

第七章 白细胞分化抗原和黏附分子

概 述

免疫应答过程：

免疫细胞相互作用，相互识别——直接接触/间接作用；

分子基础：免疫分子。

两类重要的分子是白细胞分化抗原和黏附分子。

第一节 人白细胞分化抗原

一、概念

1、白细胞分化抗原 (leukocyte differentiation antigen)

血细胞在分化成熟为不同谱系 (lineage)、分化的不同阶段及细胞活化过程中，出现或消失的细胞表面标记分子。

<p>分布：种类多、分布广。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 白细胞 淋巴细胞、单核细胞、粒细胞2. 胸腺细胞、3. 髓样细胞 红细胞系、Pt/巨核细胞4. 骨髓干细胞5. 非造血细胞 上皮细胞、成纤维细胞、血小板、神经内分泌细胞、血管内皮细胞	<p>命名：</p> <p>(1) 20 世纪 80 年代，mAb、分子克隆、基因转染技术广泛应用白细胞分化抗原研究 进展迅速</p> <p>(2) 应用单克隆抗体鉴定分化抗原，命名多种多样： 美国 Ortho 公司——OKT 系列 Becton-Dickinson——leu 系列 此外，还有 B 细胞、单核细胞、Pt 的系列</p> <p>(3) 1982-1993，WHO 和 IUIS (国际免疫学会联合会) 统一命名。</p>
---	--

2、CD (cluster of differentiation, 分化群)

应用以单克隆抗体鉴定为主的方法，将来自不同实验室的单克隆抗体所识别的同一分化抗原归为一个分化群。

注：有关概念：

代替分化抗原的命名

- (1) CD 代表细胞膜上一类分化抗原的总称，CD 后序号代表一个或一类分化抗原分子
- (2) 一个 CD 分子可具有多个不同的抗原决定簇，可诱导产生多个不同的单克隆抗体
- (3) 习惯上将某一分化抗原及相应的单克隆抗体用同一序号表示

二、理化性质

- 1、多数为跨膜蛋白/糖蛋白，少数为碳水化合物。
分子结构：胞膜外区、跨膜区、胞浆区。
2. 少数是以糖基磷脂酰肌醇（glycosylphosphatidylinositol, GPI）连接方式，锚定在细胞膜上。

三、组成

主要包括：膜抗原、受体、配体、酶、信号传导分子。

四、分类

迄今，已命名 350 种 CD 分子群（及众多亚群）

(一) 按分布的细胞和主要功能分类（2005 年划分 14 个组，互有交叉，见表 7-1）

(二) 根据人 CD 分子膜外区结构分类

- | | |
|-------------|----------|
| 1、IgSF | 4、整合素家族 |
| 2、CKR 家族 | 5、TNFSF |
| 3、C 型凝集素超家族 | 6、TNFRSF |

第二节 常见的 CD 分子（具体见各章节）

一、参与 T 细胞抗原识别、黏附、活化有关的 CD 分子

T 细胞是一类重要的免疫细胞，参与 HI、CMI。

T 细胞是免疫活性细胞，活化后出现形态、功能变化，产生 CK。T 细胞发挥功能有赖于表面分子的共同作用。

主要的 CD 分子有：CD3、CD4/8、CD2、CD58、CD28（CTLA-4）CD40L。

(一) CD3

与 TCR 组成 TCR-CD3 复合体

两者均为 T 细胞的成熟标志，细胞膜上的重要分化抗原。

1.分子结构:

①6 链结构——5 种多肽链

γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 、 η ：呈异二聚体

②胞浆区——比 TCR 长

含丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸，易磷酸化

免疫受体酪氨酸活化基序（ITAM）结构

(immunoreceptor tyrosine-based activation motif)

γ 、 δ 、 ϵ (各 1 个)、 ζ (3 个)、 η (2 个)

③与 TCR 的结合

2.分布：某些胸腺细胞、成熟 T 细胞

3.功能：稳定 TCR 结构；传递 T 细胞活化信号 1

(二) CD4

1.分子特征: 单链跨膜糖蛋白, 55kDa (人), IgSF。

胞外区——2个V、2个C2样结构, 含2个糖基化位点

第一结构域: V-HIVgp120 γ

第二结构域: C2——— \perp MHC-II类分子非多态部分

第三结构域: V

第四结构域: C2

跨膜区——与MHC-II类分子 β 链跨膜区高度同源

胞浆区——与p56^{lck}激酶结合, 参与信号转导

2.分布: 部分T、胸腺细胞、某些B、EBV转化的B、M/M、脑细胞膜上。

3.功能:

CD4为Th细胞TCR-CD3识别抗原的辅助受体(co-receptor)

(1) 黏附作用

CD4第1、2功能区——MHC-II类分子非多态部分结合, 有助于稳定TCR-肽-MHC-II类分子的相互作用; 参与TCR-CD3信号转导

(2) 信号转导作用

CD4胞浆区—P56^{lck}相连: 激活后使胞内酪氨酸磷酸化水平 \uparrow

(3) CD4分子与疾病: HIV的主要受体, 参与AID的发生

HIVgp120——CD4第1个V结构结合。

(三) CD8

1.分子特征: 不同种属, 不同成熟阶段的T表达的CD8分子结构不同

2.分子结构: 双链跨膜糖蛋白; 32~34kDa; IgSF。

胞外区——2条链各有1个V样结构域

α 链V-MHC-I类分子非多态的 α 3区域

跨膜区——

胞浆区——与p56^{lck}激酶结合, 参与信号转导

3.分布: 部分T细胞、胸腺细胞

4.功能: T细胞辅助受体 www.med126.com

(1) 黏附作用

CD8 α 链V区——MHC-I类分子非多态区

(2) 信号转导分子(T活化和增殖信号)

CD8为参与CTL激活的共受体。

参与TCR-CD3介导的信号转导;

增强TCR与抗原肽:MHC分子结合后的信号刺激;

启动MHC-I类分子限制性CMI。

(3) 在MHC限制性T细胞发育中的作用

CD4、CD8作为判断和鉴定T亚群及成熟的标志:

CD4⁻CD8⁻ DN CD4⁺CD8⁺ DP CD4⁺CD8⁻ SP CD4⁻CD8⁺ SP

④ CD2 (E 受体、LFA-2、T11)

1.生物学特征

分子生物学：45-50Kd；跨膜单肽、327 个 AA、属于 IgSF。

分子结构

膜外区：含 2 个功能区——V、C2

跨膜区

胞浆区：与多种蛋白酪氨酸激酶（PTK）相连

253~287 位 AA 间——信号传递的活性部位

2.分布：所有外周 T、95%胸腺细胞、大多数 NK、部分恶变 B

3.特性：T 细胞的特征性表面标志

4.功能：

(1) 黏附作用 adhesion：CD2-CD58 结合

增强 T 与 APC 或靶细胞的黏附产生多种效应：

①CTL 胞毒活性（介导效应阶段的激活途径）；

②丝裂原、同种异体抗原、可溶性抗原诱导的 T 增生反应；

③T 细胞产生 IL-2；

与 NK 活性有关。

(2) T 细胞旁路激活途径：

CD2-CD58 能直接活化 T 细胞——旁途径。

特点：不倚赖 TCR-CD3；不需 M 等参与；不倚赖 IL-1；非抗原特异性

作用：参与免疫细胞聚集；LkS 产生；在缺乏 Ag 持续性刺激时维持免疫功能状态。

(3) 胸腺细胞的分化成熟（早期活化信号）

⑤ CD58 (LFA-3)

1.分子生物学：55~70Kd；属于 IgSF。与 CD2 相似并互相结合。

2.分布：RBC、SRBC、T、B、M、N、Pt、上皮、内皮细胞、结缔组织。

3.功能：主要参与细胞间黏附及信号传递。

⑥ CD28

1.分子特征

分子生物学：

IgSF；44kDa；跨膜糖蛋白；同二聚体；

胞膜外区各有 1 个 V 样结构；胞浆区可与多种信号分子相连

2.分布：

T 系—外周血几乎所有 CD4⁺T，50%CD8⁺T；5%CD3⁺胸腺细胞；

B 系一部分浆细胞和活化 B 细胞。

3.配体：B7 分子——包括 B7-1 (CD80)、B7-2 (CD86)、B7-3

B7 分子生物学:

跨膜糖蛋白; 50~70kDa; IgSF;

B7-1、B7-2 氨基酸 25%同源, 但胞浆区不同源。

B7-2 胞浆区有 3 个 PKC 磷酸化位点

4.分布: 主要表达与 B 细胞和 APC 上。

B7-1——B、活化 M、DC、活化 T、NK 等。

B7-2——静止 B (极低水平)、活化 B (高水平)

5.功能

(1) 协同刺激作用

CD28——B7 (T-B 细胞相互协作的重要分子基础)

T 活化第 2 信号 (有无即决定 T 细胞增殖或无能)

参与 CD4+T 的激活; CD8+T (CTL) 的胞毒作用。

(2) 免疫调节作用

CD28——B7 激活信号 正调节

CTLA-4——B7 抑制信号 负调节

6.临床意义

阻断或给予信号 2——可抑制或增强免疫应答。

(1) 肿瘤细胞不表达/低表达 B7 分子

B7 基因→肿瘤细胞→表达 B7→免疫原性↑:

效靶黏附↑; 诱导效应 CTL; 局部浸润。

(2) 阻断 B7-CD28 相互作用: T 细胞无能——诱导耐受。

(七) CTLA-4 (CD152)

1.分子生物学:

同二聚体; 与 CD28 两者同源性达 31%。

胞浆区可与磷酸酶 SHP-1 及 SHIP 结合, 对 T 活化负调节。

2.配体: CD80、CD86 (CTLA-4 与 B7 亲和力大大超过 CD28)。

3.分布:

www.med126.com

静止 T 不表达, 表达于激活 T (主要), CTL。

4.功能:

CTLA-4——B7 抑制信号 负调节

CTLA-4 对 T 反应的启动和终止均发挥至关重要的作用: “门槛”。

CTLA-4-B7 抑制信号: 抑制 IL-2 产生;

影响细胞周期——停滞在 G0/G1 期;

T 激活早期“门槛”效应。

(八) CD40L (CD154)

1.分子特征: TNF 超家族成员; 三聚体。

2.分布: 活化CD4⁺T (主要)、部分CD8⁺T和 γ δ T。

3.功能: (T) CD40L——CD40 (B)

B 细胞活化的第二信号中最重要的一对协同刺激分子
淋巴结生发中心形成的重要条件

二、与 B 细胞识别、黏附、活化有关的 CD 分子

主要的 CD 分子有: CD79a、CD79b、CD19、CD21、CD81、CD80、
CD86、CD40 等。

(一) CD79a/CD79b (Ig α /Ig β 、mb-1/B29)

1.分子特征: CD79a/CD79b 组成异二聚体; 胞浆区具 ITAM 结构。

2.分布: B 细胞特征性标记, 表达于 B 发育的各个阶段 (除浆细胞)。

3.功能:

(1) 与 mIg 非共价结合——BCR: 识别、结合、提呈 Ag。

(2) 转导信号: 作用类 CD3, 介导 BCR 途径的信号。

(二) CD19

1.分子特征:

95kDa; 跨膜糖蛋白; IgSF。

2.分布:

B——B 重要标记, 分布在 B 发育的各个阶段 (除浆细胞)。

滤泡树突状细胞

3.功能:

促进 B 细胞激活——参与组成 CD19/CD21/CD81 信号复合物。

(三) CD21 (CR2、EBVR)

1.分子特征:

单链跨膜蛋白; 145kDa;

分子结构 胞膜外区 CCP (补体调控蛋白) 结构域

CCP1、2——与配体 (iC3b、C3dg、C3d) 结合

CCP3、4——EBV 结合位点

跨膜区

胞浆区 具多个 PKC 和 PTK 磷酸化位点

2.分布: 成熟、静止 B (活化后消失、成熟前不表达), 淋巴滤泡树突状细胞

3.功能:

(四) CD80/CD86

1.分子生物学: B7 家族成员——CD80 (B7-1)、CD86 (B7-2)

跨膜糖蛋白; 50~70kDa; IgSF;

CD80、CD86 胞膜外区氨基酸 25%同源, 但胞浆区不同源。

B7-2 胞浆区有 3 个 PKC 磷酸化位点

2.分布: 主要表达与 B 细胞和 APC 上。

外周血静止单核、DC、B ——CD80 低水平/CD86 高水平
活化 T、B、M (DC、NK) ——两者表达水平均明显 ↑

3.功能: CD80/86 胞膜外区 V 样结构——CD28/CD152 (CTLA-4)
T 细胞 TCR-CD3 活化途径信号 2 中重要的协同刺激分子。

(五) CD40

1.分子特征:

50kDa; TNFRSF 成员

胞膜外区——富含半胱氨酸重复序列。

2.分布: 成熟 B、淋巴样并指细胞、滤泡树突状细胞、活化的单核、
某些上皮及内皮细胞。

3.功能: (T) CD40L——CD40 (B)

诱导 B 细胞再次应答

淋巴结生发中心形成的重要条件

第三节 黏附分子

一、概述:

1、概念:

细胞黏附分子 (cell adhesion molecules, CAM) 是众多介导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的统称。

2、生物学作用:

发挥作用的形式: 配体——受体

生物学作用:

(1)介导黏附: 细胞-细胞; 细胞-基质; 细胞-基质-细胞间;

(2)病理、生理过程的分子基础;

(3)参与细胞的识别、活化及信号转导, 细胞增殖、分化、伸展与移动——
免疫应答、炎症发生、凝血、肿瘤转移及创伤愈合。

3、命名: 以黏附功能来归类。

4、分类: 根据结构特点

整合素家族; 选择素家族; 免疫球蛋白超家族; 粘蛋白样血管地址素;
钙粘素家族; 未归类的黏附分子。

二、整合素家族

(一) **概念:** 整合素家族 (integrin family) 主要介导细胞与细胞外基质的黏附, 使细胞得以附着而形成整体 (integration) 而得名。

(二) **基本结构:** 异源二聚体

α 亚单位 17 组

β 亚单位 8 组

(三) 组成: 以 β 亚单位可将整合素家族分为 8 个组

如: β 1 组 (VLA 组): VLA-4—VCAM-1

β 2 组: LFA-1—ICAM-1, 2, 3

(四) 分布:

一种整合素可分布于多种细胞;

同一种细胞也往往有多种整合素的表达;

表达水平可随细胞分化和生长状态发生改变。

三、选择素家族

(一) 基本结构:

胞外区结构域: C 型外源凝集素结构域,

EGF 样结构域

CCP 结构域。

(二) 组成: L-选择素 (CD62L)

P-选择素 (CD62P)

E-选择素 (CD62E)

(三) 识别的配体: 寡糖基团

(四) 功能: 介导白细胞在血管内皮细胞的滞留和滚动和淋巴细胞归巢至 HEV。

四、黏附分子的功能

(一) 免疫细胞识别中的辅助受体和协同活化信号

辅助受体 (co-receptor) 和协同刺激信号

T 细胞-CD4/MHC-II 类分子-APC

CD8/MHC-I 类分子

CD28/CD80orCD86

CD2/CD58

LFA-1/ICAM-1

提高 T 对 Ag 的敏感性; 稳定接触, 提供第二信号。

调节: T 活化后, 上述 AM 表达水平 ↑, 亦可表达标志性 CD44、

CD45。

抗某些 AM 的 mAb 可阻断免疫细胞的相互作用。

同样 CTL、B 的活化及发挥效应也需辅助受体。

(二) 炎症过程中白细胞与血管内皮细胞黏附

中性粒细胞参与炎症发生

起始黏附

加强黏附

穿越血管壁

N sLex

LFA-1、Mac-1

E E-selectin

ICAM-1

选择素家族

整合素家族

(三) 淋巴细胞归巢

1. 概念:

淋巴细胞归巢 (lymphocyte homing) —— 淋巴细胞的定向移动。

2. 形式:

淋巴干细胞——中枢淋巴器官;

成熟淋巴细胞——外周淋巴器官;

淋巴细胞再循环

淋巴细胞——炎症部位

3. 分子基础:

淋巴细胞上黏附分子 (归巢受体 lymphocyte homing receptor, LHR)

内皮细胞上黏附分子 (地址素 addressin)

第四节 临床应用

一、阐明发病机制

1. CD4 胞膜外区第一个结构域——HIV 外壳蛋白 gp120 结合: AIDS
2. Gp II b/IIIa (血小板 AM) 基因缺陷——常染色体隐性遗传性疾病
3. Glanzmann 血小板无力症: 血小板活化、凝集障碍, 出血时间延长。
4. 许多 AM 与肿瘤的发生发展及转移密切相关:
某些异构型 CD44 表达——某些肿瘤细胞转移能力 ↑

二、在疾病诊断中的应用

1. 外周血 CD4/CD8 的比值 (正常人 1.7-2.0) 和 CD4 阳性细胞绝对数:
HIV 患者感染的辅助诊断——比值下降, 甚至倒置。
CD4⁺T 数目降至 200 个/ μ L——恶化先兆
CD 分子进行免疫学分型

三、预防与治疗

1. 免疫抑制:
抗胸腺细胞球蛋白 (ATG);
抗 CD3、CD25 等 mAb;
抗某些黏附分子的 mAb。
2. 杀伤肿瘤细胞或其他靶细胞: 免疫毒素
CD19mAb 免疫毒素治疗 B 系白血病和淋巴瘤。

小 结

白细胞分化抗原和粘附分子是重要的免疫细胞表面分子。许多白细胞分化抗原以 CD 加以命名。粘附分子根据其结构特征可分为 IgSF、整合素家族、选择素家族、钙粘蛋白家族等, 广泛参与免疫应答、炎症发生、淋巴细胞归巢

等生理和病理过程。CD 和粘附分子及其单抗在基础医学和临床医学中应用广泛。

www.med126.com