

同卵双胞胎与T细胞受体库

苏丹华 董晓衡 马龙 姚新生*

(遵义医学院免疫教研室, 贵州省基因检测与治疗特色重点实验室, 遵义 563000)

摘要 近几年, 国内外展开了高通量测序(high-throughput sequencing, HTS)对T细胞受体库的研究, T细胞作为机体适应性免疫应答的 executor, 其表面的T细胞受体(T-cell receptor, TCR)是适应性免疫应答的关键。目前, 国内以同卵双胞胎(monozygotic twins, MZ)为研究背景对TCR受体库的研究并不多。为了能够更好地了解相同遗传背景下, 健康个体以及免疫相关疾病患者TCR受体库特征, 该文将结合健康同卵双胞胎TCR受体库特征以及患有免疫系统相关疾病的同卵双胞胎TCR受体库特征进行简要综述。

关键词 同卵双胞胎; 遗传; T淋巴细胞; T细胞受体

Monozygotic Twins and T Cell Repertoire

Su Danhua, Dong Xiaoheng, Ma Long, Yao Xinsheng*

(Special Key Laboratory of Gene Detection & Therapy of Guizhou Province,
Department of Immunology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

Abstract In recent years, high-throughput sequencing has been applied to study T cell receptor (TCR) in domestic and foreign. As the executor of the adaptive immune response, the T cell receptor (TCR) on the surface of T cell is the key to the adaptive immune response. At present, there are not enough studies about TCR on the background of monozygotic twins. In order to better understand the characteristic of TCR receptor repertoire of healthy individual and patient suffering from immune-related disease under the same genetic background, this article will summarize the characteristic of TCR receptor repertoire of healthy monozygotic twins and the characteristic of TCR receptor repertoire of monozygotic twins suffering from immune-related disease.

Keywords monozygotic twins; genetic; T lymphocyte; T cell receptor

1 同卵双胞胎的研究背景

19世纪末期, Galton首次提出: 由于双胞胎成长环境相似、疾病相关基因序列一致, 因此针对双胞胎的研究有利于发现遗传及环境因素对人体的影响^[1]。此后, 同卵双胞胎一直是评估遗传和环境因素的模型^[2]。例如: 某一疾病的发病率与双胞胎之间的患病率有差异, 则提示该疾病具有遗传相关性, 遗传背景为发病因素之一; 若疾病的发病率与双胞胎之间的患病率无差异, 则提示该疾病与遗传背景无关, 同时, 若双胞胎患病一致率高, 提示疾病发病主要由遗传因素导致; 若双胞胎患病一致率低, 提示疾病发病

主要由环境因素导致^[3-5]。虽然同卵双胞胎的DNA序列基本一致, 但在某些复杂疾病中, 同卵双胞胎的表型并不一样^[6], 那么, 在T细胞参与的疾病中, 以同卵双胞胎为研究对象, 在遗传背景相同的前提下, 可以更加清楚地阐明T细胞受体库的特征。

2 MZ(monozygotic twins)双胞胎的TCR受体库特征

2.1 TCR简介

TCR(T-cell receptor)是T细胞表面的特异性受体, TCR通过识别与MHC(major histocompatibility

收稿日期: 2018-05-25

接受日期: 2018-07-02

贵州省科学技术基金项目(批准号: 黔科合LH字[2014]7568号)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0851-28643445, E-mail: immunology01@126.com

Received: May 25, 2018

Accepted: July 2, 2018

This work was supported by the Guizhou Provincial Science and Technology Fund Project (Grant No. Qian Kehe LH [2014] No. 7568)

*Corresponding author. Tel: +86-851-28643445, E-mail: immunology01@126.com

网络出版时间: 2018-08-29 14:37:26

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180829.1437.010.html>

complex)相结合的抗原肽,在保护性免疫中发挥核心作用^[7]。虽然人体中TCR分子的数目约有 10^{10} 个^[8],但TCR的种类的理论值多达 10^{18} ^[9],可见TCR受体库的多样性是保证机体对外来抗原做出适应性免疫的关键^[10]。90%以上的TCR由 α 和 β 链构成,称为 $\alpha\beta$ TCR。TCR受体库来源于三个连续过程。(1)胚系基因座的重组。胚系基因座先后发生 β 链基因的D-J重排、V-DJ重排、并与前T细胞 α 链(pre T cell α , pT α)组装成pT $\alpha\beta$ 。随后pT $\alpha\beta$ 下调,然后 α 链基因重排,表达TCR $\alpha\beta$ 。(2)胸腺中的阳性选择。表达TCR $\alpha\beta$ 的细胞进一步分化为CD4⁺CD8⁺ T细胞,分别与MHC I或MHC II分子结合。CD4⁺CD8⁺ T细胞逐渐分化为CD4⁺CD8⁻ T细胞或CD4⁻CD8⁺ T细胞。(3)胸腺中的阴性选择。经过阳性选择之后的CD4⁺CD8⁻ T细胞或CD4⁻CD8⁺ T细胞若与自身肽-MHC分子复合物高亲和力结合,成为失能T细胞,被删除。不能与自身肽-MHC分子复合物结合的T细胞继续发育,最终被保留下来的T细胞受体库表现为自身MHC限制以及自身免疫耐受两种特性,进而离开胸腺迁移至外周血液中^[11]。TCR β 基因座包含67个V(variable)基因(48个功能性基因,19个假基因或开放性阅读框架),2个D(diversity)基因,14个J(joining)基因(13个功能性基因,1个假基因)。TCR α 基因座包含55个V基因(46个功能性基因,9个假基因或开放性阅读框架),61个J基因^[12-14]。胚系DNA中的V基因片段、D基因片段、J基因片段随机重排形成多样性的TCR受体库,而V(D)J连接时N、P核苷酸的插入进一步丰富了TCR受体库的多样性(N-核苷酸的命名是因为它们由非模板链编码;P-核苷酸的命名是因为它们在基因片段的末端加入了回文序列)。

2.2 健康MZ双胞胎TCR受体库特征

T细胞在胸腺的发育过程中,胚系基因V(D)J通过随机重排产生TCR受体库,有自身反应的T细胞通过胸腺选择而凋亡。按经典的克隆选择学说理论,每个个体(双胞胎或非双胞胎)都是通过V(D)J的随机重排而产生独特的TCR受体库。在T细胞完成TCR随机重排后的“胸腺选择”过程中,双胞胎之间参与选择的“自身抗原”可能和非双胞胎参与选择的“自身抗原”有一定的差异,从而可能造成胸腺输出的TCR受体库的差异。这一直是双胞胎作为T细胞发育选择研究对象时的一个主要探讨的科学问题。目前由于取材的限制还没有直接比较双胞胎胸腺T

细胞重排和胸腺选择后TCR受体库的报道。同时,随着对TCR重排机制的进一步认识,发现TCR的随机重排可能和胚系基因的特殊组成、优势取用、七聚体和九聚体的重组信号序列(recombination signal sequence, RSS)、RAG(recombination activating gene)蛋白以及重组酶的优势调控有关^[13,15-17]。

TCR的研究受到广泛关注,比如TCR受体库随年龄动态变化,不同个体中TCR受体库中相同序列的研究等,而同卵双胞胎中TCR受体库的异同很有可能为疾病提供治疗靶点。通过对脐带血和不同年龄段外周血中的TCR受体库高通量测序分析,发现胚胎时期形成的TCR受体库在成年生物体中持续存在并保持高丰度达数十年,随年龄缓慢衰减,这为成体时期TCR受体库提供了基础^[18]。Britanova等^[19]也对脐带血和不同年龄段外周血中的TCR β 链的受体库进行了分析,发现TCR β 链受体库的多样性在脐带血中是最高的,在6~25岁、30~50岁、51~75岁、85~103岁四个年龄段多样性逐渐下降。此外,该研究还发现,脐带血和儿童时期的TCR受体库更为相似,随着年龄增长,TCR受体库出现更多差异。Mayer等^[20]在理论上提出,即使两个TCR受体库完全相同的人接触相同的抗原,他们的TCR受体库也会变得有差异。以上研究为同卵双胞胎的TCR受体库和免疫特性的差异性提供了基础。另外,Rechavi等^[21]研究发现, out of frame TCR序列严格依赖于个体遗传因素, out of frame序列也可以称为非生产性序列,是指V(D)J重组过程中,插入了1个碱基、2个碱基或是3个碱基(终止密码子),而导致V(D)J重组后并不能产生功能性的TCR; in frame TCR序列可以称为生产性序列,是指V(D)J重组之后可进行转录和翻译的TCR,经过发育成熟具有功能性的in frame TCR序列受到胸腺选择的影响。对此,庞学雯等^[22]的研究表明,这可能与胸腺基质细胞的抗原提呈能力有关,不同抗原提呈能力的胸腺基质细胞表现出与抗原不同的亲和力,从而影响了胸腺的选择。Zvyagin等^[13]的研究中也有类似的发现,提取三对雌性同卵双胞胎(A、C、D)的RNA样本,制备cDNA文库,利用Illumina测序平台获得了12个样本(6个 α 和6个 β)共约50 000 000测序读数,结果显示,三对同卵双胞胎内的 $\alpha\beta$ TCR的V基因取用在in frame和out of frame中都表现出高度的相似性,而 α 链的J基因取用在out of frame中与遗传关系不大,但在in frame中双胞胎表现出高度

相关性。以上结果表明,有可能胸腺选择之前形成的TCR受体库主要依赖于遗传因素,而胸腺选择之后的TCR受体库受到胸腺选择的影响。该研究还分析了TCR β 链的V-D和D-J片段与 α 链的V-J之间的连接处插入核苷酸的数目。6个志愿者中, β 链中平均添加的核苷酸的数目是7.4, α 链是6.2。在TCR受体库相同的序列中,插入的核苷酸数目显著降低, β 链是3.3, α 链是3.8。但在非同卵双胞胎中TCR受体库相同的序列中插入核苷酸的数目也降低。Glanville等^[16]发现,同卵双胞胎中有相同的初始基因片段。2016年,Rubelt等^[17]做了一项研究,该研究团队使用高通量测序技术分析了5对同卵双胞胎的初始T细胞受体库,比较了所有同卵双胞胎的V基因和J基因的取用情况。结果显示,对于非同卵双胞胎而言,V基因片段的取用频率的倍数变化在1.5~2.0倍,J基因片段的取用频率变化倍数在1.0~1.5倍;相比之下,同卵双胞胎的V和J基因片段的取用频率倍数变化仅有微小差异,1.0~1.2倍。该研究表明,V基因、J基因重组过程中主要依赖于遗传因素^[17]。该研究还发现,双胞胎之间或个体内记忆T细胞受体库与初始T细胞受体库有高度相关性,说明遗传因素可能不仅在初始T细胞受体库中占据了主要作用,在经历抗原之后的记忆T细胞受体库也发挥了主要作用^[17],但这项研究未能排除双胞胎之间可能存在更相似的环境因素。以上研究初步为TCR的随机重排可能和“遗传”之间存在某些联系提供了基础,而双胞胎个体是合适的研究对象。

3 患病MZ双胞胎TCR受体库特征

健康状态下,同卵双胞胎TCR受体库主要依赖于遗传因素,表现为高度的相似。那么患病状态下的同卵双胞胎,尤其在与免疫系统相关的疾病方面,TCR受体库是否依然保持高度相似?还是受到疾病影响,表现出T细胞克隆增殖的偏向性?除了遗传因素之外,另一个可以严重影响疾病结果的因素是免疫系统。尽管个体免疫系统存在巨大差异,但同卵双胞胎具有高度相似的免疫系统^[23]。在这种相同的遗传背景下,更好地阐明了患病状态下同卵双胞胎的T细胞受体库的异同,从而在分子水平更加明确病因。

3.1 MZ双胞胎与肿瘤

在肿瘤疾病中对同卵双胞胎T细胞受体库的报

道并不多,Ford等^[24]做了一项关于T细胞肿瘤的研究,发现在患有T细胞非霍奇金淋巴瘤和T细胞急性淋巴细胞白血病一对同卵双胞胎之间,TCR β 链具有相同或相似的基因重排,并且发现一些特异性T细胞具有相同的11 bp区域。Gitelson等^[25]分析了在滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)中T细胞的免疫应答。以一对同卵双胞胎为研究对象(双胞胎中的A患FL,双胞胎中的B健康),结果显示,用CD40-FL细胞作为刺激源,健康双胞胎的外周血T细胞增殖显著多于患病双胞胎外周血T细胞的增殖;健康双胞胎的T细胞系产生的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)显著高于患病双胞胎T细胞系^[25]。此外,虽然健康双胞胎和患病双胞胎的T细胞系都能裂解CD40-FL细胞,但是只有健康双胞胎的T细胞系可以裂解未修饰的FL细胞(未用CD40激活的FL细胞)。这项研究表明了人体受损的肿瘤特异性T细胞应答可能不是由于T细胞受体库的缺陷,而是由于肿瘤造成了T细胞的应答不足。虽然同卵双胞胎罹患的疾病类型不同,但却可能具有相似的T细胞应答。今后,我们可以将同卵双胞胎应用于合适的研究中,可以更加清晰地剖析是疾病影响了T细胞受体库,还是T细胞受体库本身的缺陷导致了疾病。

3.2 MZ双胞胎与自身免疫疾病

自身免疫病的发生和免疫系统的紊乱息息相关^[26],T细胞作为免疫应答的执行者,在自身免疫病的发生、发展中起着至关重要的作用。双胞胎经常用于研究全身和器官特异性自身免疫病^[27]。刘淑梅等^[28]展开了对患有银屑病同卵双胞胎的研究,通过分析两对同卵双胞胎外周血T细胞的基因表达的差异,来探究T细胞在银屑病中的机制。两对双胞胎的其中一对同患银屑病,分别编号为P1、P2;另一对中一个患银屑病,另一个健康,分别编号为P3、N1。结果显示,P1和P2之间表达有差异的基因多于P3和N1之间表达有差异的基因^[28]。该研究提示,银屑病的发生可能影响了T细胞的基因表达^[28]。Fozza等^[29]在患1型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)同卵双胞胎的研究中,对T细胞受体库进行了分析,以5对同卵双胞胎为研究对象(其中,3对同时患有T1D,另外2对都是其中一个患T1D,另一个健康)。将流式细胞术和CDR3谱系扫描结合起来,评估了5对MZ双胞胎中CD4⁺TCR库和CD8⁺TCR库相同序列的数目。经流式细胞术检测发现,在同时患T1D的双胞胎和不同

时患T1D的双胞胎之间CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞没有定量差异^[29]。CDR3谱系对比显示,在全部患T1D的双胞胎中,CDR3谱系表现出从多克隆到寡克隆的克隆型,在同时患T1D和不同时患T1D的同卵双胞胎之间,CD4⁺T和CD8⁺T之间的CDR3倾斜或寡克隆的频率没有显著差异^[29]。该研究说明,在1型糖尿病中,TCR受体库主要受遗传因素的影响,而受1型糖尿病的影响可能较小^[29]。并且之前Somma等^[30]在关于多发性硬化症的研究中,流式细胞术和谱系分析数据显示,同卵双胞胎中CD8⁺TCR受体库相似性高度增加。以上研究说明,在自身免疫病中,同卵双胞胎T细胞基因表达以及TCR受体库之间的异同,进一步提示了T细胞有可能会受疾病的影响,也可能主要依赖于遗传因素,具体在什么疾病中以遗传为主或随疾病改变,还有待于今后进一步的研究。

3.3 MZ双胞胎与其他疾病

T细胞是控制病毒感染的因素,在关于CD8⁺TCR受体库的两项研究中,同样是病毒感染性疾病,一个针对免疫缺陷综合征,另一个是慢性乙型肝炎,却得出了不同的结论。究竟是因为感染病毒的影响还是其他因素导致机体TCR受体库出现了改变呢? Yu等^[31]在一项关于获得性免疫缺陷综合征的研究中,选取了感染人免疫缺陷病毒1型的一对同卵双胞胎,发现同卵双胞胎之间的HIV(human immunodeficiency virus)特异性CD8⁺TCR受体库中没有相同的克隆型,相反,HIV特异性CD8⁺TCR受体库在双胞胎之间是完全不同的。该研究提示,病原体特异性CD8⁺T细胞的初始TCR克隆可能是随机的过程,这个过程可能和遗传因素关系不大,也有可能是HIV影响了TCR克隆^[31]。Jiang等^[32]通过高通量测序技术对10对同卵双胞胎的CD8⁺TCRβ链进行了分析[1对双胞胎中,一个感染HBV(hepatitis B virus),一个健康;2对双胞胎中,一个HBeAg阳性,另一个阴性;3对双胞胎健康;4对双胞胎中HBeAg均阳性],结果发现,双胞胎之间的V基因取用、J基因取用、V-J配对的相似性比非双胞胎之间高,另外在HBeAg阳性的患者中,检测到更多相同的TCR序列,该研究说明TCR受体库的相似性除了与遗传因素有关,还可能与慢性的持续病毒感染有关。通过以上两项对CD8⁺TCR受体库的研究,说明病毒感染对TCR受体库的影响是多样性的,有可能使TCR受体库差异变大,也有可能使TCR受体库趋向一致。之前,有关于

HIV的研究表明,外周抗原也有可能影响胸腺中T细胞的选择, Bonyhadi等^[33]解剖艾滋病患者的胸腺,发现其胸腺的活性组织减少,并且髓质部分缺乏CD4T细胞和CD8T细胞。另外, Douek等^[34]认为,可能是HIV破坏了胸腺的功能,抑制了前体胸腺细胞的生成,从而表达CD4的T细胞死亡,最终初始T细胞的数量减少。以上结果表明,外周抗原对胸腺的影响很可能为外周TCR受体库的差异提供基础。

尽管同卵双胞胎理论上具有相同的核DNA序列,但它们之间可能存在表型差异,这种表型差异可能由体细胞突变或表观遗传变化引起。最近,在一项精神分裂症的研究中, Li等^[35]利用高通量测序技术筛选了8对同卵双胞胎及其父母的全部线粒体基因组(每一对双胞胎,一个患病,另一个心理健康),同一对双胞胎的线粒体DNA的异质性水平几乎完全相同,但每个母亲与其后代之间明显不同。基于同卵双胞胎有相同的核DNA,表明线粒体DNA的异质性可能不是精神分裂症表型不一致的原因,有可能是表观遗传学或是环境因素影响^[35]。Xu等^[36]对先天性心脏病的研究中发现,在6对同卵双胞胎中,患病双胞胎和健康双胞胎之间拷贝数变异(copy number variant, CNV)和外显子组DNA没有很大差异。该研究表明,先天性心脏病的发生可能与环境因素或表观遗传学因素有关^[36]。Sites等^[37]在不同表型的神经纤维瘤病的研究中发现,不管是11对同卵双胞胎之间还是双胞胎与父母之间并没有拷贝数变异的差异。这提示神经性纤维瘤病的不同表型可能与拷贝数变异关系不大^[37]。以上几项研究提示,虽然同卵双胞胎的遗传物质相同,但是在一些遗传相关的疾病中,疾病的不同表型可能并不是基因层面的原因,而可能与表观遗传学有关,但具体是DNA甲基化、基因组印记、基因沉默或其他因素还有待研究。

4 展望

综上所述,同卵双胞胎的TCR受体库在健康状态下既有很高的相关性,也有其独特的方面;在患病状态下,更是表现出了复杂多样的特征。那么,我们可以在相同的遗传背景下探索更加详细的TCR受体库的特征以及可能的重排机制,比如双胞胎之间或非双胞胎之间in frame TCR、out of frame TCR以及假基因有何异同之处;探讨遗传或环境对TCR受体

库的V(D)J重排以及重排调控系统的影响。除了现有的基因取用、氨基酸位点的分析, 还有哪些和疾病相关? 健康状态下同卵双胞胎T细胞受体库的特征为患病状态下同卵双胞胎的免疫应答的研究提供了理论基础。因此, 在今后的探讨中, 我们不仅要注重对患病状态下同卵双胞胎T细胞受体库差异的研究, 也要关注健康状态下同卵双胞胎T细胞受体库的重排机制与发育选择的差异, 为特异性T细胞免疫应答的中心“TCR-MHC-抗原肽”的解析提供基础。

参考文献 (References)

- Galton F. Hereditary improvement. *Fraser's Magazine* 1873; 37(7): 116-30.
- Gelb BD, Chung WK. Complex genetics and the etiology of human congenital heart disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4(7): a013953.
- Fullerton BS, Sparks EA, Hall AM, Velazco CS, Modi BP, Lund DP, *et al.* High prevalence of same-sex twins in patients with cloacal exstrophy: support for embryological association with monozygotic twinning. *J Pediatr Surg* 2017; 52(5): 807-9.
- Bogo R, Farah A, Karlsson KK, Pedersen NL, Svartengren M, Skjongsberg A. Prevalence, incidence proportion, and heritability for tinnitus: a longitudinal twin study. *Ear Hear* 2017; 38: 292-300.
- Skov J, Hoiijer J, Magnusson PKE, Ludvigsson JF, Kampe O, Bensing S. Heritability of Addison's disease and prevalence of associated autoimmunity in a cohort of 112,100 Swedish twins. *Endocrine* 2017; 58: 521-7.
- 刘姝丽, 张胜利, 俞英. 同卵双胞胎在复杂性状DNA甲基化调控机制研究中的应用. *遗传(Liu Shuli, Zhang Shengli, Yu Ying. Research progress of regulatory mechanism of DNA methylation in complex traits using monozygotic twins. Hereditas)* 2016;38(12):1043-55.
- Godfrey DI, Rossjohn J, McCluskey J. The fidelity, occasional promiscuity, and versatility of T cell receptor recognition. *Immunity* 2008; 28(3): 304-14.
- Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nat Commun* 1988; 334: 395-402.
- Qi Q, Liu Y, Cheng Y, Glanville J, Zhang D, Lee JY, *et al.* Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(36): 13139-44.
- Boyd SD, Liu Y, Wang C, Martin V, Dunn-Walters DK. Human lymphocyte repertoires in ageing. *Curr Opin Immunol* 2013; 25(4): 511-5.
- 孙万邦. *医学免疫学*. 北京: 高等教育出版社, 2013, 104-7.
- Shi B, Ma L, He X, Wu P, Wang P, Wang X, *et al.* Compositional characteristics of human peripheral TRBV pseudogene rearrangements. *Sci Rep* 2018; 8: 5926.
- Zvyagin IV, Pogorelyy MV, Ivanova ME, Komech EA, Shugay M, Bolotin DA, *et al.* Distinctive properties of identical twins' TCR repertoires revealed by high-throughput sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(16): 5980-5.
- <http://www.imgt.org/IMGTrepertoire/LocusGenes/#C>.
- Charles A. Janeway等著. 钱旻, 马端译. *免疫生物学*. 第五版. 科学出版社, 2008, 145-53.
- Glanville J, Kuo TC, von Büdingen HC, Guey L, Berka J, Sundar PD, *et al.* Naive antibody gene-segment frequencies are heritable and unaltered by chronic lymphocyte ablation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(50): 20066-71.
- Rubelt F, Bolen CR, McGuire HM, Vander Heiden JA, Gadala-Maria D, Levin M, *et al.* Individual heritable differences result in unique cell lymphocyte receptor repertoires of naive and antigen-experienced cells. *Nat Commun* 2016; 7: 11112.
- Pogorelyy MV, Elhanati Y, Marcou Q, Sycheva AL, Komech EA, Nazarov VI, *et al.* Persisting fetal clonotypes influence the structure and overlap of adult human T cell receptor repertoires. *PLoS Comput Biol* 2017; 13(7): e1005572.
- Britanova OV, Shugay M, Merzlyak EM, Staroverov DB, Putintseva EV, Turchaninova MA, *et al.* Dynamics of individual T cell repertoires: from cord blood to centenarians. *J Immunol* 2016; 196(12): 5005-13.
- Mayer A, Balasubramanian V, Mora T, Walczak AM. How a well-adapted immune system is organized. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(19): 5950-5.
- Rechavi E, Lev A, Lee YN, Simon AJ, Yinon Y, Lipitz S, *et al.* Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development. *Sci Transl Med* 2015; 7(276): 276ra25.
- 庞学雯, 吴强, 钱晓萍, 吴江声, 陈慰峰. 胸腺基质细胞的抗原提呈作用. *中华微生物学与免疫学杂志(Pang Xuewen, Wu Qiang, Qian Xiaoping, Wu Jiangsheng, Chen Weifeng. Capability of antigen presentation by mouse thymic stromal cells. Chinese Journal of Microbiology and Immunology)* 2000; 20(1): 28-31.
- Carr EJ, Dooley J, Garcia-Perez JE, Lagou V, Lee JC, Wouters C, *et al.* The cellular composition of the human immune system is shaped by age and cohabitation. *Nat Immunol* 2016; 17(4): 461-8.
- Ford AM, Pombo-de-Oliveira MS, McCarthy KP, Maclean JM, Carrico KC, Vincent RF, *et al.* Monoclonal origin of concordant T-cell malignancy in identical twins. *Blood* 1997; 89(1): 281-5.
- Gitelson E, Spaner D, Buckstein R, Franssen E, Hewitt K, Lim MS, *et al.* T-cell analysis in identical twins reveals an impaired anti-follicular lymphoma immune response in the patient but not in the healthy twin. *Br J Haematol* 2002; 116(1): 122-7.
- 张辰, 王晓霞, 罗静, 赵向聪. 诱导性调节性T细胞在自身免疫病的研究进展. *中国药物与临床(Zhang Chen, Wang Xiaoxia, Luo Jing, Zhao Xiangcong. Journal of Chinese Remedies & Clinics)* 2015; 15(6): 805-7.
- Bogdanos DP, Smyk DS, Rigopoulou EI, Mytilinaiou MG, Heneghan MA, Selmi C, *et al.* Twin studies in autoimmune disease: genetics, gender and environment. *J Autoimmun* 2012; 38(2/3): J156-69.
- 刘淑梅, 李俊琴, 张开明, 董峰. 单卵双胞胎银屑病外周血T细胞存在差异表达基因. *中国中西医结合皮肤性病学期刊(Liu Shumei, Li Junqin, Zhang Kaiming, Dong Feng. Screening of differential expressed genes in peripheral T cells of monozygotic twins patients with psoriasis. Chinese Journal of Dermatovenerology of Integrated Traditional and Western Medicine)* 2012; 11(1): 4-7.
- Fozza C, Contini S, Corda G, Viridis P, Galleu A, Bonfigli S,

- et al.* T-cell receptor repertoire analysis in monozygotic twins concordant and discordant for type 1 diabetes. *Immunobiology* 2012; 217(9): 920-5.
- 30 Somma P, Ristori G, Battistini L, Cannoni S, Borsellino G, Diamantini A, *et al.* Characterization of CD8+ T cell repertoire in identical twins discordant and concordant for multiple sclerosis. *J Leukoc Biol* 2007; 81(3): 696-710.
- 31 Yu XG, Lichterfeld M, Williams KL, Martinez-Picado J, Walker BD. Random T-cell receptor recruitment in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific CD8+ T cells from genetically identical twins infected with the same HIV-1 strain. *J Virol* 2007; 81(22): 12666-9.
- 32 Jiang Q, Liu Y, Xu B, Zheng W, Xiang X, Tang X, *et al.* Analysis of T cell receptor repertoire in monozygotic twins concordant and discordant for chronic hepatitis B infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 497(1): 153-9.
- 33 Bonyhadi ML, Rabin L, Salimi S, Brown DA, Kosek J, McCune JM, *et al.* HIV induces thymus depletion *in vivo*. *Nature* 1993; 363(6431): 728-32.
- 34 Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, *et al.* Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998; 396(6712): 690-5.
- 35 Li H, Bi R, Fan Y, Wu Y, Tang Y, Li Z, *et al.* mtDNA heteroplasmy in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Mol Neurobiol* 2017; 54: 4343-52.
- 36 Xu Y, Li T, Pu T, Cao RX, Long F, Chen S, *et al.* Copy number variants and exome sequencing analysis in six pairs of Chinese monozygotic twins discordant for congenital heart disease. *Twin Res Hum Genet* 2017; 20(6): 521-32.
- 37 Sites ER, Smolarek TA, Martin LJ, Viskochil DH, Stevenson DA, Ullrich NJ, *et al.* Analysis of copy number variants in 11 pairs of monozygotic twins with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A* 2017; 173(3): 647-53.

中国细胞生物学学报