

条件致病真菌新型隐球酵母(*Cryptococcus neoformans*)致病性研究进展

姜楠, 张德法, 严冰, 潘皎*, 朱旭东*

(南开大学生命科学学院微生物学系, 天津 300071)

摘要 真菌感染引起的疾病在临床上呈现较快的上升趋势,在国际上引起了广泛的重视。新型隐球酵母是主要病原真菌之一。过去十余年,对其致病的分子生物学研究有了较大的进展。重要致病因子(virulence factors)的合成调控及致病过程中信号传导途径等研究进展较快,这些都可能成为治疗甚至预防该真菌的焦点。本文在简要介绍致病因子的基础上,详细综述了分子生物学研究的进展情况。

关键词: 新型隐球酵母, 致病因子, 荚膜, 漆酶, 信号传导

中图分类号: Q93 文献标识码: A 文章编号: 0001-6209(2009)04-0423-06

新型隐球酵母属担子菌,是临床上常见的病原真菌,主要感染免疫缺陷患者,侵入中枢神经系统,诱发致命性隐球菌脑炎,也可引起肺部、眼睛、皮肤和骨髓感染等。1880年以来,由于艾滋病的传播、癌症病人化疗技术的普及、激素过量使用及环境变化等因素,隐球菌病例出现较快的上升趋势^[1-2]。也有少数健康个体感染隐球菌的病例,其机制不清。

新型隐球酵母主要分为 *C. neoformans* var. *neoformans*、*C. neoformans* var. *grubii* 和 *C. neoformans* var. *gattii* 等 3 个变异株及 serotype A、B、C、D 和 hybrid serotype AD 等 5 种血清型。各血清型和变异株的致病性存在地理分布的差异。目前几株新型隐球菌的基因组全序列也已完全被解读^[3]。

1 隐球菌产生的致病因子及其表达调控

一般认为高温下生长的能力,多糖荚膜(capsule)及漆酶(laccase)是新型隐球菌主要的致病因子^[4]。

1.1 高温(宿主体温 37°C)生长的能力

隐球菌可以在人体温度下(37°C)旺盛生长,这是致病的重要前提之一^[5]。1997年,Audrey等研究发现隐球菌高温生长需要钙调磷酸酶(calcineurin)^[6]。目前对该作用机制仍不十分清楚,推测在感染者体内钙离子/钙调素应答某未知信号增加自身表达量从而激活钙调磷酸酶,有活性的钙调磷酸酶再作用于离子泵或转录因子以调节高温生长和致病所需蛋白的表达。另有假说认为钙调磷酸酶保证高温条件下细胞生长所需组分的活性,即蛋白在37°C和24°C时进行不同程度的磷酸化^[5-7]。2005年Kraus等^[7]发现可能存在不依赖钙离子结合的未知途径启动37°C生长。

本实验室利用根瘤农杆菌介导的T-DNA转化建立多个致病因子的突变库,其中包括丧失了37°C生长能力的文库,测序分析CS(编码柠檬酸合成酶),RDR(编码RNA依赖的RNA聚合酶)等基因可能参与调控,拓展了调节高温生长的研究方向。

基金项目: 国家自然科学基金(30770043)

* 通信作者。Tel/Fax: +86-22-23506510; E-mail: xudong82@nankai.edu.cn; panjiaonk@nankai.edu.cn

作者简介: 姜楠(1982-),女,天津市人,博士研究生,研究方向为真菌分子生物学。E-mail: jiangnan82@yahoo.cn

收稿日期: 2008-10-29; 修回日期: 2008-12-23

1.2 漆酶(laccase)

新型隐球酵母产生高活性的漆酶,氧化多酚类底物形成黑色素(melanin)^[8]。宿主中枢神经系统富含多巴(dopa, DA)等底物,并且不存在清除黑色素中间产物的蛋白或多糖,利于漆酶氧化底物并聚合成黑色素(图1中H99为血清型A,B-3501为血清型D)^[8,13]。反之,当底物水平低或清除中间产物的蛋白或多糖过量时,相同量的漆酶几乎不产生黑色素。Zhu等^[8]通过GFP荧光定位发现漆酶与细胞壁多糖共价结合,透过荚膜的孔隙与底物更加接近。

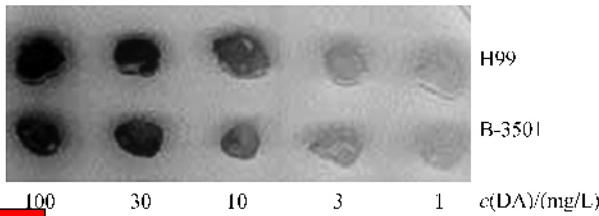


图1 隐球酵母漆酶氧化多巴后代谢的产物^[6]

Fig.1 Metabolic fate of dopamine after oxidation by cryptococcal laccase^[6].

Kwon-Chung 在经典遗传实验的基础上,首先提出黑色素的形成与致病性相关。体外实验亦证实黑色素可使酵母抵御氧化剂、杀菌蛋白和抗生素,并改变酵母细胞的电荷使之免受吞噬,进一步调节宿主的免疫产物,改变宿主的免疫应答,在致病过程中发挥重要作用^[12]。感染初期漆酶表达量最高,催化黑色素前体形成,保护细胞同时产生致病性^[11-13]。

漆酶基因的获得从分子水平进一步证实黑色素与致病性相关。两个同源基因——*CNLAC1* 和 *CNLAC2* 前后同向排列,中间由 5.3 kb 碱基隔开。两基因有 65% 的核苷酸序列及 72% 氨基酸序列一致,但启动区不同,显示基因调节可能不尽相同。Salas 等实验发现 *CNLAC1* 缺失的细胞(图 2-B 中 $\Delta lac1$ 或 $\Delta lac1 \Delta lac2$)几乎不合成黑色素,而仅敲除 *CNLAC2* 的细胞(图 2-B 中 $\Delta lac2$)依然可以产生黑色素,说明 *CNLAC1* 表达漆酶的主要活性^[8]。

黑色素并非是漆酶的唯一产物。漆酶活性的多样化对其致病性具有重要的作用:无儿茶酚等底物时漆酶抵御小鼠囊泡的吞噬作用;漆酶还可氧化脂肪酸产生前列腺素和白细胞三烯等免疫调节子^[8]。2004 年,Noverr MC 等人还发现漆酶可能作用于隐球酵母的弥散过程,促使细胞从肺部转移到脑部和脾脏^[9]。

序列分析表明 *CNLAC1* 存在多个增强子和抑制子的结合位点^[10],说明漆酶对应环境和宿主条件的

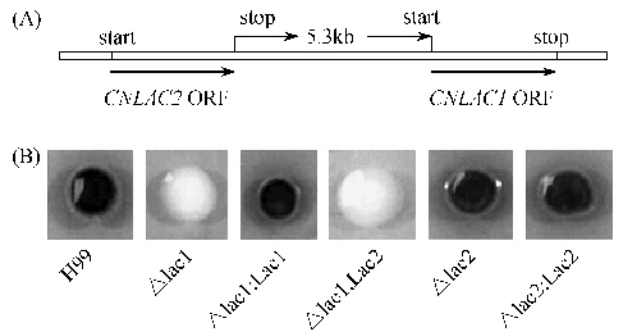


图2 新型隐球酵母漆酶基因结构及在黑色素合成中的功能^[8]

Fig.2 Structure and function of laccase paralogs in *C. neoformans*^[8].

变化进行紧密的调节。本实验室对无黑色素产生及漆酶活性解抑制的随机敲除突变库进行测序分析,获得了多个漆酶调节因子,包括离子转运蛋白、四分子交联体膜蛋白及未知蛋白等,还包含 *CNLAC1* 启动子区多个位点,现正对其进行功能鉴定和作用方式的研究。这些结果进一步表明漆酶的表达调控是个复杂的过程。

1.3 荚膜

荚膜包被在细胞壁外,干扰宿主免疫系统正常的吞噬及清除作用。其组分可抑制细胞因子的产生,通过有效结合耗尽补体,降低白细胞向炎症位点的迁移^[15]。在血液中可检测到荚膜组分,因此作为诊断隐球酵母感染的主要特征。

荚膜组分及结构十分复杂,依据基因组序列推断,其生物合成需要 30 多个基因^[14]。这些基因在隐球酵母鼠模型中对致病性至关重要,进一步证明了荚膜是重要的致病因子^[15-17]。在不同生长条件下,新型隐球酵母荚膜的大小和形态有很大变化。荚膜在隐球酵母感染宿主时增大,细胞在脑部比在肺部的荚膜大^[4-5,15]。本实验室通过定向及随机敲除获得并已分析的突变株中,大多荚膜明显减小,致病性显著降低,如 $\Delta ctr4$ (编码高亲和铜转运蛋白), Δcs 等;而 $\Delta cuf1$ (编码铜应答转录因子)虽然在鼠模型中致病显著下降,30°C 培养细胞荚膜反而增大,给研究带来了新的引导。

1.4 其他致病因子

隐球酵母形成一些辅助因子应对宿主的免疫系统。例如, Niehaus 等研究发现甘露醇可以有效清除宿主羟基,同时抵抗高温、压力、渗透压及活性氧的破坏,伴随致病性增强^[20]。超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)可将超氧残基转化成过氧化氢和分子氧, Cox GM 等人发现隐球酵母中 SOD 表达受温度控制,可中和宿主产生的氧毒性而与致

病性相关^[21]。过氧化氢酶(catalases)同样可以辅助酵母细胞抵御宿主的活性氧毒性^[22]。此外,隐球酵母还产生攻击宿主的产物。例如,磷酸化酶、去磷酸化酶和磷酸转酰酶等通过破坏哺乳动物细胞膜磷脂等侵入宿主组织^[4]。蛋白酶(protease)通过消化宿主原质蛋白及酪蛋白侵入组织^[4-5]。隐球酵母还产生大量的脲酶(urease),可水解氨水或氨基甲酸酯等。Cox GM等人研究发现:脲酶作为辅助致病因子受感染的种属和/或感染的位点影响^[4-5,23]。本实验室的一些突变株,如 $\Delta cuf1$, $\Delta clc-a$ (编码氯离子通道)等,SOD和脲酶的活性均受到影响,说明致病因子之间的确存在共同的调控因子,可以在短时间内同时激活或抑制致病因子。

此外,现今备受关注的 DEAD-box RNA 解旋酶在隐球酵母的致病过程中起到重要作用^[18],Zhu X等研究发现该蛋白改变致病因子转录的稳定性而间接影响隐球酵母的致病性^[19]。

2 致病因子的生成与细胞内膜系统相关性

2.1 细胞泡囊酸化和氯离子通道

细胞泡囊(vacuolar)酸化和氯离子通道(*CLC-A* 编码)在细胞内各种转运途径中起着很重要的作用。前者与蛋白的分泌、金属辅因子与酶的结合、糖基化以及 pH 的稳定等相关^[25],后者在进化中高度保守,可选择性的运输氯离子或其他阴离子和阴离子团^[27-29]。

2001年 Erickson 等发现 Vacuolar(H^+)-ATPase 的亚基 Vph1p 影响多个致病因子, $\Delta vph1$ 菌株荚膜变小、37°C 不能生长、高 pH(pH7.8)条件下生长减缓、漆酶及脲酶的转录与活性显著降低,几乎不具有致病性^[24]。其后,Zhu X 等人研究发现隐球酵母 $\Delta clc-a$ 突变株同样不具有漆酶活性,荚膜相应减弱,较高 pH 影响细胞的生长^[30]。这些现象说明细胞内膜系统 *CLC-A* 和 *VPH1* 基因参与一些相同的细胞活动^[30]。

2003年 Zhu 等研究发现, $\Delta vph1$ 中铜离子无法在高尔基体内质网外质子泵处完成铜与漆酶的结合,只能通过超过生理浓度,如 100 $\mu\text{mol/L}$ 的硫酸铜恢复^[26]。换言之,Vph1 影响漆酶的转录和翻译后修饰。而 Clc 仅影响漆酶转录,这些差异意味着这两个转运蛋白对目标蛋白在数量或质量上有着不同的作用^[30]。

2.2 蛋白质储存囊泡(vacuole protein sorting, VPS41)

酿酒酵母中 Vps41 作用于铜依赖的铁转运途径,然而在隐球酵母中该基因不影响已知致病因子的表达及功能,但对压力条件下细胞耐受性具有重要作用^[35]。当细胞感染宿主即激活宿主免疫系统,使生存条件十分苛刻,Vps41 激活某些机制使细胞获得足够底物,满足生长并致病。

总之,细胞内膜系统影响隐球酵母诸多致病因子的表达及功能,对其致病性有着重要的意义。本实验室还发现 $\Delta clc-a$ 的 SOD 活性明显降低等现象,正对 Clc 及 Vph 的作用及调控方式进行深入的研究。

3 铜内稳态对于致病性的意义

铜是生物体中重要的微量元素,多种酶及代谢途径均需要铜的参与,但是由于铜既可以作为电子的供体,又可以作为电子的受体,自由的铜离子会使蛋白质、多糖及核酸变性而对细胞产生毒性^[32-33]。

隐球酵母中漆酶、荚膜、SOD 等多种致病因子均与铜相关,细胞既要从宿主得到足够的铜,同时还要保证无多余的游离铜,因此对铜稳态及相应致病机制的研究十分重要^[32-34,36]。Waterman SR 等人研究发现高亲和铜转运跨膜蛋白 Ctr4 及其铜应答转录因子 Cuf1 等在铜的吸收和转运中具有重要作用,从而对致病性产生不容忽视的影响^[36]。本实验室研究还发现 $\Delta ctr4$ 突变株生长缓慢,荚膜变小,致病性显著降低。 $\Delta cuf1$ 突变株中多个致病因子均受到明显影响。进一步证实铜内稳态对酵母细胞致病性具有重要作用,此外各致病因子之间存在相关性。

4 病原菌与宿主的相互作用-信号传导

新型隐球酵母中主要由 6 条信号通路调节形态学分化和多种致病因子^[37]。本文重点介绍 cAMP 和 MAPK 途径。

4.1 cAMP 途径

新型隐球酵母中许多重要的细胞过程依赖 cAMP 的途径来调节, G_{α} -cAMP-PKA 信号途径感应细胞外环境,如葡萄糖、铁离子、氮源等,并通过某未知途径调节漆酶的表达及交配,此外还调节菌丝的形成以及荚膜的产生^[5,44,31,37]。蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 由两个催化亚基(*PKAI* 编码)和两个调节亚基(*PKRI* 编码)构成。Lengeler KB 等人研究发现, $\Delta phr1$ 功能突变株导致持续激活 *PKAI*,产生

比野生型细胞更大的荚膜并且致病性更强。*PKA1*和*PKR1*双突变株比 $\Delta pkr1$ 产生更大的荚膜,推测可能还存在其他未知的调节荚膜产生的靶位^[31]。

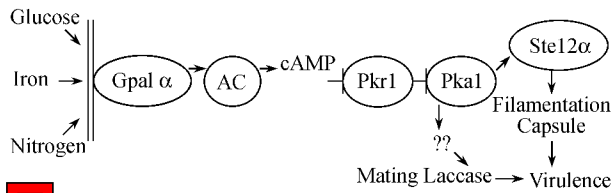


图3 新型隐球酵母血清型 A (H99) cAMP 信号转导途径^[81]

Fig. 3 cAMP Signaling pathway in serotype A *C. neoformans* (H99 strain)^[81].

4.2 MAP 激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)途径

Chang 等阐述新型隐球酵母 MAP 激酶串联的靶位 *Ste12a*(α 交配型特有)和 *Ste12a*(α 交配型特有)是野生型漆酶活性所必须的。但 Yue 等人报道敲除隐球酵母 A 型 H99 菌株中 *Ste12a* 对漆酶的表达无明显影响。该矛盾结果说明 MAPK 途径对于漆酶表达的影响可能因菌株不同而各异^[5]。MAPK 通道对于新型隐球酵母激素应答交配也有一定的作用, Wang P 等发现异源三聚体 G 蛋白 β 亚基 Gpb1 对介导交配早期激素应答起到激活的作用,亦可调节单倍子实体。MAT α 与 MAT α 细胞可以在 2~4 d 就产生单倍子实体,并且形成完整的菌丝、担子和担孢子,而 MAT α 自身需要 2~4 周^[38]。

4.3 信号转导的交流

Ras 蛋白在交配过程中位于 Gpb1 上游,介导 MAPK 和 cAMP 信号途径的交流。然而 *ras1* 突变株的高温生长缺陷不能通过补充 cAMP、MAPK 信号因子之一或者两者过表达而恢复,说明可能还存在其他未知途径^[39]。

5 展望

近年来,人们进行了大量的实验工作,并取得了相当的研究进展。作为真核生物,隐球酵母致病因子及其调节具有相对独立性,同时又存在密切的联系,给分子生物学功能等研究带来很大障碍,系统性地了解其错综的致病机制更是困难重重。

全基因组测序的完成,随机插入突变等分子生物学技术的发展以及芯片等工具的开发给研究带来新的希望和突破。在逐一了解各致病因子的产生及调控的同时,其相互关联作用的研究更是必不可少。本实验室应用随机敲除、定点敲除、遗传互补、荧光

定量 PCR、原子吸收光谱等新的实验技术方法,针对漆酶、荚膜、高温生长能力等多种致病因子进行研究,同时对各调节因子,如铜转运蛋白 Ctr4p,铜应答转录因子 Cuf1p,包括 Vph1p 及 Clc-a 等内膜系统进行了更加深入的探索,有助于完成新型隐球酵母致病性的网络化概述。既给建立模式致病真菌带来理论依据,也给靶位药物带来理论指导。

参考文献

- [1] Ie S, Quiniones B, Kovitz K. *Cryptococcus neoformans*. *The Journal of the Louisiana State Medical Society*, 1998, 150 (12): 640-641.
- [2] Steenberg JN, Casadevall A. The origin and maintenance of virulence for the human pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. *Microbes and Infection* 2003, 5(7): 667-675.
- [3] Loftus BJ, Fung E, Roncaglia P, et al. The genome of the basidiomycetous yeast and human pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Science* 2005, 307(5713): 1321-1324.
- [4] Buchanan KL, Murphy JW. What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen? *Emerging Infectious Diseases*, 1998, 4(1): 71-83.
- [5] Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS—100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Microbiology Reviews*, 1995, 8(4): 515-548.
- [6] Odom A, Muir S, Lim E, et al. Calcineurin is required for virulence of *Cryptococcus neoformans*. *The EMBO Journal*, 1997, 16(10): 2576-2589.
- [7] Kraus PR, Nichols CB, Heitman J. Calcium- and calcineurin-independent roles for calmodulin in *Cryptococcus neoformans* morphogenesis and high-temperature growth. *Eukaryotic Cell* 2005, 4(6): 1079-1087.
- [8] Zhu X, Williamson PR. Role of laccase in the biology and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Yeast Research* 2004, 5(1): 1-10.
- [9] Noverr MC, Williamson PR, Fajardo RS, et al. *CNLAC1* is required for extrapulmonary dissemination of *Cryptococcus neoformans* but not pulmonary persistence. *Infection and Immunity* 2004, 72(3): 1693-1699.
- [10] Zhang S, Varma A, Williamson PR. The yeast *Cryptococcus neoformans* uses 'mammalian' enhancer sites in the regulation of the virulence gene, *CNLAC1*. *Gene*, 1999, 227(2): 231-240.
- [11] Garcia-Rivera J, Tucker SC, Feldmesser M, et al. Laccase expression in murine pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection. *Infection and Immunity*, 2005, 73(5): 3124-3127.

- [12] Mednick AJ, Nosanchuk JD, Casadevall A. Melanization of *Cryptococcus neoformans* affects lung inflammatory responses during cryptococcal infection. *Infection and Immunity*, 2005, 73(4):2012 - 2019.
- [13] Williamson PR, Wakamatsu K, Ito S. Melanin biosynthesis in *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Bacteriology*, 1998, 180(6):1570 - 1572.
- [14] Bose I, Reese AJ, Ory JJ, et al. A yeast under cover: the capsule of *Cryptococcus neoformans*. *Eukaryotic Cell* 2003, 2(4):655 - 663.
- [15] Chang YC, Kwon-Chung KJ. Isolation of the third capsule-associated gene, CAP60, required for virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infection and Immunity*, 1998, 66:2230 - 2236.
- [16] Chang YC, Penoyer LA, Kwon-Chung KJ. The second capsule gene of *Cryptococcus neoformans*, CAP64, is essential for virulence. *Infection and Immunity*, 1996, 64:1977 - 1983.
- [17] Chang YC, Kwon - Chung KJ. Isolation, characterization, and localization of a capsule-associated gene, CAP10, of *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Bacteriology*, 1999, 181(18):5636 - 5643.
- [18] Heung LJ, Del Poeta M. Unlocking the DEA-box: a key to cryptococcal virulence? *The Journal of Clinical Investigation* 2005, 115(3):593 - 595.
- [19] Panepinto J, Liu L, Ramos J, et al. The DEAD-box RNA helicase Vad1 regulates multiple virulence-associated genes in *Cryptococcus neoformans*. *The Journal of Clinical Investigation* 2005, 115(3):632 - 641.
- [20] Niehaus WG, Flynn T. Regulation of mannitol biosynthesis and degradation by *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Bacteriology*, 1994, 176(3):651 - 655.
- [21] Cox GM, Harrison TS, McDade HC, et al. Superoxide dismutase influences the virulence of *Cryptococcus neoformans* by affecting growth within macrophages. *Infection and Immunity* 2003, 71(1):173 - 180.
- [22] Giles SS, Stajich JE, Nichols C, et al. The *Cryptococcus neoformans* catalase gene family and its role in antioxidant defense. *Eukaryotic Cell* 2006, 5(9):1447 - 1459.
- [23] Cox GM, Mukherjee J, Cole GT, et al. Urease as a virulence factor in experimental cryptococcosis. *Infection and Immunity* 2000, 68(2):443 - 448.
- [24] Erickson T, Liu L, Gueyikian A, et al. Multiple virulence factors of *Cryptococcus neoformans* are dependent on VPH1. *Molecular Microbiology* 2001, 42(4):1121 - 1131.
- [25] Yuan DS, Dancis A, Klausner RD. Restriction of copper export in *Saccharomyces cerevisiae* to a late Golgi or post-Golgi compartment in the secretory pathway. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(41):25787 - 25793.
- [26] Zhu X, Gibbons J, Zhang S, et al. Copper-mediated reversal of defective laccase in a Delta vph1 avirulent mutant of *Cryptococcus neoformans*. *Molecular Microbiology*, 2003, 47(4):1007 - 1014.
- [27] 郭晓强. CIC型氯离子通道. 生理科学进展(*Progress in Physiological Sciences*) 2005, 36(1):58 - 60.
- [28] 张勇, 杨安钢, 周士胜. 氯离子通道家族研究进展. 医学分子生物学杂志(*Journal of Medical Molecular Biology*) 2004, 4(4):245 - 248.
- [29] George AL, Bianchi L, Link EM, et al. From stones to bones: the biology of CLC chloride channels. *Current Biology* 2001, 11(15):R620 - 628.
- [30] Zhu X, Williamson PR. A CLC-type chloride channel gene is required for laccase activity and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Molecular Microbiology*, 2003, 50(4):1271 - 1281.
- [31] Lengeler KB, Davidson RC, D'souza C, et al. Signal transduction cascades regulating fungal development and virulence. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2000, 64(4):746 - 785.
- [32] Rees EM, Thiele DJ. From aging to virulence: forging connections through the study of copper homeostasis in eukaryotic microorganisms. *Current Opinion in Microbiology* 2004, 7(2):175 - 184.
- [33] Labbé S, Peña MM, Fernandes AR, et al. A copper-sensing transcription factor regulates iron uptake genes in *Schizosaccharomyces pombe*. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(51):36252 - 36260.
- [34] Beaudoin J, Mercier A, Langlois R, et al. The *Schizosaccharomyces pombe* Cuf1 is composed of functional modules from two distinct classes of copper metalloregulatory transcription factors. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(16):14565 - 14577.
- [35] Liu X, Hu G, Panepinto J. Role of a VPS41 homologue in starvation response, intracellular survival and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *Molecular Microbiology*, 2006, 61(5):1132 - 1146.
- [36] Waterman SR, Hacham M, Hu G, et al. Role of a CUF1/CTR4 copper regulatory axis in the virulence of *Cryptococcus neoformans*. *The Journal of Clinical Investigation* 2007, 117(3):794 - 802.
- [37] Idnurm A, Bahn YS, Nielsen K, et al. Deciphering the model pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. *Nature Reviews Microbiology* 2005, 3(10):753 - 764.
- [38] Wang P, Perfect JR, Heitman J. The G-Protein beta subunit GPB1 is required for mating and haploid fruiting in *Cryptococcus neoformans*. *Molecular and Cellular Biology*, 2000, 20(1):352 - 362.

[39] Alspaugh JA ,Cavallo LM ,Perfect JR ,et al. RAS1 regulates filamentation ,mating and growth at high temperature of

Cryptococcus neoformans . *Molecular Microbiology* ,2000 ,36 (2) 352 – 365 .

Pathogenicity of the opportunistic pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*-A review

Nan Jiang ,Defa Zhang ,Bing Yan ,Jiao Pan * ,Xudong Zhu *

(Department of Microbiology ,College of Life Sciences ,Nankai University ,Tianjin 300071 ,China)

Abstract :The increase of clinical fungal infection causes a wide awareness. *Cryptococcus neoformans* is one of the major fungal pathogens. In the past 10 years ,much progress has been made in its molecular biological research ,including the synthesis and mobilization of the virulence factors as well as the signal transduction pathways during pathogeny. All these will help prevent or treat this fungus. We review the virulence factors and the molecular biological research progress.

Keywords : *Cryptococcus neoformans* ; virulence factors ; capsule ; laccase ; signal transduction

(本文责编 :王晋芳)

Supported by the National Science Foundation of China (30770043)

* Corresponding author. Tel/Fax :+ 86-22-23506510 ; E-mail :xudong82@nankai.edu.cn ,panjiaonk@nankai.edu.cn

Received 29 October 2008/ Revised 23 December 2008

1953 年创刊以来所有文章全文上网

2008 年 1 月中旬 ,《微生物学报》自 1953 年创刊以来的文章全文上网啦 ! 欢迎广大读者登陆本刊主页(<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>)浏览、查询、免费下载全文 !

建立全文数据库的工作是从 2007 年初开始的 ,经过多方人员的共同努力 ,历经半年多时间成功完成。由于《微生物学报》历史悠久 ,其间经历了期刊的变化 ,变化情况统计如下 ,以供读者查阅参考。

《微生物学报》刊、期统计表

2009 年 2 月统计

时间	刊期	卷号	期号
1953 ~ 1956	半年刊	1 ~ 4	1 ~ 2
1957 ~ 1958	季刊	5 ~ 6	1 ~ 4
1959	季刊	7	1 ~ 2
1959 ~ 1962	停刊 3 年		
1962	季刊	8	3 ~ 4
1963 ~ 1965	季刊	9 ~ 11	1 ~ 4
1966	季刊	12	1 ~ 2
1966 ~ 1972	停刊 6 年半		
1973 ~ 1988	季刊	13 ~ 28	1 ~ 4
1989 ~ 2007	双月刊	29 ~ 47	1 ~ 6
2008	月刊	48	1 ~ 12
2009	月刊	49	1 ~ 4