

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00969

# 无颌类脊椎动物适应性免疫系统的研究进展

梁佼, 刘欣, 吴芬芳, 李庆伟

辽宁师范大学海洋生物功能基因及蛋白质组学研究所, 大连 116029

**摘要:** 在以七鳃鳗和盲鳗为代表的无颌类脊椎动物中, 虽然发现了与有颌类脊椎动物 T 细胞受体(T-cell receptors, TLRs)、B 细胞受体 (B-cell receptors, BCRs)可变区具有相似结构的先天性免疫受体, 却从未发现有颌类脊椎动物适应性免疫系统的核心组分: TCRs、BCRs、组织相容性复合体 (Major histocompatibility complex, MHC)。因此, 长期以来, 人们一直认为适应性免疫系统只存在于有颌类脊椎动物中。但最近的一项发现彻底改变了这一传统观念, 即在无颌类脊椎动物中, 存在一种新型可变淋巴细胞受体 VLRs(Variable lymphocyte receptors), VLRs 通过改变亮氨酸富集序列 LRRs(Leucine-rich repeats)的插入情况, 实现对特异性抗原的高效识别。晶体衍射分析发现, 盲鳗的 VLRs 呈现一种“马蹄”型结构, 抗原结合位点则位于“马蹄”的凹面区。分泌型的 VLRs 以四聚体或五聚体的形式识别、结合特异性抗原。综上所述, 无颌类和有颌类脊椎动物应用不同的抗原识别系统完成适应性免疫反应。文章对近年来无颌类脊椎动物适应性免疫系统相关分子的研究进展加以概述, 为揭示适应性免疫系统起源与进化问题提供有益参考。

**关键词:** 适应性免疫; 无颌类脊椎动物; 基因加倍; 可变淋巴受体; 亮氨酸重复序列

## Progress of adaptive immunity system of agnathan vertebrates

LIANG Jiao, LIU Xin, WU Fen-Fang, LI Qing-Wei

*Institute of Marine Genomics & Proteomics, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China*

**Abstract:** Extant jawless vertebrates, represented by lampreys and hagfishes, have innate immune receptors with variable domains structurally resembling T/B-cell receptors. However, they lack cardinal elements of adaptive immunity shared by all jawed vertebrates: T/B-cell receptors and major histocompatibility complex molecules. Thus, it is widely believed that adaptive immunity is unique to jawed vertebrates. Recently, this belief was overturned by the discovery of agnathan antigen receptors, known as variable lymphocyte receptors. These receptors generate diversity in their antigen-binding sites through assembling highly diverse leucine-rich repeat modules. The crystal structures of hagfish variable lymphocyte receptor monomers indicate that they adopt a horseshoe-shaped structure and likely bind antigens through the hypervariable concave surface. Secreted variable lymphocyte receptors form pentamers or tetramers of dimers bind antigens with high specificity and avidity. This indicates that jawed and jawless vertebrates have developed antigen receptors independently. This paper provides valuable clues for studying the origin and evolution of adaptive immunity system.

**Keywords:** adaptive immunity; jawless vertebrates; genome duplication; variable lymphocyte receptors; leucine-rich repeats

收稿日期: 2009-05-11; 修回日期: 2009-06-09

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(编号: 2007CB815802), 国家高技术研究发展计划(编号: 2007AA09Z428)和国家教育部留学回国人员基金项目和辽宁省高校创新团队支持计划项目(编号: 2006R32、2007T089 和 2008T103)资助

作者简介: 梁佼(1985-), 女, 硕士研究生, 专业方向: 细胞生物学。E-mail: jolly20060606@yahoo.com.cn

通讯作者: 李庆伟(1955-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 细胞生物学。E-mail: liqw@263.net

长期以来,人们对于适应性免疫系统的研究多集中于高等脊椎动物,然而随着免疫学研究的不断发展和深入,免疫学家的目光开始沿着生命演化的长河不断向前追溯到哺乳动物以外的物种。生物种系在进化过程中,无一例外的面临自然环境的选择压力,高等脊椎动物通过天然免疫系统和适应性免疫系统协同作用完成其对外界抗原刺激的应答;天然免疫系统执行一种快速识别的、广泛的免疫反应,以非特异的“非己”识别为特征,而适应性免疫反应则是一种复杂的、专一的、具有记忆性的免疫反应<sup>[1]</sup>。

一般认为,早在 5 亿年前,当软骨鱼从无颌类脊椎动物祖先中分化出来时,适应性免疫系统才在软骨鱼中开始出现<sup>[2, 3]</sup>。近年来,随着研究者对不同进化阶段代表性动物免疫系统存在状态和免疫反应形式研究的深入,人类关于免疫系统进化的理论知识不断丰富,同时也冲击着人们对于先天性免疫和适应性免疫的一些传统的理论和观念。本文以无颌类这一脊椎动物门最原始的类型为研究对象,对其适应性免疫应答最新研究成果进行评述。

1 免疫球蛋白超家族类分子在无颌类脊椎动物中的发现



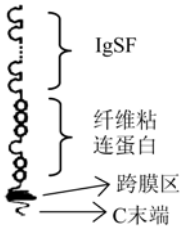
在适应性免疫系统中,存在 3 个核心分子,即免疫球蛋白(Immunoglobulins, Ig)、TCR/BCR、主要组织相容性复合物 MHC,这 3 种分子同属于免疫球蛋白超家族 (Immunoglobulin superfamily, IgSF),高等

哺乳动物正是应用这些由胚系基因重排机制产生的 IgSF 成员完成其适应性免疫反应的<sup>[4]</sup>。

一直以来,免疫学家认为这种由胚系基因重排机制产生的 IgSF 类分子只存在于高等哺乳动物中,但随着近年来对非脊椎动物免疫系统研究的深入,一些具有抗原识别能力,且具有高度可变特性的免疫相关分子不断被发现<sup>[5, 6]</sup> (表 1)。如在节肢动物果蝇的脂肪细胞和血细胞中高表达的唐氏综合症细胞粘附分子 (Down syndrome cell adhesion molecule, Dscam)<sup>[7, 8]</sup>, 软体动物蜗牛中通过胚系基因重排机制产生的纤维蛋白原相关蛋白(Fibrinogen-related protein, FREPs)<sup>[9]</sup>, 及头索动物文昌鱼中的含可变域壳聚糖结合蛋白(Variable domain-containing chitin-binding proteins, VCBPs)<sup>[10]</sup>, 这些分子不仅在结构上与 IgSF 存在相似性,在功能上也均具有与特异抗原结合的能力。既然这些具有 IgSF 结构特征分子在非脊椎动物中普遍存在<sup>[11]</sup>,那么它们在与有颌类脊椎动物亲缘关系最近的无颌类脊椎动物是否存在呢?无颌类脊椎动物是否像高等脊椎动物一样具有复杂而完善的适应性免疫系统呢?

2005 年, Suzuki 等<sup>[12]</sup>在盲鳗(*Eptatretus burgeri*)白细胞表面发现了一类先天性免疫受体分子—APARs(Agnathan paired receptors resembling antigen receptors)(图 1)。APARs 胞外区由 V-type Ig-like 区(Variable (V)-type immunoglobulin (Ig)-like domains)和 J 链区组成;胞内区存在两种形式:一种是与免疫受体酪氨酸激活基序(Immunoreceptor tyrosine-based

表 1 非脊椎动物中 IgSF 类分子特征比较

IgSF 类分子	VCBP (头索动物)	FREP (软体动物)	Dscam (节肢动物)
IgSF 域	+	+	+
多基因片段	+	+	+
抗原刺激引发其选择性表达	-	-	-
基因组重组	?	+	?
结构			

注: + 表示存在; - 表示不存在; ? 表示未知。

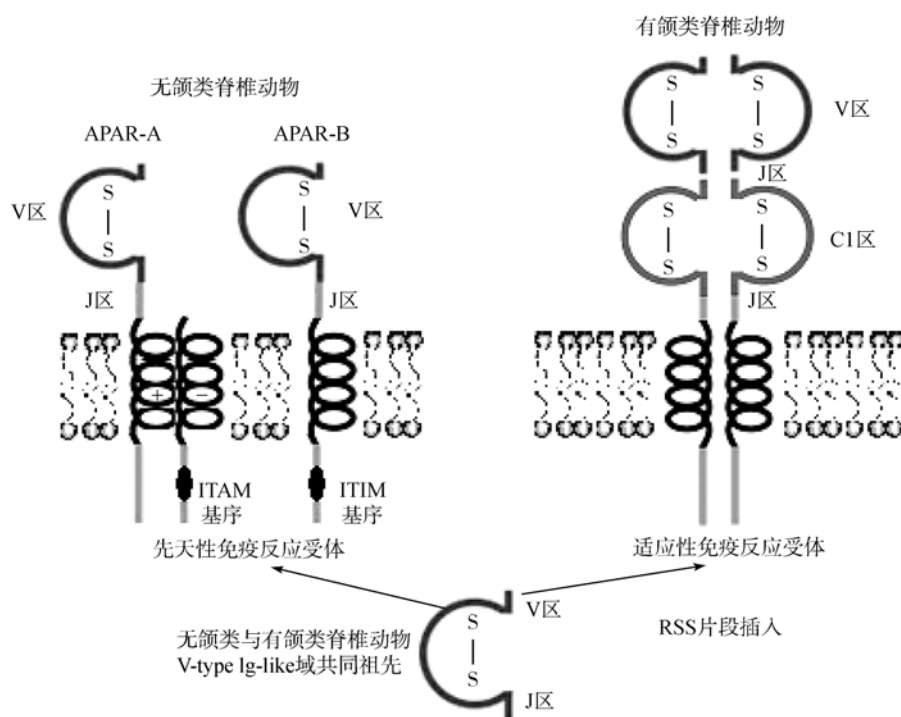


图 1 TCR/BCR 受体 V-type Ig-like 区进化图<sup>[12,14]</sup>

activation motif, ITAM)相连的激活形式, 另一种是与免疫受体酪氨酸抑制基序(Immunoreceptor tyrosine-ased inhibitory motif, ITIM)相连的抑制形式。当信号分子与 APARs 中的 V-type Ig-like 区结合后, 可以激活/抑制胞内的 ITAM/ITIM, 向细胞内传导活化/抑制信号, 从而调节相关基因的表达情况。Suzuki 等<sup>[12]</sup>认为, 无颌类脊椎动物和有颌类脊椎动物的 V-type Ig-like 起源于共同的祖先, 只是在进化过程中, 无颌类脊椎动物保留了 V-type Ig-like 区的原始结构, 而有颌类脊椎动物在其 V-type Ig-like 区插入大量的重组信号序列 (Recombination signal sequence, RSS) 片段<sup>[13]</sup>, 正是由于 RSS 片段的插入, 使有颌类脊椎动物获得了通过胚系基因重排机制形成抗原特异性受体 TCR/BCR 的潜能, 也就是说, 有颌类脊椎动物中 RSS 片段的插入是形成 TCR/BCR 的前提条件<sup>[14]</sup>(图 1)。

## 2 无颌类脊椎动物中特异性抗原识别分子——VLRs

自 1964 年, Finstad 等<sup>[15]</sup>发现无颌类脊椎动物经特异性抗原刺激后, 会引发一系列适应性免疫反应以来, 人们一直认为这些反应是通过“抗原—抗体”

过程实现的。直到 1992 年, Fujii 等<sup>[16]</sup>证实了那些被定义为“抗体”的物质是补体系统中的一种组分。那么无颌类脊椎动物中这些典型的适应性免疫反应是如何发生的? 无颌类脊椎动物中是否存在适应性免疫系统呢?

近年来, 随着生物信息学和基因组学的飞速发展, 无颌类脊椎动物适应性免疫系统的研究也取得了显著成果。2004 年, Pancer 等<sup>[17]</sup>对海七鳃鳗 (*Petromyzon marinus*) 血液 cDNA 文库进行数据分析时发现了淋巴细胞表面一类新型分子——可变淋巴细胞受体 (Variable lymphocyte receptors, VLRs)。

### 2.1 可变淋巴细胞受体 (VLR) 基因特征

无颌类脊椎动物可变淋巴受体的胚系基因 *gVLR* (germline VLR gene, *gVLR*) 由 *LRRNT*、*LRRCT* 和 *LRR* 三部分组成, 其中亮氨酸富集序列 (Leucine-rich repeat, *LRR*) 分布于胚系基因的上游或下游, 形成多个编码框, 这些 *LRR* 编码框插入到胚系基因 *gVLR* 中, 便形成了成熟的 *VLR*<sup>[17, 18]</sup>(图 2A)。可变淋巴受体 VLRs (VLR molecules) 的多样性是由插入 *LRR* 编码框的数量和顺序存在差异而造成的。经过这种胚系基因重排过程, 在无颌类脊椎动物中可产

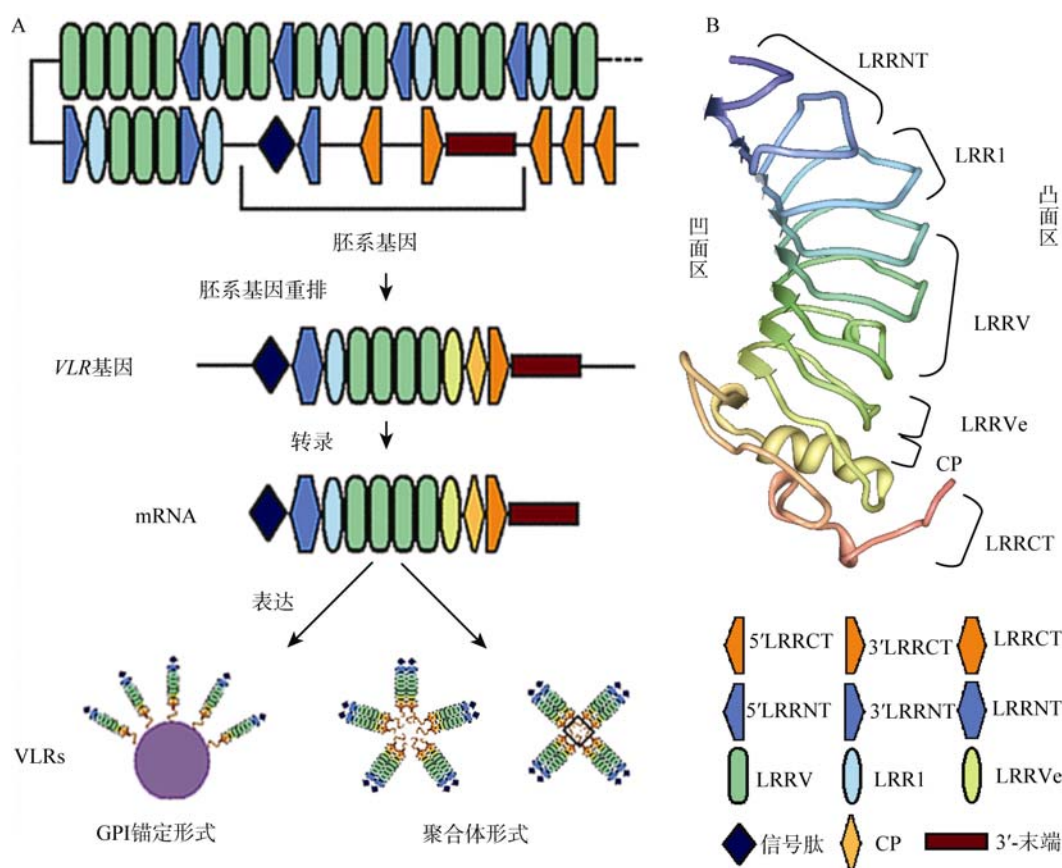


图 2 无颌类脊椎动物 VLR 结构示意图<sup>[17, 18, 25]</sup>

A: 无颌类脊椎动物 VLRs 形成机制; B: 盲鳗 VLRB 晶体结构图。

生多于  $10^{14}$  种不同的 VLRs<sup>[19]</sup>, 由于 VLR 基因表达过程中等位排斥现象的存在, 使得每种淋巴细胞只能表达一种 VLRs<sup>[17]</sup>。

早期研究认为, 在无颌类脊椎动物海七鳃鳗中只存在一套 VLR 基因<sup>[17]</sup>。2007 年, Rogozin 等<sup>[20]</sup>发现, 海七鳃鳗中至少存在两套 VLR 基因——VLRA 和 VLRB。在类淋巴细胞中 VLRB 的表达水平要远远高于 VLRA; 用特异性抗原刺激也只会诱导 VLRB 表达, VLRA 基因表达水平不会发生变化<sup>[17]</sup>。在另一类无颌类脊椎动物盲鳗中, 同样发现了两套 VLR 基因——VLRA 和 VLRB<sup>[18]</sup>, 生物信息学分析发现, 海七鳃鳗与盲鳗的 VLR 基因分别属于旁系同源基因, 即它们由共同祖先进化而来<sup>[21, 22]</sup>。有趣的是, 在对盲鳗 VLR 基因进行染色体定位分析时发现, VLRA 和 VLRB 位于同一染色体上, 但由于两者距离较远, 因此它们在表达过程中并不会用到相同的 LRR 编码框<sup>[23]</sup>, 或许正是由于这种物理隔离的存在, 使 VLRA 和 VLRB 执行

不同的生物功能。

## 2.2 可变淋巴细胞受体(VLRs)分子结构及功能

成熟的 VLR 基因编码形成的可变淋巴受体 VLRs 包括: 30~38 个氨基酸残基组成的 N 末端, 18 个残基的首位 LRR(LRR1), 13 个残基组成的连接肽(CP), 48~65 个残基组成的 C 末端(LRRCT)和由 24 个残基组成的可变 LRR 序列(LRRVs)四部分<sup>[17]</sup>。人们曾一度认为, VLRs 通过其 C 末端的 GPI (Glycosylphosphatidylinositol) 锚定蛋白与淋巴细胞表面相连接; 而最新研究发现, 在 GPI 锚定蛋白下游存在着一个半胱氨酸富集区, VLRs 正是通过此区域与淋巴细胞表面进行连接<sup>[24]</sup>。

2007 年, Kim 等<sup>[25]</sup>成功的获得了盲鳗 VLRs 单体, 晶体衍射分析发现 VLRs 单体是由 LRR 家族蛋白构成的一种“马蹄”型结构(图 2B); 每个 LRR 模块由 24 个保守的氨基酸残基组成, 顺序为 XLXXLX

XLXLXXNXLXXLPXXXFX, 其中 LXXLXLXX 序列形成的  $\beta$  折叠构成“马蹄”凹面区域, 而剩余的 17 个氨基酸残基形成  $3_{10}$   $\alpha$  螺旋结构, 这些  $\alpha$  螺旋则位于“马蹄”的凸起部位; 虽然 LRR 模块在数量和排列顺序上具有可变性特征, 但它们的空间结构是高度保守的。Kim 等<sup>[25]</sup>又发现, VLRs 中由  $\beta$  折叠形成的凹槽部位具有高度的可变性(图 2B), 并推测 VLRs 正是通过此区域与特异性抗原结合。随后, Alder 等<sup>[26]</sup>通过点突变法证明了此结论的正确性。

HEK-293T 嵌合体细胞分泌的重组型 VLRB 蛋白, 是由 4~5 个二聚体通过二硫键连接而成的四聚体或五聚体, 它们分别具有 8~10 个抗原结合位点<sup>[25]</sup>。在形态学上, 重组型 VLRB 蛋白与高等哺乳动物 IgM 存在高度相似性。功能研究发现, 无颌类脊椎动物的 VLRB 可以识别具有重复序列的蛋白质或糖类抗原, 却无法与那些不具有重复序列的可溶性蛋白抗原(如: 牛血清蛋白)发生反应<sup>[26]</sup>。

### 2.3 可变淋巴细胞受体(VLRs)的形成机制

高等哺乳动物 T、B 淋巴细胞在分化、成熟过程中, 需经历胚系基因的 V、D、J 片段重排, 这些胚系基因片段是由 RSS 所分隔的。在基因重排过程中, 重组酶(Recombinase)能特异识别并切除 V、D、J 片段间的 RSS, 将处于分隔状态的基因片段连接成一个完整功能基因<sup>[27]</sup>, 正是由于这种基因重排机制, 才使高等脊椎动物具有识别特异性抗原的特性。

值得注意的是, 在无颌类脊椎动物中并未发现在哺乳动物胚系基因重排过程中发挥核心作用的重组激活基因(Recombination activating gene, RAG)<sup>[28]</sup>, 也没有发现在非脊椎动物中与基因重排相关的 Transib 转座子<sup>[29]</sup>。目前, 无颌类脊椎动物胚系基因重排机制存在两种理论, 一种是 Rogozin<sup>[20]</sup>等提出的基因转化理论, 该理论的提出是基于他们在海七鳃鳗中发现的两类 AID-APOBEC 家族成员: PmCDA1 和 PmCDA2, 它们是一种原始的 DNA 脱氨酶; 高等哺乳动物免疫球蛋白超家族分子形成过程中, 活性诱导胞嘧啶脱氨酶 AID(Activation-induced cytosine deaminase, AID)在胚系基因突变和基因转化过程中发挥重要功能; 另一种理论是由 Nagawa 等<sup>[30]</sup>所支持的“copy choice”机制, 他们认为日本叉

牙七鳃鳗(*Lethenteron japonicum*)通过基因“拷贝—选择”过程, 完成胚系基因重排, 即通过“拷贝”方法获得大量的 LRR 编码框, 再经过“选择”机制限定这些编码框的表达。

无颌类脊椎动物不仅能够通过胚系基因重排机制产生可变淋巴细胞受体(VLRs)<sup>[17]</sup>, 所形成的 VLRs 表现出抗原识别特异性, 刺激分泌等特征<sup>[26]</sup>, 这些无疑证明了在无颌类脊椎动物中存在一种特殊的适应性免疫系统。作为与高等脊椎动物亲缘关系最近的无颌类脊椎动物, 其参与适应性免疫的核心分子及其形成机制与有颌类脊椎动物却截然不同, 无颌类脊椎动物与高等脊椎动物适应性免疫系统为何存在如此大的差异?“2R”理论<sup>[31]</sup>认为, 在尾索动物(Urochordates)向有颌类脊椎动物进化过程中发生了两次基因组加倍事件: 第一次基因组加倍发生在脊椎动物祖先出现之前, 而第二次基因组加倍事件则发生在无颌类脊椎动物向有颌类脊椎动物进化过程中。依据“2R”理论<sup>[32]</sup>, 无颌类脊椎动物恰恰处在两次基因组加倍事件之间, 是否可以解释差异存在的原因呢? 正如我们所知道的, 适应性免疫系统作为一种高级的防御系统是不可能一夜之间进化出来的, 在非脊椎动物和无颌类脊椎动物中发挥先天性免疫功能的 IgSF 类分子, 在有颌类脊椎动物却形成了适应性免疫的核心组分, 这无疑证明了适应性免疫进化的延续性<sup>[33]</sup>, 是否是在巨大环境选择压力下, 低等生物中的“原始适应性免疫分子”不断进化, 最终产生了高等哺乳动物完备的适应性免疫系统。

### 3 七鳃鳗中与适应性免疫反应相关分子

以七鳃鳗和盲鳗为代表的无颌类脊椎动物出现于距今 4.5~5 亿年前的寒武纪时代。在进化位置上, 它们位于尾索动物与有颌类脊椎动物之间, 是有颌类脊椎动物共同的祖先, 这种特殊的进化地位, 使得无颌类脊椎动物在适应性免疫系统进化问题的研究中占据重要位置<sup>[34]</sup>。在无颌类脊椎动物向有颌类脊椎动物进化历程中, 不仅仅发生了简单的颌形成事件, 也发生了复杂的生理变化<sup>[35]</sup>。近年来, 随着分子生物学研究技术的不断进步, 对无颌类脊椎动物适应性免疫相关分子的研究也不断深入, 这些研究成果将有助于人们更全面、更透彻的了解无颌类脊

椎动物适应性免疫系统的组成形式,也将有助于我们更好的理解适应性免疫系统的起源与进化问题。

### 3.1 CD 类分子

CD 分子是不同谱系白细胞在正常分化、成熟的不同阶段及活化过程中,出现或消失的细胞表面标志。2002 年, Uinuk-Ool 等<sup>[36]</sup>对海七鳃鳗血液 cDNA 文库进行分析过程中,分别发现了具有磷酸酪氨酸酯酶(PTPase)活性的 CD45 分子;具有活化、增殖抗原、调节细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度功能的 CD98 分子,及广泛分布于血小板、前 B 细胞、单核细胞中,具有细胞黏附、细胞增殖和细胞融合等功能的 CD9/CD81 分子。生物信息学分析发现,海七鳃鳗中这些分子与哺乳动物中相应分子具有较高相似性。2004 年, Pancer 等<sup>[37]</sup>对海七鳃鳗肠壁组织类淋巴细胞和血液免疫激活类淋巴细胞的转录产物研究,鉴定出类 CD4 同源基因,哺乳动物中 CD4 分子具有与组织相容性复合物 MHC 类分子结合,参与 Th 细胞 TCR 识别抗原的信号转导过程<sup>[38]</sup>。

### 3.2 淋巴细胞成熟与分化相关调控因子

2004 年, Suzuki 等<sup>[39]</sup>在盲鳗中发现了一种与血细胞成熟过程相关的转录因子—GATA,哺乳动物中 GATA 由 3 个成员构成: *GATA1*, *GATA2*, *GATA3*, 其中 *GATA3* 具有调节 T 淋巴细胞发育,分化的功能。构建盲鳗 *GATA-like* 基因与高等哺乳动物 *GATA* 进化树时发现,盲鳗的 *GATA* 与 *GATA2* 和 *GATA3* 具有相同的遗传距离,推测 *GATA2* 和 *GATA3* 是由盲鳗的 *GATA* 基因经加倍获得的<sup>[39]</sup>。盲鳗中与 B 淋巴细胞成熟相关的转录因子 *Btk-like* 基因与高等哺乳动物的 *Btk* 和 *Bmx* 也具有相同的遗传距离<sup>[39]</sup>。而在七鳃鳗中也出现了相同的情况,在构建七鳃鳗转录因子 *Spi-1* 与高等哺乳的 *Spi-B* 和 *Spi-D*<sup>[40, 41]</sup>, 转录因子 *Ikaros-like* 与 *Helios* 和 *Aiolos* 进化树时,都出现基因间等遗传距离的现象<sup>[42]</sup>。如果“2R”理论是正确的,那么无颌类与有颌类脊椎动物基因拷贝数必然存在差异,这就可以解释为何某些基因在有颌类脊椎动物中以基因家族形式存在,而在无颌类脊椎动物中却是单拷贝形式存在<sup>[43]</sup>。

目前,海七鳃鳗基因组草图已初步完成([http://pre.ensembl.org/Petromyzon\\_marinus/index.html](http://pre.ensembl.org/Petromyzon_marinus/index.html)),此基因组草图的公布必将加速适应性免疫系统起源与

进化的研究进程,同时它也将成为检验“2R”理论正确与否的理论依据。

## 4 结 语

免疫球蛋白超家族成员是有颌类脊椎动物适应性免疫反应中重要组分。因此, IgSF 的起源与进化问题一直备受关注,在无颌类脊椎动物中发现的 V-type Ig-like 结构可能作为有颌类脊椎动物免疫球蛋白超家族成员共同祖先而存在; V-type Ig-like 结构是连接非脊椎动物与有颌类脊椎动物 IgSF 的重要枢纽,是研究 IgSF 进化历程中不可或缺的一部分。无颌类脊椎动物中这种原始的 V-type Ig-like 结构具有怎样的生理功能?它与非脊椎动物及有颌类脊椎动物的 IgSF 又具有怎样的进化关系呢? VLRs 这种新型可变淋巴细胞受体虽在结构组成上与有颌类脊椎动物的 TCR/BCR 截然不同,却表现出极为相似的生理功能。在 5 亿年前即以存在的无颌类脊椎动物为何选择 VLRs 作为抗原识别受体? VLRs 的起源与进化历程是怎样的呢?其中大量存在的 LRR 结构又隐藏着怎么样的奥秘?当其接受外界抗原刺激后又引发怎样的信号通路反应?对上述问题的探究将成为免疫进化学研究的新热点。

无颌类脊椎动物作为一种古老而神秘的物种,蕴含着揭开适应性免疫系统起源与进化问题的重要线索。近年来,免疫学家特别是免疫进化学家将越来越多目光投向无颌类脊椎动物适应性免疫系统研究工作。因此,我们有理由相信,在不久的将来高等脊椎动物适应性免疫系统的起源与进化之谜终将解开。

## 参考文献(References):

- [1] Flajnik MF, Du Pasquier L. Evolution of innate and adaptive immunity: can we draw a line? *Trends Immunol*, 2004, 25(12): 640–644.
- [2] Flajnik MF. Comparative analyses of immunoglobulin genes: surprises and portents. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(9): 688–698.
- [3] Hashimoto K, Nakanishi T, Kurosawa Y. Identification of a shark sequence resembling the major histocompatibility complex class I alpha 3 domain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(6): 2209–2212.
- [4] Du Pasquier L, Zucchetti I, De Santis R. Immunoglobulin superfamily receptors in protochordates: before RAG time. *Immunol Rev*, 2004, 198: 233–248.

- [5] Raftos D, Robert RL. Evolutionary immunology: early vertebrates reveal diverse immune recognition strategies. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86(6): 479–481.
- [6] Litman GW, Dishaw LJ, Cannon JP, Haire RN, Rast JP. Alternative mechanisms of immune receptor diversity. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(5): 526–534.
- [7] Schmucker D, Clemens JC, Shu H, Worby CA, Xiao J, Muda M, Dixon JE, Zipursky SL. Drosophila Dscam is an axon guidance receptor exhibiting extraordinary molecular diversity. *Cell*, 2000, 101(6): 671–684.
- [8] Watson FL, Püttmann-Holgado R, Thomas F, Lamar DL, Hughes M, Kondo M, Rebel VI, Schmucker D. Extensive diversity of Ig-superfamily proteins in the immune system of insects. *Science*, 2005, 309(5742): 1874–1878.
- [9] Zhang SM, Loker ES. The FREP gene family in the snail *Biomphalaria glabrata*: additional members, and evidence consistent with alternative splicing and FREP retrosequences. *Dev Comp Immunol*, 2003, 27(3): 175–187.
- [10] Hernández Prada JA, Haire RN, Allaire M, Jakoncic J, Stojanoff V, Cannon JP, Litman GW, Ostrov DA. Ancient evolutionary origin of diversified variable regions demonstrated by crystal structures of an immune-type receptor in amphioxus. *Nat Immunol*, 2006, 7(8): 797–798.
- [11] Du Pasquier L. Metazoa immune receptors diversification during evolution. *Med Sci*, 2009, 25(3): 273–280.
- [12] Suzuki T, Shin-I T, Fujiyama A, Kohara Y, Kasahara M. Hagfish leukocytes express a paired receptor family with a variable domain resembling those of antigen receptors. *J Immunol*, 2005, 174(5): 2885–2891.
- [13] Jones JM, Simkus C. The roles of the RAG1 and RAG2 “non-core” regions in V (D)J recombination and lymphocyte development. *Arch Immunol Ther Exp*, 2009, 57(2): 105–116.
- [14] Kasahara M, Kasamatsu J, Sutoh Y. Two types of antigen receptor systems in vertebrates. *Zoolog Sci*, 2008, 25(10): 969–975.
- [15] Finstad J, Good RA. The evolution of the immune response. 3. immunologic responses in the lamprey. *J Exp Med*, 1964, 120: 1151–1168.
- [16] Fujii T, Nakamura T, Sekizawa A, Tomonaga S. Isolation and characterization of a protein from hagfish serum that is homologous to the third component of the mammalian complement system. *J Immunol*, 1992, 148(1): 117–123.
- [17] Pancer Z, Amemiya CT, Ehrhardt GR, Ceitlin J, Gartland GL, Cooper MD. Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey. *Nature*, 2004, 430(6996): 174–180.
- [18] Pancer Z, Saha NR, Kasamatsu J, Suzuki T, Amemiya CT, Kasahara M, Cooper MD. Variable lymphocyte receptors in hagfish. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(26): 9224–9229.
- [19] Alder MN, Rogozin IB, Iyer LM, Glazko GV, Cooper MD, Pancer Z. Diversity and function of adaptive immune receptors in a jawless vertebrate. *Science*, 2005, 310(5756): 1970–1973.
- [20] Rogozin IB, Iyer LM, Liang L, Glazko GV, Liston VG, Pavlov YI, Aravind L, Pancer Z. Evolution and diversification of lamprey antigen receptors: evidence for involvement of an AID-APOBEC family cytosine deaminase. *Nat Immunol*, 2007, 8(6): 647–656.
- [21] Blair JE, Hedges SB. Molecular phylogeny and divergence times of deuterostome animals. *Mol Biol Evol*, 2005, 22(11): 2275–2284.
- [22] Delsuc F, Brinkmann H, Chourrout D, Philippe H. Tunicates and not cephalochordates are the closest living relatives of vertebrates. *Nature*, 2006, 439(7079): 965–968.
- [23] Kasamatsu J, Suzuki T, Ishijima J, Matsuda Y, Kasahara M. Two variable lymphocyte receptor genes of the inshore hagfish are located far apart on the same chromosome. *Immunogenetics*, 2007, 59(4): 329–331.
- [24] Herrin BR, Alder MN, Roux KH, Sina C, Ehrhardt GR, Boydston JA, Turnbough CL Jr, Cooper MD. Structure and specificity of lamprey monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 2040–2045.
- [25] Kim HM, Oh SC, Lim KJ, Kasamatsu J, Heo JY, Park BS, Lee H, Yoo OJ, Kasahara M, Lee JO. Structural diversity of the hagfish variable lymphocyte receptors. *J Biol Chem*, 2007, 282(9): 6726–6732.
- [26] Alder MN, Herrin BR, Sadlonova A, Stockard CR, Grizzle WE, Gartland LA, Gartland GL, Boydston JA, Turnbough CL Jr, Cooper MD. Antibody responses of variable lymphocyte receptors in the lamprey. *Nat Immunol*, 2008, 9(3): 319–327.
- [27] Hiom K, Melek M, Gellert M. DNA transposition by the RAG1 and RAG2 proteins: a possible source of oncogenic translocations. *Cell*, 1998, 94(4): 463–470.
- [28] Fugmann SD, Messier C, Novack LA, Cameron RA, Rast JP. An ancient evolutionary origin of the Rag1/2 gene locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(10): 3728–3733.
- [29] Kapitonov VV, Jurka J. RAG1 core and V(D)J recombination signal sequences were derived from transib transposons. *PLoS Biol*, 2005, 3(6): e181.
- [30] Nagawa F, Kishishita N, Shimizu K, Hirose S, Miyoshi M, Nezu J, Nishimura T, Nishizumi H, Takahashi Y, Hahimoto S, Takeuchi M, Miyajima A, Takemori T, Otsuka AJ, Sakano H. Antigen-receptor genes of the agnathan lamprey are assembled by a process involving copy choice. *Nat Immunol*, 2007, 8(2): 206–213.
- [31] Kasahara M. The 2R hypothesis: an update. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(5): 547–552.
- [32] Panopoulou G, Poustka AJ. Timing and mechanism of ancient vertebrate genome duplications—the adventure of a

- hypothesis. *Trends Genet*, 2005, 21(10): 559–567.
- [33] Litman GW, Cannon JP, Rast JP. New insights into alternative mechanisms of immune receptor diversification. *Adv Immunol*, 2005, 87: 209–236.
- [34] Amemiya CT, Saha NR, Zapata A. Evolution and development of immunological structures in the lamprey. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(5): 535–541.
- [35] Richardson MK, Wright GM. Developmental transformations in a normal series of embryos of the sea lamprey *Petromyzon marinus* (Linnaeus). *J Morphol*, 2003, 257(3): 348–363.
- [36] Uinuk-Ool T, Mayer WE, Sato A, Dongak R, Cooper MD, Klein J. Lamprey lymphocyte-like cells express homologs of genes involved in immunologically relevant activities of mammalian lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(22): 14356–14361.
- [37] Pancer Z, Mayer WE, Klein J, Cooper MD. Prototypic T-cell receptor and CD4-like coreceptor expressed in lymphocytes of the agnathan sea lamprey. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(36): 13273–13278.
- [38] Bosselut R. CD4/CD8-lineage differentiation in the thymus: from nuclear effectors to membrane signals. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(7): 529–540.
- [39] Suzuki T, Shin-I T, Kohara Y, Kasahara M. Transcriptome analysis of hagfish leukocytes: a framework for understanding the immune system of jawless fishes. *Dev Comp Immunol*, 2004, 28(10): 993–1003.
- [40] Anderson MK, Sun X, Miracle AL, Litman GW, Rothenberg EV. Evolution of hematopoiesis: three members of the PU.1 transcription factor family in a cartilaginous fish, *Raja erlanteria*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(2): 553–558.
- [41] Shintani S, Terzic J, Sato A, Saraga-Babic M, O'Huigin C, Tichy H, Klein J. Do lampreys have lymphocytes? The Spi evidence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(13): 7417–7422.
- [42] Mayer WE, O'Huigin C, Tichy H, Terzic J, Saraga-Babic M. Identification of two *Ikaros*-like transcription factors in lamprey. *Scand J Immunol*, 2002, 55(2): 162–170.
- [43] Panopoulou G, Poustka AJ. Timing and mechanism of ancient vertebrate genome duplications-the adventure of a hypothesis. *Trends Genet*, 2005, 21(10): 559–567.

## •综合信息•

### 欢迎订阅《畜牧兽医学报》

《畜牧兽医学报》是由中国科协主管,中国畜牧兽医学会主办,《畜牧兽医学报》编委会、中国农业科学院北京畜牧兽医研究所编辑出版的畜牧兽医学术性期刊。创刊于1956年7月,读者对象为大、专院校的师生和各级畜牧兽医生产、科研工作者等。刊登畜牧兽医行业较高水平的学术论文和专业研究报告以及对生产实践具有指导性和启发性的文章。

《畜牧兽医学报》是行业内创刊早、学术水平高、影响大的全国中文核心期刊,中国精品科技期刊,现被国内外多家数据库及文摘期刊收录。

- |                              |                     |
|------------------------------|---------------------|
| · 美国《化学文摘》(CA)               | · 英国《动物学记录》(ZR)数据库  |
| · 英国《国际农业与生物科学中心》数据库(CABI)   | · 联合国粮农组织数据库(Agris) |
| · 全国中文核心期刊                   |                     |
| · 中国科技论文统计源期刊                | · 中国科学引文数据库 CSCD    |
| · 中国学术期刊综合评价数据库              | · 中文科技期刊数据库         |
| · 中国农业科技文献数据库                | · 中国期刊网             |
| · 中文核心期刊要目总览                 | · CAB 各文摘分册         |
| · 中国畜牧兽医文摘                   | · 中国学术期刊文摘          |
| · 中国万方数据 (ChinaInfo) 系统科技期刊群 |                     |

2006-2009年《畜牧兽医学报》连续4次获得中国科协精品科技期刊工程项目资助。本刊已开通网站,欢迎广大作者网上注册投稿、浏览网刊。

本刊为月刊,大16开。邮发代号:82-453。国外代号:M446。定价20元,全年240元。全国各地邮局均可订阅。漏订的用户请直接将款汇至本刊编辑部补订。

地址:北京市海淀区圆明园西路2号中国农业科学院北京畜牧兽医研究所 邮编:100193

电话/传真:010-62815987; 010-62816996 E-mail: xmsyxb@263.net; http://www.xmsyxb.com