

[23] Rosenberg, N. L. et al., 1989, *J. Immunol.*, 142: 4289—4294.

[24] Bjerke, J. R. et al., 1988, *Acta. Dermatol.*

Venerol., 68: 306—311.

[25] Andrews, B. S. et al., 1986, *J. Rheumatol.*, 13: 341—348.

果蝇前后图式基因调控的层次性(下)

赵德标

(中国科学院上海细胞生物学研究所)

四、体节缺口基因的表达调控

在母性效应基因作用下,体节缺口基因对沿着胚胎前后轴的第二次分区非常重要。*kr*, *hb* 和 *kni* 三个缺口基因突变可引起胚胎体节相互重叠区域的缺失(图1B1)。*hb* 突变影响第二胸节以前区域,*kr* 突变影响第一胸节和第六腹节之间区域,而 *kni* 突变则影响整个腹节区。另外 *sal*, *til*, *hkb* 和 *fk* 基因分别作用于胚胎的两末端。

这些基因,例如 *kr* 和 *hb*, 在胚胎中表达的区域,以及它们之间的互相作用,证实胚胎

分区的存在。*hb* 和 *kr* 的转录本和蛋白产物主要都出现在这两个基因突变时受影响的体节区,但范围小一些^[29,30]。这样,虽然这两种突变胚胎中体节缺失区相互重叠,但它们的囊胚转录区只显示相互毗邻(图3)。这种差异可能因为一个基因产物在一定范围内抑制了另一个基因的表达。观察不同突变中这两个基因的转录,发现在 *hb* 或 *kni* 突变胚胎中,*kr* 表达分别向前或向后延伸,而在 *kr* 或 *kni* 突变胚胎中,*hb* 表达只在 *kr* 突变时向后延伸(图3)。*Meinhardt*^[31]曾提出在一套相邻体节区中,多个基因可确定其每个体节区的特性。似乎这些

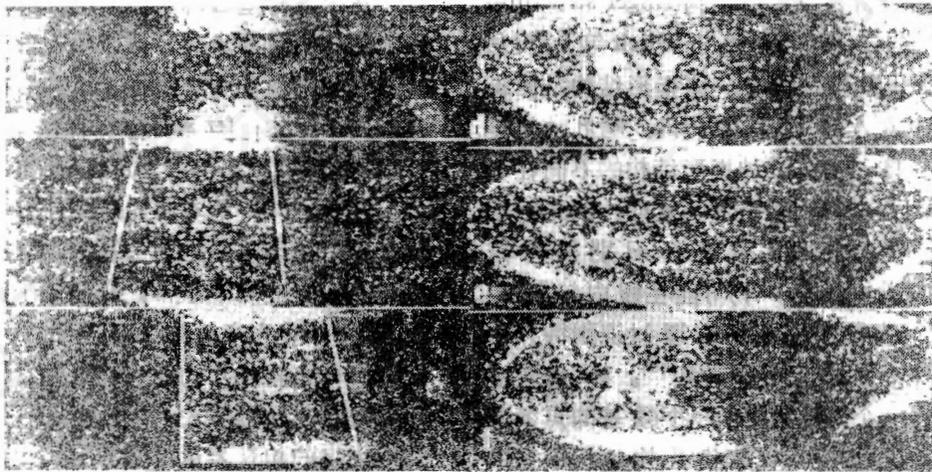


图3 果蝇体节缺口基因之间相互调节

野生型和体节缺口基因突变囊胚期胚胎横切片上,*kr* 和 *hb* 转录子的原位杂交(暗视野)。(a) *kr* 在野生型胚胎中表达,*kr* 表达区(白带)相当于12—14细胞宽的带。(b) *kr* 在 *hb* 和(c)在 *kni* 突变胚胎中的表达。注意:*kr* 表达区扩展入邻近缺口基因区。(d) *hb* 在野生型胚胎中的表达。(e) *hb* 在 *kr* 和(f)在 *kni* 突变胚胎中的表达。注意:*hb* 表达带仅仅在 *kr* 突变胚胎中加宽^[59]。

体节缺口基因在母性信息作用下,沿着卵的前后轴表达,以确定体节在空间上的第二次分区。这些体节区可能不仅在抑制体节上起作用,而且通过与同源异型基因作用,参与区域特性的控制。

体节缺口基因 *hb* 的活性不仅受前述母性前后效应基因和同一层次的基因控制,而且也受自身产物的影响。抗 *hb* 抗体标记 *bcd* 和 *osk* 基因突变胚胎,发现 *hb* 基因表达存在着三重调节控制;即 1) *bcd* 产物的正调控效应; 2) *hb* 产物自身正调控效应,当 *bcd* 或母性 *hb* 同源突变时,合子 *hb* 转录下降或无; 3) 后部母性基因的负调控效应。这三重控制一起指导 *hb* 在胚胎前半部分的表达,从而使正在发育的胚胎产生第二次分区^[23]。这分区的界限以后通过与自身和 *kr* 产物的相互作用而稳定下来^[32]。

体节缺口基因产物主要存在核内,通过与有关基因的调控位点结合,而发挥转录调控作用。分子水平的证据来自几个方面。1) DNA 序列分析发现 *kr* 和 *hb* 都编码几个在结构上与爪蟾 TFⅢA 蛋白同源的氨基酸重复顺序^[33]。这样的重复顺序可折叠成指形结构(finger structure)而与 DNA 结合(图 6)。最近 Ulich 等人^[34]发现 *kni* 基因也编码一个另一种指形结构,但属于包括维生素 A 酸受体在内的,哺乳动物类固醇激素受体一类。这种指形结构的不同在于与 Zn^{++} 结合的是四个半胱氨酸,而无组氨酸。2) 抗 *kr* 和抗 *hb* 抗体都识别核内抗原^[23]。说明 *kr* 和 *hb* 产物可能在核内起作用。3) *kr* 和 *hb* 编码的蛋白都能通过识别特异性核苷酸顺序,而结合 *eve* 基因^[35]。4) 最直接的证据来自一个 *kr* 突变。一个碱基的点突变(T 转换成 A),产生 *ser* 取代了构成锌手指中的一个 *cys* 残基,结果使 *kr* 蛋白的调节功能完全丧失^[36]。

在各体节区内的体节缺口基因产物,其功能则是控制下层次基因的表达。在 *kr* 突变胚胎内缺失体节的成虫盘中,细胞正常形成。但

在此区内, *ftz* 和 *h* 转录图式永不分条带,而 *en* 也不再表达。至今未发现体节成对或极性基因对体节缺口基因的影响,因为后者处于基因表达调控的上一个层次。

五、体节成对基因的表达调控

体节成对基因突变引起体节交替缺失,要么失去体节是奇数如 *odd*,要么是偶数如 *eve*(图 1 B 2)。这类突变产生的体节具有双重来源,如 *prd* 胚胎中,每个增大体节中都有两对气管孔,而不再是正常的一对。双体节性质也表现在体节成对基因的表达图式中(图 4 B)。在细胞囊胚形成过程中,体节成对基因的转录本达到最高峰时呈环绕胚胎的 7 个环状条带。除末梢一个外,这些转录条带大小均匀,在整个胚体的体节化区域均以两个体节间隔分布。其中, *ftz* 转录本和蛋白后来也以间隔体节形式,在形成中枢神经系统的神经母细胞中表达^[37]。但它们的转录本分布位置与因突变引起改变的体节位置不完全一样,这很可能是因为体节成对基因所编码的蛋白具有不同的调节功能。

体节成对基因转录图式的形成是果蝇体节图式形成中重要步骤。但体节成对基因刚开始转录时并不呈现成对图式。*h* 和 *run* 几乎在整个胚胎中表达; *ftz* 和 *eve* 仅在整个体节区,而 *prd* 则在围绕原头沟的局部区域^[8]。

h 和 *run* 转录本起先呈均一分布,通过与体节缺口基因以及这两个基因之间的相互作用再转变成互补的 7 条带。在体节缺口基因作用下, *h* 和 *run* 先产生均一表达图式,然后通过 *h* 和 *run* 之间相互的表达抑制,使图式精细化,成为 7 条带图式,并稳定下来(就像缺口基因之间的相互表达抑制一样,图 3)。主要证据来自几个不同基因突变研究:第一, *h* 和 *run* 的转录图式依赖于缺口基因活性,因为在 *hb* 和 *kr*, *kni* 突变胚胎中,两者表达图式都异常。第二, *h* 基因上游调节区内几个突变已找到,分别导致在胚胎特定区域内, *h* 转录本消

失。显然这些突变分别失去了与不同缺口基因产物反应的能力。第三, *h* 和 *run* 突变胚胎中, *run* 和 *h* 的表达图式明显改变, 表明它们俩之间的相互调控。由于这两个基因的7条带图式比其他成对基因表达图式出现得早, 并对后者的产生有重要影响, 因而 *h* 和 *run* 也被称为初级体节成对基因(primary pair rule genes)。*run* 和 *h* 的互补表达图式, 一旦形成后, 就可促进其它成对基因表达图式的精细化^[9]。

检测某一个体节成对基因突变的胚胎中, 另一成对基因的表达, 已观察到它们之间的相互作用。例如在缺乏 *h* 基因产物的胚胎中, *ftz* 转录图式发生改变, 但是另一方面, 在 *ftz* 突变胚胎中 *h* 的表达却是正常的^[38]。类似的突变研究证明, *h* 和 *run* 是 *ftz* 和 *eve* 表达的负调控者。相应地, *ftz* 和 *eve* 等也被称为次级体节成对基因(secondary pair rule genes)。在野生型胚胎中, *ftz* 表达必需 *h*, *run* 和 *eve*, 而 *ftz* 产物可能在稳定自身表达图式以及体节发生中起次级作用。

在体节成对基因和它们的产物组成的调控系统中, 基因产物向核内的扩散与有关基因的调节顺序的作用确定了体节图式的性质^[39]。在合胞体囊胚中, 几个体节成对基因的转录本就在临近皮质层的胞浆内, 独特地附在细胞骨架上, 处于卵裂核上方(图版A), 所产生的蛋白通过扩散进入核内, 参与有关基因的表达调控。体节成对基因(如 *ftz*)的这种表达调控依赖于几个顺式调控顺序。分析 *ftz/LacZ* 融合蛋白在含有重组质粒的正常和突变胚胎中的表达, 在 *ftz* 基因'5端邻近区发现三个控制子(control element): 1. 上游控制子, 对 *ftz* 的表达有增强效应。*ftz* 编码的含同源异型区的蛋白就是该控制子增强作用所需; 2. 神经控制子, 主要参与 *ftz* 基因在中枢神经中的表达; 3. 斑马控制子, 控制 *ftz* 表达的7条带图式^[40]。

ftz 基因表达调控区的斑马控制子为669个碱基对, 其作用不仅需要其它成对基因的产物, 也需缺口基因和母性表达的体节基因 *cad*

的产物。*cad* 基因编码含同源异型区的蛋白, 通过与斑马控制子中多拷贝的TTTATG保守性顺序作用, 增加了 *ftz* 转录本在胚胎后部区的水平^[41]。缺口基因 *kr* 产物对 *ftz* 的表达则具有双重作用, 一方面通过与斑马控制子作用, 建立 *ftz* 规则转录图式。另一方面, 通过上游控制子介导, 启动 *ftz* 在第四伴体节的转录。其他体节成对基因至少部分与 *ftz* 一样, 在体节缺口基因突变时, 不仅它们的表达图式出现缺口, 还导致其余表达条带的位置改变。这些观察说明, 体节成对基因的转录图式依赖于卵的不同区域内多种有关的调节因子, 并受它的修饰, 而成对基因体系所具有的自我表达调节也必然受来自上层基因的严格控制。

在果蝇体节形成过程中, 体节成对基因只是复杂的基因表达调控网络中的一个组成部分。它们在母性效应基因和体节缺口基因信息的指导下, 各自在特定时间和区域表达, 其产物对体节极性基因和同源异型基因的表达起调控作用。因而在体节成对基因突变胚胎中, 体节极性基因和同源异型基因表达图式发生改变, 甚至完全消失。

六、体节极性基因的表达调控

果蝇胚胎中将来形成体节的早期胚带具有两层结构: 内侧中胚层和外侧外胚层。体节化的最早形态现象是中胚层的一系列重复增厚, 然后外胚层出现裂沟(图2h)。这些裂沟标志着伴体节, 而不是未来的体节, 每个伴体节包含一个幼虫体节的后部和下一个体节的前部^[42]。

遗传学观察发现体节极性基因影响幼虫的每个体节。它们突变时, 每个体节的前部或后部缺失, 剩余的部分以相反的极性重复(图1B3)。例如 *gsb* 和 *en* 突变引起每个体节的前部被后部代替, 以致每个体节后部呈镜像重复。4个体节极性基因已被克隆, 它们在胚胎伴体节中的表达图式与它们突变时引起的体节变化方式存在惊人的一致(图1和本期图版)。

在正常胚胎中,最早在早原肠期,体节极性基因沿前后轴产生14条转录活性带(见本期图版),这图式很明显地表明伴体节单位的建立。随之,这些转录条带逐渐在伴体节的不同区域集中。例如原位杂交和抗体标记都显示 en 基因在原肠胚带中的15排细胞中表达,每排仅为1—2个细胞宽,就位于每个伴体节的前缘(见上期本文图版e)^[43]。可见 en 突变引起的体节改变与伴体节中 en 基因表达有关。另两个体节极性基因 wg 和 gsb 则在每个伴体节的后缘区内积累。而 ptc 转录条带较宽,位于每个伴体节中间,与 wg 部分重叠^[44]。体节极性基因在各种体节基因(尤其是成对基因)的调控下,分别由伴体节中不同位置的细胞表达,从而确定重复伴体节的前后分区。

分子水平上研究基因表达调控, en 基因的表达图式是一个极好检测标志。表达高水平 en 蛋白的细胞最早在原肠开始时,出现于第二伴体节^[43]。在以后30分钟,表达带向后方逐渐延伸,而且双数伴体节中的表达先于单数伴体节的。这是因为 en 的表达受伴体节中不同体节成对基因的联合活性影响。在奇数伴体节中表达 en 的细胞也表达 eve 和 prd 。但在偶数伴体节中, en 的表达则需要 ftz 和 opa 的表达。

图版B显示不同成对基因突变对 en 表达的影响。在体节成对基因突变胚胎中, en 表达图式发生改变。例如在缺乏 ftz 基因功能的胚胎中,正常与 ftz 基因表达带重叠的一些 en 带消失,但那些非重叠带仍存在。而 prd 突变胚胎中,另一些与 prd 转录带不重叠的 en 带存在。这提示体节成对基因对 en 表达影响极为简单,可能是相当直接的正调控。而与此相反, wg 表达则受到 eve 和 ftz 的抑制。可见,当囊胚细胞化完成后,不同区域的细胞表达不同的体节成对基因,而这些不同的成对基因活性正是通过调节体节极性基因在胚胎前后轴上的重复表达区域,而确定每个伴体节原基中前后极限细胞的状态。

除了囊胚细胞化前存在(母性效应基因,体节缺口和成对基因编码的)位置信息外,伴体节图式化的建立似乎还需要在囊胚细胞化后的细胞增多过程中,细胞之间的信息传递。例如 en 在每个伴体节前缘的持续表达需相邻细胞表达 wg ,提示 wg 参与产生刺激信号,并传递到 en 表达细胞^[9]。这种解释已得到多方面支持。第一, wg 在每个伴体节中,只是在四分之一的细胞中表达。但它突变时,引起每个体节四分之三的图式改变。第二, wg 突变的镶嵌分析显示 wg 突变不是表达 wg 的细胞,而是对相邻的细胞产生影响。第三, wg 编码一个蛋白,与鼠 $int-1$ 基因产物——一个推测的分泌蛋白有着显著的相似性。这些证据表明 wg 表达细胞能向它的相邻细胞发出信号。

细胞对 wg 编码信号的反应取决于它们的感受性。靠近表达 wg 细胞后部的细胞早已对此信号敏感而表达 en 。但靠近其前部的细胞由于 ptc 基因活性而获得不同命运。这样一个反应过程,除信号外还需要能接受和在细胞之间传导的受体。 ptc 的一个正常功能可能就是编码相应的一种受体,确定细胞对 wg 信号反应的感受性。分子水平研究已发现, ptc 就在 wg 转录带前表达,并且编码一个膜上整合糖蛋白,具有多个跨膜区。这种跨膜区为包括膜受体在内的多种蛋白所特有^[44]。在 ptc 突变胚胎中, wg 表达区扩大,而且表达 wg 细胞的两边细胞都表达 en 。因而很可能,表达 ptc 的细胞改变或失去对 wg 信号反应性,而不表达 en 蛋白,从而维持伴体节前后区特性。

以上可见,不同层次的和联合的基因相互作用,决定激活体节极性基因所需的细胞状态。激活的体节极性基因产生的蛋白,再通过与同源异型基因作用而决定伴体节分区的性质。

七、同源异型基因的表达调控

果蝇中影响体节特性的基因很多,已知有两个基因群起特别的作用。它们中任何一个基

因突变都会在成蝇中引起同源异型突变(即一个体节转化成另一个),因而称为同源异型基因。BX-C 是首先由 Lewis^[46]根据双胸突变基因群中的原始突变基因在突变时,引起平衡棍转化成第二对翅而命名。ANT-C 是另一个同源异型基因群,是根据触角盘突变转化成腿而命名^[46]。

BX-C 基因群可分为两个亚群, *ubx* 和腹部区(*iab*)(图 4 A)。为观察 BX-C 中不同亚区(基因)对发育的影响, *struhl*^[47]通过 X 射线制备了这基因群各种缺失突变(图 4 A)。在 P_0 完全缺失背景下,所有从 T_3 到 AB_8 的体节都转变为 T_2 表型,说明这体节状态 (T_2) 代表基本态。在此基态上,加上 BX-C 的最近端 (Dp^{bx-d10}),所有体节又转化为 T_3 表型。相反,在 Df^{bx-d10} 中缺乏 Dp^{bx-d10} 时, AB_2-AB_8 发育几乎正常。这些结果指出 BX-C 大致可分

为胸节区和一个大的腹节区(图 4 A)。

除上述大分区外,其余突变型提示这个基因群中,更远端的基因在近端基因存在下,促进更后体节表型的发生。例如 Dp^{P10} 在 BX-C 区中具有比 Dp^{bx-d10} 稍多一点远端区,在腹体节 AB_1-AB_8 区产生 AB_1 体节,而不再是 T_3 水平。这个想法已在图 4 B 中表示,即中胸的发育不需要 BX-C 中任何基因的功能;在 AB_8 的发育中,所有 BX-C 中的基因(除 *ubx*)都必需表达;而在 T_3 和 AB_8 之间的每一个体节表型,是由体节特异性基因功能加上同一基因群中近端的所有基因功能。Lewis^[46]假设了一个阻遏子梯度模型(图 4 B)以解释上述现象。这个梯度推测在胚胎中心有个最高峰点(T_2)和尾部的低谷点(AB_8)。在原理上,假设的阻遏子梯度应在产生 BX-C 基因活性的囊胚期已存在,并将促进基因表达从 T_2 向 AB_8 逐渐去阻遏。

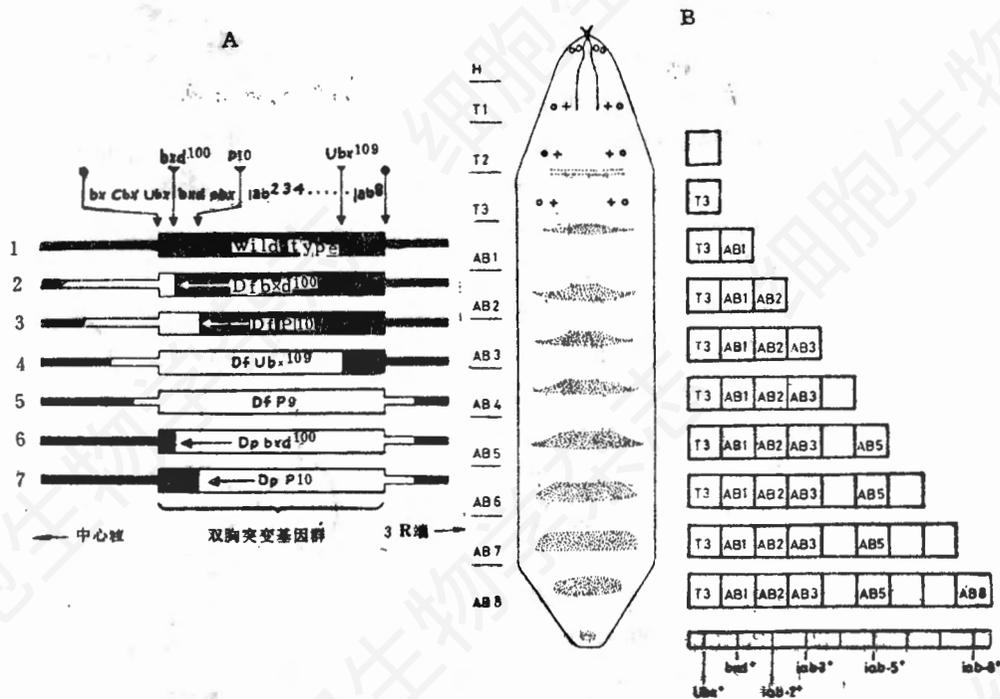


图 4 BX-C 基因群在体节形成中的作用

- A. BX-C 基因缺失图。左上方 1 为基因位点排列顺序; bx 至 pbx 为 *Ubx* 区, iab2 至 iab8 为腹部基因区。2-7 为基因缺失图, 缺失部分以白色表示^[47]。
- B. BX-C 基因群在 T_2 (第二胸)到 AB_8 (第八腹)体节中表达梯度模型, 解释遗传突变实验(A)的表型。每个体节至少表达一个独特的 BX-C 功能, 加上它近端的基因功能^[46]。

ANT-C 基因群组织以及它们与体节区——头区到第二胸区之间的关系还远没有 BX-C 那样清楚。在 ANT-C 中至少 4 个互补组与同源异型突变有关^[48]；1. pb 是隐性同源异型突变，位于 ANT-C 最近端，引起嘴转化为腿或触角；2. Dfd 位于次近端，突变时产生异常眼和异常的头囊和刚毛；3. 紧跟着 scr，它的突变引起雄性前腿的性梳减少，使第一对腿部分地转化为第二对腿；4. Ant-P 位于 ANT-C 最远端，在 ANT-C 中最早被发现，引起触角转化为第二对腿。

ANT-C 基因群中基因表达区与它们的遗传学表型基本相符。如 Ant-P 在中胸神经母细胞中转录，信号最强，前后胸的神经节母细胞中也有些表达，说明 Ant-P 功能为三个胸体节所需要，尤其是中胸^[12,49]。抗 Ant-P 抗体标记表明 Ant-P 蛋白主要分布于 T₁-T₃ 体节区的上皮细胞和腹方和周缘神经细胞的核内，这和野生型 Ant-P 产物的调节功能相一致。

观察不同突变胚胎中同源异型基因的表达已发现，它们在胚胎不同区域的特异性表达和作用过程中，除 BX-C 中诸基因之间的影响外，还存在着多方面的调控作用。第一个调控机制是在 ANT-C 和 BX-C 基因群之间同一层次的交叉调节。例如中胸成虫盘的正常发生需要 BX-C 和 ANF-C。在发育早期，被诱变为 ubx 隐性同源的、第二对腿的成虫盘，发育后转化成第一对腿。然而假如这些成虫盘也是 scr 突变，这种转化就不再出现^[50]。似乎第二对腿发生时，仅需要早期 ubx 活性来防止依赖 scr 的转化。

第二个调节机制是 Pc 对这两个基因群中基因功能的影响。缺乏 Pc 功能的胚胎中，大部分体节同源异型化，即每个体节前区获得后区的特性。因此 pc 突变可能通过改变 ANT-C 和 BX-C 基因的表达图式，间接指导体节成虫盘沿着一个特殊的途径分化^[51]。例如正常发育时，BX-C 只在体节的后区表达，而在 Pc 突变胚胎中，同源异型转化起因于 BX-C 位点在

体节前区中的异常表达。

第三个调节机制是体节基因对同源异型基因表达的调控。通过 RNA 原位杂交方法，Ingham 等人^[52]检测了 kr 突变体中 ubx, ftz, eve 和 en 的表达。发现在这些同源异型基因和体节成对或极性基因表达上存在相关变化。这不仅说明它们的变化都依赖于 kr 活性，而且指出，在体节基因活性之间存在不同层次的调节，从上往下最后激活选择基因(即同源异型基因)。kr 产物决定区域的专一性，ftz 产物决定精确的空间专一性；局部的同源异型基因综合来自体节基因的作用，以及来自同一层次基因的影响，然后在特定的时间和空间表达。最后同源异型基因的产物再选择性地激活实施基因(realization genes)。

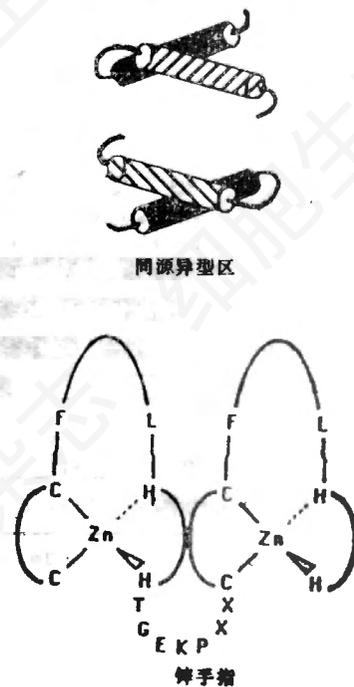


图 5 果蝇调节蛋白中 DNA 结合区

同源异型为 61 个氨基酸组成的 2 个 α 螺旋区，分别以黑白色表示，主要存在于同源异型基因，以及部分母性效应基因和体节基因蛋白产物中。

锌手指以两个 cys(c) 和两个 His(H) 或四个 His 结合 Zn^{++} 离子为基本骨架形成，主要存在于体节缺口基因产物中。

同源异型基因产物对自身和实施基因表达的调控依赖蛋白质的一种结构,称为同源异型区(图5),由61个氨基酸组成的 α 螺旋区。每个同源异型基因编码几个同源异型区^[53]。这种 α 螺旋区与细菌DNA结合蛋白^[54],以及酵母MAT编码的转录调节者^[55]具有的DNA结合区极其相似。体外也已观察到含同源异型区的蛋白与DNA的结合。因而在体内,这些同源异型基因产物很可能通过转录调控来控制自身以及相互之间的转录水平,并选择性地激活不同的实施基因,从而使组织细胞向特定方向分化。

八、结 语

果蝇早期胚胎形态发生是一个高度精确和有序的过程^[56]。尤其是胚带总是由一定数量的伴体节按顺序,沿胚胎的前后轴组成。胚胎期规则的伴体节(或幼虫期规则的体节)是由不同的形态发生原、体节基因和同源异型基因的活性,在囊胚形成前后构成的一个复杂调节系统逐步决定形成。

存在卵内的形态发生原由母性效应基因编码,主要建立体节图式和确定胚胎前后轴极性。而体节缺口基因只能沿前后轴,在已确定的囊胚区转录,参与协调体节化过程,并确定同源异型基因表达的早期区域。继而体节成对基因和极性基因在上述限定区域内开始转录,以决定重复体节图式和体节极性。最后,体节基因和同源异型基因相互作用而确定每个体节的性质。

果蝇发育过程中,正是由于上述几大类基因群按层次逐个地激活,相应地体节发育区越分越细。在分子水平上,形态发生,图式形成和细胞、组织的决定和分化,通过不同层次的基因群在不同的时间和空间的表达,以及它们相互之间的调控而逐步实现。

摘 要

果蝇胚胎的前后极性和幼虫精细的体节图

式是由一系列基因控制。这些基因在早期胚胎发育过程中显示不同的作用层次。首先,母性效应基因通过卵中编码的形态发生原,将胚胎分为前后极和两末端区。继而由体节缺口基因决定胚胎的第二次分区。在这基础上,体节成对基因和极性基因相继转录表达,分别决定重复体节的存在和每个体节的前后极性。最后,在体节基因活性影响下,由同源异型基因决定每个体节的特性。在果蝇早期发育中,正是由于上述不同层次的前后图式基因通过相互调节,按顺序在特定的空间相继表达,从而决定了幼虫规则体节的形成。

参 考 文 献

- [29] Tautz D. et al., 1987, *Nature*, 327:383—389.
- [30] Preiss A. et al., 1985, *Nature*, 313:27—32.
- [31] Meinhardt H. 1986, *J. Cell Sci. Suppl.* 4:357—81.
- [32] MacDonald P. M. et al., 1986, *CELL*, 47:721—34.
- [33] Rosenberg U. B. et al., 1986, *Nature*, 319:336—9.
- [34] Ulich N. et al., 1988, *Nature*, 336:489—92.
- [35] Harding K. et al., 1989, *EMBO J.* 8: 1205—1212.
- [36] Redemann N et al., 1988, *Nature*, 332: 90—2.
- [37] Carrol S. B. and Scott M. P., 1985, *Cell*, 43:47—57.
- [38] Howard K. R. and Ingham P., 1986, *Cell*, 44:949—74.
- [39] Meinhardt H. 1982, *Models for Biolog. Pattern Formation* London.
- [40] Hiromi Y. et al., 1985, *Cell*, 43:803—13
- [41] Dearolf C. R. et al., 1989, *Nature*, 341: 340—343.
- [42] Martinez-Arias A and Lawrence P. A., 1985, *Nature*, 313: 639—642.
- [43] DiNardo S. et al., 1985, *Cell*, 43:59—69.
- [44] Nakano Y. et al., 1989, *Nature*, 341:500—513.
- [45] Lewis E. B. 1981, *Nature*, 275:565—570.
- [46] Kaufman T. C. et al., 1980, *Genetics*, 94:115—33.
- [47] Struhl C., 1981, *Nature*, 293:36—41.

- [48] Wakimoto B. T. and Kaufman T. C., 1981, *Devel. Biol.*, 81:55—64.
- [49] Martinez-Arias A., 1985, *J. Embryo. EHP. Morphol.*, 87:99—114.
- [50] Struhl C., 1982, *PNAS USA*, 79: 7380—4.
- [51] Duncan I. and Lewis E. B., 1982, In *Developmental Order: Its Origin and Regulation by Subtelny S.* eds pp. 533.
- [52] Ingham P. et al., 1986, *EMBO J.*, 5: 1659—65.
- [53] Gahring W. and Hiromi Y., 1986, *Rnn. Rev. Genetics.*, 20:147—73.
- [54] Langhron A. and Scott M. P. 1984, *Nature.*, 310:25—31.
- [55] Shephard et al., 1984, *Nature*, 310:70—1.
- [56] Campos-Ortega J. and Hartenstein U., 1985, *The Embryonic Deuelopment of Drosophila melanogaster* Springer Berlin.
- [57] Nüsslein-Uolhard C. and Wieschaus E., 1980, *Nature*, 287:795—801.
- [58] Scott M. P. and Carrol S. 1987, *Cell*, 51:689—98.
- [59] Tautz D. and Jäckle H. in press.

B 淋巴细胞表面抗原及其生物学意义

夏齐全 陈璋

(中国医科院血液学研究所)

B 细胞是免疫系统的主要细胞之一，负责体液免疫。人类 B 细胞主要在骨髓中发育，成熟后进入外周血。在其个体发育过程中，依其明确的表面抗原和 DNA 重排情况可分为：前-B 细胞前体 (pro-B)、前-B 细胞 (pre-B)、sIgM⁺(μ^+) 细胞、sIgM⁺ 和 sIgD⁺(μ^+ 、 δ^+) 细胞、激活 B 细胞 (actB)、B 母细胞和浆细胞等 7 个主要分化阶段。pro-B 阶段免疫球蛋白重链可变区基因重排已完成；pre-B 细胞浆中有 μ 链； μ^+ 细胞表面表达 IgM； $\mu^+\delta^+$ 细胞表面同时表达 IgM 和 IgD；actB 呈 CD 23⁺；B 母细胞呈 CD 10⁺、细胞体积大；浆细胞除 CD 38⁺ 外，其它表面抗原丧失，表达浆细胞特异性抗原 PCA-1，胞浆 Ig 阳性。

在 B 细胞分化发育中，其表面分化抗原呈规律性消长，而且在细胞增殖分化过程中起重要的调节作用。在成熟 B 细胞受到抗原或致丝裂原激活过程中，细胞由 G₀ 期进入 G₁ 期，而且细胞生理和生化特征都有明显变化，表现在：1. 胞浆 Ca²⁺ 浓度增加；2. 细胞体积变大；3. mRNA 合成增加；4. 表达 c-myc 基因。活化的 B 细胞可在辅助细胞及其可溶性因子的协助下完成 G₁ 到 G₂/M 的转变，成为分

裂相的 B 细胞，即 B 细胞母细胞。进而在分化因子的作用下分化为抗体分泌细胞——浆细胞。

现有的研究结果表明 B 细胞表面抗原十分复杂。第 1—3 届 (1982—1986) 国际人类白细胞分化抗原命名委员会正式命名的 B 细胞分化群 (CD) 就有 11 个。它们的分布谱 (表 1) 和免疫化学特性 (表 2) 已基本明确。目前不但知道了许多 CD 抗原的生物学功能，而且与功能相关的生化基础也有了大量报道，许多实验室已使用分子生物学技术克隆各 CD 抗原的编码基因，从分子水平上进行研究。下面就这些 CD 抗原作进一步介绍。

MHC class II 抗原：人们一直认为 MHC class II 只是 T 细胞与 B 细胞或 T 细胞与巨噬细胞之间相互作用的遗传限制因素。可是，最近几年的研究表明，MHC class II 抗原也与非 T 细胞依赖的 B 细胞激活有关，抗-class II 单抗 (mAb) 能抑制 SAC 和抗- μ 诱导的 B 细胞增殖。

1985 年，Bonagura 报道抗人 class II mAb Q 5/13 和 CR 10.343 抑制了抗- μ 诱导的人外周血 B 细胞的增殖^[1]。随后 Clemenr 发现抗