

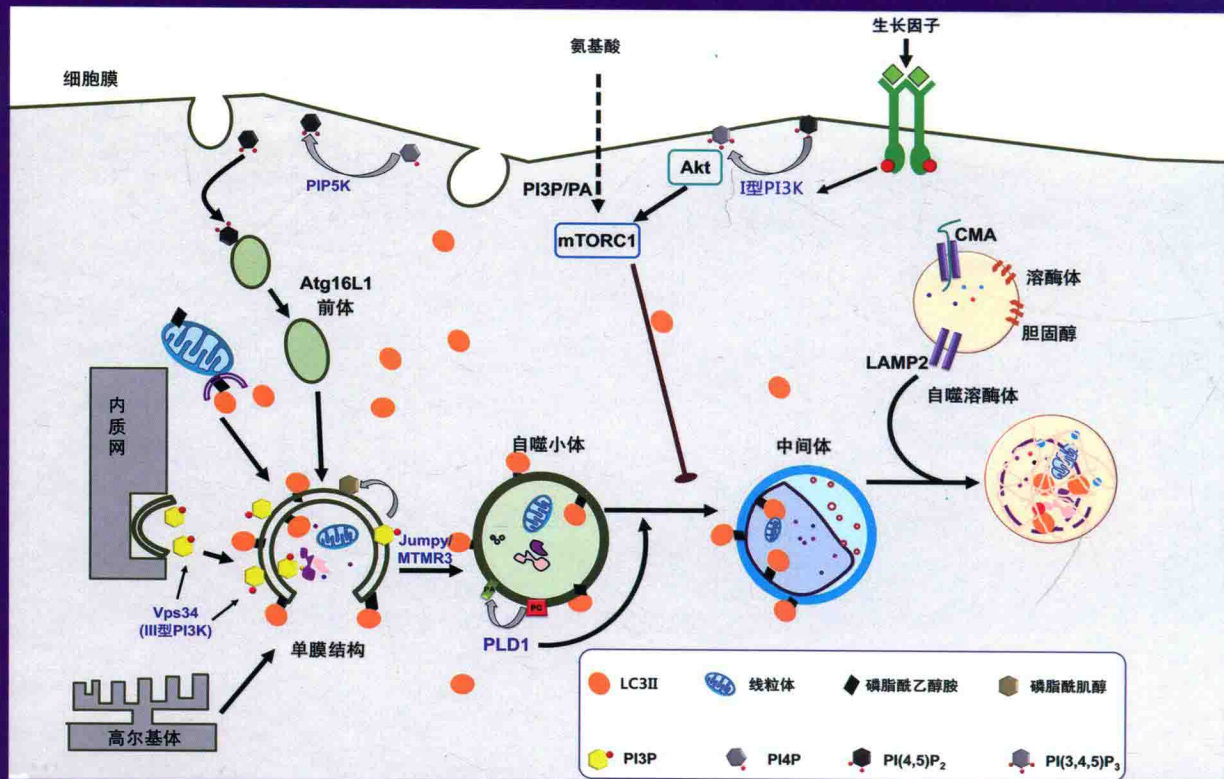
第2版

秦正红 主编

自噬

生物学与疾病

基础卷



科学出版社

自噬

生物学与疾病

基础卷

第2版

秦正红 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是国内第一部系统介绍自噬生物学基础和疾病关系的专著。在第1版的基础上,根据自噬研究飞速发展的现状,第2版的内容和作者作了大幅度的调整,将其分为基础卷和临床卷。本卷系基础卷,着重介绍自噬研究的历史与现状,自噬的分类与各型自噬的特点,自噬囊泡的生成、转运和降解,自噬调节的信号通路,自噬的生物学作用和功能,自噬研究的工具和方法等,各章节内容力求系统地反映自噬研究的最新进展。本书的作者均为国内外活跃在自噬研究领域的专家和学者,具有丰富而扎实的自噬理论知识和研究经验。

本书可作为从事生物学和医药学基础研究的学者和临床医师的重要参考书,也可作为相关专业研究生的学习教材。

图书在版编目(CIP)数据

自噬:生物学与疾病·基础卷/秦正红主编.—2版.—北京:科学出版社,2015.6

ISBN 978-7-03-044498-1

I. 自… II. 秦… III. 人体细胞学-细胞生物学-研究 IV. R329.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第109595号

责任编辑:戚东桂/责任校对:刘亚琦

责任印制:肖兴/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>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011年3月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015年6月第 二 版 印张:32 1/2

2015年6月第二次印刷 字数:762 000

定价:138.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《自噬——生物学与疾病·基础卷》编写人员

主 编 秦正红

常务编委 (按姓氏汉语拼音排序)

胡卓伟(中国医学科学院药物研究所)

马振毅(天津医科大学)

王光辉(苏州大学)

晏向华(华中农业大学)

乐卫东(大连医科大学)

秦正红(苏州大学)

吴 缅(中国科学技术大学)

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

何琪杨(中国医学科学院)

荆 清(中国科学院健康科学研究所)

林福呈(浙江大学)

孟志强(复旦大学)

单宏丽(哈尔滨医科大学)

谭 兰(青岛市市立医院)

张宏冰(中国医学科学院基础医学研究所)

张利宁(山东大学)

郑筱祥(浙江大学)

黄 瑞(苏州大学)

梁中琴(苏州大学)

刘春风(苏州大学)

潘景轩(中山大学)

盛 瑞(苏州大学)

王海杰(复旦大学)

张慧灵(苏州大学)

郑 铭(北京大学)

参编人员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 冬(苏州大学)

程 超(中山大学)

郭 芳(中国科学院健康科学研究所)

胡汪来(安徽医科大学)

李 珂(中国医学科学院医药生物技术研究所)

林 芳(苏州大学)

刘小红(浙江大学)

倪 勇(苏州大学)

时焕斌(浙江大学)

谭玉珍(复旦大学)

王 燕(苏州大学)

王洪枫(苏州大学)

邬珺超(苏州大学)

肖 倩(上海交通大学)

闫晓洁(天津医科大学)

杨 怡(杭州师范大学)

张 丽(苏州大学)

赵 婷(北京大学)

陈 亮(第二军医大学)

樊启文(华中农业大学)

胡丽芳(苏州大学)

花 芳(中国医学科学院药物研究所)

梁海海(哈尔滨医科大学)

林 珩(中国医学科学院药物研究所)

吕晓希(中国医学科学院药物研究所)

邱晓旭(中国科学院健康科学研究所)

孙 巍(中国医学科学院药物研究所)

王 鹏(复旦大学)

王 莹(中国医学科学院基础医学研究所)

王晓燕(山东大学)

吴淑燕(苏州大学)

徐海东(苏州大学)

杨 洁(天津医科大学)

杨亚萍(苏州大学)

张晓伟(中国医学科学院药物研究所)

朱夕陈(南京医科大学)

第2版序

自噬是广泛存在于真核细胞中的生命现象,它不仅是细胞的一种基本生理活动及在应激状态下的自我保护机制,同时也被认为是一种与凋亡、坏死并列的细胞程序性死亡机制。生命体借此维持蛋白质代谢平衡及细胞环境稳定,这一过程在细胞废物清除、结构重建、细胞器更新和生长发育中起重要作用。近年来,自噬越来越受到研究人员的关注,被国内外学者认为是继凋亡后当前生命科学前沿研究领域之一,并在基础研究和临床研究中取得了一系列突破性的研究成果。该书系《自噬——生物学与疾病》第2版。新版在第1版的基础上进行了较大篇幅的修订,对自噬的发生过程、分子机制、生化检测及其生理和病理功能等方面进行系统的论述,以期较为全面地反映细胞自噬的作用及其在相关疾病中的机制,为探索疾病致病机制、疾病治疗新技术和新药物开辟新的研究方向,具有很重要的意义。

我国自噬研究近年来取得了飞速发展。2003年至今,国家自然科学基金委员会资助的自噬相关研究项目累计400多项,仅2014年就资助了300多项。经Pubmed检索,在2014年有10%左右的自噬相关研究论文出自中国学者,说明中国已经成为国际上自噬研究的重要力量。该书的著者有奋斗在科研第一线的科学家、国内的学科带头人、国外的学者,也有从事自噬领域研究的高年级博士研究生。作为科学研究的中坚力量,他们对于该领域当前最新的发展动向、科研的进展非常熟悉,使该书的内容具有前沿性与前瞻性。同时该书在保证前沿性的同时,还兼顾了基础知识和基本理论的阐述,并把这两方面有机地结合起来,使得该书读者群体受众面更广、指导性更强。因此,该书不仅可以作为从事自噬相关领域的科研工作者的工具书,还可以作为生物医学领域研究生的参考书目,使学生了解该领域的研究工作进展。

我非常高兴接受主编秦正红教授、乐卫东教授的邀请为该书作序,并热忱地将该书推荐给大家,希望读者能够从中获益。

中国工程院院士

第二军医大学东方肝胆外科医院教授

国家肝癌科学中心主任



2015年4月8日

· i ·

第 1 版 序

所有选择这本书的读者想必都已对自噬有所耳闻。说这句话的理由之一是这个领域已经从少数几个实验室中进行的相对小的研究范围发展成一个在细胞生物学界最令人兴奋的重要研究课题之一。事实上,自噬现在已经和许多人类疾病相联系,了解分子病理机制已经成为许多研究者的一项迫切任务。现在已有那么多的实验室从事自噬研究,但是从分子生物学角度看,令人吃惊的是这个领域的兴起才刚刚超过 10 年。当今借助基因组学、蛋白组学、微阵列和高通量筛选的方法,人们普遍认识到自噬这个通路是细胞的基本生理活动,这一重要生理现象直到现在才被认识。由于在酵母中发现了自噬相关基因,并在高等真核细胞找到了同源类似物,使自噬研究走入前沿。

应该指出,一般泛指自噬涵盖了几种不同的类型,包括小自噬、大自噬和分子伴侣介导的自噬。更进一步,小自噬和大自噬还可分为选择性的和非选择性的。如选择性的过氧化物酶体的降解可循小自噬(micropexophagy)或大自噬(macropexophagy)途径。到目前为止,大自噬是研究得最多的一种自噬形式,对它的了解比较多,因此是本书的重点。这本专著分为四个部分:第一部分主要是介绍自噬的基本知识(包括自噬研究的历史)、描述自噬的形态和术语、分析自噬的一些基本工具。第二部分主要阐述自噬的一些生理功能和它的调控,后者目前正越来越得到研究者的关注,因为显而易见自噬受多条信号通路的调节。另外,自噬太多或太少对细胞生存都不利,这一点对有兴趣在临床上通过调节自噬活性作为治疗手段的人有很重要的实用价值。假如我们希望将调节自噬作为治疗手段,我们需要进一步了解它的调控机制,它与其他信号通路(如细胞凋亡)的相互作用。因此,本书的第三部分探讨自噬在人类病理生理中的作用,范围涉及神经退行性疾病、肿瘤、心血管疾病和免疫应答。最后部分论述调控自噬用于治疗疾病。

因此,我们应该同意自噬是一个重要的研究课题。一个显而易见的问题是:我们是否需要一本中文的自噬专著?为了回答这个问题,我从 PubMed/MEDLINE 搜索了从中国实验室发表出来的自噬方面的文章,搜索结果非常清楚地表明在过去十年中由在中国工作的中国作者发表的有关自噬方面的论文稳步增加(图 1A)。

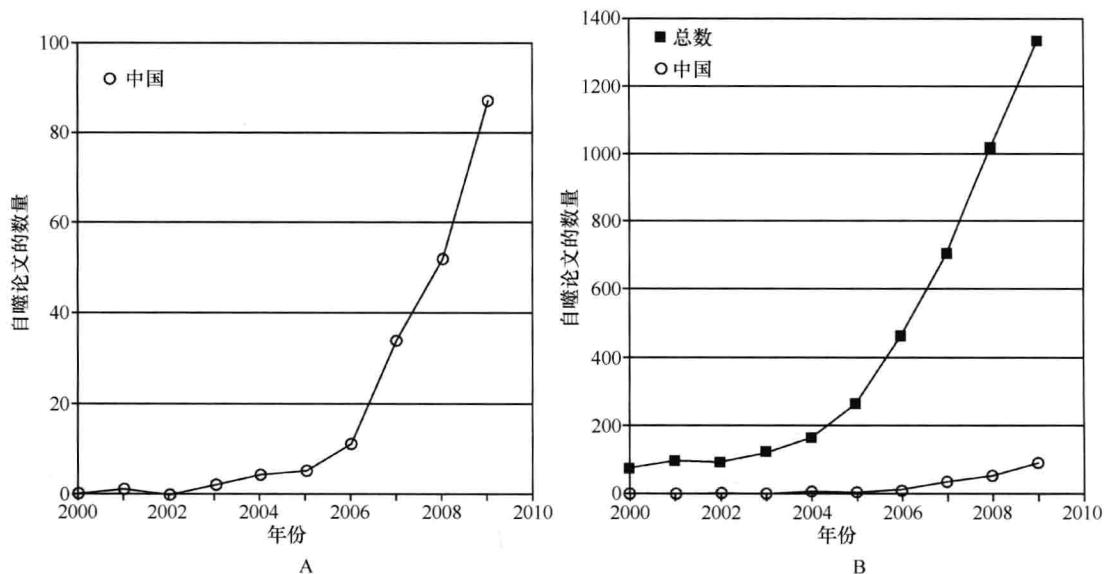


图1 有关自噬的研究文章在近十年稳步增加

A. 通过美国国家医学图书馆从 PubMed/MEDLINE 上查到的相应年份中国本土作者发表的自噬论文;

B. 同年份发表的所有自噬方面的论文

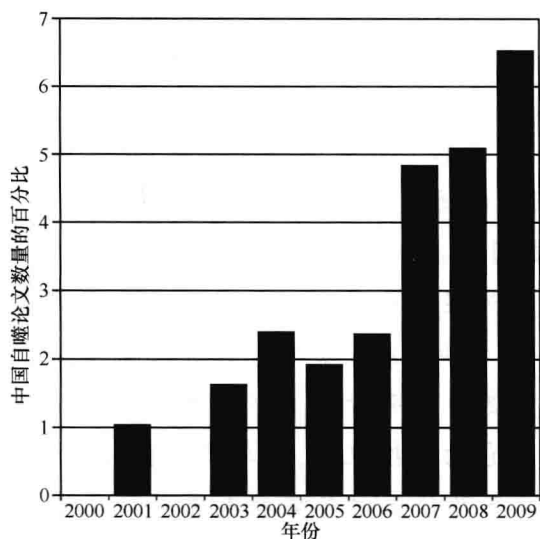


图2 过去十年中来自中国的自噬论文稳步上升。每年来自中国的自噬论文数(基于图 1A 的数字)被自噬论文的总数除(基于图 1B 的数字)

但同时全球范围内自噬方面的文章总数也在增加(图 1B)。因此,在中国对自噬关注的增加仅仅是整个科学界的总趋势的一个反映。另一个统计数字显示的情况并不如此简单,在这个时期,从中国发出的自噬方面的研究论文总数的百分比虽然缓慢,但是在稳步上升(图 2)。虽然数量仍然较小,但我们可以认为中国的科学家已经完全意识到了这一研究领域的重要性,也使我们从这些数量中感觉到自噬研究的重要性。因此,我认为出版这本中文的自噬专著对正在这个领域工作或准备进入这个领域的中国学者是有意义的。

美国密歇根大学教授

Deniel J Klionsky

2010 年 11 月

Preface for First Edition

Anyone who has picked up this book probably knows something about autophagy. One reason I say that is because the topic has expanded from a relatively minor research area being studied by a handful of labs, to one of the most exciting, and important, topics in cell biology. Indeed, autophagy is now connected with a wide range of human pathologies, and understanding the molecular mechanism has become an intriguing quest for many researchers. Given the number of laboratories focusing on autophagy, it is amazing to consider that the field, from a molecular standpoint, is only a little over ten years old. In these days of genomics/proteomics, microarrays and high throughput screens, it is almost inconceivable that an entire pathway, and one so fundamental to cellular physiology, could have remained essentially unknown until so recently. But it was only with the discovery of the autophagy-related genes in yeast, and the subsequent identification of their homologs in higher eukaryotes, that autophagy research came to the forefront.

It is important to note that there are different processes that are grouped under the general term of autophagy. These include microautophagy, macroautophagy and chaperone-mediated autophagy. In addition, both microautophagic and macroautophagic processes can be further separated into those that are specific or nonspecific. For example, selective peroxisome degradation can occur through a microautophagy-like (micropexophagy) or a macroautophagy-like (macropexophagy) process. By far, macroautophagy is the most well characterized and most highly researched of the different forms of autophagy, and as such, it is the focus of most of this book. However, that still leaves us with a large number of topics. The book is divided into four main sections. The first is chiefly concerned with an introduction to this topic. This section covers the history of autophagy research, the morphology and terms used to describe the relevant structures, and some of the basic tools used to analyze autophagy. The second section focuses on some of the physiological roles of autophagy and its regulation. The latter is gaining increasing attention, as it is quite clear that autophagy is controlled through several signaling pathways. In addition, either too much or too little autophagy can be detrimental to a cell. This has tremendous practical implications for anyone interested in clinical manipulation of autophagy for therapeutic purposes. Thus, we will need to gain a deeper understanding of the regulatory mechanisms, and how they crosstalk with each other and with other pathways such as apoptosis, if we hope to modulate autophagy for treating diseases. Indeed, the third section of the book explores the many roles of autophagy in human pathophysiology ranging from neurodegenerative diseases to cancer, cardiomyopathies and the immune response, whereas the final section is dedicated to the modulation of autophagy for the treatment of disease.

Thus, we may agree that autophagy is an important topic. An obvious question that comes to mind, however, is whether there is a need for a book on autophagy that is written in Chinese. To answer this question I ran a literature search in PubMed/MEDLINE looking for papers on autophagy from Chinese laboratories. Clearly during this past decade there has been a steady increase in the number of research papers on various topics of autophagy that are being written by authors who are working in China (Fig. 1A).

However, there is also an overall increase in the total number of autophagy papers being written worldwide (Fig. 1B). Thus, the increased focus on this topic in China may simply reflect an overall trend in the general scientific community. But one additional statistic suggests the situation is not that simple; the percent of the total research papers on autophagy that have originated in China has slowly, but rather steadily, increased during this same time period (Fig. 2). Although the numbers are still small, this may be interpreted to mean that Chinese scientists have fully appreciated the potential importance of this research topic and are contributing to our understanding of it in ever increasing numbers. Therefore, I think it makes perfect sense to devote a book on this subject to the Chinese researchers who are currently working on autophagy, and to those who may be interested in entering this field.

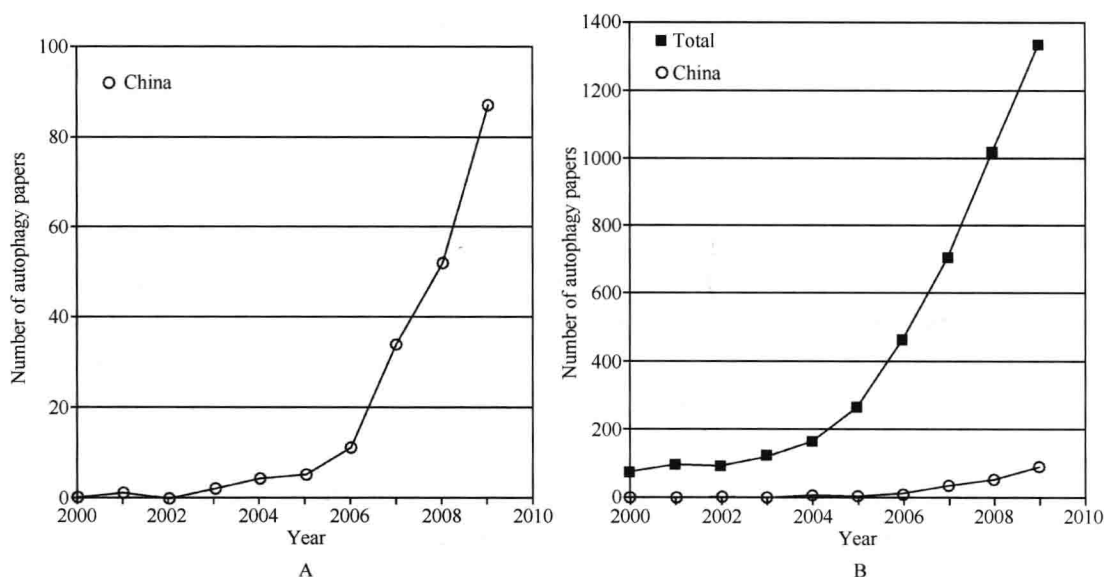


Fig. 1 The number of research papers on autophagy has increased substantially during the past decade. (A) A PubMed/MEDLINE search through the U.S. National Library of Medicine for articles with an author affiliation of China, any field entry of “autophagy” and the corresponding year. (B) The same search as in (A) was run omitting the author affiliation

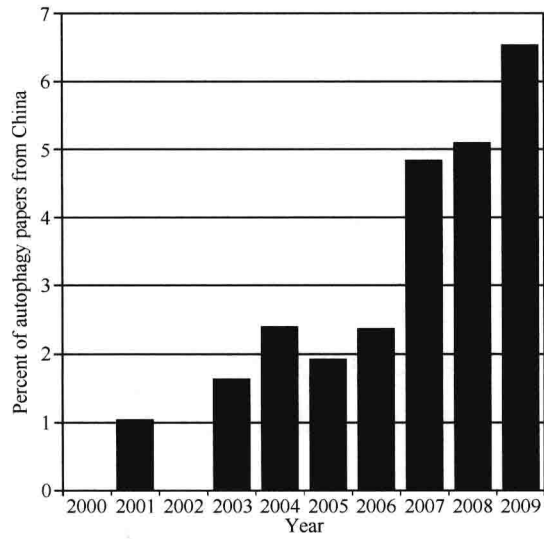


Fig. 2 The percent of all research papers on autophagy originating in China has increased during the past decade. The number of autophagy papers from China (based on the data from Figure 1A) was divided by the total number of autophagy papers (based on the data from Figure 1B) for each indicated year

Michigan University
Deniel J Klionsky
Nov. 2010

前 言

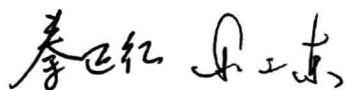
2011年3月由科学出版社出版的《自噬——生物学与疾病》(第1版),是国内第一部系统介绍自噬生物学基础和疾病关系的专著,出版以来得到了广大读者的一致好评,但在内容和编排上也存在不足之处。随着生命科学的快速发展,自噬相关的基础和临床研究突飞猛进,取得了一系列突破性的研究成果。自噬的生物学理论不断丰富,临床医学转化研究也获得了很大进展。国内涌现出一大批从事自噬研究的科研队伍,某些研究领域已经在国际上处于领先地位。为进一步推动我国的自噬研究,有必要出版《自噬——生物学与疾病》(第2版)。

《自噬——生物学与疾病》(第2版)在前一版的基础上进行了全面的修订,第2版将更加突出新理论的系统性,并且注重基础研究与临床医学之间的紧密联系。在第1版出版时,全书仅按照内容分为自噬的分类结构和方法学、自噬的生物学与调节、自噬与疾病及影响自噬的药物研发和实验治疗四篇。而在第2版中,我们将全书的内容分为基础卷与临床卷。基础卷着重介绍自噬研究的历史与现状,自噬的分类与各型自噬的特点,自噬囊泡的生成、转运和降解,自噬调节的信号通路,自噬的生物学作用和功能,自噬研究的工具和方法等。临床卷则探讨了自噬在神经系统、心血管系统、肿瘤、免疫、感染、肝脏、肾脏、内分泌系统、呼吸系统和血液系统疾病中的作用,以及自噬与疾病治疗和药物研发的关系。因此,在内容上,第2版与初版相比有较大幅度增加,力求完整地反映当前自噬领域研究的新进展和新成果。本书的层次和结构更加清晰合理,以增强本书的可读性。我们期望本书的再版能够让广大读者从中领略到当前自噬领域研究欣欣向荣的真实面貌和深远广博的研究前景,并为推动国内自噬相关领域的基础和临床研究起到抛砖引玉、添砖加瓦的作用。

本书的再版得到了众多同仁的大力协助和支持。本书的编写是在第1版的基础上完成的,我们对参与第1版编写工作的全体专家学者表示衷心的感谢。我们也感谢参与第2版编写的专家学者和其他参编人员,他们为本书的

编写花费了大量的时间和精力。特别感谢科学出版社编辑全面认真的审核和校对;我们还要衷心感谢王红阳院士,她不仅在百忙之中阅读了书稿,还为本书作序。

本书虽然几经修改,但鉴于编者的水平有限和编写时间仓促,书中难免存在不足之处,恳切希望读者批评指正。

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized Chinese characters, likely '王红阳' (Wang Hongyang).

2015 年 4 月

目 录

第一篇 自噬研究的历史与现状

第一章 自噬的生物学研究历史	(3)
----------------------	-----

第二篇 自噬的基本过程

第二章 自噬的分型和基本过程	(27)
第三章 自噬囊泡的生成	(38)
第四章 自噬囊泡的转运及与溶酶体的融合过程	(48)
第五章 自噬降解的选择性与再循环机制	(59)
第六章 动物、植物和微生物自噬过程的异同	(75)

第三篇 自噬调节的信号通路

第七章 ATG 与自噬的起始调节	(87)
第八章 mTOR 信号通路调节自噬	(101)
第九章 应激与自噬	(112)
第十章 Beclin 1-Bcl-2 在哺乳动物系统自噬调控中的作用	(129)
第十一章 非编码 RNA 与自噬	(142)
第十二章 钙离子与自噬	(149)
第十三章 Tp53 与自噬	(159)
第十四章 免疫信号与自噬调控	(176)
第十五章 细胞自噬发生的表观遗传调控	(198)
第十六章 蛋白质修饰和自噬激活	(210)

第四篇 自噬的基本生物学作用和功能

第十七章 自噬与细胞能量代谢	(229)
第十八章 自噬与异常折叠蛋白	(249)
第十九章 自噬与线粒体更新和质控	(276)
第二十章 自噬与发育及分化	(288)
第二十一章 自噬与衰老及长寿	(307)
第二十二章 自噬与泛素蛋白酶体系统	(328)
第二十三章 自噬与其他细胞活动的协调	(345)
第二十四章 自噬与细胞存活及死亡	(361)
第二十五章 自噬和免疫应答	(384)

第五篇 研究自噬常用的工具和方法

第二十六章 自噬的形态学研究	(409)
第二十七章 自噬流检测的意义和方法	(415)
第二十八章 自噬的生物标志物	(437)
第二十九章 调节自噬活性的工具药和分子生物学技术	(448)
第三十章 细胞模型在自噬研究中的应用	(464)
第三十一章 模式生物在自噬研究中的应用	(476)
缩略词表	(490)

第一篇

自噬研究的历史与现状

第一章 自噬的生物学研究历史

1963年,Christian de Duve首次提出了自噬(autophagy)的概念,该词汇来源于希腊语,“auto”意为自我,“phagy”意为吃。自噬是一种进化保守的过程(真核生物双层膜囊泡包裹胞内物质,运送到溶酶体降解)。自噬的主要功能是降解内源性蛋白质等生物大分子以实现氨基酸和单糖的再循环,对营养缺乏时维持细胞内环境稳态和生存尤为重要。在其后的20多年间,由于研究方法所限,自噬研究领域进展缓慢,并没有引起人们的广泛关注。但是,20世纪90年代,Ohsumi等在酵母中发现了自噬现象,并利用该模型鉴定了30多个自噬相关基因,几乎所有酵母自噬相关基因均在高等真核生物找到了功能性同系物,使得自噬研究取得了重大进展。2003年,Klionsky等将这些基因统一命名为atg(autophagy)基因,以研究其所编码蛋白质之间的相互作用及其在自噬过程中的功能。2004年12月出版的*Science*杂志预测自噬的研究会成为2005年科技领域的六大热点之一,且排在第一位。从1997年开始,各种国际性的自噬研讨会在世界各地召开;2005年4月,一份新的国际性杂志*Autophagy*由Klionsky主编出版;Pubmed上收录的自噬研究论文也逐年增多,这些都反映出自噬越来越受到人们的关注,自噬已经成为一个快速发展的研究热点,研究涉及生物学、医学、植物学和微生物学等领域。在生物医学界,许多研究人员正在积极探索非选择性和选择性自噬与人类多种病理生理状态的关系,研究多种疾病中自噬调控的分子机制,包括癌症、神经退行性病变、心血管疾病、免疫反应、发育和衰老等。

本章将主要介绍自噬研究的发展史和现状,突出阐述促进该领域发展的里程碑式研究(图1-1)。后续章节将详细介绍自噬的分类与各型自噬的特点,自噬囊泡的生成、转运和降解,自噬调节的信号通路,自噬的生物学作用和功能,自噬研究的工具和方法等。

第一节 自噬的研究历史

一、自噬研究的早期事件

1. 溶酶体和自噬概念的提出 自噬领域源于比利时细胞学和生物化学家de Duve发现溶酶体。1955年,de Duve在对肝匀浆差速分离过程中,发现了一种新的细胞器,该细胞器能够包裹酸性磷酸水解酶,该酶在酸性pH时活性最佳,他把这种细胞器命名为溶酶体(lysosome),代表其为具有溶解细胞功能的细胞器。1957年,Clark应用电镜在新生小鼠肾近端小管细胞中,观察到形状不规则的囊泡包裹无定形物质(包括线粒体),Clark将这些囊泡描述为“不规则密度的小体”和“致密体”,de Duve认为这是最早观察到的自噬体。Ashford和Porter进一步用胰高血糖素处理大鼠肝细胞,观察到膜囊泡包裹半消化的线粒体