	191
二、不同小鼠 sjTRECs 水平的测定	191
三、灵长类动物 sjTRECs 水平的测定	191
四、实验禽类 sjTRECs 的测定	192
第五节 细菌超抗原与 TCR-MHC 关系及其意义	192
一、超抗原的特点	193
二、超抗原的生物学特点	193
三、超抗原与 MHC-II 类分子的关系	194
四、SEA 与 T 细胞受体(TCR)的关系	195
第六节 T 细胞刺激因子诱导 TCR V β 亚家族 T 细胞的增殖特点	197
一、抗 CD3 单克隆抗体诱导的 TCR V β 亚家族 T 细胞的增殖特点	197
二、IL-2 诱导的 TCR V β 亚家族 T 细胞的增殖特点	198
三、有丝分裂原诱导的 TCR V β 亚家族 T 细胞的增殖特点	198
第七节 职业病易感性研究中 TCR 基因重排的应用	199
一、概述	199
二、T 细胞受体谱系分析在职业接触苯工人中的应用	199
三、胸腺近期输出功能分析在职业病分析的应用和意义	200
第五章 TCR 相关检测方法	202
第一节 TCR 表型检测	202
第二节 TCR 亚家族 T 细胞分选	204
第三节 TCR 基因谱系表达检测	206
第四节 TCR CDR3 多样性检测和序列分析	209
第五节 T 细胞受体重排删除环定量分析	213
第六节 TCR β 链基因重排删除 DNA 环的检测	217
第七节 TCR ζ 链定量检测和突变分析	234
第八节 抗原特异 TCR α/β 基因克隆和双基因表达载体的构建	236
第九节 TCR 转基因方法	238
第十节 TCR 转基因动物技术	243
第十一节 可溶性 MHC-肽四聚体检测抗原特异性 CTL 方法	246
第十二节 涉及 TCR 基因位点染色体易位的基因重排检测	250
第十三节 TCR 基因序列比对和提交基因库	252
第十四节 TCR 独特型 DNA 疫苗的构建和检测	259
英文缩略语与中文对照	265

第一章 概述

传统上,免疫(Immunity)通常系指机体对感染有抵抗能力,而不患疫病或传染病。随着免疫学的发展,现代免疫学已经超越狭义的“免疫”范围。宿主体内的免疫系统具有:①免疫防御功能:防止外界病原体的入侵及清除已入侵的病原体及有害的生物性分子;②免疫监视功能:监督机体内环境出现的突变细胞及由此形成的早期肿瘤,并予以清除;③免疫耐受:免疫系统对自身组织细胞表达的抗原不产生免疫应答,不导致自身免疫病,反之,对外来病原体及有害生物分子表达的抗原,则产生免疫应答,予以清除,因此,免疫系统具有“区分自我及非我”功能;④免疫调节功能:免疫系统参与机体整体功能的调节,与神经系统及内分泌系统一起,共同构成神经-内分泌-免疫网络调节系统,不仅调节机体的整体功能,亦调节免疫系统本身的功能。免疫系统是由免疫组织和器官、免疫细胞及免疫活性分子等组成。免疫细胞对病原体或肿瘤细胞的适当应答,使之清除,执行免疫防卫功能。另一方面,免疫细胞的不适当应答,如免疫应答过高,会致过敏性疾病;如免疫应答过低,易致严重的感染,对自身组织产生应答,则导致自身免疫性疾病,均会对机体有害。

第一节 免疫细胞

免疫细胞泛指所有参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞及其前体,主要包括造血干细胞、淋巴细胞、单核巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞和红细胞等。

一、造血干细胞

所有血细胞都源于造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)。造血最早发生在卵黄囊,随后转移到胎肝,5个月时骨髓开始造血,出生后骨髓成为造血干细胞的主要来源。骨髓、胸腺造血微环境是造血干细胞发育分化的必要条件。在体外干细胞或祖细胞培养中,骨髓或胸腺基质细胞对于支持细胞的生长和促进分化起着关键的作用。骨髓、胸腺等造血微环境可以通过分泌激素、细胞因子或其他介质,通过黏附分子以及分泌的细胞外基质相互作用,提供必要的刺激信号。另外胸腺上皮细胞表达的MHC-I类和MHC-II类分子也可以调控T细胞在胸腺成熟过程。

原始的造血干细胞是多能造血干细胞,具有自我更新和分化两种重要的潜能,多能造血干细胞最初分化为定向干细胞(committed stem cell),包括淋巴样干细胞和髓样干细胞等等。淋巴样干细胞继续分化为B细胞、T细胞和NK细胞,其中T细胞和NK细胞在发育早期共有一个前体细胞;而髓样干细胞已证实可继续分化为具有产生红细胞系、粒细胞系、巨核细胞系和单核-巨噬细胞系潜能的集落形成单位CFU-GEMM,可分别分化为中性粒细胞、单核-巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞,及红细胞与血小板(图1-1-1)。

人造造血干细胞的主要表面标志为CD34⁺和Kit(CD117),现知CD34⁺人造造血干细胞为更早期的干细胞。CD34抗原分子是一种高度糖基化跨膜蛋白,有1%~4%骨髓细胞表达CD34,其中包括造血干细胞,应用抗CD34单克隆抗体可从骨髓、胎肝或脐血中分离、富集造血干细胞。随着造血干细胞的分化成熟,CD34表达水平逐渐下降,成熟血细胞不表达CD34。CD117抗原分子也是多能造血干细胞的重要标志,是干细胞因子(stem cell factor, SCF)的受体,为含有酪氨酸激酶结构的生长因子受体。胞膜外

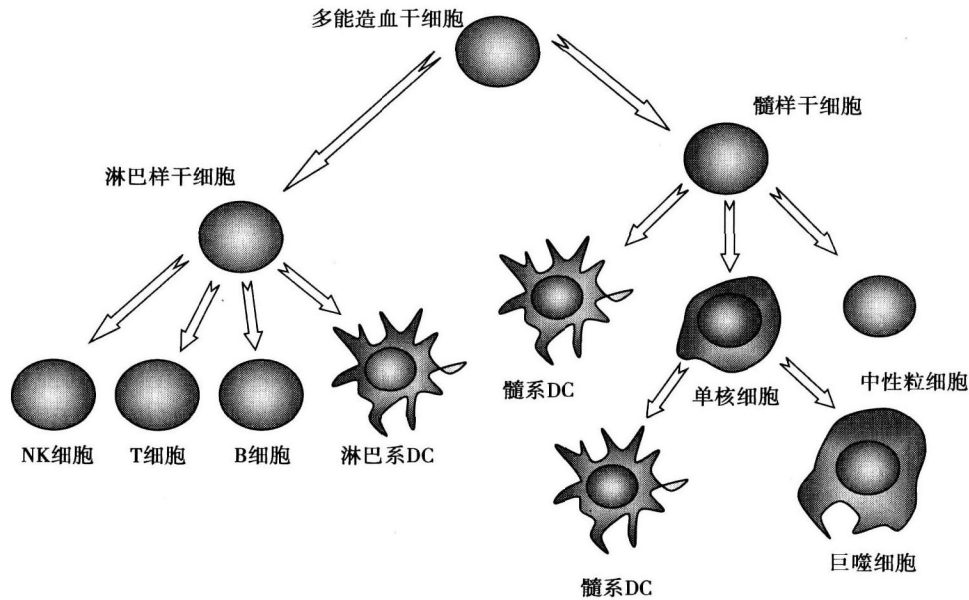


图 1-1-1 免疫细胞的来源示意图

区结构属 IgSF。50% ~ 70% 的 CD117⁺骨髓细胞表达 CD34, CD117⁺细胞约占骨髓细胞的 1% ~ 4%。此外, CD117 抗原分子还表达于人肥大细胞和急性髓样白血病细胞。

二、淋巴细胞

淋巴细胞是构成免疫系统的主要细胞, 占外周血白细胞总数的 20% ~ 45%。根据细胞的表面标志与功能, 可将淋巴细胞分成许多不同的群体, 包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等。它们在免疫应答过程中, 经抗原活化后, 进行分化和增殖, 最后表达功能行使效应, 维持机体内环境的稳定。

(一) T 淋巴细胞

T 淋巴细胞(T lymphocyte)简称 T 细胞, 来源于骨髓淋巴样干细胞, 因在胸腺发育成熟故称此名。T 细胞成熟后移行至外周淋巴组织行使免疫功能。T 细胞具有高度异质性, 其膜表面具有许多重要的膜分子, 它们参与 T 细胞识别抗原, T 细胞的活化、增殖、分化及效应过程。根据 T 细胞表面标志和功能特征, 可分为若干亚群, 各亚群之间相互调节, 共同发挥免疫作用。

1. T 细胞表面分子及其作用 T 细胞表面的膜分子是构成 T 细胞免疫功能的主要物质基础。比较重要的 T 细胞表面分子有如下几种。

(1) TCR-CD3 复合物: T 细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR)为所有 T 细胞表面的特征标志。TCR-CD3 复合物是 T 细胞抗原受体与一组 CD3 分子以非共价键结合而形成的复合物, 是 T 细胞识别抗原和转导信号的主要单位。TCR 不能直接识别蛋白的抗原表位, 只能特异识别由 MHC 分子提呈的抗原肽, 而 CD3 转导 T 细胞活化的第一信号。

TCR 有 α 、 β 、 γ 、 δ 4 种肽链, 由两条不同肽链构成异二聚体。根据所含肽链的不同分为 TCR $\alpha\beta$ 和 TCR $\gamma\delta$ 两种类型。体内大多数 T 细胞表达 TCR $\alpha\beta$, 少数 T 细胞表达 TCR $\gamma\delta$, 虽然它们的分布与功能有所不同, 但结构相似, 类似 Ig 结构。两条肽链由二硫键连接, 形成跨膜蛋白分子, 每条肽链均含可变区(V 区)和恒定区(C 区)。两条链的跨膜区具有带正电荷的氨基酸残基, 通过盐桥与 CD3 分子的跨膜区连接, 形成 TCR-CD3 复合物。TCR 两条肽链的胞浆区很短, 不具备转导活化信号的功能, 图 1-1-2。TCR 的功能在于识别抗原产生活化信号(详见第二章第一节)。

CD3 是 T 细胞的重要分子, 它有 5 种肽链, 即 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 和 η , 均为跨膜蛋白分子, 跨膜区具有带负电荷的氨基酸残基, 与 TCR 带正电荷的跨膜区形成盐桥。 γ 链与 ϵ 链, δ 链与 ϵ 链结合, 形成 $\gamma\epsilon$ 或 $\delta\epsilon$ 两

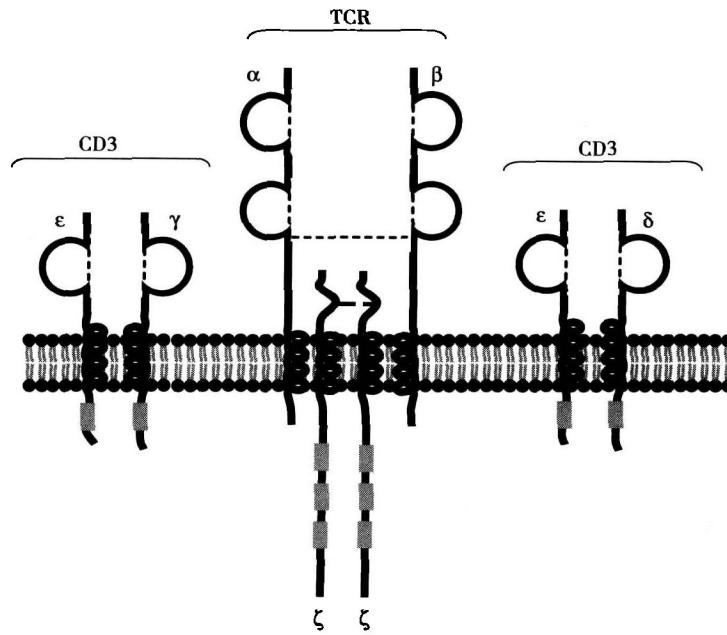


图 1-1-2 TCR-CD3 复合物的组成示意图

TCR $\alpha\beta$ 两条肽链由二硫键连接,形成跨膜蛋白分子,每条肽链均含 V 区和 C 区。通过盐桥与 CD3 分子的跨膜区连接,形成 TCR-CD3 复合物

种二聚体。 ζ 和 η 两条肽链以二硫键相连,形成 $\zeta\zeta$ 二聚体和 $\zeta\eta$ 二聚体。80% ~ 90% TCR $\alpha\beta$ -CD3 复合物是由 $\gamma\epsilon$ 、 $\delta\epsilon$ 和 $\zeta\zeta$ 3 种二聚体组合的 CD3 分子,10% ~ 20% 由 $\gamma\epsilon$ 、 $\delta\epsilon$ 和 $\zeta\eta$ 3 种二聚体组合的 CD3 分子。CD3 的 5 种肽链均能转导 TCR 的信号,因为它们的细胞内区均有免疫受体酪氨酸活化基序 (immunologic receptors tyrosine-based activation motif, ITAM), 其基本组成是: 酪氨酸-两个任意氨基酸-亮氨酸 (YxxL/V)。因此,CD3 分子的功能是转导 TCR 识别抗原所产生的活化信号,图 1-1-3。

(2) CD4 和 CD8 分子:CD4、CD8 分子也是 T 细胞重要的表面标志,属 T 细胞辅助受体 (co-receptor)。成熟 T 细胞只能表达 CD4 或者 CD8 分子。CD4 和 CD8 分子主要功能与抗原提呈细胞或靶细胞膜表面的 MHC-II 或 MHC-I 类分子非多态区结合,加强 T 细胞与抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell, APC) 或靶细胞的相互作用,又参与了抗原刺激 TCR-CD3 信号转导。此外,它们还参与 T 细胞在胸腺内的发育成熟及分化。

(3) 协同刺激分子:免疫细胞的活化需要两种信号的协同刺激作用。当 T 细胞通过其表面的 TCR 识别由 APC 提呈的抗原肽-MHC 复合物时,抗原识别信号可通过 CD3 分子传入胞内,第一信号的作用是使 T 细胞克隆活化具有特异性。APC 或靶细胞上的协同刺激分子与 T 细胞表面的相应受体的配对结合则可作为 T 细胞活化的第二信号,其作用使已活化的抗原特异性 T 细胞增殖、分化为效应 T 细胞。与 T 细胞配对的主要辅助分子如图 1-1-4 所示,较重要的是 CD28 与 B7 结合后由 CD28 转导的第二信号,以及由 LFA-I 与 ICAM, LFA-2 与 LFA-3 提供的辅助信号。

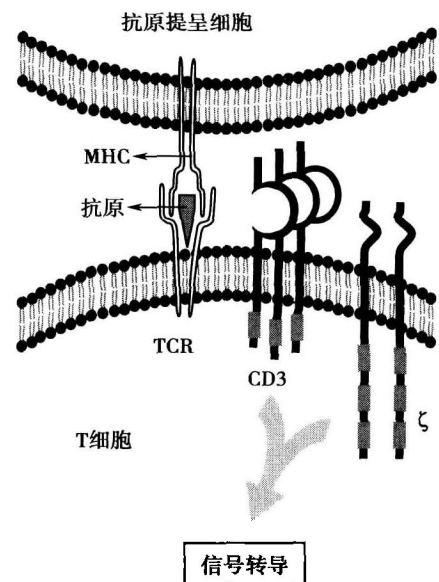


图 1-1-3 TCR-CD3 复合物信号转导示意图

TCR 两条肽链的胞浆区很短,不具备转导活化信号的功能。TCR 的功能在于识别抗原产生活化信号,CD3 分子的功能是转导 TCR 识别抗原所产生的活化信号