

文章编号: 1000-7423(2006)-06-0461-05

【综述】

隐孢子虫线粒体研究进展

王进产*, 张龙现**, 宁长申, 管复春, 邵兆霞, 石团员

【摘要】 隐孢子虫病是一种重要的人兽共患的原虫病, 目前尚无用于治疗隐孢子虫病的特效药物。线粒体是真核生物中拥有蛋白和酶最多的细胞器, 因而隐孢子虫线粒体也可能成为药物潜在的作用靶位。最近一些研究表明隐孢子虫存在线粒体诱生的细胞器, 但和其他原生动物的线粒体存在着差异。隐孢子虫具有退化的线粒体, 但缺少线粒体基因组, 完全依赖核基因来编码所需的功能蛋白。本文对隐孢子虫线粒体存在的依据及其可能具有的功能作一综述。

【关键词】 隐孢子虫; 线粒体

中图分类号: R382.3

文献标识码: A

The Advancement on Mitochondrion of *Cryptosporidium*

WANG Jin-chan*, ZHANG Long-xian**, NING Chang-shen, JIAN Fu-chun,
SHAO Zhao-xia, SHI Tuan-yuan

(College of Animal Science and Veterinary Medicine, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China)

【Abstract】 Cryptosporidiosis is an important apicomplexan disease with medical and veterinary significance. There is still no effective drug for its control. Mitochondrion is an organelle which contains most protein and enzyme in eukaryotes, so the mitochondrion of *Cryptosporidium* may be a potential target of drugs. Recent studies provided evidence for a mitochondrial derived compartment in this parasite. But the organelle has some difference to that of other apicomplexan parasites. This organelle appears to lack its genome, and thus must be entirely dependent on nuclear-encoded proteins. This article reviews the evidence for the organelle in *Cryptosporidium* and its probable function.

【Key words】 *Cryptosporidium*; Mitochondrion

* Corresponding author, E-mail: 8209zhang@sohu.com

隐孢子虫是一种医学和兽医学中相当重要的复顶门类寄生虫。它是一种能引起哺乳动物腹泻的世界性疾病, 对幼儿、老人和免疫缺陷的患者有致命的威胁。一般通过误食卵囊而感染^[1]。由于对这种寄生虫的生化资料知之甚少, 研究有效抑制药物的进展比较缓慢。隐孢子虫(cryptosporidia)的生化特性和寄生特点(细胞内寄生)与其他复顶门类寄生虫存在着差别, 因而能广泛耐受用于治疗其他寄生虫病的药物^[2]。最近的一些研究, 如人隐孢子虫(*Cryptosporidium hominis*) 基因组工程、微小隐孢子虫(*Cryptosporidium parvum*) 基因组工程、关键的代谢途径和线粒体细胞器的研究, 有助于了解隐孢子虫代谢过程的差异, 为隐孢子虫病治疗提供了较大的发展潜能^[3-9]。

通过对形态学研究和系统发育分析, 隐孢子虫属于顶复合器门或与其亲缘关系较近^[10]。顶复合器门隶属于 *Alveolates*。 *Alveolates* 是一种具有皮下腔单细胞

原生动物的, 还包括具鞭毛原生动物的(沟鞭藻类)和具纤毛原生动物的(纤毛虫类), 其中一些是不具有“真正”线粒体的谱系(如 *Trimyema* sp. 和 *Nyctotherus ovalis*)^[11,12]。构建系统发育分析, 所有 *Alveolates* 的祖先都应具有线粒体细胞器, 显然那些不具“真正”线粒体的 *Alveolate* 谱系(包括微小隐孢子虫)应是第 2 次内共生时造成的基因丢失^[12]。

1 线粒体的结构

尽管人们对微小隐孢子虫孢子的结构作了大量研究, 但没能发现与其他顶复合器门类相似的线粒体结构^[13]。例如, 刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*) 具有嵴状的线粒体和 6 kb 线粒体基因组^[14]。最近通过对隐孢子虫分子和功能的研究为其存在线粒体诱生的细胞器提供了强有力的证据^[3-8]。在微小隐孢子虫亚细胞结构存在着膜电位(质子梯度), 这和“真正”线粒体很相似^[6]。

根据隐孢子虫相关蛋白的免疫标记试验, 微小隐孢子虫也存在着线粒体功能性蛋白, 如线粒体热激蛋白

作者单位: 河南农业大学牧医工程学院 郑州 450002

* 现工作单位: 洛阳普莱柯生物工程公司

** 通讯作者, E-mail: 8209zhang@sohu.com

(Cp-mtHSP70) 和伴随蛋白 (CpCpn60), 系统发育分析表明这些蛋白和线粒体同源, 并定位于晚期孢子子的双层膜上。溶组织内阿米巴 (*Entamoeba histolytica*) 的 Cpn60 产生的单抗能识别微小隐孢子虫孢子子的相似结构和卵囊的一些不连续的区域。这些研究都支持微小隐孢子虫存在线粒体结构, 通过分子生物学研究发现微小隐孢子虫缺少独立的基因组, 而完全依赖核基因编码相应的功能性蛋白^[9]。此外, 最近的一篇资料报道, 通过透射电镜和扫描电镜对微小隐孢子虫孢子子观察, 也发现一种细胞器位于核与晶状体之间, 这种细胞器绝大部分被延伸到核外的粗面内质网包裹着, 内部可能由单一的高度折叠的内膜或由多个内部的小室组成, 但缺少典型线粒体样的“嵴连接”^[15]。早期对隐孢子虫超微结构研究时, 之所以没能发现线粒体细胞器, 一方面是由于隐孢子虫线粒体形态上与其他原虫存在着差别, 另一方面在对一些比较薄的部分进行三维结构重建时, 缺乏成熟的技术支持。此外, 用常规的化学固定方法很难完整地保存细胞结构。

2 线粒体功能性蛋白

已完成的两种隐孢子虫基因组工程为推断线粒体功能性蛋白提供了可能。此外, 通过这些编码蛋白的核基因的进化分析, 提出这些基因起源于 α -细菌蛋白, 这个观点与这些基因起源于线粒体的内共生理论相一致。大多数核基因编码的蛋白, 通过这种蛋白的氨基端和细胞器内部的靶序列结合, 把这些蛋白转运到线粒体内。但这些蛋白氨基端靶序列, 是通过计算机的运算法则推测出的, 尚需通过实验来加以证实。微小隐孢子虫基因组工程根据预测出的氨基酸靶序列, 列出了 17 种蛋白很可能定位于线粒体样细胞器蛋白^[9]。

早期, 一些报道对其中的一些蛋白及其参与的生化过程作了研究^[3,5-7]。有人也提出一些线粒体诱生成成分或功能性蛋白, 包括 ATP 绑定盒 (ABC) 1 和 7 转运子、SecY-型转运子 (这样命名是因为它同参与细菌 Sec 机制的 SecY 很相似) 和氧化戊二醛-苹果酸转移子^[8,9,17], 但有待于作进一步研究。此外还鉴定出一些其他蛋白, 揭示在微小隐孢子虫线粒体残体中存在着一定蛋白转运机制, 除了转运参与铁硫合成蛋白和组成呼吸链成份的一些蛋白外, 还转运那些具有线粒体氨基端靶序列的蛋白^[3,5-7,9,17,28]。

3 线粒体具有的功能

3.1 能量代谢 线粒体是能量代谢中氧化磷酸化的场所, 但研究表明微小隐孢子虫缺少代谢的关键途径

的一些蛋白和酶类。由于微小隐孢子虫存在对氰化物不敏感的、对苯二酚氧化酶 (quinol oxidase) 又称为替代氧化酶 (alternative oxidase, AOX), 而缺少其他经典线粒体所具有的一些蛋白和酶, 说明微小隐孢子虫线粒体能量代谢过程和经典线粒体的代谢存在着差别。最近的一些研究表明, 微小隐孢子虫线粒体残体也具有代谢功能, 在厌氧条件下主要依赖糖酵解来获得能量^[2]。

3.2 蛋白转运 核基因编码的线粒体功能性蛋白依赖于外膜转移酶 (TOM) 和 2 种内膜转移酶 (TOM22 和 TOM23) 和融解因子, 包括 HSPs、伴随蛋白和蛋白酶, 转运到线粒体内。现已有证据表明, 微小隐孢子虫存在一些这样的成分^[9,17]。正如以前讨论过的, Cp-mtHSP70 和 CpCpn60 定位于线粒体样的结构上, 在体外培养隐孢子虫的细胞内寄生阶段转录^[5,7]。根据推测, 这两种蛋白的编码序列中都具有线粒体氨基端靶序列。确切的证据是, 标记过绿色荧光蛋白的 Cp-mtHSP70 和 CpCpn60 的靶序列能准确地识别酵母的线粒体, 这一点表明氨基端靶序列在起作用。微小隐孢子虫 Cp-mtHSP70 氨基端靶序列同样也能识别刚地弓形虫的线粒体^[7]。

除参与线粒体蛋白转运的 Cp-mtHSP70 和 CpCpn60 外, 在微小隐孢子虫基因组中, 还发现其他一些转运蛋白, 包括 GrpE 协同蛋白、TOM40 转入酶亚基、还可能 TIM17 转移酶亚基。此外, 微小隐孢子虫基因序列表达标签 (GSTs) 与 TIM17 (GenBank 登录号: AQ254426 和 AQ411932) 和 TIM23 (GenBank 登录号: B88502) 具有相似性^[9]。尽管没有详细的报道, TIM23 亚基通过微小隐孢子虫基因组的 Blast 搜索而得以证实。另外, 线粒体加工肽 $\alpha\beta$ 亚基也被识别出来, 这些亚基可移去转入线粒体基质内的前体蛋白的氨基端靶序列^[9]。

一些 TIM 和 TOM 成份仍须做进一步的鉴别或阐述。特别是转入多源的膜蛋白的 TIM22 复合体, 还没有存在的证据^[9,10]。也没有发现线粒体编码的插入到内膜上的细胞色素氧化酶生物合成 (OXA1) 蛋白家族, 这和微小隐孢子虫没有线粒体基因组一致。然而, 证据表明微小隐孢子虫具有把这些蛋白转移到线粒体并对之进行必要加工的机制。

3.3 硫铁簇的生物合成 硫铁簇 (iron-sulfur cluster, ISC) 组成简单的无机修复群, 在生命体中普遍存在, 是最原始的天然催化剂。至少存在 100 种蛋白, 具有电子转移、基因调节、底物激活和环境感测等多种功能的分化。这些硫铁簇基本生化过程在所有研究过的生物体中都是很保守的^[19]。

在真核生物中, ISC 组装的过程是线粒体诱生细胞器的关键功能^[20]。此外, 通过系统发育分析, 一些真核生物中参与 ISC 组装的蛋白与 α -细菌蛋白关系较近, 这也符合这些基因起源于线粒体的内共生理论相一致^[22]。ISC 组装区域也位于内共生诱生所生成的细胞器中, 如线粒体, 但也同样存在于退化的线粒体细胞器中, 如阿米巴原虫、滴虫、贾第鞭毛虫和隐孢子虫等 4 种不同的原虫^[3, 21, 22]。在贾第鞭毛虫和滴虫中, 还发现参与硫铁簇组装的酶存在于线粒体诱生的细胞器(分别称为“线体”和“氢体”)^[20, 23]。这表明对 ISC 装配分类时, 至少部分应保留在线粒体诱生的区域中。

根据微小隐孢子虫 ISC 组装蛋白: 5-磷酸吡啶醛依赖性胱氨酸脱硫酶(IscS)和支架蛋白(IscU), 推测出的氨基端靶序列可以导向啤酒酵母的线粒体的 GFP 融合蛋白^[3]。此外, 存在一些真核生物参与硫铁簇组装的 mtHSP70 和“frataxinlike”蛋白, 也发现存在于微小隐孢子虫中基因组^[7, 9, 24]。

3.4 线粒体的呼吸作用和电子转移 最新的研究证据表明, 微小隐孢子虫存在精简的线粒体呼吸链, 其中 AOX 作为最终的电子接受者^[6, 8, 18]。以前报道, AOX 存在于植物、真菌、和一些原生动物的(棘阿米巴属, 唾传锥虫), 但不存在于人类^[25]。AOX 在线粒体的功能在不同生物体存在着差别。微小隐孢子虫 AOX (CpAOX) 具有线粒体氨基端靶序列和 4 个高度保守的区域, 这些区域在其他的 AOX 报道中称存在 dirron 中心配体^[6]。重组表达的一些 CpAOX 具有对苯二酚氧化酶活性, 对氰化物和已知 AOX 抑制剂壳二孢吡喃酮敏感^[18]。氨基水杨酸和 8-羟基喹啉, 也是 AOX 的抑制剂, 同样可以抑制体外培养微小隐孢子虫的繁殖, 这些表明 CpAOX 起到至关重要的作用^[6]。迄今为止, 微小隐孢子虫是惟一即具有高度退化的线粒体又保留 AOX 的生物体。

一个悬而未决的问题是: 在没有复合酶 I (NADH 脱氢酶)和复合酶 II(琥珀酸 t 脱氢酶)存在时^[9], 微小隐孢子虫线粒体残体是怎样进行电子转移的。已报道在其他生物体存在一种替代途径。如一些双壳类、多毛纲蠕虫和甲壳类利用硫化物氧化酶, 锥虫(包括 *Trypanosoma brucei* 和 *Trypanosoma viva*)利用三磷酸甘油脱氢酶来完成这种过程^[26, 27]。

在布氏锥虫和活动锥虫的部分发育阶段依赖糖酵解提供能量, 每个细胞都含有多个糖酵解酶体和 1 个具有发达嵴的线粒体, 在舌蝇的感染阶段能够进行氧化磷酸化。然而, 在感染哺乳动物宿主后, 转化成细长血液型, 只能依靠糖酵解获取能量。经典的氧化酶

(复合体 I、II、III、IV)在血液阶段不能进行表达, 因而不能进行氧化磷酸化。在糖酵解酶体中进行糖酵解, 产物 NADH 在线粒体通过由三磷酸甘油脱氢酶、辅酶 Q 和 AOX 组成简化的呼吸链进行再氧化^[26, 27]。由于微小隐孢子虫基因组中明显缺少经典呼吸链的其他重要的遗传成份, 提示微小隐孢子虫也可能依赖同样的方式进行糖酵解^[6]。

输入蛋白通过线粒体内膜的过程是 ATP 依赖型的, 仅此, 可以暗示在微小隐孢子虫线粒体诱生的细胞器存在 ATP 合成系统。与此一致的微小隐孢子虫也存在 ATP 合成酶(复合体 IV) $\alpha\beta$ 亚基, 并推测这些合成酶亚基定位于微小隐孢子虫线粒体^[9]。此外, 在其他生物体存在的具线粒体靶序列磷酸转运蛋白, 也存在于微小隐孢子虫线粒体内膜上, 能把磷酸转运到线粒体基质上, 以电中性的方式合成 ATP^[9]。复合体 IV 依赖膜电势而起作用, 没有这种膜电势, 反应将逆方向进行, 不是合成 ATP 而是水解 ATP; AOX 不能产生膜电势。在一些寄生虫升华过程的厌氧阶段, 如缩小膜壳绦虫(*Hymenolepis diminuta*)依赖嘧啶核苷酸转氢酶(PNT), 一种替代途径产生这种膜电势。这种酶存在于厌氧条件下的线粒体内膜上, 催化 $\text{NADP}^+ + \text{CNADH} \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{NADPH}$ 这一反应, 同时把质子转移到线粒体基质上。然而, 缩小膜壳绦虫在厌氧条件下, 这种酶起到反向催化作用, 还把电子从质体转移到线粒体膜间隙生成膜电势^[28]。在微小隐孢子虫, 推测出 PNT 也存在于线粒体靶序列, 其功能的研究有助于确定其是否以同样的方式生成膜电势。

4 线粒体研究意义

4.1 线粒体功能性蛋白可作为药物作用的潜在靶位

常认为线粒体是生物体中存在蛋白、酶最多的细胞器, 在隐孢子虫全序列中编码蛋白的基因中有 0.45% 是编码线粒体相关蛋白。线粒体是真核生物呼吸和能量来源的细胞器, 而在隐孢子虫至少存在功能性线粒体, 但微小隐孢子虫线粒体的极度精简, 表明这种细胞器已省去其他线粒体具有的一些生化过程。因此, 广泛用于抑制寄生虫经典呼吸途径的药物均对微小隐孢子虫无效, 如氰化物、重氮化合物和阿托伐醌^[2, 23]。尽管文献报道奈醌可抑制微小隐孢子虫的繁殖, 但比抑制刚地弓形虫需要更大药物剂量^[4]。而微小隐孢子虫保存的一些不可或缺的生化过程, 可作为药物的靶位来开发新的抗微生物制剂, 特别是在哺乳动物宿主中不存在的一些生化过程, 如 AOX 参与的代谢途径^[6]。硫铁簇生物合成和转运蛋白也可能作为药物的靶位, 但是在微小隐孢子虫及其寄生的哺乳动物对其

利用上存在差别, 这些需要根据参与蛋白的结构来确定。由于哺乳动物缺少 AOX 基因, 微小隐孢子虫和宿主这种代谢的差异使得 AOX 更适合作为药物的作用靶位。此外, 已报道, 一些化合物可以抑制这种功能, 如水杨基氧肟酸和壳二孢咪喃酮可分别抑制隐孢子虫的体外培养和 CpAOX 的重组^[6,19]。

4.2 线粒体功能性蛋白基因可作为分类依据 隐孢子虫的种类较多, 以前主要以形态和宿主特性对其进行定性, 随着分子生物学的应用, 发现已命名的种还存在着许多基因型。如暴发病例中感染人和 AIDS 患者的微小隐孢子虫有大量基因型, 确定为微小隐孢子虫人基因型、猪基因型和牛基因型, 通过生物学研究这 3 种基因型都各自成为独立的有效种, 分别命名为人隐孢子虫(*C.hominis*)、猪隐孢子虫(*C.suis*)和牛隐孢子虫(*C.bovis*)^[29-31]。以前报道的鼠隐孢子虫(*C.muris*)是单一种, 但对其进行多态性基因的 RFLP 和 DNA 序列分析时, 发现有些虫株之间存在着明显的差别, 把其中感染牛的重新命名为安氏隐孢子虫(*C.andersoni*)。因此, 有必要弄清这些基因型以及不同种之间的关系。

近来 Fayer 等^[32]用小亚单位核糖体 RNA(SSrRNA)、热激蛋白(HSP70)和肌动蛋白(actin)的基因序列构建系统发生树, 结果可将隐孢子虫分为 2 大类: 寄生于胃的隐孢子虫 [鼠隐孢子虫(*C.andersoni*)和蛇隐孢子虫(*C.serpentis*)] 和所有寄生于肠的隐孢子虫。但是贝氏隐孢子虫(*C.baileyi*)的位置略有不同, 在 SSrRNA 和 actin 构建的进化树却与肠寄生隐孢子虫聚为一类, 而在 HSP70 中却与胃寄生隐孢子虫相近。隐孢子虫在其分类上还不统一, 很有必要选择其他的基因作为遗传标记, 找到更适合隐孢子虫分类的基因。由于隐孢子虫线粒体在快速进化的过程中还保留一些功能, 其相应的编码功能蛋白序列比较保守, 更适合来推断不同虫种及与其他相关原虫之间的进化关系。已经报道隐孢子虫线粒体一些功能蛋白基因有: Cpn60、AOX、PNO(pyruvate:NADP+oxidoredu ctase)、腺(嘌呤核)苷酸(adenylate kinase)和缬氨酰-tRNA 合成酶(valyl-tRNA synthase)等^[6,7], 利用这些基因也可构建进化树进行种系发育分析, 确定隐孢子虫在分子进化中的地位及隐孢子虫分离株之间的分类关系。

6 展望

微小隐孢子虫和人隐孢子虫这两个基因组工程的完成, 为理解这种寄生虫的系统发育、分子生物学、细胞生物学和生化等方面提供参考。尽管已发现隐孢子虫存在一些线粒体功能性蛋白和一些酶类, 并推测

出可能具有的一些功能, 但这些结论还需用实验加以证实。目前, 对隐孢子虫线粒体进行研究的虫株主要是微小隐孢子虫和人隐孢子虫, 而对其他具有重要公共卫生意义的隐孢子虫(如猪隐孢子虫和火鸡隐孢子虫)所具有的线粒体结构和功能几乎还一无所知。所以根据目前的资料, 很难理解隐孢子虫线粒体残体所具有的确切功能。因此, 很有必要对其他隐孢子虫线粒体结构及其功能加以研究证实。并利用这些已知的信息重新构建隐孢子虫的代谢过程, 找到一些关键性蛋白和酶及其参与的具体过程, 从中找到药物特异性作用靶位。

参 考 文 献

- [1] Tzipori S, Ward H. Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease[J]. Microb Infect, 2002, 4: 1047-1058.
- [2] Coombs GH. Biochemical peculiarities and drug targets in *Cryptosporidium parvum*: lessons from other coccidian parasites[J]. Parasitol Today, 1999, 15: 333-338.
- [3] LaGier M, Tachezy J, Stejskal F, et al. Mitochondrial type iron-sulfur cluster biosynthesis genes (IscS and IscU) in the apicomplexan *Cryptosporidium parvum*[J]. Microbiology, 2003, 149: 3519-3530.
- [4] Riordan CE, Langreth SG, Sanchez LB, et al. Preliminary evidence for a mitochondrion in *Cryptosporidium parvum*: phylogenetic and therapeutic implications[J]. J Eukaryot Microbiol, 1999, 46: 52-55.
- [5] Riordan CE, Ault JG, Langreth SG, et al. *Cryptosporidium parvum* Cpn60 targets a relict organelle[J]. Curr Genet, 2003, 44: 138-147.
- [6] Roberts CW, Roberts F, Henriquez FL, et al. Evidence for mitochondrial derived alternative oxidase in the apicomplexan parasite *Cryptosporidium parvum*: a potential anti-microbial agent target[J]. Int J Parasitol, 2004, 34: 297-308.
- [7] Slapeta J, Keithly JS. *Cryptosporidium parvum* mitochondrial-type HSP70 targets homologous and heterologous mitochondria[J]. Eukaryot Cell, 2004, 3: 483-494.
- [8] Putignani L, Tait A, Smith HV, et al. Characterization of a mitochondrion-like organelle in *Cryptosporidium parvum*[J]. Parasitology, 2004, 129: 1-18.
- [9] Abrahamsen MS, Templeton TJ, Enomoto S, et al. Complete genome sequence of the apicomplexan, *Cryptosporidium parvum*[J]. Science, 2004, 304: 441-445.
- [10] Zhu G, Keithly JS, Philippe H. What is the phylogenetic position of *Cryptosporidium parvum*[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2000, 50: 1673-1681.
- [11] Lee JJ, Leedale GF, Bradbury P, et al. An Illustrated Guide to the Protozoa[A]. In: Society of Protozoologists[C]. 2nd edn. Allen Press Inc: Lawrence, Kansas, 2000. 1104-1111.
- [12] Hirt RP, Wilkinson M, Embley M. Molecular and Cellular Evolution of Ciliates: A Phylogenetic Perspective[A]. Evolutionary Relationship among Protozoa[C]. London: Kluwer Academy Publisher, 1998, 327-340.
- [13] Tetley L, Brown SM, McDonald V, et al. Ultrastructural analysis of the sporozoite of *Cryptosporidium parvum*[J]. Microbiology, 1998, 144: 3249-3255.
- [14] Ajioka JW, Fitzpatrick JM, Reitter CP, et al. *Toxoplasma gondii* genomics: shedding light on pathogenesis and chemotherapy[J]. Expert Rev Mol Med, 2001, 6: 1-19.
- [15] Keithly JS, Langreth SG, Buttle KF, et al. Electron tomographic and ultrastructural analysis of the *Cryptosporidium parvum* relict mitochondrion, its associated membranes, and organelles[J]. J

- Eukaryot Microbiol, 2005, 52: 132-140.
- [16] Williams BA, Hirt RP, Lucocq JM, *et al.* A mitochondrial remnant in the microsporidian *Trachipleistophora hominis*[J]. Nature, 2002, 418:865-869.
- [17] Strong WB, Nelson RG. Preliminary profile of the *Cryptosporidium parvum* genome: an expressed sequence tag and genome survey sequence analysis[J]. Mol Biochem Parasitol, 2000, 107: 1-32.
- [18] Suzuki T, Hashimoto T, Yabu Y, *et al.* Direct evidence for cyanide-insensitive quinol oxidase (alternative oxidase) in apicomplexan parasite *Cryptosporidium parvum*: phylogenetic and therapeutic implications[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 313: 1044-1052.
- [19] Seeber F. Biogenesis of iron-sulphur clusters in amitochondriate and apicomplexan protists[J]. Int J Parasitol, 2002, 32: 1207-1217.
- [20] Tovar J, Leon-Avila G, Sanchez LB, *et al.* Mitochondrial remnant organelles of *Giardia* function in iron-sulphur protein maturation[J]. Nature, 2003, 426: 172-176.
- [21] Tachezy J, Sanchez LB, Muller M, *et al.* Mitochondrial type iron-sulfur cluster assembly in the amitochondriate eukaryotes *Trichomonas vaginalis* and *Giardia intestinalis*, as indicated by the phylogeny of *IscS*[J]. Mol Biol Evol, 2001, 18: 1919-1928.
- [22] van der Giezen M, Cox S, Tovar J, *et al.* The iron-sulfur cluster assembly genes *iscS* and *iscU* of *Entamoeba histolytica* were acquired by horizontal gene transfer[J]. BMC Evol Biol, 2004, 4: 7.
- [23] Sutak R, Dolezal P, Fiumera HL, *et al.* Mitochondrial-type assembly of FeS centers in the hydrogenosomes of the amitochondriate eukaryote *Trichomonas vaginalis*[J]. Proc Natl Acad Sci, 2004, 101: 10368-10373.
- [24] Dutkiewicz R, Schilke B, Kniesner H, *et al.* Ssq1, a mitochondrial Hsp70 involved in iron-sulfur (Fe/S) center biogenesis. Similarities to and differences from its bacterial counterpart[J]. J Biol Chem, 2003, 278: 29719-29727.
- [25] Tielens AG, Rotte C, van Hellemond JJ, *et al.* Mitochondria as we don't know them[J]. Trends Biochem Sci, 2002, 27: 164-172.
- [26] Chaudhuri M, Ajayi W, Hill GC. Biochemical and molecular properties of the *Trypanosoma brucei* alternative oxidase[J]. Mol Biochem Parasitol, 1998, 95: 53-68.
- [27] Nihei C, Fukai Y, Kita K, *et al.* Trypanosome alternative oxidase as a target of chemotherapy[J]. Biochem Biophys Acta, 2002, 1587: 234-239.
- [28] Mercer NA, Mckelvey JR and Fioravanti CF. *Hymenolepis diminuta*: catalysis of transmembrane proton translocation by mitochondrial NADPH→NAD transhydrogenase [J]. Exp Parasitol, 1999, 91:52-58.
- [29] Xu Ping, Giovanni W, Wang Yingping, *et al.* The genome of *Cryptosporidium hominis*[J]. Nature, 2004, 43:1107-1112.
- [30] Morgan-Ryan UM, Fall A, Ward LA, *et al.* *Cryptosporidium hominis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporididae) from *Homo sapiens* [J]. J Eukaryot Microbiol, 2002, 49: 433-440.
- [31] Ryan UM, Monis P, Enemark HL, *et al.* *Cryptosporidium suis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporididae) in pigs (*Sus scrofa*) [J]. J Parasitol, 2004, 90: 769-773.
- [32] Fayer R, Santin M, Xiao L. *Cryptosporidium bovis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporididae) in cattle (*Bos taurus*) [J]. J Parasitol, 2005, 91: 624-629.

(收稿日期:2005-10-11 编辑:盛慧锋)

(上接第 460 页)

疼痛。改用甲苯咪唑(剂量、服法和疗程同阿苯哒唑), 治后第 3 天, 腹部与下肢疼痛开始缓解, 第 6 天腹部疼痛消失, 第 9 天疗程结束后, 外周血嗜酸粒细胞占 20%, 下肢疼痛明显好转, 患者要求出院。随访 1 个月, 左腿肌肉和膝关节仍有轻微酸疼, 其余症状体征均已消失。

参 考 文 献

- [1] Lin JX, Li YS, Zu K, *et al.* Epidemiological study on group infection of *Angiostrongylus cantonensis* in Changle City[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2002, 21: 110-112. (in Chinese)
(林金祥, 李友松, 朱凯, 等. 长乐市广州管圆线虫集体感染的流行病学研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2003, 21: 110-112.)
- [2] Yang FZ, Zang YX, Tu ZP, *et al.* An outbreak of angiostrongyliasis probably associated with eating snails[J]. Strait J Prev Med, 2004, 10: 44-45. (in Chinese)
(杨发柱, 张莹珍, 屠昭平, 等. 一起疑为食用螺肉引起的广州管圆线虫病暴发调查[J]. 海峡预防医学杂志, 2004, 10: 44-45.)
- [3] Lin JX, Jie HY, Li LS. Inspiration from an outbreak of angiostrongyliasis [J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2005, 23(Suppl): 341-343. (in Chinese)
(林金祥, 揭鸿英, 李莉莎. 广州管圆线虫病暴发流行给我们的启示[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2005, 23(Suppl): 341-343.)
- [4] Li LS, Zhou XN, Li JX, *et al.* Discovery of six species of new hosts for *Angiostrongylus cantonensis* and investigation on the epidemic foci in Fujian Province[J]. Chin J Zoonoses, 2006, 22: 533-537. (in Chinese)
(李莉莎, 周晓农, 林金祥, 等. 福建省广州管圆线虫 6 种新宿主的发现及疫源地的感染率周年变化[J]. 中国人兽共患病学报, 2006, 22: 533-537.)
- [5] Li YS, Lin JX, Xu XR, *et al.* The first parasitologically confirmed case of angiostrongyliasis cantonensis in Fujian Province[J]. Chin J Zoonoses, 2001, 17: 117. (in Chinese)
(李友松, 林金祥, 许贤让等. 福建省首例广州管圆线虫病病源检出报告[J]. 中国人兽共患病杂志, 2001, 17: 117.)
- [6] Zhang RY, Li LS, Lin CX, *et al.* Report of two angiostrongyliasis cases[J]. Chin J Parasitol Parasit Dis, 2005, 23: 456. (in Chinese)
(张榕燕, 李莉莎, 林陈鑫, 等. 广州管圆线虫病 2 例报告[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2005, 23: 456.)
- [7] Huang JZ, Chen QQ, Zheng KZ, *et al.* Report of an angiostrongyliasis case associated with eating slug[J]. Chin J Practical Med, 2003, 3: 56. (in Chinese)
(黄建洲, 陈清清, 郑开作, 等. 进食蛞蝓致广州管圆线虫病 1 例[J]. 中华实用医药杂志, 2003, 3: 56.)

(收稿日期: 2006-09-28 编辑: 盛慧锋)