

内 容 简 介

本书编写的内容、深度及篇章安排基于以下几点。一是力求充分反映当前免疫学新的重要理论和知识;二是以分子免疫学为核心,结合国内研究生教学现状及基础免疫学、临床免疫学和相关学科研究的需要,着重从细胞和分子水平阐明免疫应答的本质;三是减少与本科生教材不必要的重复,对新内容加以归纳和整理,每章主题明确、内容翔实。全书有较好的系统性,有别于综述和进展性文章。同前版相比,第二版的篇幅增加了五成,内容更新有七成之多。全书分为免疫分子、免疫细胞和免疫细胞的信号转导三篇共18章,从不同水平阐述了免疫系统的主要组成和功能,以及免疫应答的规律和调节,具有较高的参考价值。

本书可作为生物学和医学领域研究生的免疫学教材,并可作为免疫学相关专业教师、大学本科生,以及基础临床免疫学科研、检验、医护人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

细胞和分子免疫学/金伯泉主编. -2版. -北京:科学出版社,2001.9
ISBN 7-03-009578-2

I. 细… II. 金… III. ①细胞学:免疫学 ②分子免疫 IV. Q939.91
中国版本图书馆CIP数据核字(2001)第041397号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

1995年8月第一版 世界图书出版公司出版
2001年9月第二版 开本:787×1092 1/16
2001年9月第四次印刷 印张:50
印数:8 501—12 500 字数:1 135 000

定价:75.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换、新欣。)

第二版前言

《细胞和分子免疫学》自 1995 年出版以来，重印数次，得到国内同行的鼓励和广大读者的支持。免疫学是生命科学中一门前沿学科，不仅理论和技术发展日新月异，与其他学科的交叉和融合也越来越广泛。《细胞和分子免疫学》第二版编写内容的深度和广度基于以下几点：一是力求充分反映当前免疫学新的重要理论和知识，部分文献引用到本世纪初；二是以分子免疫学为核心，结合国内研究生教学现状以及基础免疫学、临床免疫学和相关学科研究的需要，着重从细胞和分子水平阐明免疫应答的本质；三是减少与本科生教材内容不必要的重复，对新内容加以归纳和整理，有别于综述和进展性文章。同前版相比，第二版的篇幅增加了五成，内容更新有七成之多。

全书分为三篇 18 章。第一篇免疫分子设有 6 章，其中以膜结合形式为主的免疫分子包括白细胞分化抗原、黏附分子、免疫球蛋白超家族、细胞因子受体、补体受体和主要组织相容性抗原，以游离形式为主的免疫分子有细胞因子和补体系统。由于免疫球蛋白在本科生教材中有较完整的介绍，故本书未单独列章，但在免疫球蛋白超家族一章中较详细地介绍了免疫球蛋白和 T 细胞受体基因的结构和重排，以及多样性产生的机制。第二篇免疫细胞共 6 章，其中 5 章分别介绍了 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、单核/巨噬和树突状细胞，以及粒细胞。T 淋巴细胞一章中，与临床关系密切的功能亚群占了较大的篇幅，并专门介绍了免疫突触概念和形成，可能有助于深化对 T 细胞识别抗原和信号转导的认识。自然杀伤细胞和树突状细胞是 20 世纪 90 年代以来免疫细胞研究领域中有突破性进展的两种免疫细胞。在第二篇中还值得一提的是将转录因子对免疫细胞发育的调节作用单列一章，并设置在该篇之首，希望能从发育的角度和基因调控的水平，勾画出造血干细胞分化为各个免疫细胞谱系调控的概貌。第三篇免疫细胞的信号转导，是从上版的一章内容扩展而成。一方面客观地反映了信号转导是分子免疫学中发展最为迅速的内容，另一方面也充分体现了免疫学与分子生物学、遗传学和细胞生物学等学科的交叉和融合。第三篇也设 6 章，首先介绍免疫细胞信号转导的分子基础，然后根据免疫膜分子的分类和所介导信号转导的基本形式和规律，分别阐述免疫受体（TCR、BCR、NK 细胞受体、Ig Fc 段受体）、细胞因子受体、黏附分子所介导的信号转导。以 Toll/IL-1 受体超家族为代表的先天免疫应答的信号转导也是近年来十分活跃的领域。该篇的最后一章死亡受体及其信号转导，则介绍诱导细胞发生凋亡的信号，这实际上是免疫功能调节中极为重要的一个方面，不仅基础理论内容十分丰富，与临床的关系也十分密切。

我们感到，本书虽然特点突出，但也有内容涵盖不全之处。例如，缺乏系统描述免疫应答的整个过程及其调节因素，亦未设置临床免疫学的相关章节。好在近年来国内多位学者编撰的主要针对研究生教学的教材或专著中，有关这些内容做了详细的介绍，读者可选择参考。

本书可作为生物学和医学领域研究生免疫学教材，并可作为免疫学相关专业教师、

大学本科生，以及基础临床免疫学科研、检验、医护人员的参考书。在作为研究生教材时，我们的体会是有重点地选择部分主要的免疫分子和免疫细胞的章节，有关免疫细胞信号转导只需介绍一个轮廓，留有更多时间和空间，让研究生自行参考、综合和思考，希望在提供一定基本理论和知识后能促进其浏览与自己专业相关的国际上免疫学新近进展及汲取营养的能力。

在第二版书稿付梓之时，我们对给第一版作序的林飞卿教授致以深深的敬意，对她扶植后生、激励晚辈的言语至今念念不忘。汪美先教授是把我引进免疫学领域的先师，他那对教育事业执着的追求和海人不倦的风范使我终生受益。前辈虽然离我们而去，我们这一代人绝不辜负老一辈科学家对中国免疫学事业所寄予的厚望。在第一版编审中，赵修竹教授、王成济教授付出了许多心血。赵教授为了尽快让第一版《细胞和分子免疫学》与读者见面，在病榻上夜以继日修改了许多章节。王成济教授从分子生物学专业的角度给了许多指点。

本书是我们教研室集体努力的结晶。我的许多同事和学生都有繁重的教学和科研任务，他们牺牲了许多业余时间和节假日查阅了大量的文献，收集了丰富的素材，撰写了许多章节。朱勇副教授、李德敏博士担当起副主编重任。第二版的编写，也是我向青年学者学习的机会，他们生机勃勃，对新生事物十分敏感，时时提出好的建议。我室苗咏梅女士不仅录入和编排全书，而且精心制作了许多插图，为提高书稿的质量做了大量富有成效的工作。第四军医大学和基础部领导对本书的编写和出版也十分关心和支持。最后，我还要特别感谢免疫学界同行的鼓励和广大读者的支持。

在第二版编写过程中，越是想涵盖当前细胞和分子免疫学的前沿内容，去概括突破性进展中带有规律性的东西，就越深感自己知识和能力的有限，也深知日新月异发展的免疫学之浩瀚。书中不仅有许多不尽人意之处，也有不少错误，我们恳请同行指点，并真诚希望广大读者提出宝贵的批评和建议，使下一版编得更好。

21 世纪，以人类后基因组计划为先导的生命科学和医学科学研究，必将以前所未有的速度推动免疫学的发展，我们对免疫系统和免疫应答的认识将会更加精细和完善。

金伯泉

2001 年 3 月

第一版前言

免疫学发展十分迅速, 不仅已成为生物医学领域中一门独立的、前沿的学科, 而且广泛渗透到基础医学和临床医学, 形成了许多分支学科。为适应这种发展形势, 1989年郑武飞教授主编了我国高等医药院校教材《医学免疫学》, 从以往的《医学微生物学》教学内容中独立出来。全国不少医学院校也相继编写了供本科生和研究生用的免疫学教材, 体现了我国免疫学教学发展的勃勃生机。

1990年我室编写了以硕士研究生为主要对象的《免疫学基础专题讲座》, 向研究生介绍当前免疫学发展中重要的理论和知识。本书印出后, 得到国内前辈和同行的鼓励, 在教学中也获得了良好的效果。近几年来, 由于分子生物学新理论、新技术不断涌现, 极大地推动了免疫学的深入发展, 分子免疫学已成为基础免疫学中的核心。许多膜表面分子、细胞因子的基因和分子结构已经搞清, 为它们的功能研究和阐明其病理生理意义奠定了基础。从整体上对免疫器官、免疫细胞和免疫分子之间相互作用和调节有了崭新的认识, 而且细胞因子与神经递质、内分泌激素形成了机体内信息传递的网络。为了反映当前免疫学的重要进展, 我们在以往的基础上, 编印了这本《细胞和分子免疫学》。

本书以基础理论为主, 侧重分子免疫学内容, 并联系临床实践。第一章至第六章和第八章介绍了白细胞分化抗原、黏附分子、免疫球蛋白超家族、细胞因子及其受体、补体、主要组织相容性复合体等结构和功能, 以及淋巴细胞活化过程中信号转导的相关分子; 第七章淋巴细胞群及其亚群结合淋巴细胞发育分化和表面标记, 介绍淋巴细胞群和亚群的分类及其生物学功能; 第九章免疫网络学说及其在医学中的应用和第十章神经免疫内分泌学引论则主要反映免疫系统内、免疫系统外对免疫应答的调节。本书可作为生物医学领域中研究生免疫学教材, 并可作为免疫学及相关专业教师、大学本科生以及基础和临床免疫学科研、检验、医护人员的参考书。

对于本书的编写, 国内许多老前辈和同道给予了指点和帮助, 林飞卿教授欣然作序, 叶天星、朱锡华、周瑶玺教授给予指正和鼓励。第四军医大学校领导和基础部领导对本书的出版也十分支持和关心。本校张洒洒同志精心绘制插图。本教研室研究生投入紧张的誊写和图表制作等工作, 贾卫同志承担了繁重的校对及许多编务琐事。在此一并表示衷心的感谢。

在本书的编写过程中, 深感自己的知识和能力有限, 也深知日新月异发展的免疫学之浩瀚, 书中存在着许多不尽人意之处。我们真诚希望广大读者提出宝贵的批评和具体的建议, 使本书的下一版编得更好。

金伯泉

1995年4月

第一篇

免疫分子

第一章 白细胞分化抗原

机体免疫系统是由中枢淋巴器官、外周淋巴器官、免疫细胞和免疫分子所组成。免疫应答过程依赖于免疫系统中细胞间的相互作用,包括细胞间直接接触和通过释放细胞因子或其他介质的相互作用。免疫细胞间或细胞与介质间相互识别的物质基础是免疫细胞膜分子,包括细胞表面的多种抗原、受体和其他分子。细胞膜分子通常也称为**细胞表面标记**(cell surface marker)。免疫细胞膜分子的研究对于深入了解免疫应答的机制,以及对临床某些疾病的诊断、预防和治疗都具有十分重要的意义。

免疫细胞膜分子的种类繁多,主要有 T 细胞受体、B 细胞受体、主要组织相容性复合体抗原、白细胞分化抗原、黏附分子、结合丝裂原的分子、细胞因子受体、免疫球蛋白 Fc 受体、补体受体以及其他受体和分子。

白细胞分化抗原(leukocyte differentiation antigen, **LDA**)是白细胞在分化成熟为不同谱系(lineage)和分化不同阶段以及活化过程中,出现或消失的细胞表面标记。LDA 除表达在白细胞外,还表达在不同分化阶段的红系和巨核细胞/血小板谱系。此外,LDA 还广泛分布于非造血细胞如血管内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞、神经内分泌细胞等。LDA 大都是跨膜的蛋白或糖蛋白,含胞膜外区、跨膜区和胞浆区;有些 LDA 是以糖基磷脂酰肌醇(glycosyl - phosphatidylinositol, GPI)连接方式“锚”在细胞膜上。少数 LDA 是碳水化合物。

第一节 白细胞分化抗原的分类

20 世纪 80 年代初以来,由于单克隆抗体、分子克隆、基因转染等技术在白细胞分化抗原研究中得到广泛深入的应用,有关白细胞分化抗原的研究和应用进展相当迅速。自 1982 年至 2000 年已先后举行了七次人类白细胞分化抗原的国际协作组会议(International Workshop on Human Leukocyte Differentiation Antigens),并应用以单克隆抗体鉴定为主的聚类分析法,将来自不同实验室的单克隆抗体所识别同一种分化抗原归为同一个分化群,简称 **CD**(cluster of differentiation)。在许多场合下,抗体及其识别的相应抗原都用同一个 CD 序号,因此在参阅教科书和文献时需加注意。

一、人白细胞分化抗原的分组

人 CD 的序号已从 CD1 命名至 CD247,可大致划分为 T 细胞、B 细胞、髓样细胞、NK 细胞、血小板、黏附分子、内皮细胞、细胞因子/趋化性细胞因子受体、非谱系、碳水化合物结构、树突状细胞、干细胞/祖细胞和红细胞等 13 个组(表 1-1)。有关人 CD 分子的主要特征参见本书后附表 1。

表 1-1 人 CD 分组(2000 年)

分 组	CD
T 细胞	CD1 ~ CD8、CD27、CD28、CD99、CD99R、CD152 ~ CD154、CD160、CD226、CD245 ~ CD247
B 细胞	CD10、CD19 ~ CD24、CD37 ~ CD40、CD72 ~ CD74、CD77、CD79a、CD79b、CD80 ~ CD84、CD86、 CD138、CD139、CD179a ~ CD180
髓样细胞	CDw12、CD13、CD14、CDw17、CD33 ~ CD35、CD64、CD65、CD65s、CD66a ~ CD66f、CD68、CD87 ~ CD89、CD91、CD92、CDw93、CD101、CD111、CD112、CD114、CD115、CD155、CD157、CD163、 CD177
血小板	CD9、CD36、CD41、CD42a ~ CD42d、CD51、CD61、CD62P、CD63、CD107a、CD107b、CD110、 CD151
NK 细胞	CD16、CD56、CD57、CD69、CD94、CD96、CD158a、CD158b、CD159a、CD161、CD162R、CD244
非谱系	CD26、CD30、CD32、CD43、CD45、CD45RA、CD45RB、CD45RC、CD45RO、CD46、CD47R、CD48、 CD52、CD53、CD55、CD59、CD70、CD71、CD97、CD98、CD100、CD108、CD148、CD150、CD200、 CD220 ~ CD225、CD227 ~ CD232
黏附分子	CD11a ~ CD11c、CD15、CD15s、CD18、CD29、CD31、CD44、CD44R、CD47、CD49a ~ CD49f、 CD50、CD54、CD58、CD62E、CD62L、CD90、CD102 ~ CD104、CD156b、CD154 ~ CD172a
细胞因子/趋化性 细胞因子受体	CD25、CD116 ~ CDw137、CD178、CD183、CD184、CD195、CDw197、CDw210 ~ 213a2、CDw217
内皮细胞	CD105、CD106、CD109、CD140a ~ CD147、CD201 ~ CD209
碳水化合物结构	CD15u、CD60a、CD60b、CD60c、CD75、CD75s、CD173 ~ CD176
树突状细胞	CD85
干细胞/祖细胞	CD133、CD243
红细胞	CD233 ~ CD242

注:(1) CD 是流水编号,但 CD113 暂空缺;CD67 和 CD66b 是重复的。(2) 凡 CD 中带有 w 的抗原或抗体如 CDw119 尚需继续进行全面鉴定。(3) 有些 CD 抗原又可进一步划分为不同的成员,一般用小写英文字母表示,但情况有所不同:① 如 CD1 可分为 CD1a、CD1b 和 CD1c,这三种不同分子是分别由三个不同的、高度同源的基因所编码;② CD45 至少可分为 CD45R、CD45RA、CD45RB 和 CD45RO,它们是同一基因的不同异型(isoform);③ CD2 和 CD2R 是同一分子上不同的表位;④ CD49a、CD49b、CD49c、CD49d、CD49e 和 CD49f 的基因定位于不同的染色体上,但具有较高的同源性。(4) CD 13 个组划分的特异性是相对的,实际上,许多 CD 抗原组织细胞分布较为广泛。此外,有的 CD 抗原可从不同的分类角度而归入不同的组,如某些属于 T 细胞、B 细胞、髓样细胞或 NK 细胞组的 CD 抗原实际上也是黏附分子。

二、小鼠和大鼠白细胞分化抗原

大多数白细胞分化抗原在生物进化中具有保守性,这是不同种属动物执行相同或相似生物学功能的需要。小鼠是免疫学研究中最常用的实验动物,而且对某些人白细胞分化抗原的结构和功能了解首先从小鼠或小鼠源性的细胞实验模型中得知的,尤其是小鼠基因敲除模型为了解白细胞分化抗原在体内的生物学功能提供了重要的实验资料。目前已有小鼠和大鼠 CD 编号及鉴定出的相应 mAb(参见书后附表 2 和 4),但在应用小鼠和大鼠 CD 分子或 mAb 时应注意同人 CD 分子或 mAb 的异同点。

(一)小鼠的 CD 分子和 CDmAb

1. 某些人 CD 分子尚未在小鼠中确定

迄今为止,约有 30 多种人 CD 分子尚未在小鼠中鉴定出。包括:CD15、CD17、CD39、CD42、CD46、CD52、CD57、CD58、CD60、CD65 ~ CD67、CD75 ~ CD78、CD84、CD85、CD89、CD92 ~ CD94、CD96、CD97、CD99 ~ CD101、CD108、CD109、CD136、CD139、CD146、CD148 ~ CD150、CD155、CD163 ~ CD165。

2. 小鼠的 Ly 系统与 CD 关系

最初应用 mAb 所鉴定的小鼠免疫细胞表面标记称为淋巴细胞抗原 (lymphocyte antigen, Ly), Ly 系列包括 Ly - 1 ~ Ly - 81 (见书后附表 3)。目前大多数 Ly 编号已有小鼠 CD 的相应编号 (见书后附表 2),但还有一些重要的 Ly 抗原尚无相应的 CD 编号,如 Ly - 6A、Ly - 6C、Ly - 6D、Ly - 6E、Ly - 6G、Ly - 49 - A、Ly - 49 - C、Ly - 49 - D、Ly - 49 - E、Ly - 49 - I、Ly - 51、Ly - 76 和 Ly - 77 等。

3. 某些人和小鼠 CD 分子编号相同但功能有所差别

(1) B 细胞 CD45R/B220 (相应 mAb 如 RA3 - 6B2) 是小鼠全 B 细胞最常用标记,也表达于活化 T 细胞、活化 NK 细胞和 NK 祖细胞。CD19 是 B 细胞较特异的标记。

(2) T 细胞 小鼠重要的 T 细胞标记有 Thy - 1 (CD90) 和成熟 T 细胞标记 CD3e。CD4 和 CD8 可用于区分辅助性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞。CD161c (NK1.1, 又称 Ly - 59 和 NKR - P1C) 是小鼠 NK 细胞和 NK1.1⁺T (NK T) 细胞的标记。小鼠记忆 T 细胞标记有 CD44、CD62L 和 CD45RB。活化 T 细胞标记有 CD152 (CTLA - 4)、CD154 (gp39)、CD134 (OX - 40)、CD95L、CD45R/B220 以及 Ly - 6E (TSA - 1, Sca - 2)。

(3) NK 细胞 小鼠最为常用的全 NK 标记是 CD161,但此标记只表达在某些小鼠品系如 C57BL/6、NZB、CE 等,此外 CD161 在某些 T 细胞亚群中也有表达。小鼠 CD56mAb 并不与小鼠 NK 细胞反应。最近报道有一新的 mAb DX5 可与所有品系小鼠 NK 细胞反应。此外,CD122 (IL - 2R β)、CD161a 和 Ly - 49 家族等标记也可用于 NK 细胞的鉴定。

(4) M ϕ /Mo 和 DC 细胞 抗 Ly - 71mAb F4/80 广泛应用于小鼠组织中 M ϕ 的分布和功能的研究,此 mAb 与 E ϕ 、DC 也有反应。小鼠 CD14 (rmC5 - 3) 与血中静止 Mo 几乎不结合。其他 MOMA - 1、MOMA - 2、Mac - 2、Mac - 3 和巨噬细胞清除剂 (scavenger) 受体的 mAb 也可应用于 M ϕ /Mo 的鉴定。Ly - 75 (DEC - 205) 抗原和 CD11c 是 DC 较限定的标记。其他用于 DC 的标记还有 Ly - 79 和 Ly - 74 (Ep - CAM, gp40)。

(5) 其他细胞 Ly - 6G (Gr - 1) mAb 被用来鉴定小鼠粒细胞。Ly - 76mAb TER - 119 用来鉴定红样系。小鼠内皮细胞特异性标记为 MECA - 32,其他的标记还有 CD106、CD31、Ly - 73 (Flk - 1) 和 CD105。CD62E 表达于活化内皮细胞。CD41 (α II b) 是血小板最好标记,此外还有 CD61 [整合素 (integrin) β 3] 和 CD9。活化血小板表达 CD62P。

(6) 祖细胞 小鼠造血祖细胞的鉴定采用多种 mAb 联合应用的方法。目前认为,小

鼠造血祖细胞的表型为 CD4⁻、CD8⁻、CD116⁻、CD45/B220⁻、Ly-6G⁻、Ly-76⁻ 以及 CD117(c-kit)⁺、Ly-6A(Sca-1)⁺。与人不同的是 CD34⁺ 只表达于骨髓祖细胞中一个小的亚群,而且最近研究表明,小鼠 CD34⁺ 为定向祖细胞,自我更新能力很低,而 CD34⁻ 或 CD34^{lo} [注:在膜分子表达水平的表述上,除右上角“+”和“-”分别表示阳性和阴性外,有时用小写英文表示表达水平的不同;“lo(low)”为低水平表达,“hi(high)”为高水平表达;在有的情况下,还用“bright”、“dim”和“int(intermediate)”,分别表示在荧光显微镜下所显示细胞荧光强度光亮、暗淡和中等程度]。祖细胞则具有较强的复制能力。

(7) 活化抗原 CD71、CD98 和 CD69 是小鼠多种细胞的活化标记,CD69 也是淋巴细胞早期活化的标记。CD25 除表达于活化 T 细胞外,还表达于活化的 B 细胞、NK 细胞以及前 B 细胞和前 T 细胞。CD80 和 CD86 为活化 B 细胞标记,也可表达于 M ϕ 、DC、成纤维细胞和活化 T 细胞。其他的活化淋巴细胞标记还有 CD152(CTLA-4)、CDw137(4-1BB)、CD134(OX-40)、DATK44Ag(TABS)、Ly-77(GL7)、CD45R(B220)、CD30、CD95L、CD43、Ly-6 家族、CD106 以及某些细胞因子的受体。

(二) 大鼠的 CD 分子和 CDmAb

某些大鼠 CD 分子与人、小鼠 CD 分子编号相同,但功能有所差别,其免疫细胞表面标记也各不相同,相比之下,大鼠 CD 分子和 CDmAb 同小鼠更为接近(参见书后附表 4)。

(1) B 细胞 CD45RA(限制性 LCA,相应 mAb 为 HIS24)是大鼠全 B 细胞最常用的标记,相当于小鼠的 B220。目前仅发现表达于 B 细胞。也有报道以 OX12(抗 κ 轻链)、IgM 或 IgG 为 B 细胞标记的。CD24(HIS50)有时与 CD45RA 同作为 B 细胞谱系相关抗原。

(2) T 细胞 在大鼠中,CD90(Thy-1)是胸腺 T 细胞的标记。绝大多数胸腺细胞为 Thy-1⁺,小部分呈阴性者为 CD3 强阳性。PBMC 的 CD3⁺ 细胞中仅有 15% 为 Thy-1 弱阳性。大鼠最重要的成熟 T 细胞标记是 CD3。同人与小鼠相似,大鼠 CD4、CD8 分别为辅助性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞的标记。CD4⁺ T 细胞又可分为 CD45RC⁺(对应单抗为 HIS25 及 OX22)的抗原未致敏 T 细胞及 CD45RC⁻ 的记忆 T 细胞。活化 T 细胞标记有 CD25(OX39)、CD134(OX40)、CD152(CTLA-4)等。

(3) NK 细胞 大鼠 NK 细胞特异性标记为 CD161(NKR-P1)。与人的 CD 分子不同,大鼠的 CD16、CD56 并不作为 NK 细胞标记,这与小鼠相似。在大鼠中也发现了 CD94/NKG2A 及 Ly-49。此外,CD2、CD8 在 NK 细胞中亦有表达。OX52 也可用于 NK 细胞的鉴定。

(4) DC 大鼠最常用的 DC 标记为 OX62,它还表达于 $\gamma\delta$ T 细胞及 CD4 的某些亚群。DC 表达 MHC I、MHC II、CD45(白细胞共同抗原),并不同程度表达大鼠淋巴细胞抗原 OX44、大鼠巨噬细胞标记 ED1、黏附分子 Mac-1、LFA-1 和 ICAM-1。DC 也表达 CD2、CD4 和 CD8。胸腺 DC 细胞中 50% 为 CD5⁺,50% 表达 IL-2R α 链,100% 表达 Thy-1。

(5) 巨噬细胞 ED1 表达于大鼠单核巨噬细胞。ED2 表达于组织特异性巨噬细胞,如库普弗(Kupffer)细胞。Mac-1、Mac-2 均为巨噬细胞表面标记。

第二节 白细胞分化抗原的结构

一、膜本体蛋白的分型

根据 Singer 分类法(Singer classification),膜本体蛋白(integral membrane protein)可分为以下六型(图 1-1)。

(1) I 型 一次跨膜,多肽链的 N 端在胞膜外,C 端在胞内。如免疫球蛋白超家族(IgSF)成员。

(2) II 型 一次跨膜,多肽链的 C 端在胞膜外,N 端在胞内。II 型膜本体蛋白也较为常见,如肿瘤坏死因子超家族和某些 C 型凝集素样超家族成员的分子。

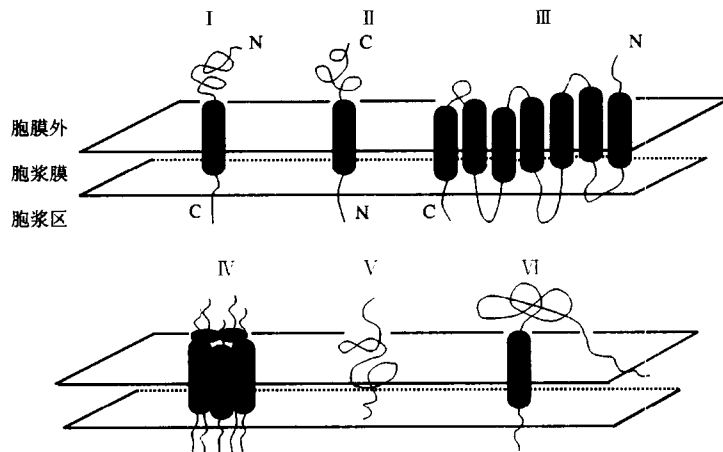


图 1-1 膜本体蛋白的分型

(3) III 型 一条多肽链多次跨膜,跨膜次数有二、三、四、五、六或七次等,四次跨膜超家族(TM4-SF)和七次跨膜受体超家族(STR-SF)分子较为常见。

(4) IV 型 由多个亚单位组成的跨膜通道。

(5) V 型 多肽链以糖基磷脂酰肌醇(GPI)连接于细胞膜的脂质双层中,如 GPI 连接的 CD16、CD55 和 CD58 膜分子等。

(6) VI 型 一条多肽链的一端以 GPI 形式连接于胞浆膜,另一端是一次或多次跨膜,如膜桥蛋白(ponticulin)。

二、白细胞分化抗原的基本结构

分子生物学和蛋白质研究技术的发展,使人们对 LDA 的结构有了长足的了解,也为研究 LDA 的功能提供了分子结构的基础。

(一) 白细胞分化抗原分子胞膜外区的结构

根据 LDA 分子胞膜外区的序列同源性、多肽链折叠方式或其基因外显子编码的方式,可分为不同的**结构域**(domain),具有相同结构域分子有时可组成**超家族**(superfamily)。

(1) 免疫球蛋白结构域和免疫球蛋白超家族 在目前已知的 LDA 中,具有**免疫球蛋白超家族(IgSF)**结构域分子占 34%,如加上具有与 IgSF C2 结构域相似 Ig 折叠的 III 型纤连蛋白(Fn3)和某些细胞因子受体结构域,总共约占 LDA 的 54%。IgSF 结构域约由 90~110 个氨基酸残基组成,根据 β 折叠股的组成、结构域的长度和某些保守的序列,可分为 V 样、C1 和 C2 结构域(参见第三章免疫球蛋白超家族)。

(2) III 型纤连蛋白结构域 **III 型纤连蛋白**(fibronectin type III, **Fn3**)结构域约由 100 个氨基酸残基组成, β 片层的折叠与 IgSF 和细胞因子受体结构域相似,但在序列上并无明显同源性。含有 Fn3 LDA 约占总 LDA 12%,在大多数情况下,细胞因子受体结构域分子同时有 Fn3 结构域,在 Fn3 结构域 F 和 G β 折叠股之间有一个 WSxWS 基序。Fn3 结构域还广泛分布于神经系统中,常与 IgSF 结构域相连。Fn3 主要是存在于胞膜外区,但在整合素 $\beta 4$ 分子的胞浆区中有四个 Fn3 结构域。

(3) 细胞因子受体结构域 **细胞因子受体结构域**(cytokine receptor domain)由 100 个左右氨基酸残基组成,常与 Fn3 结构域相连,占总 LDA 8%左右,其 β 折叠同 Fn3 和 IgSF C2 结构域的折叠相似。红细胞生成素受体超家族(HRS)分子的胞膜外区通常是由细胞因子受体结构域和 Fn3 结构域组成。

(4) 整合素家族 **整合素**(integrin)家族成员是由 α 、 β 两条链组成的异源二聚体,约占总 LDA 8%,某些 α 链中有一个插入序列,或称 I 结构域,该结构域同 vWF A 结构域的序列有同源性。

(5) C 型凝集素结构域 “C 型”的命名是来自某些含有 **C 型凝集素结构域**结合碳水化合物时需要 Ca^{2+} 存在,在 LDA 中约占 6%。在选择素(selectin)分子中,C 型凝集素结构域与 EGF 和 CCP 结构域相连;在单独 C 型凝集素结构域存在于胞膜外区时,常常以二聚体形式(如 CD69、CD72、CD94/NKG2、CD161)或三聚体形式(CD23)存在。

(6) 补体调节蛋白结构域 **补体调节蛋白**(complement control protein, **CCP**)结构域又称短共有重复序列(short consensus repeat, **SCR**)或 Shushi,约由 60 个氨基酸残基组成,占总 LDA 的 5%左右。CCP 结构域数目在不同分子中相差悬殊,如在 L 选择素分子胞膜外区中只有两个,在 CD35(CR1)中则有 30 个之多。

(7) 表皮生长因子结构域 **表皮生长因子**(**EGF**)结构域约由 40 个氨基酸残基组成,占总 LDA 4%左右,EGF 结构域常与其他结构域相连,如在选择素分子中,EGF 结构域是在 C 型凝集素结构域和 CCP 结构域之间。

(8) 肿瘤坏死因子超家族 **肿瘤坏死因子超家族**(**TNFSF**)为 II 型膜分子,占总 LDA 3%左右,这类膜分子可通过蛋白酶水解可脱落形成可溶性、具有生物活性的分子,如 TNF、LT 和 FasL。通过对 TNF- α 、LT 等分子的 X 射线晶体衍射研究表明,这个家族的大多数成员分子可形成同源或异源三聚体,同三个相应膜受体结合。但 4-1BBL(CD137L)

则为二硫键连接形成的同源二聚体。

(9) 肿瘤坏死因子受体超家族 肿瘤坏死因子受体超家族(TNFRSF)结构域由40个左右氨基酸残基组成,富含半胱氨酸。TNFRSF大多成员胞膜外区含有三或四个TNFRSF结构域。由于这种结构最初发现在神经生长因子受体(NGFR)上,因此曾命名为神经生长因子受体超家族,实际上TNFRSF分子的序列同NGFR同源性较低,而且基因组结构也有差别。

(10) 富含半胱氨酸清除剂受体 富含半胱氨酸清除剂受体(scavenger receptor cysteine-rich, SRCR)结构域约由110个氨基酸残基组成,占LDA的3%左右。

(11) 富含亮氨酸重复序列 富含亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)由24~29个氨基酸残基组成,约有五或六个亮氨酸和某些其他氨基酸,形成一个 β 折叠股和与之相互平行的一个 α 螺旋。含LRR膜分子约占总LDA 2%,主要表达于血小板。

(12) 连接(Link)结构域 连接(Link)结构域约由90个氨基酸残基组成,可结合透明质酸,在LDA中只发现CD44分子的近N端的区域属于连接结构域。

(二) 白细胞分化抗原分子跨膜区的结构

膜本体蛋白根据跨膜的次数和多肽链N端、C端位置分为六型。LDA中主要为I型、II型、III型和V型。I型最为常见,占LDA的69%,II型膜分子也较为常见,占LDA的12%。在III型LDA中,跨膜次数有二、三、四、五和七次等,V型GPI连接的LDA分子也占8%左右。

(1) 二次跨膜分子 CD36分子的N端和C端都位于胞浆区,均较短,胞膜外区形成一个环,且高度糖基化。

(2) 三次跨膜分子 成熟的CD39分子有三个疏水区域,推测是三个跨膜区,但其确切的结构尚不清楚。

(3) 四次跨膜分子 四次跨膜分子组成一个四次跨膜超家族(TM4-SF),又称tetraspan(即四次跨膜)超家族,在III型LDA分子较为常见。TM4分子的N端和C端都位于胞浆区,胞膜外形成两个环,其中第二个环在TM4-SF不同分子中长短不一,并有糖基化位点。许多TM4分子的基因结构都十分相似,它们可能来自同一祖先基因。不同种属间TM4分子有较高同源性,如人和小鼠CD81分子有92%同源性。TM4分子常与其他膜分子形成复合物(如CD81/CD19/CD21),介导多方面的生物学功能。CD20、Fc ϵ R I β 和HTm4亦为TM4分子,但与TM4-SF其他成员在序列上无同源性,它们单独组成了Fc ϵ R I β /CD20超家族,Fc ϵ R I β 同Fc ϵ R α 和 $\gamma\gamma$ 形成复合物,参与受体的信号转导;CD20是一种Ca²⁺通道,可能同其他膜分子形成复合物。

(4) 五次跨膜分子 CD47为五次跨膜分子,又称整合素相关蛋白,胞膜外区N端有一个IgSF V样结构域。

(5) 七次跨膜分子 七次跨膜分子组成七次跨膜超家族(seven-transmembrane superfamily, 7TM-SF或STM-SF),又称G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor)或视紫红质(rhodopsin)超家族。7TM-SF分子的跨膜区序列有很高的保守性,但N端、C端和胞内第三环差别较大,大部分7TM-SF分子同G蛋白偶联,胞内第三环是与G蛋白

结合的位置,不同分子可结合不同的 G 蛋白。由于大多 7TM - SF 分子在胞膜上表达的密度很低,加之不同种属间有很高的同源性,因此有时难于制备鼠源性 mAb 来进行鉴定。在 LDA 中趋化性细胞因子受体以及 CD97 分子属 7TM - SF,后者胞膜外区 N 端还有三个 EGF 结构域。

(6) GPI 连接膜分子 **糖基磷脂酰肌醇**(glycosyl - phosphatidylinositol, **GPI**)是质膜上的组成成分,GPI 骨架上的乙醇胺通过酰胺键可连接多肽的 C 端,形成蛋白质分子定位于细胞膜上的“锚”(图 1 - 2)。GPI 连接分子除在 N 端有一个分泌性信号序列外,在 C 端还有一个称之为 GPI 信号序列,后者在分子合成后进入内质网时被切除。GPI 信号序列疏水区前有 7 ~ 12 个氨基酸区域,此区域是 GPI 前体分子被裂解的部位,也是形成与 GPI 锚连接的部位。GPI 连接分子可被磷脂酰肌醇磷脂酶 C (phosphatidylinositol phospholipase, PI - PLC)所切断,使其从细胞表面释放出来。一般认为,GPI 连接膜分子要比一般跨膜分子有更大的活动度,可能有利于同配体更快结合,并增强黏附强度。GPI 锚连接分子交联后往往可提供激活信号,免疫共沉淀试验常可从胞浆中共沉淀激酶分子。GPI 连接分子约占 LDA8%。有的 GPI 连接分子是 mRNA 不同剪接后的翻译产物,可同时有跨膜形式的分子,如 CD16、CD58 等。GPI 连接分子的胞膜外区结构大多为 IgSF。

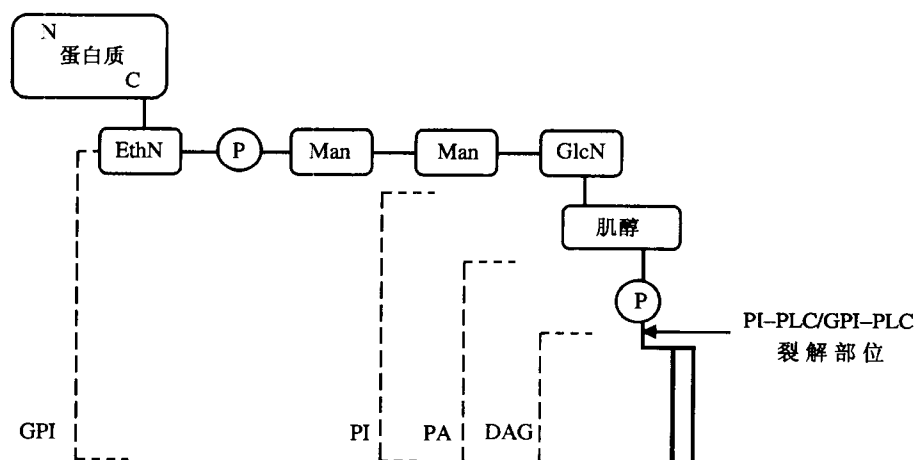


图 1 - 2 GPI 连接蛋白膜分子示意图

DAG (diacylglycerol): 二酰甘油; PA (phosphatidic acid): 磷脂酸; PI (phosphatidylinositol): 磷脂酰肌醇; GPI (glycosyl phosphatidylinositol): 糖基磷脂酰肌醇; GlcN: 葡糖胺; Man: 甘露糖; EthN: 乙醇胺; P: 磷酸基团; PI - PLC: 磷脂酰肌醇磷脂酶 C; GPI - PLC: 糖基磷脂酰肌醇磷脂酶 C

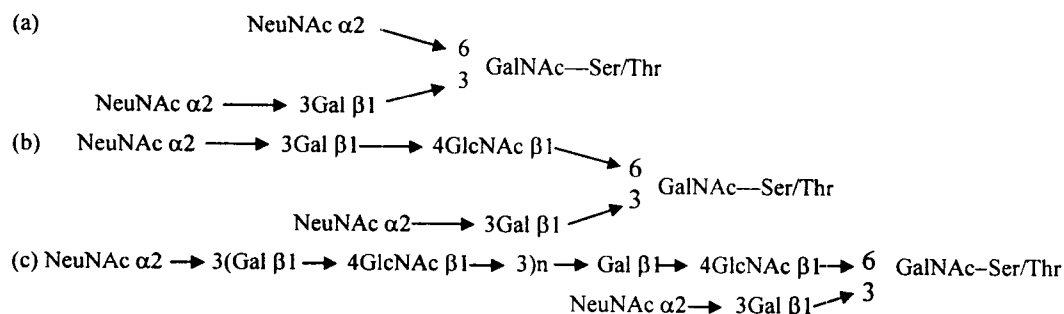
(三) 白细胞分化抗原分子的胞浆区结构

多数 LDA 分子胞浆区参与信号转导,或同某些胞浆蛋白和细胞骨架蛋白相连,因此 LDA 胞浆区存在着与此功能相适应的一个结构域或基序。

(1) 蛋白酪氨酸激酶结构域 **蛋白酪氨酸激酶**(protein tyrosine kinase, **PTK**)有非受

识别碳水化合物,这可能与不同种属动物中碳水化合物是共同的有关。末端 α 半乳糖不存在于人糖蛋白,但在其他种属中常见,人对这种类型的碳水化合物可产生很强的免疫应答,这在异种器官移植中显得尤为重要。此外,糖基化有时对蛋白质序列或构象表位的抗原性以及与其相应抗体的结合有一定影响。

(3) 糖基化形式与细胞种类和状态的关系 同一分子在不同细胞和细胞生长的不同状态时的糖基化可能有所不同。如 CD43 的 O-连接糖基化形式在静息 T 细胞上表达一种简单的结构(a),而在活化 T 细胞和中性粒细胞上分别表达两种较复杂的糖基化形式(b、c)。HIV 感染后 CD43 分子的糖基化可发生改变,患者血清中可出现针对改变糖基化 CD43 的自身抗体。



(4) 识别碳水化合物的白细胞分化抗原 在 LDA 中有少数膜分子主要是识别碳水化合物,这些识别糖基的 LDA 结构有:①选择素家族,通过其胞膜外区 C 型凝集素样结构域,识别包括唾液酸化路易斯糖 x(CD15s)在内的多种糖基;②IgSF 结构域,如 CD22 识别唾液酸化的糖缀合物(sialoglycoconjugate),CD31(PECAM)识别糖胺聚糖(glycosaminoglycan);③CD44 分子的连接结构域识别透明质酸。细胞类型特异性糖基化可影响同相应受体的结合。如表达在淋巴结 GlyCAM-1 是 L 选择素的配体,但存在于乳汁中的缺乏硫酸盐化的碳水化合物 GlyCAM-1 则不能同 L 选择素结合。ESL-1(E-selectin ligand)虽表达广泛,但只有表达于髓样细胞上的 ESL-1 是 E 选择素的配体;PSGL-1(CD162)也广泛表达于多种细胞,但也只有在白细胞中一个亚群表达的一种活化形式的 PSLG-1 可同 P 选择素结合,这种活化形式分子 N 端酪氨酸发生了硫酸盐化。

第三节 白细胞分化抗原的应用

CD 抗原及其相应的单克隆抗体在基础和临床免疫学研究中已得到广泛的应用。在基础免疫学研究中,CD 主要应用于:①CD 抗原的基因克隆,新 CD 抗原及新配体的发现;②CD 抗原结构与功能关系;③细胞激活途径和膜信号的传导;④细胞分化过程中的调控;⑤细胞亚群的功能等。在临床免疫学研究中,CD 单克隆抗体可用于:①机体免疫功能的检测;②白血病、淋巴瘤免疫分型;③单克隆抗体及免疫毒素用于肿瘤治疗,以及骨髓移植排斥反应的防治;④体内免疫调节治疗等。有关与 T 细胞表面分子、B 细胞表面分子和 NK 细胞的表面标记,以及与 CD 有关的免疫球蛋白超家族、黏附分子、补体受体、细胞因子受体、死亡受体等分别在本书的有关章节中加以介绍。

一、常用的 CD 分子

前已提及,CD 分子编号已从 CD1 ~ CD247,分为 13 个组,参与功能也十分广泛。本节仅介绍最为常见的与 T、B 细胞识别、黏附、活化有关的 CD 分子,以及有 CD 编号的免疫球蛋白 Fc 段受体,其他与免疫学功能相关的重要的 CD 分子将在本书的相关章节中加以介绍。

(一) 与 T 细胞识别、黏附、活化有关的 CD 分子

参与 T 细胞识别、黏附和活化过程的 CD 分子主要有 CD3、CD4、CD8、CD2、CD58、CD28、CTLA-4 和 CD40L。

1. CD3

CD3 分子与 T 细胞受体组成 TCR/CD3 复合物,在 TCR 信号转导过程中起着关键作用。

(1) CD3 分子的结构 CD3 分子与 TCR 组成 T 细胞识别抗原的复合物,CD3 单克隆抗体可诱导 CD3 和 TCR 的共帽形成(co-capping)。CD3 分子由 γ 、 δ 、 ϵ 和 ζ 四种链或 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 和 η 五种链组成,80% ~ 90% $\alpha\beta$ T 细胞是以 TCR $\alpha\beta$ /CD3 $\gamma\delta\epsilon\zeta\zeta$ 形式存在,还有 10% ~ 20% T 细胞则以 TCR $\alpha\beta$ /CD3 $\gamma\delta\epsilon\zeta\eta$ 形式表达。

CD3 γ 、 δ 和 ϵ 链分子质量分别为 25 ~ 28kDa、20kDa 和 20kDa,均属免疫球蛋白超家族(IgSF)成员。 γ 链胞膜外区、跨膜区和胞浆区氨基酸残基数目分别为 89、27 和 44, δ 链分别为 79、27 和 44, ϵ 链分别为 104、26 和 55。CD3 γ 、 δ 和 ϵ 链胞膜外区都有一个 C2 样结构域,且高度同源,编码这三种链的基因可能来自同一个祖先基因,人 CD3 γ 、 δ 和 ϵ 链基因均定位于 11q23。CD3 γ 、 δ 和 ϵ 链跨膜区通过带负电的谷氨酸或天冬氨酸与 TCR $\alpha\beta$ 或 TCR $\gamma\delta$ 链跨膜区带正电赖氨酸或精氨酸形成盐桥,使之稳定形成 TCR/CD3 复合物, γ 、 δ 和 ϵ 链胞浆区各有一个 ITAM。T 细胞在胸腺发育过程中,CD3 γ 、 δ 和 ϵ 基因的表达要早于 TCR α 、 β 链基因的表达,CD3 γ 、 δ 和 ϵ 基因产物通过翻译后的修饰在内质网处形成一个核心结构,此核心结构与 TCR $\alpha\beta$ 异源双体形成 TCR $\alpha\beta$ /CD3 $\gamma\delta\epsilon\epsilon$ 复合物后转移到高尔基氏体,进行糖基化修饰后,再与 ζ - ζ 二聚体结合组成一个完整的 TCR $\alpha\beta$ /CD3 $\gamma\delta\epsilon\epsilon\zeta\zeta$ 复合物。

CD3 ζ 和 η 链结构相似,分子质量分别为 16kDa 和 22kDa,与 CD3 γ 、 δ 和 ϵ 链无同源性,胞膜外区只有 9 个氨基酸残基,通过二硫键组成 $\zeta\zeta$ 同源二聚体或 $\zeta\eta$ 异源二聚体,跨膜区均为 21 个氨基酸残基,都有一个带负电的天冬氨酸。 ζ 链和 η 链胞浆区分别有 113 个和 155 个氨基酸残基,分别有 3 个和 2 个 ITAM 基序,介导 TCR/CD3 信号转导。人 CD3 ζ 链、 η 链基因定位于 1q22-q23。CD3 ζ 链结构和功能同 Fc ϵ R I 中的 γ 链十分相似,而且 ζ - ζ 或 ζ - γ 两种形式的二聚体在人 NK 细胞表面可与 CD16(Fc γ R III)形成复合体。

(2) CD3 分子的分布 CD3 分子分布于 T 细胞和胸腺细胞。CD3 ζ 链可表达于部分 NK 细胞。