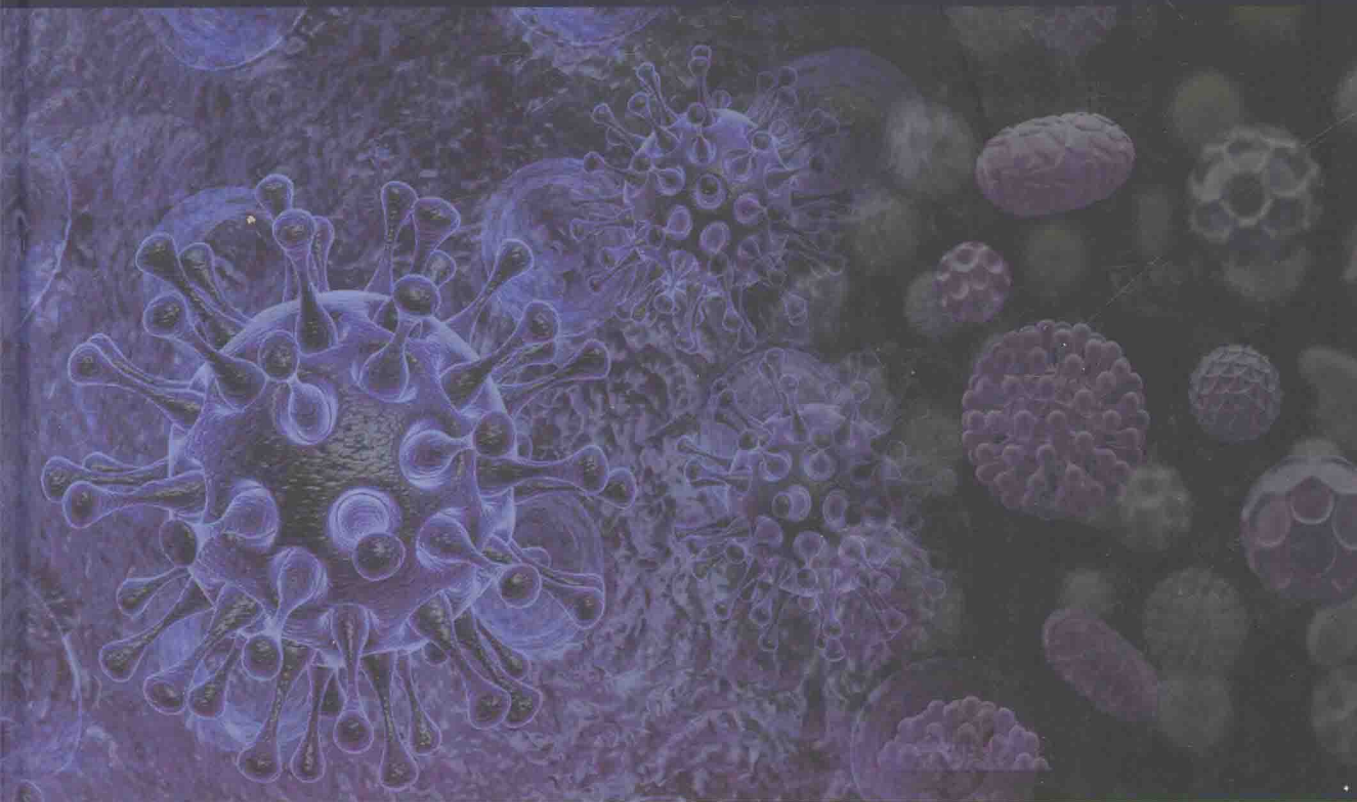


肝炎病毒·分子生物学丛书

现代细胞自噬 分子生物学

第2版

成 军/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

第2版

成 军/主编



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书共 48 章,从分子生物学角度阐述了细胞自噬的分子生物学调节机制、细胞自噬的生理学意义、细胞自噬与一系列疾病状态的相互关系、细胞自噬的调控的分子生物学机制以及细胞自噬与临床疾病的相互关系等,此外,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。

本书内容翔实、新颖、系统、全面,适合从事医学和生物学研究的科研工作者、研究生、本科生等参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

现代细胞自噬分子生物学/成军主编. —2 版. —北京:科学出版社, 2016. 9

(肝炎病毒·分子生物学丛书)

ISBN 978-7-03-049691-1

I. 现… II. 成… III. 细胞生物学-分子生物-研究 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 197252 号

责任编辑:丁慧颖 沈红芬 贺窑青/责任校对:郭瑞芝 何艳萍

责任印制:肖 兴/封面设计:黄华斌

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>

中国科学院印刷厂印刷

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

2016 年 9 月第 二 版 印张:50

2016 年 9 月第二次印刷 字数:1 160 000

定价:248.00 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



学术委员会

- | | |
|-----|--------------------|
| 庄 辉 | 中国工程院院士,北京大学医学部 |
| 田 波 | 中国科学院院士,中国科学院微生物所 |
| 斯崇文 | 教授,北京大学第一医院 |
| 徐道振 | 教授,首都医科大学附属北京地坛医院 |
| 陈菊梅 | 教授,中国人民解放军第 302 医院 |
| 翁心华 | 教授,复旦大学附属华山医院 |

《现代细胞自噬分子生物学》

编写人员

主 编 成 军

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

成 军	程丹颖	董金玲	段雪飞	冯胜虎
高 萍	高丽丽	高学松	韩 铭	郝晓花
郝彦琴	纪 冬	鞠 威	李 敏	李 玥
李 越	李洪杰	李金奎	李文东	李晓光
李蕴铀	刘 凤	刘丽改	刘顺爱	刘晓民
全 敏	宋 豪	宋 蕊	孙荣华	王 琳
王 琦	王 宇	王建军	王晶晶	王艳斌
王玉洁	魏红山	温少芳	吴 亮	吴 璐
吴淑玲	武会娟	肖 凡	肖 江	谢 雯
谢 尧	邢卉春	闫 杰	杨 松	杨志云
易 为	张 斌	张 婷	张锦前	赵 红
朱向高				

丛书前言

我们刚刚庆祝了《肝炎病毒·分子生物学丛书》8本独立又相互联系的专著出齐,就迎来了《肝炎病毒·分子生物学丛书》新版的面世,《现代肝炎病毒分子生物学》第3版是这套丛书再版的首本,这是一个标志。

由8本专著组成的《肝炎病毒·分子生物学丛书》,与我们课题组发现并长期坚持的100条新基因的研究相互联系、密不可分。自1997年底回国,白手起家,用了两年时间建立研究团队,又用了两年时间利用过去掌握的分子生物学技术平台,我们课题组共发现了100条与乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)致病机制有关的新基因,最终在美国核苷酸数据库GenBank中注册,并获得登录号。面对这些新基因序列,在公开文献和核苷酸序列数据库的资料中,除了知道一些零碎的信息之外,对于其功能几乎一无所知,后续的研究计划如入云里雾里,伸手不见五指。因此,为阐明这些新基因的结构与功能、表达与调控、生物学及医学意义,尤其是与肝脏疾病有关的功能学研究,必须首先在理论上有所储备。结合先前总结的部分HBV和HCV相关的专著,便产生了出版《肝炎病毒·分子生物学丛书》的想法,并得到了科学出版社沈红芬编辑的鼓励和支持。仔细算来,从1993年出版第一本专著《基因治疗》,到2014年在科学出版社出齐《肝炎病毒·分子生物学丛书》,花了20多年的时间。

新基因的研究同样也是一项费时费力的工程。自2002年发现100条新基因之后,我们课题组一直紧紧围绕这个领域进行不懈的耕耘。在这一过程中,除了艰苦探索与辛苦操劳之外,更为令人苦恼的是科学体系评价的问题。我们也经常被“做这么基础的研究有什么用”的质疑所困惑,甚至课题组的骨干对这样的研究也没有多大信心。但我深信坚持就会有所收获,因而在摸索中踉踉跄跄、踟蹰而行。我深信自然科学的研究,但因为不知道所研究的未知领域是否有意义,因此目前的状态就是研究内容较杂。如事先知道研究方向,怎会出现目前百花齐放的局面呢?目前全世界的现代医学都仰仗着文艺复兴后的研究和发展,这没有捷径。如果大家都不屑于进行基础研究,科研创新思路从何而来?如果只是读读文献,就能发现研究者所未能发现的新思路,或仅做一点点工作,就追求“有用”,这相当幼稚、不现实。但能坚持下来也相当不易。在美国的博士后科研训练不仅让我学习到了先进的理论和技术,更让我感受到了现代科学发展的必然规律。因此,虽然科学的探索非常困难、痛苦,但是我始终食之甘饴。

在《肝炎病毒·分子生物学丛书》理论的指导下,100 条新基因的研究推动很慢,但也略有心得。同时,对 100 条新基因的研究也进一步使我们深刻认识了一系列的学术理论问题,相得益彰,其绝大部分与肝炎、肝纤维化、肝细胞癌有关,从而为其实用性开辟了新的思路,套用最时髦的一句话,走上了“转化医学”的道路。

无论是《肝炎病毒·分子生物学丛书》的出版,还是 100 条新基因的研究,在我回国后 18 年里,共计超过 200 位硕士生、博士生、博士后曾经参与我们的研究,有的甚至是远渡重洋来到课题组。我真诚地感谢他们对我的信任和帮助,是他们的一系列创新性探索,一直鼓舞我探寻这一不寻常的道路。我的导师陈菊梅教授、斯崇文教授、Norman Talal 教授、Peter C. Melby 教授对我的教育和培养,始终是我前进的动力。科学出版社编辑的鼓励,同样是我完成本丛书并推进版本更新的重要动力。新版的面世标志着本丛书的不断成熟,但书中仍会有很多不足、甚至谬误,敬请各位同行不吝批评指正,以便再版时不断修改,在此一并表示感谢。

成 军

2015 年 8 月 26 日

北京·北皋

第2版前言

《现代细胞自噬分子生物学》第1版的书稿出版于2011年。近年来,细胞自噬(autophagy)研究又有了新进展,现在《现代细胞自噬分子生物学》第2版即将出版,感到十分喜悦。

细胞自噬是生物有机体适应不同环境的有效的内部调节机制。在机体每个系统中几乎都能观察到自噬现象,自噬已经成为机体正常生理功能的维持和病理现象发生中的重要机制。目前已知,自噬可以影响细胞周期、细胞凋亡、病原体清除、衰老等多种生理过程并与各系统疾病的发生均有关。

近年来,自噬尤其是线粒体自噬在脂肪性肝病发生中的作用逐渐引起重视。这与自噬参与脂代谢是密不可分的。自噬参与脂质降解已经成为一个专有名词——噬脂(lipophagy),即脂滴被纳入到自噬囊泡中,随后传送到溶酶体进行降解。在不同的细胞区室如细胞核、溶酶体、自噬囊泡和线粒体中起作用的各种脂质降解机制形成一个整合的调控网络。而肝脏脂代谢紊乱导致脂肪性肝病的发生。

本书在第1版基础上对细胞自噬进展进行了更为系统的总结,从分子生物学这一角度来阐述细胞自噬的分子生物学调节机制、细胞自噬的生理学意义、细胞自噬与一系列疾病状态的相互关系、细胞自噬的调控的分子生物学机制以及细胞自噬与临床疾病的相互关系,为从细胞自噬这一角度探索疾病预防和治疗的新理论、新技术、新药物服务。书中肯定会存在不足之处,恳请使用本书的各位专家同行给予批评指正。

成 军

2016年8月6日

北京·北皋

第1版前言

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不断调整过程中,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,细胞自噬的生理学和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

丛书前言

第2版前言

第1版前言

第一章 细胞自噬概论	(3)
第一节 细胞自噬的定义	(3)
第二节 细胞自噬的分类	(3)
第三节 细胞自噬的分子基础	(4)
第四节 细胞自噬的生理意义	(5)
第五节 本书内容	(8)
第二章 细胞自噬的基本特征	(10)
第一节 细胞死亡的分类及其特征	(10)
第二节 自噬相关重要细胞器——溶酶体	(13)
第三节 细胞自噬的诱导因素	(15)
第四节 细胞自噬的发展过程	(20)
第五节 细胞自噬的生物学功能	(26)
第三章 Atg 基因家族	(32)
第一节 Atg 基因结构与编码蛋白	(33)
第二节 Atg 蛋白的生物学功能	(46)
第四章 细胞自噬相关基因	(50)
第一节 细胞自噬相关细胞膜分子	(50)
第二节 细胞自噬相关转录因子	(53)

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	(69)
第一节 Wnt 信号途径的基本特征	(69)
第二节 Wnt 信号通路的功能调控	(76)
第三节 Wnt 信号途径与细胞自噬的调控	(78)
第六章 细胞自噬的 STAT 信号途径	(83)
第一节 STAT 信号途径的功能特征	(83)

第二节 细胞自噬对 STAT 信号途径的影响	(93)
第七章 细胞自噬的 PI3K-Akt-mTOR 信号途径	(99)
第一节 PI3K-Akt-mTOR 信号途径的生长分化调控	(99)
第二节 细胞自噬与 mTOR 信号通路的调控	(110)
第八章 细胞自噬的 MAPK/JNK 信号途径	(121)
第一节 MAPK/JNK 信号途径的功能特征	(121)
第二节 MAPK/JNK 信号途径与细胞自噬的调节	(128)
第九章 细胞自噬的其他信号途径	(132)
第一节 Ca^{2+} 稳态及对细胞自噬的调节	(132)
第二节 GRP78/Bip 和 LAMP 的结构与功能	(138)

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	(169)
第一节 ROS	(169)
第二节 细胞自噬与 ROS	(175)
第十二章 分子伴侣与细胞自噬	(188)
第一节 分子伴侣	(188)
第二节 细胞自噬	(191)
第三节 CMA	(194)
第十三章 内质网应激与细胞自噬	(206)
第一节 内质网应激的机制及特征	(206)
第二节 细胞自噬与内质网应激之间的关系	(209)
第三节 干预内质网应激与细胞自噬相互的临床意义	(211)
第十四章 细胞周期与细胞自噬	(217)
第十五章 细胞凋亡与细胞自噬	(224)
第一节 细胞死亡	(224)
第二节 细胞自噬与细胞凋亡的异同	(227)
第三节 细胞自噬与细胞凋亡的相互关系	(234)
第十六章 细胞外基质与细胞自噬	(239)
第一节 细胞外基质	(239)
第二节 ECM 与细胞自噬	(250)
第十七章 肿瘤基因与细胞自噬	(254)
第一节 自噬执行基因	(254)
第二节 参与自噬调节的基因	(261)
第三节 与自噬相关的癌基因和抑癌基因	(266)
第四节 其他与自噬相关的肿瘤基因	(271)
第十八章 泛素化修饰与细胞自噬	(275)
第一节 泛素和泛素化修饰	(275)
第二节 泛素-蛋白酶系统途径	(277)

第三节	参与泛素化反应的酶	(279)
第四节	蛋白质底物的泛素化信号	(281)
第五节	泛素化的结局——进入蛋白酶体降解	(282)
第六节	去泛素化及相关酶	(285)
第七节	泛素-蛋白酶系统的细胞生物学功能	(288)
第八节	泛素-蛋白酶系统途径与临床疾病	(292)
第九节	蛋白质的 SUMO 修饰及其与泛素-蛋白酶系统的联系	(294)
第十节	细胞自噬与泛素-蛋白酶系统	(297)
第十九章	趋化因子与细胞自噬	(307)
第一节	趋化因子	(307)
第二节	趋化因子研究的技术和意义	(321)
第三节	趋化因子与自噬之间的关系研究	(327)
第二十章	细胞自噬与发育生物学	(332)
第二十一章	细胞自噬与免疫学	(343)
第一节	细胞自噬与淋巴细胞发育	(343)
第二节	细胞自噬与抗原提呈	(343)
第三节	细胞自噬与固有免疫	(344)
第四节	细胞自噬与适应性免疫	(346)
第五节	细胞自噬与免疫耐受	(347)
第六节	细胞自噬与自身免疫性疾病	(347)
第七节	细胞自噬与抗感染免疫	(350)
第八节	细胞自噬与肿瘤免疫	(354)
第二十二章	自噬与衰老	(360)
第二十三章	细胞自噬与组织器官的缺血再灌注损伤	(373)
第一节	细胞自噬与脑缺血再灌注损伤	(373)
第二节	细胞自噬与肝脏缺血再灌注损伤	(378)
第三节	细胞自噬与脊髓缺血再灌注损伤	(381)
第四节	细胞自噬与肾脏缺血再灌注损伤	(382)
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	(387)
第二十五章	细胞自噬与神经系统疾病	(408)
第一节	细胞自噬与神经系统疾病诱生因素	(408)
第二节	细胞自噬与神经系统疾病	(410)
第二十六章	细胞自噬与血液系统疾病	(422)
第一节	血液系统与血液系统疾病	(422)
第二节	常见的血液系统疾病及特点	(424)
第三节	细胞自噬与血液系统疾病	(425)
第四节	展望	(431)
第二十七章	细胞自噬与内分泌代谢性疾病	(435)

第一节	内分泌系统与内分泌激素	(435)
第二节	内分泌系统疾病	(436)
第三节	内分泌代谢性疾病与细胞自噬	(438)
第二十八章	细胞自噬和自身免疫性疾病	(452)
第一节	自身免疫和自身免疫性疾病	(452)
第二节	细胞自噬和免疫调控	(453)
第三节	细胞自噬与自身免疫性疾病	(454)
第二十九章	细胞自噬与泌尿系统疾病	(461)
第一节	泌尿系统概述	(461)
第二节	细胞自噬与肾脏疾病	(462)
第三节	细胞自噬与膀胱疾病	(467)
第四节	细胞自噬与前列腺疾病	(469)
第三十章	细胞自噬与肝脏疾病	(476)
第一节	细胞自噬的定义和分子生物学机制	(476)
第二节	细胞自噬在肝脏能量代谢中的作用	(478)
第三节	细胞自噬与肝脏缺血再灌注损伤	(478)
第四节	细胞自噬与病毒性肝炎	(481)
第五节	细胞自噬与急性肝损伤	(482)
第六节	细胞自噬与 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏	(483)
第七节	酒精性肝病中的细胞自噬	(484)
第八节	细胞自噬与非酒精性脂肪性肝病	(485)
第九节	细胞自噬与原发性肝癌	(486)
第十节	细胞自噬与药物性肝损伤	(490)
第十一节	细胞自噬与自身免疫性肝病	(490)
第十二节	小结	(491)
第三十一章	细胞自噬与细菌感染	(496)
第一节	细菌感染引起细胞自噬的机制	(496)
第二节	革兰阴性菌感染与细胞自噬	(500)
第三节	革兰阳性菌感染与细胞自噬	(509)
第四节	自噬在抗细菌感染治疗中的意义	(512)
第三十二章	细胞自噬与病毒感染	(518)
第一节	细胞自噬与 HIV/AIDS	(518)
第二节	自噬与肝脏疾病	(532)
第三节	细胞自噬与其他病毒感染	(537)
第三十三章	细胞自噬与结核病	(558)
第一节	细胞自噬与 MTB 感染	(558)
第二节	MTB 感染与 Th1/Th2 极化	(561)
第三节	MTB 感染与模式识别受体信号	(564)
第四节	细胞自噬与 MTB 特异性抗原	(568)
第五节	细胞自噬与 miRNA	(570)

第三十四章 细胞自噬与创伤	(577)
第一节 创伤致细胞损伤的机制	(577)
第二节 细胞自噬与创伤	(581)
第三十五章 烧伤与自噬	(591)
第一节 烧伤与感染	(591)
第二节 烧伤感染细菌菌谱分析	(594)
第三节 烧伤后侵入宿主细胞内的病原体	(594)
第四节 烧伤感染后自噬与病毒的相互作用	(599)
第五节 自噬在细菌感染与获得性免疫应答中的作用	(600)
第三十六章 细胞自噬与妇产科疾病	(603)
第一节 细胞自噬与妇科疾病	(603)
第二节 细胞自噬与产科疾病	(610)
第三十七章 细胞自噬与肿瘤	(616)
第一节 细胞自噬概述	(616)
第二节 细胞自噬与肿瘤的关系	(617)
第三十八章 细胞自噬与辐射病	(632)
第一节 辐射病及其发病机制	(632)
第二节 细胞自噬与电离辐射	(636)
第三节 细胞自噬与辐射病	(639)

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	(647)
第一节 检测自噬泡与自噬小体形成的静态技术	(648)
第二节 检测自噬泡与自噬小体形成的动态技术	(652)
第四十章 细胞自噬的流式细胞学检测技术	(659)
第一节 流式细胞仪简介	(659)
第二节 流式细胞术检测细胞自噬的原理	(661)
第三节 流式细胞术鉴别细胞自噬、凋亡和坏死	(664)
第四节 用流式细胞仪检测细胞自噬的方法	(665)
第四十一章 RNA 干扰技术与细胞自噬研究	(671)
第一节 RNAi 技术的进展	(671)
第二节 细胞自噬的分子机制、自噬调控基因及生物学效应	(679)
第三节 细胞自噬的生物学效应	(680)
第四节 RNAi 技术在研究细胞自噬中的应用价值及应用实例	(681)
第四十二章 基因芯片技术与细胞自噬研究	(685)
第一节 基因芯片的一般特征	(685)
第二节 基因芯片技术	(687)
第三节 基因芯片的应用	(692)
第四节 基因芯片技术在细胞自噬相关研究中的应用	(697)
第四十三章 微小 RNA 与细胞自噬研究	(700)

第一节 微小 RNA 的特征与功能	(700)
第二节 微小 RNA 的功能与应用	(705)
第三节 微小 RNA 与细胞自噬	(708)
第四十四章 表观遗传学技术与细胞自噬研究	(719)
第一节 表观遗传学研究内容与技术	(719)
第二节 表观遗传学与细胞自噬	(722)
第四十五章 全基因组关联与细胞自噬研究	(732)
第一节 全基因组关联概览	(732)
第二节 全基因组关联在细胞自噬研究中的应用	(739)
第四十六章 基因组学技术与细胞自噬研究	(745)
第一节 基因组学概述	(745)
第二节 基因组学技术	(747)
第三节 细胞自噬研究新进展	(752)
第四十七章 蛋白质组学技术及其在自噬中的应用	(757)
第一节 蛋白质组学研究技术	(757)
第二节 自噬的蛋白质组学研究	(763)
第四十八章 生物信息学技术与细胞自噬研究	(769)
第一节 生物信息学数据库	(770)
第二节 序列比对	(772)
第三节 新基因的结构与功能预测	(774)
第四节 蛋白质的结构与功能预测	(775)
第五节 生物信息学技术与细胞自噬	(777)

第一篇

细胞自噬基因的 结构与功能