- 768-774.
- [10] Nicholson DW., et al., 1995, *Nature*, **376**: 37-43.
- [11] Alnemri ES., et al., 1996, *Cell*, **87**: 171.
- [12] Wang S., et al., 1998, *Cell*, **92**: 501-509.
- [13] Humke EW., et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**: 15072-150707.
- [14] Patel T., et al., 1996, *FASEB*, **10**: 587-597.
- [15] Ray CA., et al., 1992, *Cell*, **69**: 597-604.
- [16] Zhou Q., et al., 1997, *J. Biol. Chem.*, **272**: 7797-7800.
- [17] Bump NJ., 1995, *Science*, **269**: 1885-1888.
- [18] LaCasse EC., 1998, *Oncogene*, **17**: 3247-3259.
- [19] Deveraux QL., 1997, *Nature*, **388**: 300-304.
- [20] Lazebnik Y., et al., 1994, *Nature*, **371**: 346-347.
- [21] Casciola-Rosen L., et al., 1996, *J. Exp. Med.*, **183**: 1957-1964.
- [22] Alnemri ES., et al., 1997, *J. Cell Biochem.*, **64**: 33-42.
- [23] Wyllie A., et al., 1998, *Nature*, **391**: 20-21.
- [24] Muzio M., 1998, *Int. J. Clin. Lab. Res.*, **28**: 141-147.
- [25] Tsujimoto Y., 1998, *Genes Cells*, **3**: 697-707.
- [26] Hengartner MO., 1997, *Nature*, **388**: 714-715.
- [27] Wu D., et al., 1997, *Science*, **275**: 1126-1129.
- [28] Zou H., et al., 1997, *Cell*, **90**: 405-413.
- [29] Hakem R., et al., 1998, *Cell*, **94**: 339-352.
- [30] Rosse' T., et al., 1998, *Nature*, **391**: 496-499.
- [31] Zivotovsky B., et al., 1998, *Nature*, **391**: 449-450.
- [32] Hengartner MO., 1998, *Nature*, **39**: 441-442.
- [33] Li H., et al., 1998, *Cell*, **94**: 491-501.
- [34] Luo X., et al., 1998, *Cell*, **94**: 481-190.
- [35] Kuida K., et al., 1998, *Cell*, **94**: 325-337.

免疫球蛋白超家族分子在神经系统中的分布及功能

陈丽华 金伯泉

(第四军医大学免疫学教研室 西安 710032)

免疫球蛋白超家族 (immunoglobulin superfamily, IgSF) 分子是以基因和分子水平上的结构相似性为分类依据, 在氨基酸组成上与免疫球蛋白可变区 (V 区) 或恒定区 (C 区) 有较高同源性的蛋白分子。根据 IgSF 结构域中 Ig 折叠方式、两个半胱氨酸之间氨基酸残基的数目以及与 IgV 区或 C 区同源性的程度, IgSF 结构域可分为 V 组、C1 组和 C2 组。V 组结构域的两个半胱氨酸之间含 65-75 个氨基酸残基, 2 个 β 片层区共有 9 个反平行 β 折叠股; C1 组结构域中两个半胱氨酸之间含 50-60 个氨基酸残基, 有 7 个 β 折叠股; C2 组结构域的氨基酸排列类似 V 组, 但形成二硫键的两个半胱氨酸之间所含氨基酸残基数为 50-60, 有 7 个 β 折叠股, 这种结构介于 V 组和 C1 组之间。

近年来, 由于细胞表面标志、单克隆抗体及基因工程的应用, 不仅证实了许多存在于免疫系统的 IgSF 分子分布于神经系统, 而且还发现

许多只存在于神经系统中的 IgSF 分子, 这些分子在神经系统的生长、发育和分化过程中发挥重要功能。根据结构和功能的不同, 神经系统 IgSF 分子可分为两类: 第一类分子的分子量相对较大, 在 67-200 kDa 之间, 分子的胞膜外区含有数个 IgSF C2 结构域和纤粘连蛋白 III 型重复序列, 主要包括神经细胞粘附分子 (N-CAM)、神经细胞粘附分子 L1 (N-CAM L1)、接触蛋白 (contactin/F11/F3)、髓磷脂相关糖蛋白 (MAG)、瞬时表达的轴突糖蛋白 1 (TAG-1)、束状蛋白 I (fasciclin I) 以及果蝇体内的神经胶质蛋白 (neuroglian) 等分子。它们主要分布于神经系统, 参与轴突的伸长、束状化和髓磷脂化, 突触的形成, 神经元间的相互作用和血脑屏障的形成等功能, 分子中的纤粘连蛋白 III 型重复序列可能和它们与细胞外基质蛋白相互结合有关; 另一类分子的分子量相对较小, 在 25-60kDa, 分子内含有 1 或 2 个 IgSF V 样结构

域,主要包括 Thy-1、MRC OX-2、脊髓灰质炎病毒受体(PVR)和 basigin/neurothelin 等分子,这类分子的共同特征是它们在免疫系统和神经系统中均有分布^[1]。目前已经证实昆虫神经系统也存在 IgSF 分子,如蚱蜢体内的束状蛋白 I、果蝇体内的神经胶质蛋白和 amalgam,提示在生物进化早期已有带 IgSF 结构域分子存在。本文从结构和分布的角度,结合其功能特点,对一些重要的神经系统 IgSF 分子作一综述。

一、含有 IgSF V 样结构域分子

1. 外周髓磷脂糖蛋白(protein zero, P0)

P0 是外周髓磷脂膜中最为丰富的糖蛋白,约占外周髓磷脂膜总蛋白量的 50%。P0 为跨膜蛋白,胞膜外区只有 1 个 IgSF V 样结构域。P0 主要表达于生成髓磷脂的雪旺氏细胞表面,具有嗜同种相互作用特性,P0 分子在髓磷脂的合成过程中起主要作用^[2]。

2. Thy-1(CD90)与 MRC OX-2

Thy-1 与 MRC OX-2 起初发现于小鼠胸腺,以后发现于神经系统。Thy-1 和 MRC OX-2 分子有以下共性:(1) 它们在免疫系统和神经系统均有表达;(2) 在胸腺中的分子量(Thy-1, 18.7kDa; MRC OX-2, 47kDa)均大于其在脑中的分子量(Thy-1, 17.5kDa; MRC OX-2, 41kDa);(3) 胞膜外区均有一个 IgSF V 样结构域;(4) 在脑中,它们只存在于神经元表面,而在神经胶质细胞表面没有分布。尽管如此,这两种分子在结构和表达特性方面亦有不同之处:(1) MRC OX-2 分子为跨膜蛋白,而 Thy-1 分子以 GPI 锚结合形式存在于细胞表面;(2) MRC OX-2 分子胞膜外区除含有一个 IgSF V 样结构域外还有一个 C2 样结构域;(3) 在大鼠小脑的发育过程中,Thy-1 与 MRC OX-2 呈互补式表达,即在胚胎发育过程中,大鼠小脑中 MRC OX-2 分子呈高水平表达,但出生后表达量有所下降;小脑中 Thy-1 分子水平在出生后 3 周呈快速增长趋势^[3]。

3. basigin/neurothelin/HT7/gp42/OX-47

basigin 又称 neurothelin(CD147),人、鸡、小鼠和大鼠均有表达,主要分布于血脑屏障、某些上皮界膜及神经元表面,胞膜外区有 2 个 IgSF C2 样结构域和 1 个 V 样结构域,主要参与血脑屏障的形成。

4. 脊髓灰质炎病毒受体(poliovirus receptor, PVR/CD155)

PVR 是一个属于神经系统的 IgSF 分子,胞膜外区含有 2 个 IgSF C2 样结构域和 1 个 V 样结构域,其中 N 末端的 IgSF V 样结构域在与脊髓灰质炎病毒结合以及随后的致病过程中发挥重要作用^[4]。有学者发现,通过改变 PVR 第 1 个 V 样结构域内氨基酸的数目和种类可以阻止 PV 与 PVR 的结合,或使 PV 在靶细胞内丧失复制能力。

二、含有 IgSFC2 样结构域分子

(一) 含有 3 个 IgSF C2 样结构域分子

此类分子有 REGA-1、CEPU-1、OBCAM 和 klingon 等,主要分布于神经元表面,而且均以糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚形式连接于细胞膜,可能有其独特的生理学意义。目前已经证实 GPI 锚结合分子可以被 PI-PLC 酶水解后释放入细胞外,这种快速变化可能在细胞间相互作用时产生瞬时“开”“关”效应,而且这些可溶性分子可调节细胞间的粘附作用,或作为基质的一种成分参与细胞与基质间的相互作用,此外,在质膜的脂双层,GPI 锚结合分子较跨膜分子有更大的自由活动能力,例如 GPI 锚结合分子 Thy-1 在质膜中的扩散系数是其他跨膜分子的 10—100 倍^[5]。

1. REGA-1 REGA-1 分布于中枢神经系统发生中神经元成熟和伸出突起过程中的鞘膜突起(轴突和树突)表面,以 GPI 锚形式连接,胞膜外区含有 3 个 IgSF C2 样结构域和 1 个纤粘连蛋白 III 型重复序列。REGA-1 分子在神经系统神经元间相互粘附以及轴突生长过程中起主要作用。

2. 局部表达的神经胶质抗原 1 (regionally expressed glial antigen-1, CEPU-1)

CEPU-1 是一种 51kDa 的糖蛋白,胞膜外区含有 3 个 IgSF C2 样结构域,以 GPI 锚形式连接。CEPU-1 分子主要表达于正在发育的小脑皮层中层内的浦肯野细胞表面,可能是正在发育的浦肯野细胞的特异性表面标志^[6]。

3. OBCAM/LAMP/NTM

阿片样物质结合细胞粘附分子 (opioid-binding cell adhesion molecule, OBCAM)、边缘系统相关膜蛋白 (limbic system associated membrane protein, LAMP) 和 NTM (neurotrimin) 是来源于共同“祖先分子”的一组同源分子,胞膜外区含有 3 个 IgSF C2 样结构域,通过 GPI 锚结合形式存在于细胞表面^[7]。它们在神经系统的分布有所不同, OBCAM 主要表达于皮层和下丘脑的某些神经元表面, LAMP 则表达于中枢和外周神经元的轴突表面,而 NTM 主要表达于丘脑神经元及小脑的浦肯野细胞表面^[8]。

4. klignon

klignon 是新近发现的分布于神经系统的 IgSF 分子,胞膜外区含有 3 个 IgSF C2 样结构域和 1 个纤粘连蛋白 III 型重复序列,以 GPI 锚形式连接,主要表达于胚胎发育过程中的神经元表面,通过嗜同种作用调节神经元间的相互作用^[9]。

(二) 含有 5 个以上 IgSF C2 样结构域的分子

这类分子种类繁多,主要分布于神经系统。

1. 神经细胞粘附分子 (neural cell adhesion molecule, N-CAM/CD156)/束状蛋白 I

N-CAM 是目前了解得最为清楚的一种神经系统 IgSF 分子,目前已发现四种形式的 N-CAM,即胚胎型 N-CAM、N-CAM 180、N-CAM 140 和 N-CAM 120。胎脑中的 N-CAM 分子量主要为 200—250kDa,但在成年脑组织中却为 120—180 kDa,可能是由于分子中碳水化合物结构以及成熟分子的长度不同。如胚胎型 N-CAM 分子中有一个 α -2,8 连接的多聚唾液酸,有助于降低 N-CAM 分子的粘附功能。成

熟 N-CAM 分子均由同一的 N-CAM 基因通过不同的 mRNA 剪接后翻译所生成。N-CAM 180 和 N-CAM 140 分子为 I 型跨膜蛋白,而 N-CAM 120 分子以 GPI 锚结合形式存在。在成年脑组织中存在三种不同形式 N-CAM 分子的确切生理学功能尚不清楚。每种形式的 N-CAM 分子胞膜外区均由 5 个 IgSF C2 样结构域和 2 个纤粘连蛋白 III 型重复序列组成。N-CAM 主要以嗜同种作用的形式在神经细胞的相互粘附中发挥作用。

束状蛋白 I 是一个主要表达于蚱蜢胚胎束状轴突表面的糖蛋白分子,在选择性轴束形成过程中起重要作用。fasciclin I 分子胞膜外区含有 5 个 IgSF C2 样结构域和 2 个纤粘连蛋白 III 型重复序列,与脊椎动物 N-CAM 分子高度同源,而且其表达和功能也与 N-CAM 分子十分类似。

2. 唐氏综合征细胞粘附分子 (Down Syndrome cell adhesion molecule, DSCAM)

是新近发现的一种神经系统 IgSF 分子,其基因定位于染色体 21q22.2—22.3 带, mRNA 通过不同的剪接形成跨膜分子和 GPI 锚结合分子。胞膜外区均含有 10 个 IgSF C2 样结构域,其中 9 个在 N 末端,第 10 个位于 6 个纤粘连蛋白 III 型重复序列的第 4 和第 5 个之间。DSCAM mRNA 在神经元的分化阶段广泛表达于神经系统,并与神经元的迁徙、分化以及突触的形成密切相关^[10]。DSCAM 表达异常可导致唐氏综合征。

3. gicerin

gicerin 分子胞膜外区含有 5 个 IgSF C2 样结构域,据其胞浆区长短不同,将其分为分子量 82kDa 的 S-gicerin 和分子量 90kDa 的 L-gicerin。gicerin 分子是轴突伸长因子 (neurite outgrowth factor, NOF) 的受体,在轴突发生过程中瞬时表达于视网膜神经节细胞等神经元的表面,可以通过嗜同种作用和嗜异种作用两种方式调节轴突的伸长,但这两种方式在调节轴突伸长的长度及分叉的多少方面有所不同^[11]。

4. 神经束蛋白(neurofascin) 是属于 IgSF L1 亚群中的一个主要分布于轴突表面的分子,在胚胎发育过程中参与轴突的伸长及少突胶质细胞包绕轴突形成髓磷脂的过程。neurofascin 基因由 33 个外显子组成,约为 72Kb。在胚胎发育的不同阶段,前体 mRNA 通过不同的剪接可形成 50 种不同的 neurofascin 异型。neurofascin 分子胞膜外区均由 6 个 IgSF C2 样结构域和 5 个纤粘连蛋白 III 型重复序列组成^[12]。

5. 髓磷脂相关糖蛋白(myelin associated glycoprotein, MAG) MAG 主要表达于形成髓磷脂膜的少突星型胶质细胞和雪旺氏细胞表面,为 I 型跨膜蛋白,有 L-MAG 和 S-MAG 两种亚型,胞膜外区均含有 5 个 IgSF C2 样结构域,胞浆区结构不同^[13-14]。MAG 在髓磷脂的形成及髓磷脂包裹轴突的过程中发挥重要作用,在多发硬化症患者病变活动区,MAG 分子含量急剧下降。

6. 神经细胞粘附分子 L1(neural cell adhesion molecule L1, N-CAM L1)/神经胶质蛋白(neuroglian) L1 分子含有 6 个 IgSF C2 样结构域和 5 个纤粘连蛋白 III 型重复序列,主要表达于正在发育的轴束表面,并在神经元的迁徙、聚集和神经元轴突的伸长方面发挥重要作用。L1 基因突变可导致一组疾病,包括 X 染色体连锁的脑积水、MASA 综合症、大脑麻痹痉挛症和新生儿大脑发育不全^[15]。

神经胶质蛋白是在果蝇发育过程中广泛表达于神经元及神经胶质细胞表面的糖蛋白,胞膜外区有 6 个 IgSF C2 样结构域和 5 个纤粘连蛋白 III 型重复序列。neuroglian 和 N-CAM L1 分子间氨基酸序列的高度同源性表明它们来自于一个共同祖先。

7. 瞬时表达的轴突糖蛋白 1(transiently expressed axonal glycoprotein-1, TAG-1) TAG-1 是分子量 135kDa 的糖蛋白,瞬时表达于正在发育的哺乳动物的某些神经元表面。TAG-1 最早发现于联合神经元的轴突表面,在

胚胎脊髓中这些神经元轴突可以穿过基板的神经上皮向远处伸展。TAG-1 由 6 个 IgSF C2 样结构域和 4 个纤粘连蛋白 III 型重复序列组成,以 GPI 锚结合形式存在于轴突表面,在轴突最早的生长和发育过程中发挥了极其重要的作用。TAG-1 还可被释放到细胞外并可能起到基质粘附分子的作用。

8. 接触蛋白(contactin) 人 contactin 是一种分子量为 130kDa 的糖蛋白,主要分布于相互接触的神经元膜表面,这些神经元与细胞骨架形成密切相关。鸡的 F11 和啮齿类的 F3 是 contactin 的同类物^[16]。这类分子胞膜外区均有 6 个 IgSF C2 样结构域和 4 个纤粘连蛋白 III 型重复序列,contactin 分子为跨膜蛋白,但胞浆区很短;而 F3 和 F11 以 GPI 锚形式连接。这类分子的功能主要与轴束和突触的形成有关。

9. 端脑素(telencephalin) telencephalin 为分子量 130 kDa 的糖蛋白。它的分布和结构具有以下特点:(1) 只分布于某些端脑区神经元亚群的树突表面,而在其轴突表面没有分布;(2) 端脑素的表达水平在个体出生后急剧升高,这与个体出生后树突的发育及突触的形成密切相关;(3) 端脑素的分子结构与细胞间粘附分子 1 和 3(ICAM-1 和 ICAM-3) 很相似,胞膜外区均有 5 个 IgSF C2 样结构域^[17]。

10. 结肠癌缺失蛋白(Deleted in colon cancer, DCC) DCC 是一个 160 kDa 的蛋白分子,胞膜外区含有 5 个 IgSF C2 样结构域和 2 个纤粘连蛋白 III 型重复序列。尽管它与 N-CAM 具有高度同源性,但表达方式截然不同,主要表达于鸡胚及小鼠胚胎的皮肤、肠道、肺以及膀胱的上皮;成年后,DCC 分子限制性表达于皮肤的基底细胞及乳腺导管的干细胞表面。新近发现 DCC mRNA 高表达于大鼠的下丘脑,但在大脑皮层和丘脑仅有较低水平的表达^[18]。DCC 分子是一个 Ca^{2+} 依赖的细胞粘附分子,参与上皮细胞间及上皮细胞与间充质间

的相互作用^[19]。

结 语

神经系统和免疫系统无论从解剖方面还是从功能方面都有许多相似之处。从解剖方面来看,两者均由中枢和远隔的周围部分组成;均包括细胞和递质;递质最后通过效应器官和/或细胞发挥作用。从功能方面来看,两者均能接受刺激,而后呈现兴奋或抑制;均有识别功能,免疫系统识别自己/非己,神经系统识别有意义/无意义的刺激;均有记忆功能。更为重要的是,在免疫活性细胞和神经细胞上有着相同的表面标志和受体,如神经肽、神经递质和细胞因子受体等,从而使种类繁多、功能复杂的各种信息分子在神经系统和免疫系统中发生交互调节作用。神经系统 IgSF 分子据其结构不同分为两组,即含有 IgSF V 样结构域的和含有 IgSF C2 样结构域,主要参与轴突的伸长、束状化和髓磷脂化,突触的形成,神经元间的相互作用和血脑屏障的形成等功能。众多 IgSF 分子在神经系统的分布及其发挥不同的功能为我们研究神经免疫学提供了一个新的视角,探索和发现新的神经系统 IgSF 分子及其功能已成为神经免疫学研究领域中一个新课题。

参 考 文 献

[1] Yoshihara Y., et al., 1991, *Neuroscience*

Research, 10: 83-105.

- [2] Bernhardt G., et al., 1994, *Virology*, 203 (2): 344-356.
- [3] Nakana R., et al., 1991, *Biochem-Biophys-Res-Column.*, 178(1): 282-290.
- [4] D'Urso D., et al., 1990, *Neuron*, 4: 449-460.
- [5] Morris RJ., et al., 1987, *Dev. Neurosci.*, 9: 33-44.
- [6] Spaltmann F., et al., 1996, *J. Neurosci.*, 16 (5): 1770-1779.
- [7] Nakajima O., et al., 1997, *Neuroreport.*, 8 (14): 3005-3008.
- [8] Struyk AF., et al., 1995, *J. Neurosci.*, 15 (3Pt2): 2141-2156.
- [9] Butler SJ., et al., 1997, *Development*, 124 (4): 781-792.
- [10] Yamakawat K., et al., 1998, *Hum. Mol. Genet.*, 7(2): 227-237.
- [11] Taira E., et al., 1998, *Neurochem. Int.*, 32 (1): 23-29.
- [12] Hassel B., et al., 1997, *J-Biol-Chem.*, 272 (45): 28742-28749.
- [13] Owens GC., et al., 1989, *Glia.*, 2: 119-128.
- [14] Attia J., et al., 1989, *Clin. Chem.*, 35: 717-720.
- [15] Franssen E., et al., 1997, *Hum. Mol. Genet.*, 6(10): 1625-1632.
- [16] Plagge A., et al., 1997, *Gene*, 192(2): 215-225.
- [17] Yoshihara Y., et al., 1994, *Neurosci. Res.*, 21(2): 119-124.
- [18] Walsh FS., et al., 1997, *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 13: 425-456.
- [19] Chuong CM., et al., 1994, *Dev. Biol.*, 164 (2): 383-97.

转基因技术在切花育种中的应用

任祝三 张慧玲译

(浦东孙桥现代农业联合发展公司 上海 201203)

尽管世界花卉市场上已有成千上万的品种,但是消费者仍在不断地寻求新产品,追寻新的颜色,奇异的花型,好闻的香气和更长的瓶插时间,作为种植者则要求品种有更好的农艺特性,例如产量和抗病虫害能力。这要求育种家每年都要推出一些新品种。

常规育种是基于种内或种间杂交,如今大量新花卉品种的产生和新品性的导入仍依赖于这种育种方

法。虽然常规育种是一项十分有用的工具,但是获得新品性的基因来源是有限的,而且育种周期长,使常规育种受到限制。

把外源基因导入植物的新方法的发展,加上基因

中科院上海植物生理研究所周荣仁研究员对本文进行了校阅,谨此致谢。