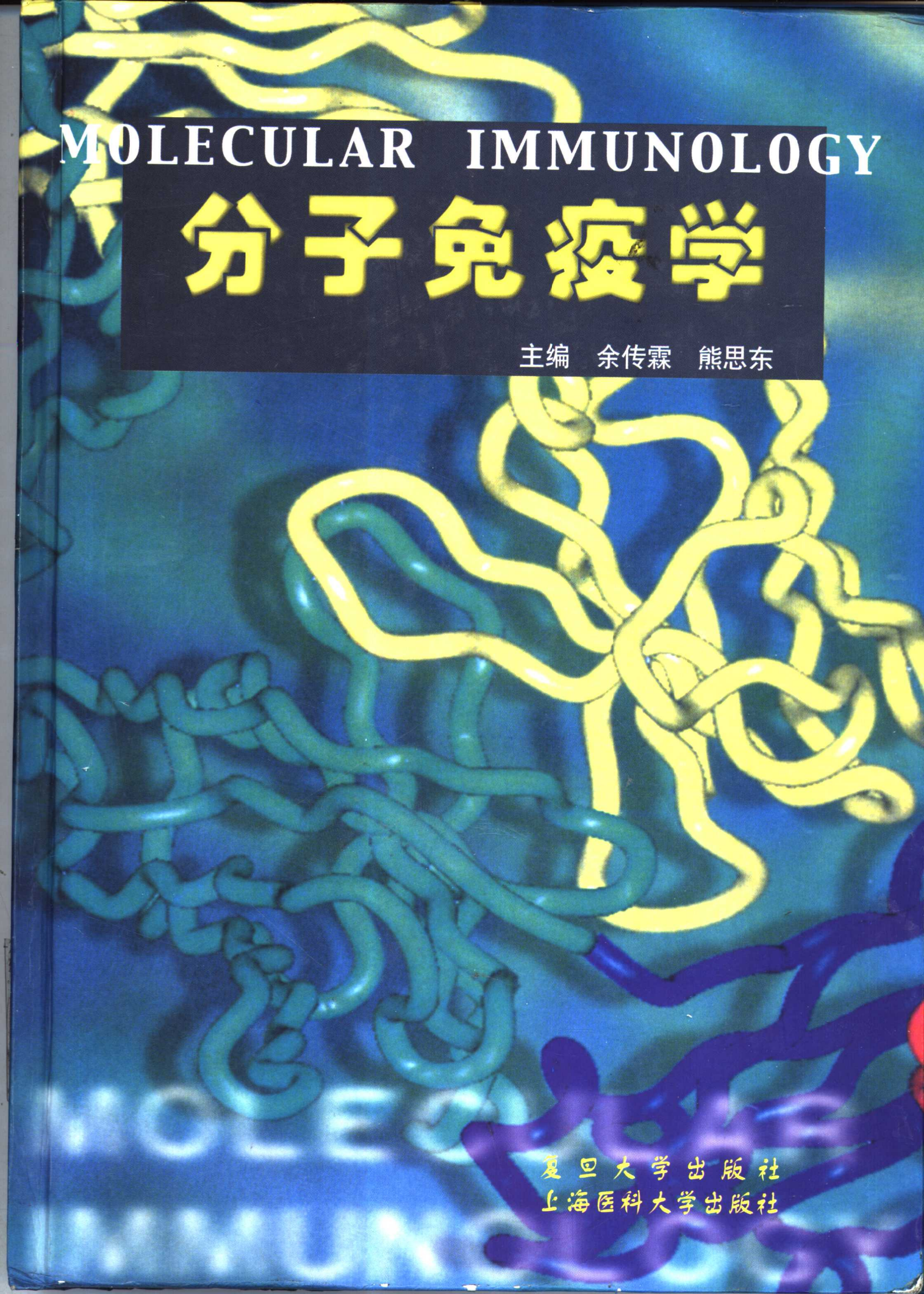




MOLECULAR IMMUNOLOGY

分子免疫学

主编 余传霖 熊思东

复旦大学出版社
上海医科大学出版社

分子免疫学

主 编 余传霖 熊思东

编写者 (以姓氏笔画为序)

王龙妹	毛佐华	印 彤	朱 琦
李大金	余传霖	吴远非	吴厚生
陈 彤	陈习武	陈国强	陈敏捷
陈瑞珍	徐焕宾	徐 薇	张悦庆
屠 红	童竞亚	童善庆	熊思东
瞿 滌			

复旦大学出版社

上海医科大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

分子免疫学/余传霖,熊思东主编. —上海:复旦大学出版社,上海医科大学出版社出版,2001.5

ISBN 7-5627-0604-2

I. 分... II. ①余... ②熊... III. 分子生物学:免疫学 IV. R392.11

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 41789 号

责任编辑 汪 宗 王琰玫

责任校对 官 斯

分子免疫学

主编 余传霖 熊思东

复旦大学出版社 出版发行
上海医科大学出版社

上海市国权路 579 号

邮政编码 200433

新华书店上海发行所经销

句容市排印厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 88.25 插页 4 字数 2 147 000

2001 年 5 月第 1 版 2001 年 5 月第 1 次印刷

印数 1—3 500

ISBN 7-5627-0604-2/R·573

定价: 160.00 元

敬告读者:奉上级指令,原上海医科大学出版社于 2001 年 2 月 12 日正式与复旦大学出版社合并,组建新的复旦大学出版社。特此告知。

序

余传霖、熊思东教授主编的《分子免疫学》行将出版,承蒙主编邀请作序,值此书将要问世之际,谨赠数语,藉表衷心祝贺。

本书的构思是根据 1998 年第 10 届国际免疫学大会几个分组内容形成的,由免疫细胞的发育、功能到几类重要免疫分子;继之,由免疫应答到免疫应答效应之一——“疾病”。特别是在后者,无论涉及致病作用、发病及调节机制,以及免疫治疗方面,都立足于“分子”这一高度内涵。这是符合新世纪对免疫学进步的要求,是一本具有时代气息的好书。因此,可以预言这本书的出版,将会受到广大医务工作者、科研工作者、教师、研究生,以及高年级学生的欢迎。

余传霖教授为我国老一代免疫学家之一,多年在著名医学院校从事免疫学教学和科研工作,积累了丰富的免疫学理论和实践经验,且具有撰写著作的雄厚功底。熊思东教授是我在一次会议上与他相识的,他是一位思维清晰,具有较强“分子生物学”基础,年轻有为的免疫学工作者。“老”、“青”合作,必将使免疫学科的生命万古长青。

杨贵贞

1995/1/13

前言

《现代医学免疫学》(余传霖、叶天星、陆德源、章谷生主编,上海医科大学出版社 1998 年 11 月出版)一书包括了当代免疫学各个分科的内容,且书中内容基本上能够反映现代免疫学的发展水平。然而,现代免疫学的研究进展很快,《现代医学免疫学》一书虽已涉及若干有关分子免疫学的研究,但与当前分子免疫学的研究进展相比较,仍感有所不足。有鉴于此,乃会同上海地区免疫学家搜集 1998 年以后有关分子免疫学的研究资料,促成《分子免疫学》一书的问世。

《分子免疫学》据 1998 年在印度举行的第 10 届国际免疫学大会几个分组讨论会的内容分为 5 篇:①免疫细胞的发育;②免疫细胞的功能特征;③免疫分子;④免疫应答;⑤免疫与疾病。在内容上着重于阐述分子水平上的免疫学研究进展,但是也包括一些重要的细胞水平上的研究结果。因为免疫学是一项生物学的研究学科,实质上是不能完全脱离细胞水平来进行分子水平上的研究的。再者,免疫学也是基础医学的一部分,其最终目的是应当为临床服务。因此,书中第五篇《免疫与疾病》所占的篇幅较大,涉及面亦较广,其中有许多内容对临床医生有较大的参考价值。

我国免疫学的研究工作起步并不太晚,而且也有不少研究成果,不过多限于免疫学的实际应用,如血清学和免疫学诊断、免疫预防(疫苗制备、计划免疫等)。在基础理论上的研究和临床免疫学方面的研究,虽然研究机构的设置较完善和全面,研究人员的投入量也并不多,但其研究成果与其他国家相比较,还存在着较大的差距。我国免疫学的研究报道大多是步前人的后尘,创造性的科研成果尚不多见。反之,其他国家的免疫学科研究成果甚丰。在基础免疫学的研究上,美国以其既深且广的基础研究独领风骚,英国、加拿大、澳大利亚、日本等国在免疫学领域内作出了不少高水平的研究,印度在生殖免疫学上也有其独特的成就。这些情况应当引起足够的关注。我国要在较短时期内赶上世界先进水平还有相当多的困难。现代免疫学的进展迅速,日新月异,新的知识和新的概念层出不穷,要从理论和实践上了解和熟悉现代免疫学,特别是分子免疫学的进展仍需要花很大的力气。《分子免疫学》一书编写和出版的初衷即冀图在书中较为系统地介绍分子免疫学的发展现况及研究内容,以期为制定 21 世纪我国免疫学发展战略作出重要的前沿准备工作,使我国的免疫学研究工作在 21 世纪能赶上并超过世界水平。

余传霖

20 月

目 录

第一篇 免疫细胞的发育和免疫分子演化

第一章 造血细胞发育的细胞和分子基础	3
第二章 淋巴细胞命运的抉择	17
第三章 T 细胞群体的生成、维持和死亡	28
第四章 B 细胞发育分化过程的分子基础	45
第五章 B 细胞发育与 T 细胞发育的差异	63
第六章 哺乳动物主要组织相容性复合体的演化	68

第二篇 免疫细胞的功能特征

第七章 胸腺细胞的阳性和阴性选择过程	85
第八章 自身肽:自身主要组织相容性复合体对 T 细胞的作用	104
第九章 辅助性 T 细胞表位免疫优势的分子机制	112
第十章 T 细胞亚群的免疫功能特征	118
第十一章 Th1 / Th2 细胞应答程式	133
第十二章 T 细胞徙动的分子机制	152
第十三章 外周免疫器官中 B 细胞的免疫活性	164
第十四章 粘膜免疫系统的细胞和分子免疫学	176
第十五章 B 细胞中的信号传导	195
第十六章 人类 B 细胞产生的细胞因子	206
第十七章 抗原呈递细胞功能的分子机制	214
第十八章 NK 细胞的免疫调节	229
第十九章 免疫应答中白细胞变化的分子机制	240

第三篇 免疫分子

第二十章 有关抗体的研究及其应用	267
第二十一章 补体系统的分子免疫机制和病理生理学	281
第二十二章 主要组织相容性复合体的分子免疫学	309
第二十三章 白细胞-内皮细胞粘附分子	336
第二十四章 白细胞介素-12 及其受体	371

第二十五章	趋化因子及其受体	385
第二十六章	CD1 分子的结构与功能	420
第二十七章	CD4 分子在 T 细胞活化中的作用	439
第二十八章	CD5 及其他超抗原在维持 B 细胞受体表达中的作用	448
第二十九章	CD6 与其配体的相互作用	452
第三十章	CD13 分子的结构与功能	459
第三十一章	CD26 分子的结构与功能	467
第三十二章	CD38 与淋巴细胞活化和信号传导	479
第三十三章	CD40 与上皮细胞	493
第三十四章	CD43 功能的两面性	499
第三十五章	CD45 和 Src 家族激酶	507
第三十六章	解整合素和金属蛋白酶家族蛋白	521
第三十七章	扩大的 B7 家族分子的结构、功能及演化	531
第三十八章	C 型外源凝集素超家族的结构与功能	537

第四篇 免疫应答

第三十九章	超抗原的分子免疫学	557
第四十章	前-TCR /CD3 和 TCR /CD3 复合体	575
第四十一章	TCR-配体结合的分子机制	581
第四十二章	TCR-肽-MHC 三分子复合体	591
第四十三章	非肽抗原的呈递途径	619
第四十四章	淋巴细胞活化中的信号传导	633
第四十五章	抗体的生成及其作用机制	673
第四十六章	免疫球蛋白基因和基因工程抗体	683
第四十七章	抗独特型抗体抗原模拟的分子基础	708
第四十八章	细胞毒性 T 细胞作用的分子机制	715
第四十九章	免疫应答转录调节的分子生物学	746
第五十章	抗原决定簇侧翼残基对免疫原性的调节	769
第五十一章	细胞凋亡的分子调控	775
第五十二章	神经和免疫系统间相互作用的分子免疫学	795
第五十三章	一氧化氮对免疫细胞作用的分子机制	805

第五篇 免疫与疾病

第五十四章	病毒逃逸免疫清除的机制	815
第五十五章	病毒与自身免疫病	835
第五十六章	乙型肝炎病毒感染的分子免疫学	843
第五十七章	病毒性心肌炎的分子免疫学	874
第五十八章	人类免疫缺陷病毒 1 型感染的分子免疫学	902
第五十九章	细菌性超抗原的作用机制	937

第六十章	抗细菌免疫的细胞与分子基础	951
第六十一章	细菌及其他微生物感染的分子免疫学	986
第六十二章	结核病的分子免疫机制	1009
第六十三章	变态反应性疾病的分子免疫学	1017
第六十四章	尘螨变应原的分子免疫学	1047
第六十五章	细胞凋亡与疾病	1071
第六十六章	自身免疫病发病机制的细胞和分子免疫学	1100
第六十七章	自身耐受性和自身免疫病的新概念	1150
第六十八章	自身免疫病治疗的新策略	1172
第六十九章	免疫缺陷病的分子免疫学	1195
第七十章	同种异体移植排斥的细胞和分子机制	1210
第七十一章	肿瘤和宿主免疫系统间的相互作用	1235
第七十二章	血液肿瘤的分子免疫学	1253
第七十三章	肿瘤特异性主动免疫治疗的新策略	1274
第七十四章	母-胎关系的分子免疫学	1290
第七十五章	免疫衰老的分子免疫学	1306
第七十六章	基因免疫	1309
第七十七章	基因免疫和基因治疗	1334
第七十八章	应用胸腺肽的免疫治疗	1352
第七十九章	抗炎药物作用的分子机制	1356
第八十章	硒元素在免疫功能和疾病发生上的作用	1383
第八十一章	类大麻碱受体与免疫	1388
第八十二章	多种内分泌腺病-念珠菌病-外胚层退化性疾病	1399

第一篇

免疫细胞的发育 和免疫分子演化

造血细胞发育的细胞和分子基础

哺乳动物造血系统的来源问题一向是众多学者所关注的课题,曾经进行了广泛的研究,旨在阐明造血系统胚胎发育时期的特殊空间与时态上的特征。小鼠妊娠 7 d(E7)时,卵黄囊中的造血过程即已开始,妊娠中期转移至胎肝,出生后不久又转移至骨髓。这种转移过程表明了多能造血干细胞(HSC)由卵黄囊至定型造血部位(definitive haemopoietic site)间的移动。近年来在小鼠中进行有关发育上的研究证实了卵黄囊中造血系统的单一来源,表明在胚胎内具有能在造血过程的前胎肝阶段中起较强作用的造血组织。这些研究也确立了胚胎中存在精确的成年造血过程组分。本章中综述与哺乳动物造血系统发育有关的细胞、部位及机制,并比较血液系统发育中造血细胞的定性和定量特征。

第一节 胚胎中造血过程发生的场所

哺乳动物胚胎内有些组织可以作为造血过程中的储存场所和产生部位,这些组织即卵黄囊、旁主动脉脏层(PAS)、主动脉-性腺-中肾(AGM)区、肝、脾和胸腺。在小鼠胚胎中,胸腺和脾在妊娠较晚期形成,与高度分化的成熟造血细胞的产生有关。胎肝是小鼠晚期发育中的主要造血组织。肝原基原发于小鼠妊娠晚期,即 E9 时,由肠内胚层外翻入横膈而形成。肝原基并不能在原位启动造血过程,它定植于此,并作为孕体中早期造血部位,成为造血细胞的储存场所。红细胞和造血前体细胞在 E9 时首先进入胎肝的 28~32 体节对阶段。定型造血前体细胞和干细胞的定植则发生于稍晚的发育时期(E10.5 和 E11)。因此,自 E9 以后胎肝即可产生造血前体细胞和成熟血细胞,一直至早期新生期,此时骨髓成为主要的造血组织。

产生原始血细胞的两个造血前肝部位(pre-liver site)为胚外卵黄囊和胚内 PAS/AGM 区(图 1-1)。前肝部位的造血活性开始于早期原条(primitive streak)阶段(E6.5),中胚层是由外胚层和内胚层的相互作用而形成的,已在多种脊椎动物中得到证实,包括鱼类、两栖类、鸟类及小鼠。

一、卵黄囊

卵黄囊是哺乳动物发育胎体中的第 1 个造血组织,也是惟一的前胎肝胚胎造血部位,它能产生大量可通过形态来识别的造血细胞。中胚层细胞在 E7 开始时形成胚外血岛聚集物,内胚层细胞在聚集物的边缘,而原始红细胞则在其内部分化;以后在卵黄囊内广泛形成

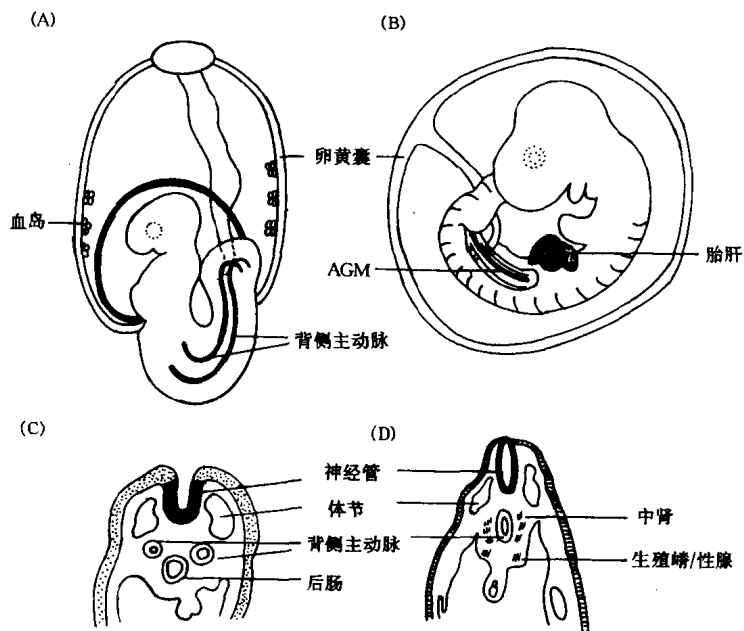


图 1-1 发育小鼠胚胎中的造血部位

注: (A) 为 E8.5/9 胚胎; (B) 为 E10.5/11 胚胎;
(C) 为 E8.5/9 PAS/AGM 区横切面; (D) 为 E10.5/11 PAS/AGM 区横切面

血管。胚外循环直接与胚体内者相连(E8.5),其中也包括通过脐肠系膜动脉与背侧主动脉的连接,结果造血细胞能在血管内循环,贯通胚外和胚内部位。在卵黄囊内的造血过程大致持续至 E13 时,随后开始退化。卵黄囊内起始造血细胞的迅速生成和分化能够保证早期发育胚胎的生长和生存。一旦其他胚内造血部位和胎盘形成,卵黄囊内的胚胎造血过程即不再需要。

二、PAS/AGM

哺乳动物胚胎中 PAS/AGM 区是近年来所证实的一种造血组织,这一组织中并不含有红细胞生成中心,故其造血特性只有通过造血过程的功能性检定方可得知。过去在非哺乳脊椎动物中所进行的常位胚胎移植实验,证实这一胚内部位在成年哺乳动物造血系统的形成中是至关重要的。

PAS/AGM 区位于小鼠胚胎的躯干部和腹部(图 1-1),包括脏壁中胚层、背侧主动脉、生殖嵴/性腺和原/中肾,围绕有间质和中间中胚层(indeterminate mesoderm)。在此自 E7.5 开始即可有造血前体细胞。PAS 一般为妊娠早期的组织,包括脏壁中胚层(中胚层与内胚层相连的部分)、成对背主动脉的内皮细胞、脐肠系膜动脉及肠内胚层。在发育的稍晚时期(>E9),从器官发生过程开始,背侧主动脉附近形成在形态上易于鉴定的泌尿生殖系统成分(原/中肾和生殖嵴/性腺)称为 AGM 区。此区的中间中胚层(位于旁轴和外侧中胚层之间)的上皮细胞转化,生成原肾、中肾和生殖道小管,成对的背侧主动脉融合,AGM 区的体积大增。截至 E11/E12 时,AGM 区即具有造血功能,以后开始退化,同时肝造血活性增高。

第二节 造血部位的转变

在脊椎动物的发育过程中常可发现造血部位的转变(图 1-2)。小鼠中含有终末分化血细胞的最早期部位为卵黄囊,在受精后 7 d 时在卵黄囊内已可发现血岛(E7)。以后血细胞可见于胎肝内(E9),而接近出生时,骨髓和脾中均有血细胞。卵黄囊主要是生成红细胞,且含有少量巨噬细胞。胎肝产生红细胞并贮藏巨噬细胞,但也可发现粒细胞和 B 细胞前体细胞。至出生时,红细胞生成功能即被骨髓和脾脏所替代。此时骨髓中含有多系造血细胞的前体细胞,其中主要为生成粒细胞者。

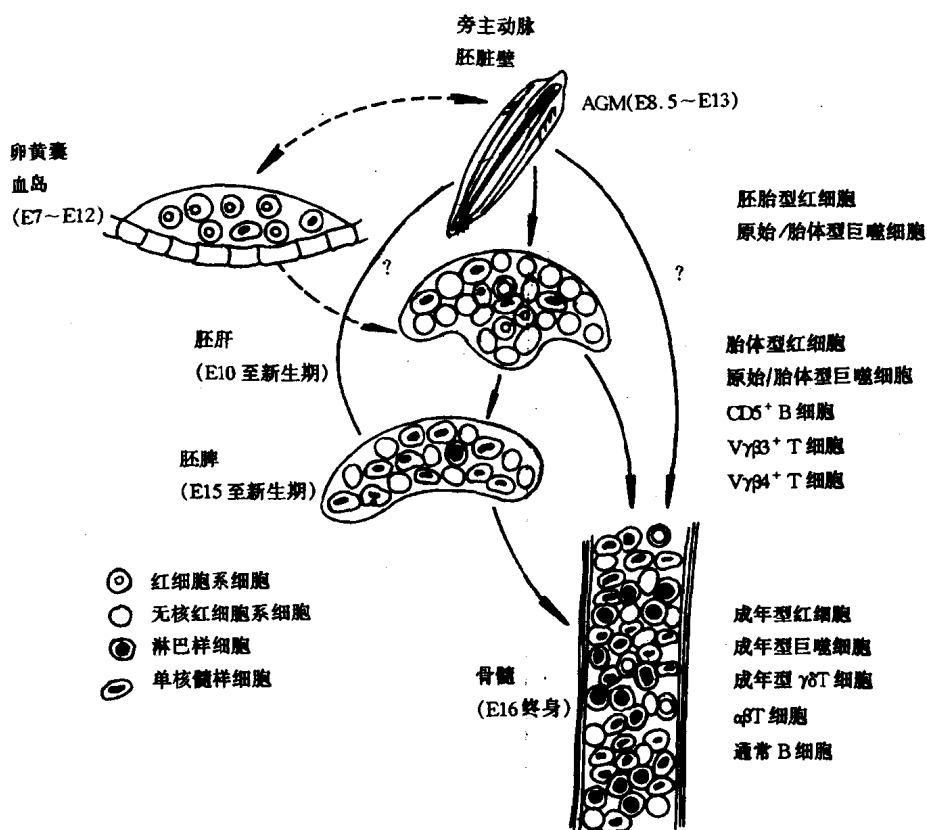


图 1-2 小鼠造血过程中发育位置上的变化

注: E7: 受精后 7 d; E8.5: 受精后 8.5 d; E10: 受精后 10 d; E13: 受精后 13 d;
E12: 受精后 12 d; E15: 受精后 15 d; E16: 受精后 16 d

如果分析 HSC 及其多能前体细胞的存在位置时,情况迥异。早期实验结果表明,接近妊娠中期时,在胚胎外和胚胎内造血场所均可发现前体细胞。一般认为在哺乳动物的造血过程中,HSC 来源于卵黄囊,后迁移并定植于胎肝和骨髓。但在鸟类中,启动原始造血过程的卵黄囊性质短暂,由背主动脉干细胞独自形成。背主动脉干细胞决定胚胎发育中的定型造血过程(definitive haematopoiesis)。近年的研究重新检验了哺乳动物中 HSC 胚胎内来源的可能性,并且证明情况属实,表明哺乳动物与鸟类相似,也具有造血过程中的原始期和定型期。

对各个组织在不同的发育时期中 HSC 的分化和重建能力进行深入的检测后发现,它们表现明显的差异。如在胚胎血管系统形成以前,即在胚胎和卵黄囊向血流连接以前分析由卵黄囊而来的造血前体细胞,则其在体外的分化能力极为有限,也不能使成年动物长期重建。这显然是与胚胎内 AGM 区所分离 HSC 的分化潜能有所不同。

一旦血液循环在妊娠约为 8.5 d 形成时,卵黄囊干细胞有限的分化潜能即发生改变;卵黄囊由胚胎内来源的干细胞所定植。此外已证实,来源于 E9 期卵黄囊的干细胞能够长期重建。但是只有在植入已遭损伤的髓细胞至新生受体时才可实现。可以设想,胚胎内干细胞首先于 E10 时定植于胚肝,然后定植于骨髓,并因而决定所有造血器官中的定型造血过程。

第三节 发育胚胎中造血前体细胞的类型

小鼠发育过程中造血活性的定性和定量检定,主要是根据许多体内、外功能性检定的结果,这些方法在过去曾用于成年期中骨髓和胎肝的各类造血细胞(表 1-1)。小鼠胎体中含有各种各样的造血细胞:成熟细胞、未成熟双向潜能的前体细胞、多能性前体细胞和干细胞。与成年期骨髓中的永久性稳定状态的造血系统有所不同,小鼠胎体内的造血系统是就地生成的,且在胚胎的生长过程中于不同的造血部位间移动。因此,有关造血过程发展的研究多集中于每一早期胚胎发育部位内造血活性的时态表现情况(图 1-3)。

表 1-1 以功能检定法测定的小鼠胚胎中造血细胞类型

细胞类型	检 定 方 法	细胞品系潜力
CFU-C	在有一种或多种生长因子存在的情况下,半固体培养基中造血前体细胞的短期体外集落检定培养	红细胞系/髓样细胞系
CFU-S	造血前体细胞的体内集落检定,在经致死性照射的小鼠受体脾中形成肉眼可见的集落	红细胞系/髓样细胞系
多能前体细胞	两步骤体外检定法测定单个细胞的多种潜力活性。第 1 步用 S17 基质细胞诱导前体细胞的克隆增殖,第 2 步测定前体细胞克隆的细胞品系分化能力	B 细胞系、T 细胞系和红细胞系/髓样细胞系
新生期重建性细胞	长期体内检定法。出生后 1 d 内,在一定条件下或造血缺陷的新生受体中测定多种品系细胞重建	所有造血细胞系
成年期重建性 HSC	在致死性照射或造血缺陷的成年受体中检测高水平的多种细胞品系增殖	所有造血细胞系

最先出现的造血细胞为在 E7.5 时卵黄囊血岛中的原始红细胞。在体外培养时,卵黄囊可自 E7 开始即含有红细胞系和粒细胞-巨噬细胞前体细胞;至 E8.5 时,体外检定法证实卵黄囊中已有 T 或 B 细胞系的前体细胞以及具有红细胞系和粒细胞潜能的多能前体细胞;但至 E9 时,集落形成单位-脾(CFU-S)出现,体内即无重新定植的造血前体细胞。此外,在 E9 时的卵黄囊内含有一些造血细胞,如将这些细胞通过胎盘注入早期胚胎内,能够形成体内的长期嵌合体。但至妊娠期 E11 时,在卵黄囊内不能发现能使致死性照射的成年受体形成完全性多品系细胞长期定植的成年型细胞。

胚内 PAS 区与卵黄囊相似,在 E8.5 时也含有 B 细胞前体细胞,这是通过体外基质细胞共同培养和将 PAS 移植物植入成年严重联合免疫缺陷症(SCID)受体小鼠肾包膜下的实验而检出的。在 E9 时,体内多功能的 CFU-S 可在 PAS/AGM 区发现,且其数量与功效远

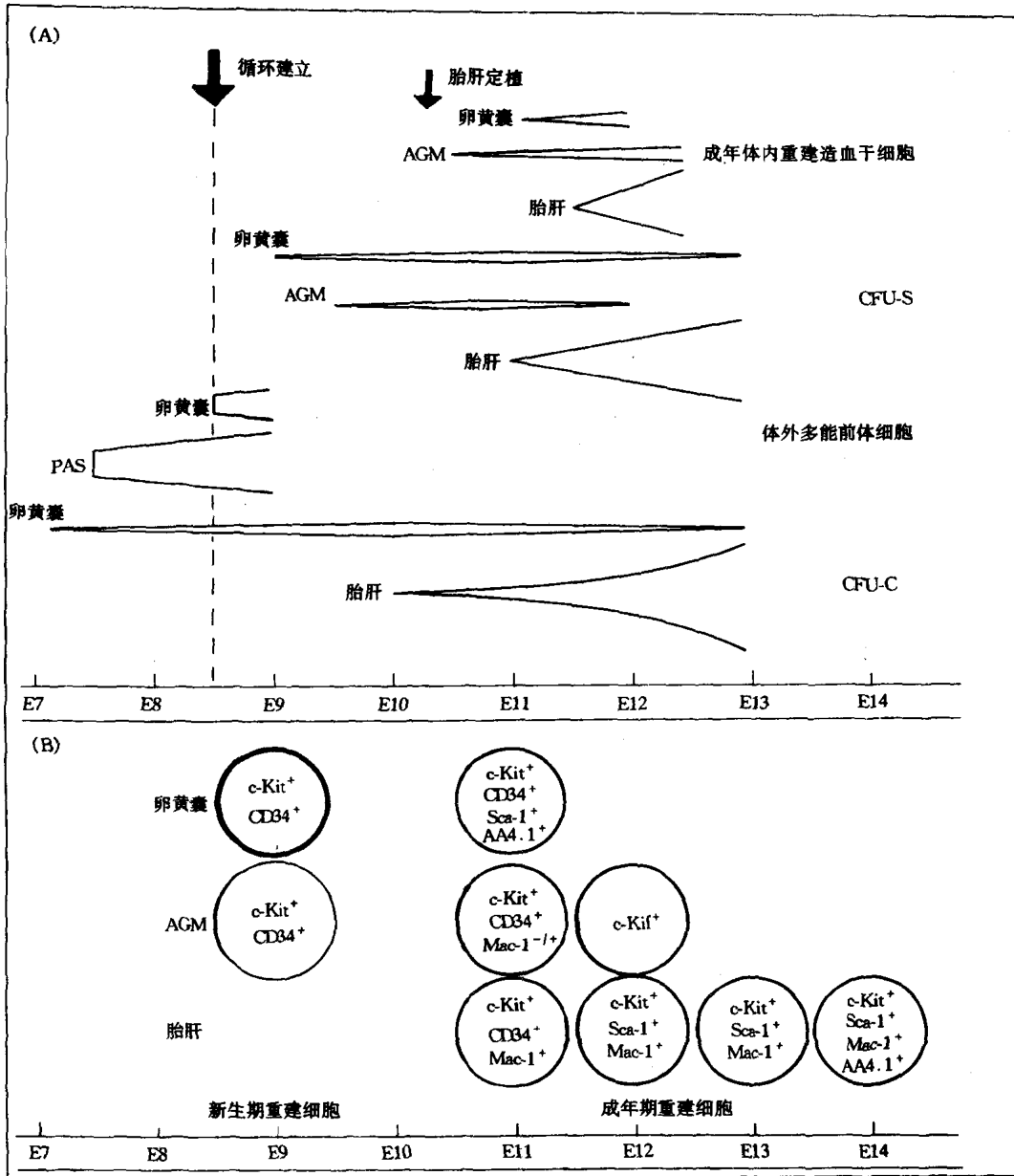


图 1-3 造血前体细胞/干细胞在发育的小鼠胚胎中出现的动力学

较在卵黄囊中者为多且强。此外, E9 时 PAS/AGM 区中尚储有当注入新生期受体后可形成多品系细胞嵌合体的细胞。但是与卵黄囊不同的是, 对于红细胞系/髓样细胞系及淋巴样细胞系的多功能前体细胞, 自 E7.5 开始即可用体外检定法在 PAS 区检出; 自 E10 开始, 能够促使受致死性照射后成年受体完全、长期和多品系细胞移植成功的 HSC 也可在 AGM 区中发现。因此, 多品系前体细胞的早期出现以及在 E10 时 AGM 区中 CFU-S 和多能 HSC 的数目及功效, 均与卵黄囊有明显差异。

直接动力学分析结果表明, AGM 区是胚胎内协调定型 HSC 的原始组织, 但这并不排除这一胚内组织为来自卵黄囊细胞定植的可能性。早期体外胚胎培养实验提示, 在建立体

内胎肝造血活性[CFU-培养(CFU-C)]时,卵黄囊仍是需要的。但是这些有限的实验并未检测定型造血活性。近年在确定生成定型前体细胞和干细胞的首要部位时,进行功能性造血过程检定之前,应用隔离的卵黄囊或 PAS/AGM 器官型培养,研究结果排除了这些造血部位间细胞交换的可能性,并可鉴定出生成细胞的组织。其研究方法为:由 E7.5~E8.5 胚胎取出卵黄囊或 PAS 移植物,培养 2 d,分离成单个细胞;再次培养 3 d,所形成的克隆细胞群体测定其分化成 B 细胞、T 细胞和红细胞系/髓样细胞系的情况。实验结果表明,只有 PAS 细胞能产生所有的造血细胞系。但是,在 E8.5 时,一旦卵黄囊和胎体间循环建立,卵黄囊能在体外产生所有的细胞系。这些结果表明,自 E7.5 开始,胎体中的 PAS 即可生成具有淋巴样细胞系潜能的体外最先出现的多能前体细胞,同时提示卵黄囊在 E8.5 时已为来源于 PAS 的多能前体细胞所定植。

器官型培养结果证明,E10 时的 AGM 区是体内首先生成的成年重建性 HSC 部位。当个别 E10 卵黄囊或 AGM 区移植物单独培养 3 d 时,只有 HSC 在 AGM 区发育。这些 AGM 区的 HSC 如同成年期骨髓干细胞一样,能促使成年受体小鼠所有造血细胞系的长期重建。至 E11 以后,卵黄囊移植物开始表现出一些 HSC 活性,而 E11 时 AGM 区移植物表现 HSC 活性数量增加。因此,体内、外研究资料均证实最先的成年期重建的 HSC 在 E10 期中自发地完全在 AGM 区内生成,以后再播散至整个胚胎,定植于胎肝及卵黄囊(图 1-2)。这些资料也明确表明,胚内 PAS/AGM 区是有效定型造血前体细胞和 HSC 的原始生成者。

其他造血细胞系中则未查见胚胎/胎体和成年型细胞间形态和超微结构上的差异,但应用分子生物学方法,如特异性抗体和克隆基因探针法进行研究,即有可能研究各种类型血细胞及其前体细胞个体发育差异的分子基础。至今已发现了许多分子差异,显示了以往未曾发现的 B 细胞和 T 细胞系发育上的转变。胎体胸腺中最先发育的胸腺细胞所取用的 T 细胞受体(TCR)基因(V γ 3/V γ 4)与成年胸腺中者明显不同,成年胸腺中主要含有成年型 $\gamma\delta$ T 细胞和 $\alpha\beta$ T 细胞。造血系统个体发育中表达的标记基因和表面标志列于表 1-2。

表 1-2 造血系统个体发育中表达的标记基因和表面标志

基因/表面标记	卵黄囊来源细胞	胎肝来源细胞	骨髓来源细胞
胚胎型 β -珠蛋白(小鼠和人的红细胞)	+++	+	-
胎体型 β -珠蛋白(人的红细胞)	+	+++	-
成年型 β -珠蛋白(小鼠和人的红细胞)	-	+	++++
鸡溶菌酶(巨噬细胞)	+	+	++++
AA4.1 抗原(小鼠干细胞)	++	+++	-
热稳定抗原(HSA)(小鼠巨噬细胞)	+	+	++++

CD5⁺B-1a 细胞的前体细胞与一般的成年 B 细胞不同,主要由胎肝 HSC 形成。其他表达的分化表面分子有归巢受体和血管着点素(addressin)。在此,粘附分子也很重要,因为它们与 HSC 归巢于各种造血器官有关。将前体细胞通过子宫内途径移植于绵羊胚胎,能发现多种归巢部位,这些部位是粘附分子在干细胞以及前体细胞和基质细胞上分级表达的基础。缺乏功能性 β_1 -整合素链的小鼠在干细胞的移动上有缺陷,不能完成定型造血过程,但其分化能力并不受影响。

妊娠中期卵黄囊和胎肝中分离的长期重建细胞可以表达一种为抗体 AA4.1 所识别的

表面抗原,骨髓中的相应细胞为 AA4.1 阴性。

胚胎来源细胞和成年血细胞基因表达差异的研究,多见于各种红细胞前体细胞群体中 β -珠蛋白的分级表达。在小鼠中,卵黄囊中表达胚胎型 β -珠蛋白后,立即继之以胎肝中成年型珠蛋白的表达。人类中尚另有一胚胎型 β -珠蛋白,出生后即由成年型所代替。这些发现表明,小鼠与人类的情况有所不同,并无胎体和成年红细胞生成间的转换。但是用带有全部人 β -珠蛋白位点的转基因小鼠作实验分析,则可证实确有这种转换,证实人 β -珠蛋白转换程式可以在类似小鼠的发育阶段内重现。虽然在具体的时间上有很大的差异,但是经由细胞转录因子组成的变化以及细胞特性的鉴定得知,哺乳动物胎肝中红细胞的分化程序高度保守。

鸡溶菌酶位点可用作发现个体发育上不同的巨噬细胞群体的一种转基因。带有全部鸡溶菌酶位点的转基因小鼠,能够再现高水平表达成年型巨噬细胞中的基因,其表达程式酷似鸡的内源性基因表达。但是,不论是在鸡中或是在小鼠中,来源于胚胎组织(小鼠卵黄囊或胎肝,鸡的卵黄囊)中巨噬细胞的表达水平远较来源于成年造血组织中巨噬细胞的表达水平为低。这种低水平的表达与一种特殊的增强子元件的无活性有关。

第四节 造血细胞的分化

胚胎/胎体和成年型分子水平上造血过程的差异,是通过小鼠中特异性调节分子因基因寻靶(gene fargeting)消失的研究而获知。现已获得几种敲脱小鼠,其中突变涉及造血过程的不同发育阶段,影响到一般的造血过程(表 1-2)。现已证实,反式调节因子(transregulatory factor)突变能分级式地影响卵黄囊、胎肝和骨髓中的造血过程,表明了造血发育过程与特异性基因产物表达上依赖性内在性差异。例如,Gata 2 基因突变在不同程度上影响卵黄囊和晚期的造血过程,多能性前体细胞在卵黄囊和胎肝中数目下降,而在胎肝中几乎不能发现这类细胞。通过导向诱变而得知的造血系统特异性发育要求列于表 1-3。

表 1-3 造血系统特异性发育的要求

基 因	表 型
造血过程的所有个体发育阶段	
Sfpi 1 (PU.1)	髓样和淋巴样发育消失
Tal 1 (scl)	所有造血细胞品系消除
Lmo 2 (Rb + n2)	原始和定型红细胞生成阻滞
Gata 1	原始和定型红细胞生成阻滞
Gata 2	中间表型;多能性前体细胞群体严重下降;卵黄囊中含有一些前体细胞,胎肝中全无
胚胎和胎体/成年造血过程	
c-myb	胎肝中前体细胞数目减少
Rb-1	定型红细胞生成阻滞
Eklf	定型红细胞生成阻滞
Cbfa2(AML1)	胎肝中所有细胞系受到影响
成年和胚胎/胎体造血过程	
c-abl	骨髓中 B 细胞前体细胞下降;胎肝中无下降
Pax5	B 细胞生成缺陷,骨髓中早期原 B 细胞阶段停滞,胎肝中无前体细胞
Ikaros	所有阶段中 B 细胞系缺失,出生前无 T 细胞发育,出生后虽有克隆 T 细胞群体的异常,但 T 细胞数目正常