

## 第八章 白细胞分化抗原和黏附分子

### 【知识体系】



### 【课前思考】

如同一个人体表有许多结构,起到不同的作用,参与免疫应答的免疫细胞膜表面也有许多特殊的结构,其到底有哪些分子结构?各有何作用?如何介导、参与细胞免疫应答、体液免疫应答?其他种类的免疫细胞膜分子还有哪些?

### 【本章重点】

1. 白细胞分化抗原和黏附分子的概念、种类与作用;
2. 参与 T、B 淋巴细胞分化的 CD 分子。

### 【教学目标】

1. 掌握白细胞分化抗原和黏附分子的概念、种类与作用;
2. 熟悉参与 T、B 淋巴细胞分化的 CD 分子。

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。免疫应答过程有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)。免疫细胞膜分子的种类相当繁多,主要有 T 细胞受体、

B 细胞识别抗原的膜免疫球蛋白、主要组织相容性复合体抗原、白细胞分化抗原、黏附分子、结合促分裂素的分子、细胞因子受体、免疫球蛋白 Fc 段受体以及其他受体和分子，不仅参与识别、捕捉抗原、免疫细胞与抗原、免疫分子间的相互作用，还能介导免疫细胞间、免疫细胞与基质间的黏附作用，在免疫应答的识别、活化及效应阶段均发挥重要作用。免疫细胞膜分子的研究有助于在分子水平认识免疫应答的本质，对疾病的诊断、预防、治疗和机制探讨具有重要意义。

## 8.1 白细胞分化抗原

### 8.1.1 概述

白细胞分化抗原 (leukocyte differentiation antigen, LDA) 是白细胞 (还包括血小板、血管内皮细胞等) 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。它们大都是穿膜的蛋白或糖蛋白，含胞膜外区、穿膜区和胞浆区；有些白细胞分化抗原是以糖基磷脂酰肌醇 (glyco-sylphosphatidylinositol, GPI) 连接方式“锚”在细胞膜上，少数白细胞分化抗原是碳水化合物半抗原。

白细胞分化抗原种类繁多，分布广泛，除表达于白细胞之外，还广泛分布于不同分化阶段的红细胞系、巨核细胞/血小板谱系和非造血细胞 (如血管内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞、神经内分泌细胞等) 表面。

白细胞分化抗原参与机体重要的生理和病理过程：(1) 免疫应答过程中免疫细胞的相互识别，免疫细胞抗原识别、活化、增殖和分化，免疫效应功能的发挥；(2) 造血细胞的分化和造血过程的调控；(3) 炎症发生；(4) 细胞的迁移如肿瘤细胞的转移等。本章仅介绍参与免疫细胞识别、信号转导以及活化与效应的 CD 分子。

早期各实验室多借助自制的特异性抗体对白细胞分化抗原进行分析和鉴定，故同一分化抗原可能有不同命名。20 世纪 80 年代初以来，由于单克隆抗体、分子克隆、基因转染细胞系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。在世界卫生组织 (WHO) 和国际免疫学会联合会 (IUIS) 的组织下，自 1982 年至 1993 年已先后举行了五次有关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，将识别同一分化抗原的来自不同实验室的单克隆抗体归为一个分化群，简称 CD (cluster of differentiation)，以 CD 代替以往的命名。迄今，人 CD 的序号已从 CD1 命名至 CD339。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。

### 8.1.2 参与 T 细胞抗原识别与活化的 CD 分子

T 细胞是一类重要的免疫活性细胞，除直接介导细胞免疫功能外，对机体免疫应答的调节起关键作用。T 淋巴细胞本身的识别活化及效应功能的发挥，不仅与外来抗原、丝裂原和多种细胞因子密切相关，而且有赖于 T 细胞相互之间、T 细胞与抗原递呈细胞 (APC) 之间以及 T 细胞与靶细胞之间的直接接触。T 淋巴细胞识别抗原的受体是 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 与 CD3 所组成的复合物 (TCR-CD3)。在识别过程中还有赖于抗原非特异性的其他细胞表面分子的辅助，这些辅助分子 (accessory molecules) 主要包括 CD4、CD8、CD2、CD28、CD40L、CD58、CD80、CD86 和 CD152 等 (图8-1)。

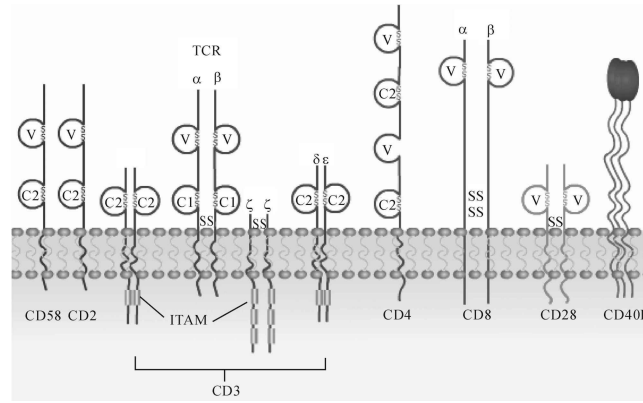


图 8-1: 参与 T 细胞抗原识别与活化的 CD 分子

### 1.CD3

CD3 由  $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\zeta$ 、 $\eta$  五种肽链组成，通过盐桥与 T 细胞受体 TCR 形成 TCR-CD3 复合体，分布于所有成熟 T 细胞和部分胸腺细胞表面。

CD3 的主要功能是转导 TCR 特异性识别抗原所产生的活化信号，促进 T 细胞活化。CD3 分子胞浆区含免疫受体酪氨酸活化基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM), TCR 识别或结合由 MHC 分子递呈的抗原肽后，导致 ITAM 所含酪氨酸磷酸化，通过活化相关激酶，将识别信号转入 T 细胞内 (图8-2)。CD3 是参与 TCR 信号转导的关键分子，CD3 肽链缺陷或缺失，可导致 T 细胞活化缺陷。

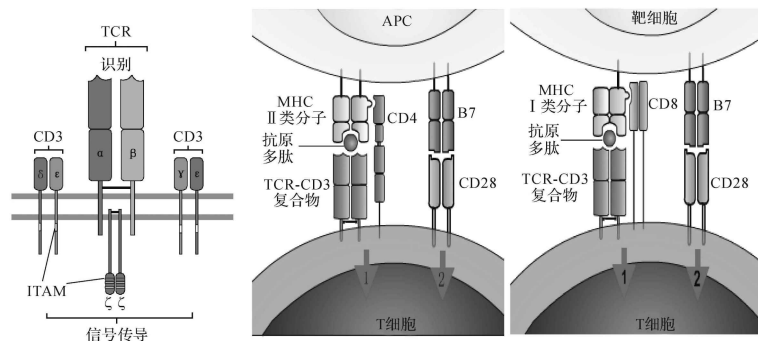


图 8-2: 活化信号

### 2.CD4

CD4 为单链跨膜糖蛋白，属免疫球蛋白超家族 (IgSF) 成员，分布于胸腺细胞和成熟 TH 细胞，也存在于巨噬细胞、脑细胞。在外周血和淋巴器官中，CD4<sup>+</sup> T 细胞主要为辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th)。功能：(1) 作为 TH 与 APC 之间的黏附分子，CD4/MHC-II 类。(2) 信号转导作用：细胞内传导。CD4 分子也是人类免疫缺陷病毒 (HIV) 受体。

### 3.CD8

CD8 也属 IgSF 成员，分布于部分 T 细胞、胸腺细胞和 NK 细胞表面，通常作为判别 T 细胞的表面标志。功能：(1) 介导细胞间黏附作用：CD8 与 MHC-I 类结合，激活 CTL。(2) 信号传导：CD8-MHC-I 结合，启动 T 细胞免疫应答。

#### 4. CD28 与 CD80 (B7-1) /CD86 (B7-2)

CD28 分子乃借二硫键相连的同源二聚体, 属 IgSF 成员。在外周血淋巴细胞中, 几乎所有  $CD4^+$  T 细胞和 50%  $CD8^+$  T 细胞表达 CD28。此外, 浆细胞和部分活化 B 细胞也可表达 CD28。一般而言, 活化 T 细胞 CD28 表达水平升高。

CD28 分子胞浆区可与多种信号分子相连, 能转导 T 细胞活化的共刺激信号。CD28 的配体是表达于 B 细胞和 APC 表面的 B7 家族分子, 包括 CD80 (B7-1) 和 CD86 (B7-2)。CD28/B7-1、B7-2 是一组最重要的共刺激分子, 它们之间结合提供 T 细胞活化所必需的共刺激信号, 即第二信号。

#### 5. CD2 /CD58

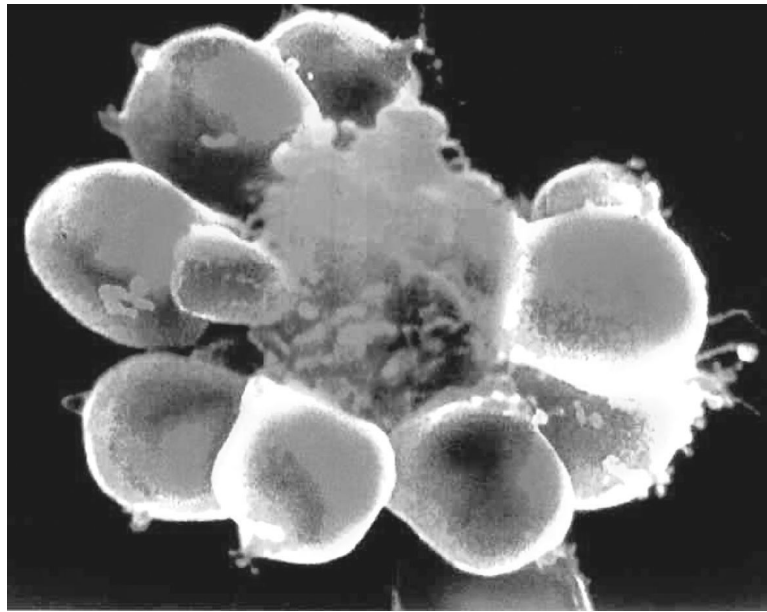


图 8-3: E 花环

CD2 又称淋巴细胞功能相关抗原 2 (lymphocyte function associated antigen 2, LFA-2) 或绵羊红细胞受体 (sheep red cell receptor, SRBC), 表达于 T 细胞、胸腺细胞和 NK 细胞等。人 CD2 的配基是 CD58 (LFA-3) 分子, 二者结构相似, 且均属 IgSF 成员。

CD58 分布较广, 包括多种血细胞和某些非造血细胞。CD2 与 CD58 结合能增强 T 细胞与 APC 或靶细胞间黏附, 促进 T 细胞对抗原识别和 CD2 所介导的信号转导。此外, 人 T 细胞还能通过 CD2 与 SRBC 表面的 CD58 类似物结合形成花环, 称为 E 花环 (图8-3), 可用于体外检测和分离 T 细胞。

### 8.1.3 参与 B 细胞识别 Ag 与活化的 CD 分子

B 细胞抗原受体 (BCR、SmIg)、CD19/CD21/CD81、CD40 与 CD40L 等 (图8-4)。

#### 1. B 细胞抗原受体 (BCR、SmIg)

B 细胞抗原受体是 B 细胞特异性应答的关键分子 (图8-5)。BCR 特异性识别并结合抗原。BCR 也有两种辅助成分, 即 Ig-I (CD79a) 和 Ig-I (CD79b)。在人类 B 细胞中, 与 mIgM 相关的  $Ig\alpha$  和  $Ig\beta$  分别为 47kDa 和 37kDa 糖蛋白, 属于免疫球蛋白超家族成员, 通过非共价键成为 BCR- $Ig\alpha/Ig\beta$  复合体。

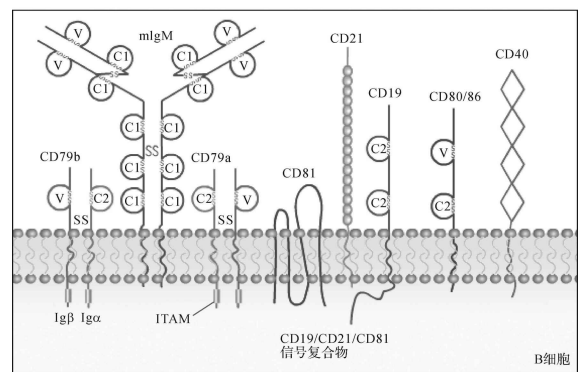


图 8-4: 参与 B 细胞抗原识别与活化的 CD 分子

Igα 和 Igβ 胞膜外区氨基端处均有一个 Ig 样结构域。Igα 和 Igβ 均可作为蛋白酪氨酸激酶的底物，可能与 BCR 信号转导有关，因为 mIgM 和 mIgD 胞浆区只有 3 个氨基酸（KVK），不可能单独把胞膜外的刺激信号传递到细胞内。

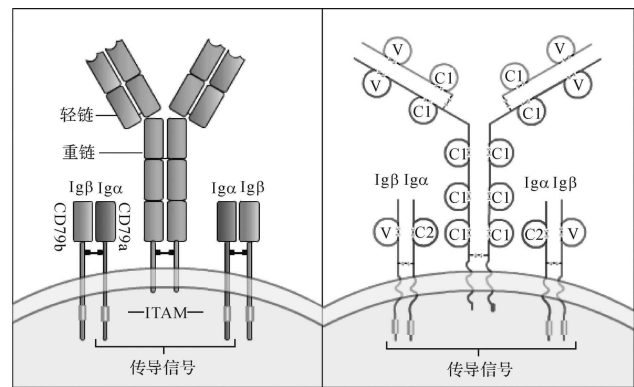


图 8-5: B 细胞抗原受体结构示意图

2.CD19/CD21/CD81

CD19、CD21、CD81 构成的复合物是 B 细胞活化的共受体，通过 CD19 分子胞浆区与多种激酶的结合，能加强跨膜信号转导，促进 B 细胞活化。CD19/CD21/CD81 信号复合物可调节 BCR 活化的阈值，其中 CD21（CR2）借助补体 C3 片段而介导 CD19 与 BCR 交联，从而促进 B 细胞活化，这对 B 细胞初次应答尤为重要（图8-6）。

CD19 分布于除浆细胞外不同发育阶段的 B 细胞表面，是鉴定 B 细胞的重要标志之一。CD21 是 CR2、C3dR、EB 病毒的受体，仅表达于静止的成熟的 B 细胞表面，B 细胞一旦活化即消失，是 B 细胞的重要标志。CD81 广泛分布于 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞、NK 细胞和嗜酸粒细胞表面。CD81 是丙型肝炎病毒（HCV）受体，可能参与 HBV 感染。

3.CD40 与 CD40L

CD40 分子属肿瘤坏死因子超家族，主要分布于 B 细胞、树突状细胞以及某些上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞和活化的单核细胞表面。

CD40L 即 CD40 配体，属 IgSF 家族成员。人 CD40L 主要表达在活化 CD4<sup>+</sup> T 细胞、部分 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 γδT 细胞表面。CD40L 与 B 细胞表面 CD40 结合是 B 细胞再次免疫应答和生发中心形成的必

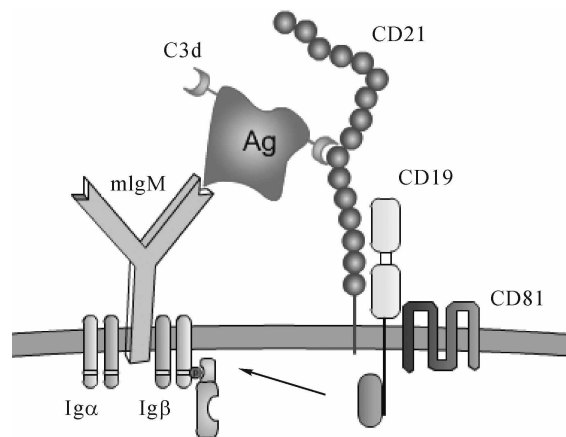


图 8-6: B 细胞信号复合物示意图

要条件。T 细胞表面 CD40L 与 B 细胞表面 CD40 结合, 能提供 B 细胞活化所需的共刺激信号, 这是 B 细胞对 TD 抗原产生应答的重要条件。CD40L 也能激活单核/巨噬细胞。CD40 与 CD40L 的相互作用还参与淋巴细胞发育的阴性选择过程和外周免疫耐受的形成。此外, CD40L 还表达于活化的嗜碱粒细胞、肥大细胞、NK 细胞、单核细胞以及活化 B 细胞表面。

## 8.2 黏附分子

黏附分子 (adhesion molecule, AM) 是一类介导细胞与细胞间或细胞与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 间相互接触和结合的分子, 多为跨膜糖蛋白。黏附分子广泛分布于几乎所有细胞表面, 某些情况下也可从细胞表面脱落至体液中, 成为可溶性黏附分子 (soluble adhesion molecule)。黏附分子以配体-受体结合的形式发挥作用, 参与细胞识别、信号转导以及细胞活化、增殖、分化与移动等, 是免疫应答、炎症反应、凝血、创伤愈合以及肿瘤转移等一系列重要生理与病理过程的分子基础。

黏附分子与 CD 分子是根据不同角度命名的膜分子: 黏附分子乃以黏附功能归类; CD 分子是借助单克隆抗体鉴定、归类而命名。一大类 CD 分子具有黏附作用, 大部分黏附分子也属 CD 分子。

### 8.2.1 黏附分子的类别及其特征

根据黏附分子的结构特点可将其分为整合素、选择素、黏蛋白样、免疫球蛋白超家族及钙黏蛋白 5 个家族, 此外还有一些尚未归类的黏附分子。

#### (一) 整合素家族 (integrin family)

整合素乃因其主要介导细胞与细胞外基质 (ECM) 的黏附, 使细胞附着以形成整体而得名 (图8-7)。整合素参与细胞活化、增殖、分化、吞噬与炎症形成等多种功能。

整合素家族成员均为  $\alpha$ 、 $\beta$  两条多肽链 (或亚单位) 组成的异源二聚体。目前已知整合素家族中至少有 14 种  $\alpha$  链亚单位和 8 种  $\beta$  链亚单位。迄今已发现 20 余个整合素家族成员, 按  $\beta$  链亚单位的不同, 可将其分为  $\beta 1 \sim \beta 8$  共 8 个组。同一组成员的  $\beta$  链均相同, 而  $\alpha$  链各异。多数  $\alpha$  链亚单位仅能与一种  $\beta$  链亚单位结合, 而多数  $\beta$  链亚单位则可结合数种不同  $\alpha$  链亚单位。

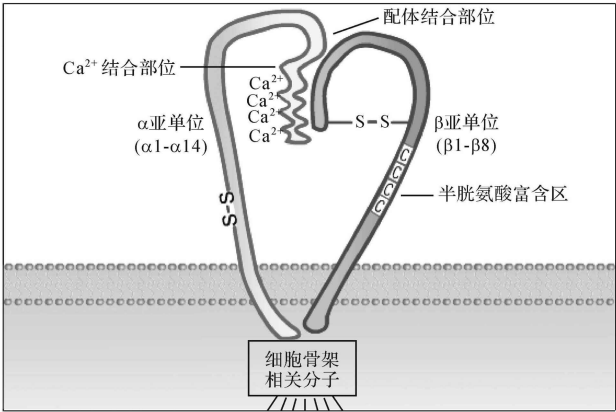
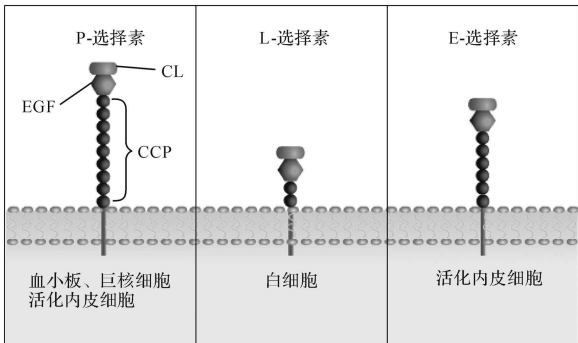


图 8-7: 典型整合素分子结构示意图

整合素家族是介导细胞与 ECM 相互黏附的重要分子，其配体主要是 ECM 蛋白（如纤连蛋白、血纤蛋白原、玻连蛋白等）。某些整合素配体是细胞表面分子，可介导细胞间相互作用。

(二) 选择素家族 (selectin family)

参与炎症发生、淋巴细胞归巢、凝血以及肿瘤转移等，包括 L-选择素 (CD62L)、P-选择素 (CD62P) 和 E-选择素 (CD62E) 3 个成员，L、P、E 分别代表最初发现此 3 种选择素的白细胞、血小板和血管内皮细胞 (图8-8)。选择素分子的配体是一些寡糖基团，主要是唾液酸化的路易斯寡糖 (sialyl Lweis, sLex 或 CD15s) 或具有类似结构的分子。此类配体主要分布于白细胞、血管内皮细胞及某些肿瘤细胞表面。



CL: C型凝集素结构域; EGF: 表皮生长因子样结构域; CCP: 补体调控结构域

图 8-8: 选择素家族黏附分子

(三) 免疫球蛋白超家族 (immunoglobulin superfamily, IgSF)

这是一类具有类似于 IgV 区或 C 区折叠结构、氨基酸组成也与 Ig 有一定同源性的分子。IgSF 成员极多，包括抗原特异性受体 (如 TCR 与 BCR)、非抗原特异性受体及其配体 (如 CD2 与 LFA-3)、IgFc 受体、某些黏附分子及 MHC- I、II 类分子等 (表8-1)。属于 IgSF 成员的黏附分子，其识别的配体多为 IgSF 分子或整合素分子，主要介导 T 细胞-APC/靶细胞、T 细胞-B 细胞间的相互识别与作用。

表 8-1: IgSF 黏附分子的种类、分布和配体

IgSF 黏附分子	分 布	配 体
L FA - 2 (CD2)	T 细胞、胸腺细胞、NK 细胞	L FA - 3 (IgSF)

表 8-1: IgSF 黏附分子的种类、分布和配体

IgSF 黏附分子	分 布	配 体
L FA - 3 (CD58)	广泛	L FA - 2 (IgSF )
ICAM - 1 (CD54)	广泛	L FA - 1 (整合素家族)
ICAM - 2 (CD102)	内皮细胞、T 细胞、B 细胞、髓样细胞	L FA - 1 (整合素家族)
ICAM - 3 (CD50)	白细胞	L FA - 1 (整合素家族)
CD4	辅助性 T 细胞亚群	MHC - II (IgSF)
CD8	杀伤性 T 细胞亚群	MHC - I (IgSF)
MHC - I	广泛	CD8 (IgSF )
MHC - II	B 细胞、活化 T 细胞、活化内皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞	CD4 (IgSF )
CD28	T 细胞、活化 B 细胞	B7 - 1 (IgSF)
B7 - 1 (CD80)	活化 B 细胞、活化单核细胞	CD28 (IgSF )
NCAM - 1 (CD56)	NK 细胞、神经元	NCAM - 1 (IgSF )
VCAM - 1 (CD106)	内皮细胞、树突状细胞、巨噬细胞	VL A - 4 (整合素家族)
PECAM - 1 (CD31)	白细胞、血小板、内皮细胞	PECAM - 1 (IgSF )

(四) 黏蛋白样家族 (mucin-like family)

这是一组富含丝氨酸和苏氨酸的糖蛋白，为新归类的一类黏附分子。该家族包括 CD34、糖酰化依赖的细胞黏附分子-1 (glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1, GlyCAM-1) 和 P 选择素糖蛋白配体 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) 3 个成员。此类黏附分子膜外区均可作为选择素提供唾液酸化的糖基配位，故可与选择素结合。

CD34 是 L-选择素的配体，主要分布于造血干细胞 (HSC)、定向祖细胞、骨髓基质细胞和某些淋巴结的血管内皮细胞表面，参与早期造血的调控和淋巴细胞归巢。此外，部分急性非淋巴细胞白血病细胞、急性 B 细胞白血病细胞及血管来源的肿瘤细胞也表达 CD34。

(五) 钙黏蛋白家族 (Ca<sup>2+</sup> dependent adhesion molecule family)

这是一类钙离子依赖的黏附分子家族。钙黏蛋白家族成员在体内有各自独特的组织分布，且可随细胞生长、发育状态不同而改变。钙黏蛋白为单链糖蛋白，多数钙黏蛋白膜外区结构相似，能介导相同分子的黏附，称同型黏附作用。

钙黏蛋白家族成员至少有 20 多个，其中与免疫学关系密切的主要是 E-Cadherin、N-Cadherin 和 P-Cadherin 三种，E、N、P 分别表示上皮、神经和胎盘。钙黏蛋白在调节胚胎形态发育和实体组织形成与维持中具有重要作用。此外，肿瘤细胞钙黏蛋白表达改变与肿瘤细胞浸润和转移有关。

除上述五类黏附分子家族外，还有一些尚未归类的黏附分子，如外周淋巴结地址素 (PNAd)、皮肤淋巴细胞相关抗原 (CLA)、CD36 和 CD44 等，它们分别具有介导炎症和淋巴细胞归巢等功能。



8.2.2 黏附分子的特性

- 1. 受体与配体的结合是可逆性，也非高度特异性，同一黏附分子可与不同配体结合，与抗原—抗体结合不同。
- 2. 同一种属不同个体的同类黏附分子基本相同，无多态性。
- 3. 同一细胞表面可表达多种不同类型黏附分子。
- 4. 黏附分子的作用往往通过多对受体-配体共同完成。
- 5. 同一黏附分子，在不同细胞表面其功能不一。

8.2.3 黏附分子的功能

黏附分子参与机体多种重要的生理功能和病理过程，主要有免疫细胞识别中的辅助受体和辅助活化信号、炎症过程中白细胞与血管内皮细胞黏附和淋巴细胞归巢等。

(一) 淋巴细胞活化的辅助信号分子

辅助受体和辅助活化信号是指免疫细胞在接受抗原刺激的同时，还必须有辅助的受体接受辅助活化信号才能被活化。辅助受体的种类很多，在不同的环境中发挥的作用也不相同，最为常见的提供辅助刺激信号的 T 细胞上黏附分子结合抗原递呈细胞 (APC) 上相应黏附分子有：CD4/MHC- II 类分子、CD8/MHC- I 类分子、CD28/CD80 及 CD86、CD2/CD58、LFA-1/ICAM-1 等 (图8-9)。T 细胞识别 APC 细胞递呈的抗原后，如缺乏 CD80 (或 CD86) 提供的辅助刺激信号，则 T 细胞的应答处于无能状态。

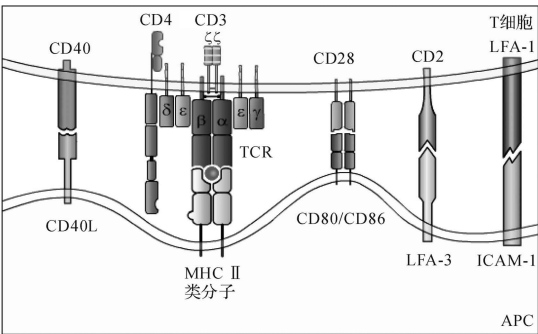


图 8-9: T 细胞与 APC 间的主要黏附分子

(二) 介导白细胞与血管内皮细胞黏附

炎症过程的重要特征之一是白细胞与血管内皮细胞的黏附、穿越血管内皮细胞并向炎症部位渗出。该过程的重要分子基础是白细胞与血管内皮细胞间黏附分子的相互作用 (图8-10)。不同白细胞的渗出过程或在渗出的不同阶段，其所涉及的黏附分子不尽相同。例如：炎症发生初期，中性粒细胞表面 CD15s (SLe<sup>x</sup>) 可与血管内皮细胞表面 E-选择素结合而黏附于管壁；随后，在血管内皮细胞表达的膜结合型 IL-8 诱导下，已黏附的中性粒细胞 LFA-1 和 Mac-1 等整合素分子表达上调，同内皮细胞表面由促炎因子诱生的 ICAM-1 相互结合，对中性粒细胞与内皮细胞紧密黏附和穿越血管壁到炎症部位均发挥关键作用。淋巴细胞的黏附、渗出过程与中性粒细胞相似，但参与的黏附分子有所不同。

(三) 参与淋巴细胞归巢

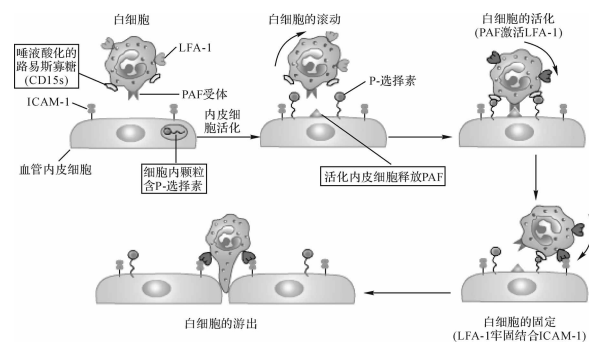


图 8-10: 白细胞与血管内皮细胞黏附及渗出示意图

淋巴细胞可借助黏附分子从血液回归至淋巴组织，此为淋巴细胞归巢 (lymphocyte homing) (图8-11)。介导淋巴细胞归巢的黏附分子称为淋巴细胞归巢受体 (lymphocyte homing receptor, LHR)，包括 L-选择素、LFA-1、CD44 等。LHR 的配体称为地址素 (addressin)，主要表达于血管 (尤其是淋巴结高内皮小静脉, HEV) 内皮细胞表面, 如外周淋巴结地址素 (PNAd)、黏膜地址素细胞黏附分子 (MadCAM-1)、ICAM-1、ICAM-2 等。通过 LFA-1/ICAM-1、L-选择素/PNAd、CD44/MadCAM-1 等相互作用, 介导淋巴细胞黏附并穿越 HEV 管壁回归至淋巴结中, 继而再经淋巴管、胸导管进入血液, 进行淋巴细胞再循环。

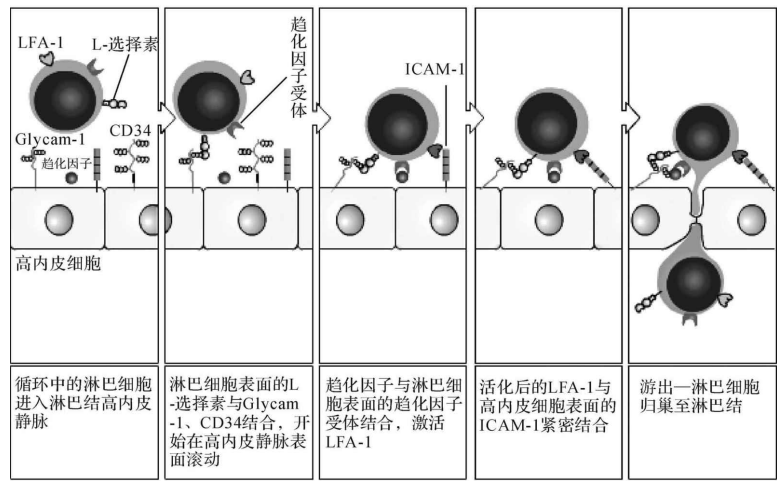


图 8-11: 参与淋巴细胞归巢

(四) 其他作用

IgSF 等黏附分子参与诱导胸腺细胞分化与成熟; gp II b/IIIa、VNR- $\beta$ 3 等整合素分子参与凝血及伤口修复过程; 胚胎发育过程中, Cadherin 等黏附分子参与细胞黏附及有序组合, 对胚胎细胞发育形成组织和器官至关重要; 黏附分子还参与细胞迁移和细胞凋亡的调节; 等等。

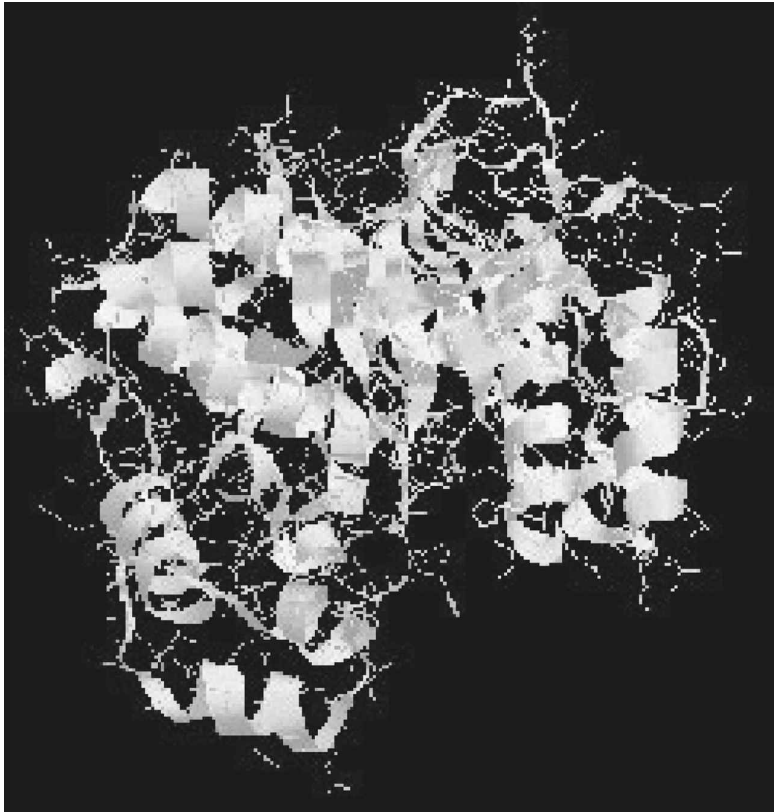


图 8-12: 促有丝分裂原受体

8.3 其他免疫细胞膜分子

8.3.1 促有丝分裂原受体

有丝分裂原来自植物的糖蛋白或细菌产物，能与多种细胞膜糖类分子结合（受体）促进细胞活化、诱导分裂（图8-12）。

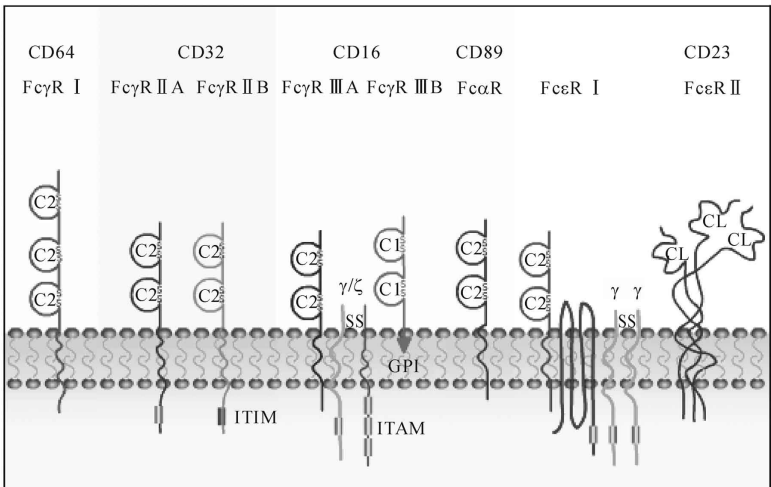


图 8-13: 各类 Ig 的 Fc 受体

8.3.2 IgFc 受体

体内多种细胞表面可表达 IgFc 受体，并通过二者结合，参与 Ig 的功能。属于 CD 分子的 Fc 受体包括 FcγR、FcαR 和 FcεR。其中 FcγR 分为 FcγR I、FcγR II 和 FcγRIII 三类；FcεR 分为 FcεR I 和 FcεR II 两类，受体是糖蛋白，胞外都有 Ig 样功能区，能与 IgFc 结合（图8-13）。其功能为介导 Ag 识别，吞噬功能，Ag 递呈，免疫细胞活化等。

8.3.3 CK 受体

根据细胞因子受体 cDNA 序列以及受体胞膜外区氨基酸序列的同源性和结构征，可将细胞因子受体主要分为四种类型：免疫球蛋白超家族（IgSF）、造血细胞因子受体超家族、神经生长因子受体超家族和趋化因子受体。此外，还有些细胞因子受体的结构尚未完全搞清，如 IL-10R、IL-12R 等；有的细胞因子受体结构虽已搞清，但尚未归类，如 IL-2Rα 链（CD25）。免疫细胞表面表达多种 CK 受体，参与调节 T、B 细胞、单核吞噬细胞的生物学功能。

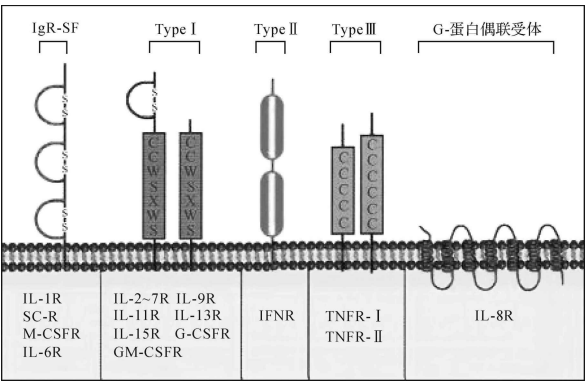


图 8-14: 细胞因子受体超家族结构图

细胞因子受体主要包括免疫球蛋白受体超家族（IgR—SF）、I 型细胞因子受体家族、II 型细胞因子受体家族（干扰素受体家族）、III 型细胞因子受体家族（肿瘤坏死因子受体家族，TNFR—F）和七次跨膜受体家族（又称 G—蛋白耦联受体家族），如图8-14所示。

8.3.4 补体受体

中性粒细胞和单核-巨噬细胞高度表达补体受体，与吞噬功能有关（图8-15）。其配体为 iC3b，但针对其他补体受体的单克隆抗体不能阻断 CR4 与 iC3b 的结合，证明 CR4 的存在。CR4 与 gp150/95 为同一分子，对其功能尚有诸多不明之处。据认为 CR4 在排除组织内与 iC3b 结合的颗粒上起作用。它和 CR3 一样，与配体结合时需有二价离子的存在。

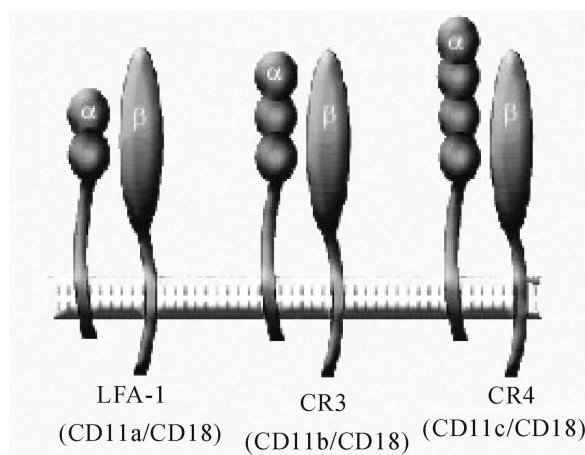


图 8-15: 补体受体

### 8.3.5 内分泌激素、神经递质、神经肽受体

免疫细胞表面可具有多种激素、神经递质和神经肽的受体，如雌激素、甲状腺素、肾上腺皮质激素、肾上腺素、前列腺素 E、生长激素、胰岛素等激素的受体，内啡肽、脑啡肽、P 物质等神经肽受体，组胺、乙酰胆碱、5-羟色胺、多巴胺等神经递质受体。免疫细胞表面的激素、神经肽和神经递质受体是机体神经内分泌免疫网络中的一个重要环节。

#### 【理解与思考】

1. 你能形象地解说机体免疫细胞膜分子的构成及其作用吗？
2. 你就是一个免疫细胞，请从如何接受外界信号刺激，传递到内部产生作用作一表述。
3. 当某一局部受到病原微生物的侵袭，请形象地描述淋巴细胞是如何到达病原微生物入侵部位的。

#### 【课外拓展】

1. 参与细胞凋亡的 CD 分子有哪些？
2. 黏附分子与疾病有何关系？
3. 黏附分子结合时，其结构有何变化？
4. 参与 T、B 淋巴细胞抗原识别与活化的 CD 分子是如何互相影响的？

#### 【课程实验与研究】

1. 如何检测新出现的免疫细胞膜分子与其活性？
2. 能够识别病原相关分子的模式识别受体是如何去鉴别的？
3. 免疫负相调控机制与 CD 分子有何关联？

#### 【课程研讨】

1. 阐述某一种白细胞分化抗原的研究进展。
2. 免疫细胞膜缺失会导致什么样的结果？
3. 黏附分子与肿瘤的发生有何关联？
4. 目前，黏附分子的研究热点是什么？你认为将来的研究方向是什么？要解决什么难题？
5. 免疫识别的结构基础与相关机制研究能解决什么问题？

#### 【课后思考】

1. CD 分子、黏附分子的概念。
2. 简述与 T 细胞识别、黏附及活化有关的主要 CD 分子与其作用。
3. 简述与 B 细胞识别、黏附及活化有关的主要 CD 分子与其作用。

#### 【课外阅读】

## CD45 在淋巴细胞活化中的研究

CD45 又称为白细胞共同抗原 (LCA)，是一种单链跨膜糖蛋白，是蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTPase) 家族成员，它广泛地存在于造血系细胞，如 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞表面。CD45 通过对蛋白酪氨酸激酶 (PTKs) 的调节，在淋巴细胞的发育和活化中起重要作用。

CD45 至少有 9 个变构体 (如 CD45RA、CD45RB、CD45RC、CD45RO 等)，由 4~6 个外显子 (常见的有 A、B、C 等) 交替剪接而成。这些变构体的胞外结构不同，但有共同的胞浆结构。单个淋巴细胞可同时表达多个变构体。CD45 变构体在 T 细胞和 B 细胞上的表达有所不同，在 T 细胞各功能亚群上以及在 T 细胞发育和活化的各阶段也存在不同。

### 一、CD45 对 Src 家族蛋白酪氨酸激酶的调节作用

PTKs 是淋巴细胞活化信号传递过程中的重要介质，主要包括 3 个家族：Src 家族、Syr 家族和 Jak 家族。CD45 通过对 Src 家族 PTKs 的调节而在淋巴细胞活化中起重要作用。其分子结构上有两个关键的调节性酪氨酸磷酸化位点，一个位于激酶结构域，另一个位于 C 末端尾，前者的磷酸化可增强激酶的活性，称为活化位点；后者的磷酸化则抑制激酶活性，称为抑制位点。

CD45 可以同时使活化位点和抑制位点去磷酸化从而控制 Src 激酶的活性，因此 CD45 同时具备阴性调节和阳性调节作用。在静止细胞，CD45 可以和磷酸根竞争抑制位点同时使活化性位点去磷酸化，其综合效应是使 Src 激酶处于非活化状态。当受体和抗原结合后，膜蛋白的位置发生改变，Src 激酶向抗原受体方向位移，从而使 Src 激酶和 CD45 分离，活化位点磷酸化而使 Src 激酶活化，此时 CD45 是阳性调节。在整合素介导的细胞黏附过程中，Src 激酶和 CD45 同时向黏附位点位移，此时 CD45 仍使活化位点去磷酸化，从而发挥阴性调节作用。

### 二、CD45 对抗原-受体信号的调节作用

TCR 复合体包括一个异二聚体 (TCR $\alpha\beta$  或 TCR $\gamma\delta$ )、CD3 复合体和一个  $\zeta$  链同二聚体。同样，BCR 复合体也包含多个亚单位。无论是 TCR 或 BCR，其信号传导均以 PTKs 的活化而开始。

研究显示，缺乏 CD45 的细胞接受抗原刺激后，不能产生有效的活化信号。通过分析发现，这种抗原-受体信号的传导异常是由于缺乏 Src 激酶的调节而引起的，缺乏 CD45 的 T 细胞，Src 激酶抑制性位点的磷酸化程度增高，故不能形成有效的信号传导，说明 CD45 在淋巴细胞的抗原-受体信号传导中起着关键作用。

### 三、CD45 在调节细胞黏附中的作用

抗原被抗原特异性受体识别以及 T 细胞和抗原递呈细胞之间的黏附是 T 细胞活化的两个同等重要的过程。由于 TCR 与抗原的亲合力较低，需要其他的蛋白质 (如整合素) 来稳定细胞间的接触才能有效地使 T 细

胞活化。当整合素和配体结合后, Src 家族激酶和 CD45 分子均向黏附位点移位, Src 家族激酶由于其高度亲和力的结合位点与黏附分子上的黏附位点结合而活化, 此时尽管 CD45 仍使抑制位点去磷酸化, 但其作用是次要的, 不足以抑制激酶的活化, 可见 CD45 对细胞间的黏附起阴性调节作用。

#### 四、CD45 胞外结构在信号传导中的作用

Robert 等研究发现, 在缺乏 CD45 跨膜和胞外结构的情况下, CD45 的胞内结构仍可以参与 TCR 的信号传导, 提示 CD45 胞内结构的酶活性对 TCR 的信号传导是必要和充分的。那么, CD45 的胞外结构在信号传导中起什么作用呢? 研究表明, 某些 CD45 变构体的表达与淋巴细胞的成熟及活化存在密切联系, 从而提示不同的 CD45 变构体可能与 T 细胞的功能有关。向 CD45 阴性细胞内转染不同的 CD45 变构体 cDNA, 发现对 TCR 的信号传导的影响也不同。说明不同的变构体对 T 细胞活化的调节不同。Dianzani 等认为, 这可能是由于不同的变构体与细胞表面上不同分子选择性结合的结果。也就是说, CD45 的胞外部分可能提供信号传导的特异性, 胞内部分参与信号的传导。

#### 五、CD45 分子在淋巴细胞发育中的作用

CD45 分子可能对 T 细胞在胸腺内的选择和发育起着非常重要的作用。Deans 等研究发现, CD45RA 阳性的胸腺细胞可以分化为 T 细胞, 而 CD45RO 阳性的胸腺细胞则在胸腺内被清除。早期的研究显示,  $CD4^+$   $CD45RA^+$  T 细胞是抑制-诱导亚群, 而  $CD4^+$   $CD45RA^-$  T 细胞是辅助-诱导亚群。然而事实远比这复杂得多, 因为有研究显示, 活化 T 细胞仍保留  $CD45RA^+$ , 而且  $CD45RA^-$  和  $CD45RA^+$  T 细胞之间也可以相互转换。

敲除小鼠 CD45 基因后, 发现其胸腺细胞的发育被严重阻断, 从而使  $CD4^-$   $CD8^-$  胸腺细胞增多,  $CD4^+$   $CD8^+$  胸腺细胞减少, 结果外周 T 细胞急剧减少, T 细胞 TCR 对抗原刺激无反应, 也不能产生细胞毒性反应。此时 B 细胞的数量虽然正常, 但外周未成熟细胞明显增多。可见, CD45 对 T 细胞和 B 细胞的发育和功能都非常重要。

#### 六、CD45 调节淋巴细胞的活性

研究显示, 缺乏 CD45 的  $CD4^+$ 、 $CD8^+$  T 细胞, 其抗原特异性增殖能力、分泌 IFN- $\gamma$  能力以及溶解靶细胞能力均降低。如果使  $CD4^+$ 、 $CD8^+$  T 细胞重新表达 CD45, 则可恢复这些能力。但 Irie-Sasaki 等的研究发现, CD45 对细胞因子受体介导的信号传导起阴性调节作用, 并且发现破坏 CD45 基因则可以增强细胞因子和 IFN- $\gamma$  受体介导的细胞活化。

淋巴细胞活化是一个复杂过程, 包括 PTKs 的活化、某些细胞蛋白酪氨酸的磷酸化、细胞内  $Ca^{2+}$  浓度的增加、磷酸肌醇的水解、蛋白激酶 C 和 Ras 的活化等。缺乏 CD45 分子的淋巴细胞在 TCR 受体抗原刺激后, 酪氨酸激酶活性降低, 磷酸肌醇及细胞内  $Ca^{2+}$  代谢也降低, 因而不能有效地传导活化信号。如通过转基因技术使 T 细胞重新表达 CD45 分子, 则可恢复 TCR 的信号传导能力, 说明 CD45 分子在 TCR 的信号传导中是非常重要的。

#### 七、CD45 结合蛋白的作用

CD45 结合蛋白 (CD45AP) 又称为淋巴细胞磷酸酶结合蛋白 (LPAP), 是一个包含有 198 个氨基酸的蛋白质。CD45AP 主要表达在 T 细胞和 B 细胞表面, CD45AP 的表达与 CD45 的表达密切相关。在 CD45 阴性细胞, 细胞表面检测不到 CD45AP 的表达, 而 CD45AP mRNA 仍有表达。研究发现, 此时 CD45AP 仍有合成, 但合成后很快降解。用 CD45cDNA 转染 CD45 阴性细胞, 结果可以恢复 CD45AP 的表达, 提示 CD45AP 和 CD45 结合可防止其降解。CD45AP 的功能尚不清楚, 鉴于 CD45AP 的表达受 CD45 的严格调节, 所以认为 CD45AP 在 CD45 介导的淋巴细胞信号传导中发挥重要作用。但也有学者发现, 缺乏 CD45AP 的小鼠, 其胸腺细胞及脾细胞的分化发育是正常的, 而且这些细胞的 P56<sup>Lck</sup> 的活性与正常细胞没有区别, 因而认为 CD45AP 在 CD45 对 Src 激酶活性的调节过程中并不是必需的。

CD45 是一个重要的跨膜分子, 它以其蛋白酪氨酸磷酸酶活性使蛋白酪氨酸激酶的抑制位点的酪氨酸去磷酸化从而使其活化, 进而在 T 细胞活化的信号传递中起重要作用。近年来, 随着对 CD45 认识的不断深入, 人们试图利用单克隆抗体或药物阻断 CD45 介导的信号传导来阻断淋巴细胞的活化, 进而应用于诱导免疫耐受和逆转移植排斥反应的研究, 并取得了较好的效果。但 CD45 及其结合蛋白在淋巴细胞的发育、增殖和活化过程中的确切作用机制仍不甚清楚, CD45 及其阻断措施在调节淋巴细胞活化中的作用, 特别是在诱导免疫耐受及逆转排斥反应中的应用还需要进一步研究。

## 改造 T 细胞受体限制 HIV 扩散

通过基因改革工程, 研究人员让“杀手”T 细胞更好地限制了 HIV 在培养液中的扩散。他们在日前在线出版的《自然—医学》期刊中说, 这种能力升高的 T 细胞还能识别已经发生变异并试图逃过免疫反应的病毒。

T 细胞受体 (TCR) 能够识别病毒蛋白质碎片, 并在受感染细胞表面发出警告信息, T 细胞因此得知了 HIV 的出现。目前, 分离这种能够识别 HIV 的特别 T 细胞的方法主要基于克隆取自 HIV 患者的细胞, 这是一个缓慢而费力的过程, 而且, 这些细胞中的 TCR 鉴别受感染细胞的能力很弱。病毒能够通过变异而逃脱探测。

James Riley 和同事利用噬菌体表面展示技术, 从取自 HIV 患者的 T 细胞分离出 TCR, 这种 TCR 能很好地鉴别出 HIV 的存在。然后, 他们通过基因工程改造这种 TCR, 让它能更好地探寻病毒。将这种 TCR 置入 T 细胞中, 结果产生出力量更大的“杀手”细胞, 能够在培养液中更好地限制 HIV 的扩散。

(资料来源: Nature Medicine, doi: 10.1038/nm.1779, Bent K Jakobsen, James L Riley)