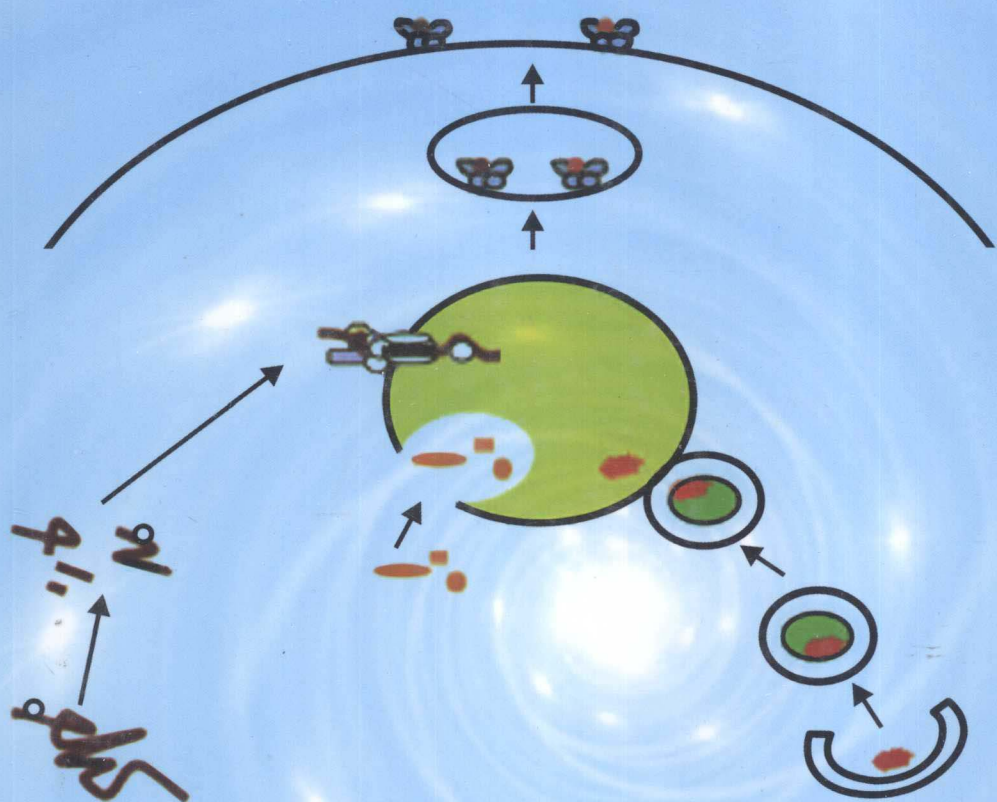


肝炎病毒·分子生物学丛书

现代细胞自噬分子生物学

成 军 主编



科学出版社

现代细胞自噬分子生物学

现代细胞自噬分子生物学

张 强 主编



科学出版社

肝炎病毒·分子生物学丛书

现代细胞自噬分子生物学

成 军 主编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书共 48 章,详细介绍了细胞自噬的概念、研究历史、调节基因、信号转导、生理和病理条件下各种细胞自噬的调节机制;对发育、免疫学、衰老与细胞自噬的相互关系,细胞自噬与心血管疾病、神经系统疾病、血液系统疾病、内分泌系统疾病、自身免疫性疾病、泌尿系统疾病、肝脏疾病、创伤、妇产科疾病、烧伤、肿瘤、辐射病以及各种类型的感染病之间的相互关系进行了详细阐述;同时,对现代生物学技术如何推动细胞自噬研究的发展也进行了阐述。

本书内容新颖、翔实、系统、全面,是细胞自噬研究领域最新进展的权威总结,适合从事医学和生物学研究的科研工作者、研究生和本科生参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

现代细胞自噬分子生物学/成军主编. —北京:科学出版社,2011. 7

(肝炎病毒·分子生物学丛书)

ISBN 978-7-03-031446-8

I. 现… II. 成… III. 细胞生物学-研究 IV. Q2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 107749 号

责任编辑:肖 锋 / 责任校对:纪振红

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 7 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2011 年 7 月第一次印刷 印张:47

印数:1—2 000 字数:1 119 000

定价:198.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

肝炎病毒·分子生物学丛书

前 言

由甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)和戊型肝炎病毒(HEV)等五种肝炎病毒感染引起的急性和慢性肝脏疾病在全球流行,严重影响人类健康,给世界各国带来了沉重的医疗和经济负担,影响深远。最终控制由肝炎病毒感染造成的疾病流行,必须通过综合的防治措施。事实上,作为一类流行病和传染病,通过公共卫生体系和临床医疗体系的共同努力,在一定程度上做出了尝试,并取得了一系列卓有成效的业绩。但是,我们还必须清醒地看到,在世界范围内,肝炎病毒感染引起的肝脏疾病的防治仍然是医学界一项长期的重要任务。

研究肝炎病毒感染引起的急、慢性病毒性肝炎,以及肝硬化(LC)、肝衰竭(LF)和肝细胞癌(HCC),可以有很多可能的切入角度。事实上,近三十年来现代生物学和医学理论与技术的不断发展,也的确为肝炎病毒感染相关性肝病的研究提供了全新的思路。特别是20世纪70年代以来,分子生物学的理论和技术迅猛发展,为肝炎病毒及其相关的肝脏疾病研究,提供了前所未有的推动和支持。因此,在肝炎病毒及其相关的肝脏疾病研究领域,分子生物学理论和技术的应用,显著促进了肝炎病毒及其相关肝脏疾病的研究进展;同时,这些研究的成果,也进一步丰富了分子生物学理论和技术。因此,利用分子生物学理论和技术研究肝炎病毒及其相关肝脏疾病,始终是近三十年来最为活跃的领域之一。经过三十年的不断探索,肝炎病毒及其相关肝脏疾病领域积累了丰富的研究结果,同时为肝炎病毒感染相关肝脏疾病的治疗和预防提供了新的理论和技术手段,促进了肝炎病毒感染相关肝脏疾病的治疗和预防的进步。有鉴于此,为了更好地总结和利用已经取得的成就,促进这一领域的不断进步,我们与科学出版社一起策划了由八个分册组成的“肝炎病毒·分子生物学丛书”,将陆续出版。

从肝炎病毒感染以后引起的急、慢性肝病,以及迁延不愈造成的肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌的发生、发展整个连续的过程,可以人为地分成几个不同的层次和阶段。从病原学角度来看,用分子生物学研究肝炎病毒取得了很大成就;肝炎病毒直接的致病作用不是主要的致病机制,主要是通过免疫学机制;在细胞水平上,细胞凋亡(apoptosis)、细胞自噬(autophagy)和细胞周期(cell cycle)都参与了肝脏疾病的发病机制;肝脏炎症迁延不愈,产生过量的炎症细胞因子引起肝脏中胶原和非胶原糖蛋白代谢紊乱,逐步形成了肝脏纤维化;在诸多因素长期、相互作用的基础上,最终发展为肝细胞癌。这就是肝炎病毒相关的肝脏疾病发展的一个比较完整的过程。分子生物学理论和技术,同时也为分子生物学水平的治疗提供了前所未有的机遇,这就是基因治疗(gene therapy)。因此,为了从病原学、发病机制、细胞学变化、肝脏纤维化、肝细胞癌和分子生物学水平的治疗等阶段全面反映分子生物学理论和技术在肝炎病毒相关性肝脏疾病中的应用和进展,我们为“肝炎病毒·分子生物学丛书”设计了八个

分册,即《现代肝炎病毒分子生物学》、《现代肝炎病毒分子免疫学》、《现代细胞凋亡分子生物学》、《现代细胞自噬分子生物学》、《现代细胞周期分子生物学》、《现代细胞外基质分子生物学》、《现代肿瘤基因分子生物学》、《现代基因治疗分子生物学》。事实上,我们为实现这一计划已努力了18年之久。1993年,我们出版了这一系列的第一部专著《基因治疗》(学苑出版社),之后陆续出版了《现代肝炎病毒分子生物学》(人民军医出版社,1997)、《程序化细胞死亡与疾病》(北京医科大学出版社,1997)、《细胞外基质的分子生物学与临床疾病》(北京医科大学、协和医科大学联合出版社,1999)、《肿瘤相关基因》(北京医科大学、协和医科大学联合出版社,2000)。这些专著的顺利出版,为“肝炎病毒·分子生物学丛书”奠定了坚实基础。2009年,在科学出版社领导的关怀下,我们计划将八个分册陆续出齐,以形成“肝炎病毒·分子生物学丛书”的完整体系。2009年安排了《现代肝炎病毒分子生物学》(第二版)出版,2010年出版《现代细胞周期分子生物学》,2011年出版《现代肝炎病毒分子免疫学》和《现代细胞自噬分子生物学》,2012年出版《现代细胞凋亡分子生物学》(第二版)和《现代细胞外基质分子生物学》(第二版),2013年出版《现代肿瘤基因分子生物学》(第二版)和《现代基因治疗分子生物学》(第二版),从而最终完成“肝炎病毒·分子生物学丛书”八个分册的出版。在时机适当的时候,对每个分册陆续再版更新,以维持这套丛书不断更新的活力状态。

这一丛书的策划和出版,有幸得到了该领域内知名专家的肯定和鼓励。中国工程院院士庄辉教授、田波教授,肝病领域的资深专家斯崇文教授、徐道振教授、陈菊梅教授、翁心华教授欣然担任这套丛书的学术委员会委员,对这一套丛书的出版进行学术指导,从而保证了这一套丛书的学术质量。科学出版社也已将“肝炎病毒·分子生物学丛书”列为出版社的重点出版计划。相信这一计划将会取得圆满成功,丛书的出版也将会促进这一领域的进展。

这套丛书能够顺利出版,首先要感谢我的三位恩师:陈菊梅教授、斯崇文教授、Peter C. Melby教授,他们在我攻读硕士、博士学位以及进行博士后研究阶段给予了我无私帮助和悉心教育,他们的品德和修养、他们的胸怀和学识,永远是我学习的榜样。1997年我从美国得克萨斯大学完成博士后研究回国以来,在肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制研究方向上,共指导了120名硕士生、博士生及博士后研究人员。十几年的无数个日日夜夜,我们研究肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制,为之奋斗,为之痴狂,无怨无悔。感谢我的学生们的勤奋探索,使我有机会系统研究肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制。感谢无数个曾经在我人生的各个阶段给予我重要帮助的领导、师长、朋友和同事。没有他们的帮助,我就不能很好地学习和理解肝炎病毒的分子生物学致病机制,就不能很好地研究我将会为之奋斗一生的肝炎病毒和病毒性肝炎相关的课题。

一套信息量庞大的丛书的出版是一件十分艰难的事情,也是一项遗憾的艺术。面对陆续出版的分册,我们百感交集。一方面为我们取得的一点成绩而沾沾自喜,同时也为各个分册中存在的缺点乃至错误而惶恐不安。我们恳切期望本丛书的热心读者,能够直率地指出我们每一个分册中存在的问题和谬误,以便在再版时不断加以改进,共同促进分子生物学理论和技术在肝炎病毒和病毒性肝炎领域中的应用,为最终控制肝炎病毒感染及其相关的肝脏疾病而不断奋斗。

成军 博士、教授

首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所

2010年6月于北京

前 言

在生物学和医学界,细胞自噬(autophagy)对大多数人来说仍然是一个新名词,就像 20 世纪 90 年代细胞凋亡(apoptosis)一样令人感到惊奇。但是,细胞自噬的研究从 20 世纪 50 年代就已经开始了。从那以后的几十年间,关于细胞自噬的研究手段十分有限,因而细胞自噬的研究进展非常缓慢。初期的细胞自噬研究主要依赖于电子显微镜(EM)技术以及细胞成分的研究技术。到了 20 世纪 90 年代,随着分子生物学技术和理论不断进展,从真菌等微生物中分离、鉴定了一系列的细胞自噬相关基因(autophagy-related genes, ATGs),在一定程度上来说,使得细胞自噬研究进入到了一个崭新的阶段,即开辟了细胞自噬的分子生物学研究阶段。人们在高级生物系统中也发现了 ATGs 的同源基因,因此极大地促进了细胞自噬的调节机制及其生理学、病理学意义的有关研究的进展。

细胞自噬是生物界一种基本的、普遍存在的生命学现象和过程。生物界与环境相互适应的过程中,在长期的进化过程中形成了细胞自噬的机制,在细胞质体积的调节、生命质量和组织结构的不调整过程中,细胞不断摄取和自我消化细胞自身的细胞质组分,这就是细胞自噬的根本所在。细胞自噬所能吞噬和消化的对象十分广泛,大小和复杂程度差别非常大,可以是寿命较长的一种生物大分子,也可以是一种细胞器,或者是入侵的微生物。这种真核生物维持内环境稳定的重要机制主要的作用就是保证真核生物在不同的环境条件下生存下来,包括营养缺乏、生长因子的缺乏、毒性蛋白积聚物的不断产生、细胞器结构与功能出现错误或其他微生物的入侵等。因此,细胞自噬的生理学 and 病理学的意义十分广泛,在临床医学上细胞自噬与肿瘤、神经系统的退行性疾病、代谢疾病、衰老和感染与免疫应答等都有十分密切关系。免疫学中的细胞自噬其功能分成两大类:一是调节免疫细胞的在免疫系统中的平衡和稳定,二是针对入侵微生物的感染免疫应答。在感染病领域,微生物的入侵、免疫应答、从机体内清除以及抗微生物的治疗研究,都与细胞自噬密切相关,因而也受到感染病学界同行的高度关注。

在“肝炎病毒·分子生物学丛书”系列中,我们将《现代细胞自噬分子生物学》单独成书,系统总结细胞自噬研究的最新进展,对于肝炎病毒、病毒性肝炎的研究具有十分重要的意义。从目前已经发表的研究资料来看,各种类型的肝炎病毒的感染过程,都与细胞自噬的分子生物学调节机制密切相关。同时,慢性病毒性肝炎相关的细胞自噬发病机制的研究,不仅推动病毒性肝炎的发病机制研究,而且也是探索抗肝炎病毒治疗新靶点、新机制、新药物的重要方向。目前,关于细胞自噬专门的论著还比较少,在感染病领域的细胞自噬论著则更少。因此,我们推出《现代细胞自噬分子生物学》这部专著,作为“肝炎病毒·分子生物学丛

书”系列专著之一,希望能够吸引更多的感染病学界的同行更加关注细胞自噬的研究方向,也希望为细胞自噬相关知识的传播发挥一点作用。应该看到,细胞自噬是一个新兴的研究方向,目前的研究资料十分有限,加上编者水平不够,错误缺点在所难免,恳请阅读本书的各位读者不吝赐教,争取在再版时加以更正。

成军 博士、教授

首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所

2011年5月于北京

目 录

第一篇 细胞自噬基因的结构与功能

第一章 细胞自噬概论	(3)
第一节 细胞自噬的定义	(3)
第二节 细胞自噬的形式	(3)
第三节 细胞自噬的诱导因子	(4)
第四节 细胞自噬的分子基础	(4)
第五节 细胞自噬的信号转导	(7)
第六节 细胞自噬的生理意义	(7)
第七节 细胞自噬与疾病	(11)
第八节 本书内容	(20)
第二章 细胞自噬的基本特征	(24)
第一节 细胞死亡的分类及其特征	(24)
第二节 自噬相关重要细胞器——溶酶体	(27)
第三节 细胞自噬的诱导因素	(29)
第四节 细胞自噬的发展过程	(34)
第五节 细胞自噬的生物学功能	(39)
第三章 Atg 基因家族	(45)
第一节 Atg 基因结构与编码蛋白	(45)
第二节 Atg 蛋白的生物学功能	(57)
第四章 细胞自噬相关基因	(62)
第一节 细胞自噬相关细胞膜分子	(62)
第二节 细胞自噬相关转录因子(包括负调控因子)	(65)

第二篇 细胞自噬的信号转导

第五章 细胞自噬的 Wnt 信号途径	(79)
第一节 Wnt 信号途径的基本特征	(79)
第二节 Wnt 信号通路的功能调控	(86)
第三节 Wnt 信号途径与细胞自噬的调控	(88)
第六章 细胞自噬的 STAT 信号途径	(93)
第一节 STAT 信号途径的功能特征	(93)
第二节 细胞自噬对 STAT 信号途径的影响	(100)

第七章 细胞自噬的 PI3K/Akt/mTOR 信号途径	(104)
第一节 PI3K/Akt/mTOR 信号途径的生长分化调控	(104)
第二节 细胞自噬与 mTOR 信号通路的调控	(115)
第八章 细胞自噬的 MAPK/JNK 信号途径	(125)
第一节 MAPK/JNK 信号途径的功能特征	(125)
第二节 MAPK/JNK 信号途径与细胞自噬的调节	(132)
第九章 细胞自噬的其他信号途径	(136)
第一节 钙离子稳态反对细胞自噬的调节	(136)
第二节 GRp78/Bip 和 LAMP 的结构与功能	(140)

第三篇 细胞自噬的生理学和病理学基础

第十章 细胞自噬的酶学基础	(153)
第十一章 活性氧与细胞自噬	(168)
第一节 活性氧	(168)
第二节 自噬与活性氧	(173)
第十二章 分子伴侣与自噬	(182)
第一节 分子伴侣	(182)
第二节 自噬	(186)
第三节 分子伴侣介导的细胞自噬	(188)
第十三章 内质网应激与细胞自噬	(200)
第一节 内质网应激的机制及特征	(200)
第二节 细胞自噬与内质网应激之间的关系	(202)
第三节 干预内质网应激与细胞自噬相互的临床意义	(205)
第十四章 细胞周期与细胞自噬	(210)
第十五章 细胞凋亡与细胞自噬	(217)
第一节 细胞死亡	(217)
第二节 细胞自噬与细胞凋亡的异同	(220)
第三节 细胞自噬与细胞凋亡的相互关系	(225)
第十六章 细胞外基质与细胞自噬	(229)
第一节 细胞外基质	(229)
第二节 ECM 与细胞自噬	(239)
第十七章 肿瘤基因与细胞自噬	(244)
第一节 自噬执行基因	(244)
第二节 参与自噬调节的基因	(247)
第三节 与自噬相关的癌基因和抑癌基因	(252)
第四节 其他与自噬相关的肿瘤基因	(256)
第十八章 泛素化	(262)
第一节 泛素和泛素化修饰	(262)
第二节 泛素-蛋白酶体途径	(264)
第三节 参与泛素化反应的酶	(266)

第四节	蛋白质底物的泛素化信号	(268)
第五节	泛素化的结局——进入蛋白酶体降解	(269)
第六节	去泛素化及相关酶	(272)
第七节	泛素-蛋白酶体系统的细胞生物学功能	(274)
第八节	泛素-蛋白酶体途径与临床疾病	(277)
第九节	蛋白质的 SUMO 修饰及其与 UPS 系统的联系	(279)
第十节	细胞自噬与泛素化蛋白酶系统	(283)
第十九章	趋化因子与细胞自噬	(292)
第一节	趋化因子	(292)
第二节	趋化因子研究的技术和意义	(301)
第三节	趋化因子与自噬之间的关系研究	(306)
第二十章	细胞自噬与发育生物学	(310)
第二十一章	细胞自噬与免疫学	(318)
第一节	自噬与免疫系统发育	(318)
第二节	自噬与免疫途径	(323)
第三节	APC 细胞与自噬、免疫耐受	(331)
第二十二章	自噬与衰老	(336)
第二十三章	细胞自噬与组织器官的缺血-再灌注损伤	(348)
第一节	缺血-再灌注损伤的发生机制	(348)
第二节	细胞自噬与缺血-再灌注损伤	(353)
第三节	NOD 样受体信号通路与肝炎病毒感染	(360)

第四篇 细胞自噬与临床疾病

第二十四章	细胞自噬与心血管疾病	(371)
第二十五章	细胞自噬与神经系统疾病	(384)
第一节	细胞自噬与神经系统疾病诱生因素	(384)
第二节	细胞自噬与神经系统疾病	(389)
第二十六章	细胞自噬与血液系统疾病	(406)
第一节	血液系统与血液系统疾病	(406)
第二节	常见的血液系统疾病及特点	(408)
第三节	细胞自噬与血液系统疾病	(409)
第四节	展望	(415)
第二十七章	自噬与内分泌代谢性疾病	(418)
第一节	内分泌系统与内分泌激素	(418)
第二节	内分泌系统疾病	(419)
第三节	内分泌代谢性疾病与细胞自噬	(421)
第二十八章	细胞自噬与自身免疫性疾病	(432)
第一节	自身免疫与自身免疫性疾病	(432)
第二节	细胞自噬与自身免疫性疾病	(434)
第二十九章	细胞自噬与泌尿系统疾病	(441)

第一节	泌尿系统概述	(441)
第二节	自噬与肾脏疾病	(442)
第三节	自噬与膀胱疾病	(445)
第四节	自噬与前列腺疾病	(447)
第三十章	细胞自噬与肝脏疾病	(454)
第一节	细胞自噬的定义和分子生物学机制	(454)
第二节	细胞自噬在肝脏能量代谢中的作用	(455)
第三节	细胞自噬与肝脏缺血-再灌注损伤	(455)
第四节	细胞自噬与病毒性肝炎	(458)
第五节	细胞自噬与急性肝损伤	(459)
第六节	细胞自噬与 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏	(460)
第七节	酒精性肝病中的细胞自噬	(461)
第八节	细胞自噬与非酒精性脂肪性肝病	(461)
第九节	细胞自噬与原发性肝癌	(462)
第十节	小结	(465)
第三十一章	细胞自噬与细菌感染	(470)
第一节	细菌感染引起细胞自噬的机制	(470)
第二节	革兰阴性细菌感染与细胞自噬	(474)
第三节	革兰阳性细菌感染与细胞自噬	(480)
第四节	自噬在抗细菌感染治疗中的意义	(483)
第三十二章	细胞自噬与病毒感染	(487)
第一节	细胞自噬与 HIV/AIDS	(487)
第二节	自噬与肝脏疾病	(501)
第三节	细胞自噬与其他病毒感染	(506)
第三十三章	细胞自噬与结核病	(525)
第一节	细胞自噬与 MTB 感染	(525)
第二节	MTB 感染与 Th1/Th2 极化	(527)
第三节	MTB 感染与模式识别受体信号	(530)
第四节	细胞自噬与 MTB 特异性抗原	(534)
第三十四章	细胞自噬与创伤	(541)
第一节	创伤致细胞损伤的机制	(541)
第二节	细胞自噬与创伤	(545)
第三十五章	烧伤与自噬	(553)
第一节	烧伤与感染	(553)
第二节	烧伤感染细菌菌谱分析	(554)
第三节	烧伤后侵入宿主细胞内的病原体与自噬的相互作用	(555)
第四节	烧伤感染后自噬与病毒的相互作用	(560)
第五节	自噬在细菌感染与获得性免疫应答中的作用	(561)
第三十六章	细胞自噬与妇产科	(563)
第一节	细胞自噬与产科	(563)

第二节 细胞自噬与妇科疾病	(565)
第三十七章 细胞自噬与肿瘤	(573)
第一节 细胞自噬与肺癌	(573)
第二节 细胞自噬与食管癌	(576)
第三节 细胞自噬与胃癌	(577)
第四节 细胞自噬与结肠癌	(580)
第三十八章 细胞自噬与辐射病	(587)
第一节 辐射病及其发病机制	(587)
第二节 细胞自噬与电离辐射	(591)
第三节 细胞自噬与辐射病	(594)

第五篇 细胞自噬的研究技术和策略

第三十九章 细胞自噬的检测技术	(603)
第一节 检测自噬泡与自噬小体形成的静态技术	(604)
第二节 检测自噬泡与自噬小体形成的动态技术	(609)
第四十章 细胞自噬的流式细胞学检测技术	(615)
第一节 流式细胞仪简介	(615)
第二节 流式细胞术检测细胞自噬的原理	(617)
第三节 流式细胞术鉴别细胞自噬、凋亡和坏死	(619)
第四节 用流式细胞仪检测细胞自噬的方法	(620)
第四十一章 RNA 干扰技术与细胞自噬研究	(626)
第一节 RNA 干扰技术的进展	(626)
第二节 细胞自噬的分子机制、自噬调控基因及生物学效应	(632)
第三节 细胞自噬的生物学效应	(634)
第四节 RNA 干扰技术在研究细胞自噬中的应用价值及应用实例	(634)
第四十二章 基因芯片技术与细胞自噬研究	(638)
第一节 基因芯片的一般特征	(638)
第二节 基因芯片技术	(640)
第三节 基因芯片的应用	(644)
第四节 基因芯片技术在细胞自噬相关研究中的应用	(649)
第四十三章 微小 RNA 与细胞自噬研究	(651)
第一节 微小 RNA 的特征与功能	(651)
第二节 微小 RNA 与细胞自噬	(658)
第四十四章 表观遗传学技术与细胞自噬研究	(665)
第一节 表观遗传学研究内容与技术	(665)
第二节 表观遗传学与细胞自噬	(668)
第四十五章 全基因组关联与细胞自噬研究	(677)
第一节 全基因组关联概览	(677)
第二节 全基因组关联在细胞自噬研究中的应用(以克罗恩病的发病机制研究为例)	(685)

第四十六章 基因组学技术与细胞自噬研究	(692)
第一节 基因组学概述.....	(692)
第二节 基因组学技术.....	(693)
第三节 基因组学技术在细胞自噬研究中的应用.....	(694)
第四节 基因组学技术在细胞自噬中的研究前景.....	(706)
第四十七章 蛋白质组学技术及其在自噬中的应用	(709)
第一节 蛋白质组学研究技术.....	(709)
第二节 自噬的蛋白质组学研究.....	(714)
第四十八章 生物信息学技术与细胞自噬研究	(719)
第一节 生物信息学数据库.....	(720)
第二节 序列比对.....	(722)
第三节 新基因的结构和功能预测.....	(724)
第四节 蛋白质结构与功能的预测.....	(725)
第五节 生物信息学技术与细胞自噬.....	(727)
索引	(732)

第一篇

细胞自噬基因的结构与功能

第一章 细胞自噬概论

自从有文字记载以来,饥饿就是养生和治疗的一个重要手段。传统的习惯可能蕴涵着丰富的科学原理,但在远古时代并不明了其中的内涵。现在我们可以用科学研究进行阐明,用科学术语进行描述。从远古流传下来的一个进化上高度保守的饥饿应答机制,就是生物机体在饥饿条件下激活的细胞自噬(autophagy)溶酶体降解途径(lysosomal degradation pathway)。这一特定的细胞学过程是细胞自我消化、降解及维持内环境稳定(homeostasis)的重要机制。这种所谓的细胞自噬过程,一方面可以及时有效地清除受损的细胞器、错误折叠的蛋白质和侵入体内的病原体,同时也可以给生物机体提供营养成分和能量,以维持生物机体的存活。有趣的是,这种发端于饥饿引起的细胞自噬过程,目前已逐渐成为维持健康长寿的一个生物学的中心环节。同时,异常的细胞自噬过程,不仅会影响寿命,同时也会影响一系列的疾病状态。因此,细胞自噬不仅是一个生物学概念,同时也是一个重要的医学概念。

第一节 细胞自噬的定义

细胞自噬一词来源于希腊语,“auto”的意思是“自我”,“phagy”的意思是“吞噬”,两部分合在一起,形成了一个新的单词“autophagy”,翻译为“细胞自噬”,是指细胞在外界环境因素的影响下,细胞对其内部受损的细胞器、错误折叠的蛋白质和侵入其内的病原体进行降解的生物学过程。从目前的研究结果来看,细胞自噬的调节涉及众多的基因表达和信号转导,主要的途径是在溶酶体内进行的一种降解过程。细胞自噬所产生的物质和能量,还可以重新参与细胞的生命活动。因此,细胞自噬过程可以使机体在十分严峻的生存条件下通过“降解自我、提供营养成分和能量”得以生存,同时也是清除侵入体内病原体的重要机制。如果细胞自噬的水平和调节出现紊乱,则会导致一系列的疾病状态。

细胞自噬的过程是一个连续的过程,但是为了描述上的方便,可以分成四个不同的阶段,这是动态发展的过程。细胞自噬最初的事件是细胞内膜包裹损伤的细胞器、错误折叠的蛋白质或侵入的病原体,形成独立有核的囊泡结构并逐渐延伸,成为囊泡核结构(vesicle nucleation)和囊泡的延伸(vesicle elongation)。这一囊泡结构也称为携带细胞自噬消化内容的自噬囊泡,简称自噬囊泡(phagophore)，“phore”也是希腊语,意思是“携带”。其后是自噬囊泡之间边缘的融合形成自噬小体(autophagosome),或称为自体吞噬泡(autophagic vacuole),也就是囊泡形成阶段,即把细胞内容物进行隔离,形成双层膜包裹的自噬囊泡。紧接着就是自噬小体与溶酶体之间的融合,形成自噬溶酶体(autolysosome)。最后的阶段就是被自噬囊泡包括的内容物,连同自噬囊泡双层膜结构的内膜部分,在溶酶体内发生降解,产生的生物大分子及能量进入细胞的正常代谢过程,重新发挥生物大分子的生物学作用。

第二节 细胞自噬的形式

细胞自噬可以分成三种不同的形式:大自噬(macrophagy)、小自噬(micrautophagy)和