

黑色素与常见病原真菌致病性的关系

周真 杜妍娴 李希清

(中山大学孙逸仙纪念医院皮肤性病科, 广州 510120)

【摘要】 黑色素是一类广泛存在于微生物及动植物的生物大分子聚合体, 被认为是多数病原真菌的毒力因子, 具有抗氧化、吸收紫外线、抵御外界不良环境及宿主免疫等作用。本文就黑色素的生物学特点、作用及其与常见病原真菌致病性的关系等方面作一综述。

【关键词】 黑色素; 病原真菌; 致病性

【中图分类号】 R 379 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-3827(2011)06-0373-04

黑色素是一类在动植物和微生物普遍存在的深褐色至黑色为主的色素, 依据其合成底物和中间产物的不同而分为不同的种类。50 a 前就已发现真菌能产生黑色素, 其具有抗氧化、抗溶菌酶、吸收紫外线、抵御宿主免疫攻击等生物学功能^[1-3]。虽然黑色素对真菌的生长和繁殖不起重要作用, 但在真菌侵入宿主和抵御外界环境的不良影响方面具有重要作用^[4], 如瓜类炭疽病菌、稻瘟病菌的黑色素能促使附着胞膨压的产生, 有利于真菌渗透进入植物的叶从而感染^[5-6]; 隐球菌的黑色素能改变隐球菌细胞表面电荷而抵制宿主细胞对隐球菌的吞噬^[7]。目前对黑色素的研究主要集中在其与病原真菌的致病性及耐药性的关系方面。

1 黑色素的性质及生物合成

黑色素是一类常见于微生物和动植物体内的高分子量、非均质、结构复杂的聚合体。其具有生物大分子、带负电荷、难溶于水、不溶于酸和大部分有机溶剂等特点, 以黑色或深褐色为主^[6, 8], 根据化学组成不同而分为真黑色素 (eumelanins)、棕黑色素 (phaeomelanins)、异黑色素 (allomelanins) 3 类^[9]。

黑色素依据合成途径不同, 又可分为 DHN-黑色素和 DOPA-黑色素两种。DHN-黑色素经典合成途径 (见图 1): 醋酸盐 (ACETATE) 在聚酮合成酶的作用下合成 1, 3, 6, 8-四羟基萘 (1, 3, 6, 8-tetra-

HN), 经 NADH 作用还原成小柱孢酮 (Scytalone), 在小柱孢酮脱水酶作用下脱水成 1, 3, 8-三羟基萘 (1, 3, 8-tri-HN), 脱氢还原为柱酮醌 (Vermelone), 再脱水成 1, 8-二羟基萘 (DNH), DNH 氧化聚合成为多聚二羟黑色素^[10-11], 不同真菌 DHN-黑色素途径略有改变。DHN-黑色素多见于子囊菌类真菌, 如构巢曲霉、黑曲霉、烟曲霉、卡氏枝孢霉、甄氏外瓶霉、紧密着色霉、裴氏着色霉、圆酵母样亨德逊霉^[8, 10]。

DOPA-黑色素合成途径 (见图 2) 是以酪氨酸为底物, 经漆酶 (酚氧化酶) 的氧化作用, 最后聚合形成 DOPA-黑色素^[10, 12]。见于新生隐球菌、荚膜组织胞浆菌、白念珠菌等^[13-15]。

2 黑色素的分布及作用

人体的黑色素细胞内含有黑素小体, 黑色素位于黑素小体。病原真菌中黑色素依据分布的不同通常分为细胞壁绑定的黑色素和细胞外黑色素两种。细胞壁绑定的黑色素通常位于细胞壁的最外层, 但新生隐球菌的细胞壁绑定的黑色素是在细胞壁和细胞膜间形成黑色素层; 细胞外黑色素可通过病原真菌释放的酚酶氧化培养基成分而形成或病原真菌分泌酚类化合物自氧化而形成^[8, 10]。

黑色素与病原真菌的致病性紧密相关, 同时也是目前所知的唯一保护生物体不受辐射伤害的天然内源生物聚合体, 可作为抗氧化剂、紫外线吸收剂及新型天然药物载体。黑色素具有吸收紫外线, 清除活性氧自由基抗氧化、抗溶菌酶, 增强病原真菌表面的黏附性, 抵御宿主吞噬细胞的吞噬, 缓冲

基金项目: NSFC-广东联合基金重点项目 (U0932003)

作者简介: 周真, 女 (汉族), 硕士研究生在读。E-mail: zdzz19881025@126.com

通讯作者: 李希清, E-mail: xiqing.li@gmail.com

外界不良环境 (如温度过高或过低、光线过强或过弱) 等对细胞的伤害作用^[1-3]。

3 常见病原真菌致病性与黑色素的关系

3.1 裴氏着色霉 (*Fonsecaea pedrosoi*)

裴氏着色霉是着色芽生菌病的常见病原体。裴氏着色霉能合成细胞外和与细胞壁绑定的 DHN-黑色素, 无论体内还是体外的分生孢子、菌丝、硬壳小体中都可分离出与黑色素结合的抗体。裴氏着色霉抵御宿主的免疫攻击的机制尚不清楚, 但发现在体外分泌的胞外黑色素具有激活吞噬细胞、提高其吞噬能力的作用^[16]。通过三环唑 (DHN-黑色素合成的抑制因子) 抑制黑色素的合成为观察黑色素与裴氏着色霉的致病关系的一种途径。在体外实验中, 三环唑使裴氏着色霉代谢发生改变以适应不良环境, 如酚类化合物的累积、葡萄糖摄取量低、黑色素的形成受抑制, 生物量增加等现象^[17]; 三环唑使裴氏着色霉产生的黑色素发生改变, 如带负电荷减少、对铁离子的吸附力减弱、扫描电镜下为未定型的结构等从而降低裴氏着色霉对小鼠巨噬细胞的破坏和抵御。分生孢子和硬壳小体电镜下形态发生改变及细胞壁变厚, 推测黑色素对细胞壁各种物质能有序交叉结合以构成完整结构有着重要作用^[18-19]。NO 为有利的抗真菌因子, 脂多糖 (LPS) 和 IFN- γ 能刺激 NO 的生成。感染裴氏着色霉小鼠的腹膜巨噬细胞即使在 LPS 和 IFN- γ 的刺激下也不再产生 NO, 在体外巨噬细胞无论和裴氏着色霉或其黑色素提取物培养均未能产生 NO, 藉此可以解释黑色素有助于裴氏着色霉逃避宿主免疫反应^[20]。然而 Cunha^[21] 等研究发现巨噬细胞和分生孢子相互作用后亚硝酸盐减少但一氧化氮合成酶 (促使 NO 合成) 未受抑制, 同时提出黑色素能通过结合三价铁形成具有强氧化作用的复合物捕获自由基, 直接与 NO 反应, 捕获 NO 的孤电子避免氧化损伤, 破坏免疫系统达到逃避宿主免疫反应的目地。

3.2 新生隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*)

系统性隐球菌感染主要侵犯免疫缺陷患者的中枢神经系统, 死亡率较高。随着免疫抑制剂包括糖皮质类固醇的过量应用, 艾滋病的传播及恶性肿瘤患者化疗技术的广泛应用, 隐球菌病患病率增长较快^[22]。黑色素具有抗氧化剂、抵抗抗生素和杀菌蛋白制剂、改变隐球菌细胞表面电荷而抵制宿

主细胞对隐球菌的吞噬以及改变宿主的免疫应答的作用^[7]。漆酶是新生隐球菌的主要致病因子之一, 感染初期漆酶表达量最高, 漆酶能催化多巴化合物形成黑色素, 可氧化脂肪酸生成前列腺素和白细胞三烯等免疫调节因子, 在无儿茶酚胺做底物时其本身具有抵御吞噬作用, 还可能参与新生隐球菌的扩散作用, 促使其从肺外转移。中枢神经细胞富含多巴且不存在清除黑色素中间产物的多糖或蛋白而有利于漆酶催化黑色素的形成^[23-24]。研究已发现新生隐球菌有两个编码漆酶的基因: *CNLAC 1* 和 *CNLAC 2*, 两个基因中间连有 5.3 kb 碱基, 且二者间有 65% 的核苷酸序列和 72% 的氨基酸序列一致, 但启动区的不同使两者的基因调节不同。缺失 *CNLAC 1* 基因的隐球菌几乎不合成黑色素, 而缺失 *CNLAC 2* 基因仍然可合成黑色素, 说明 *CNLAC 1* 基因在漆酶活性表达中占主要作用^[23]; 敲除和未敲除 *CNLAC 1* 基因菌株的比较发现 *CNLAC 1* 基因对毒力形成有重要作用且有助于隐球菌向肺外的扩散^[24]; 同时敲除 *CNLAC 1* 和 *CNLAC 2* 基因会减少新生隐球菌在巨噬细胞内的存活率^[25]。对新生隐球菌黑色素及漆酶的研究集中在分子生物学水平, 目前对两者复杂的表达调控机制了解甚少, 是以后的主要研究方向。

3.3 烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*)

烟曲霉是引起人和动物曲霉病中最常见曲霉菌, 为一种常见的条件致病菌, 在免疫功能缺陷患者常导致高死亡率的侵袭性肺曲霉病。研究显示, 黑色素是烟曲霉的毒力因子之一, 且经 DHN-黑色素途径合成^[26]。研究已发现烟曲霉分生孢子的黑色素合成途径中有 6 个基因参与, 分别为 *PKSP/ALB 1*, *AYG 1*, *ARP 2*, *ARP 1*, *ABR 1*, *ABR 2* 基因 (见图 3)^[27-29], 但各个基因对烟曲霉毒力的影响不同, 经紫外线照射或基因干扰技术发现 *ALB 1* 基因突变的菌株较野生株在小鼠播散性曲霉病模型中表现低毒力^[27-28]。经鼻腔感染小鼠模型中 *ABR 2* 基因缺失的菌株未表现毒力的减弱^[30]。Pihet 等^[29] 和 Chai 等^[31] 用野生产黑色素的菌株和基因突变的无黑色素株对比观察, 发现黑色素是形成正确表达黏附素及其他毒力因子的分生孢子壁必不可少的组成部分, 同时仅能诱导宿主产生少量炎症细胞因子以逃避宿主产生的抗真菌物质的杀伤。

3.4 申克孢子丝菌 (*Sporothrix schenckii*)

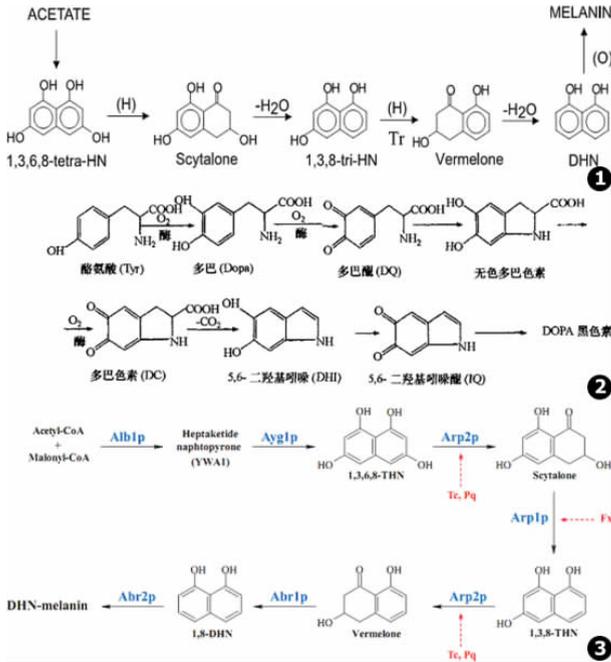


图 1 DHN-黑色素合成途径^[11] 图 2 DOPA-黑色素合成途径^[32] 图 3 烟曲霉的 DHN-黑色素合成途径^[29] (tc, tricyclazole 三环唑, Pq, pyroquilon 乐喹酮, F, fenoxanil 稻瘟酰胺; 均为 DHN-黑色素合成的阻断剂)

Fig. 1 DHN-melanin biosynthetic pathway^[11] Fig. 2 DOPA-melanin biosynthetic pathway^[32] Fig. 3 Biosynthetic pathway of melanin in *A. fumigatus*^[29]

申克孢子丝菌是一种双相真菌,感染后引起孢子丝菌病,表现为皮肤、皮下组织、黏膜和局部淋巴系统的慢性感染,偶可播散至全身。Romero-Martinez 等^[33]和 Morris-Jones 等^[34]已证实黑色素是申克孢子丝菌的毒力因子,申克孢子丝菌的分生孢子和酵母细胞在体内和体外均能经 DHN-黑色素合成途径合成黑色素,同时发现黑色素具有抵御氧自由基、紫外线及宿主细胞的吞噬作用。此外,Almeida-Paes 等^[35]阐述了不同生长条件对申克孢子丝菌黑色素合成的影响:如 pH8.0 和三环唑均抑制黑色素的合成;30℃ 较 37℃ 有利菌株合成黑色素;葡萄糖浓度不影响黑色素的合成;基础培养基比沙堡弱培养基利于黑色素的合成;还提出申克孢子丝菌能利用酚类化合物增加黑色素的合成。Teixeira 等^[36]的研究也得出类似结论,因为他们发现申克孢子丝酵母细胞在含脑营养物少的脑心浸液对小鼠的毒力弱,但在补充了酚类化合物后毒力增强。

3.5 白念珠菌 (*Candida albicans*)

白念珠菌是常见的机会性致病真菌之一,也是

器官移植患者侵袭性真菌感染的首要原因^[37]。Morris-Jones 等^[15]研究证实白念珠菌在体外和体内均可合成黑色素,其黑色素与其他病原真菌产生的黑色素具有相同的抗原性,推测其与白念珠菌致病性相关。白念珠菌的黑色素为 DOPA-黑色素,但白念珠菌基因组中未发现编码漆酶的基因。Walker 等^[38]因观察到白念珠菌在含 DOPA 的培养基上经 4~8 d 才产生黑色素,推测黑色素可能只是一种代谢产物,白念珠菌在细胞内形成黑素小体,穿过细胞壁在细胞外释放黑色素。细胞壁几丁质的合成参与细胞内黑素小体向胞外形成释放黑色素的过程但不参与黑色素的合成。白念珠菌中黑色素的合成机制、是否存在类似编码漆酶的基因及其在致病机制中的作用还需进一步研究。

3.6 马尔尼菲青霉 (*Penicillium marneffei*)

马尔尼菲青霉为双相真菌,其感染分布表现具有地域性,主要分布在东南亚和我国广西、广东和香港等地,常侵犯免疫受损如艾滋病患者,若未及时治疗,病死率较高。Youngchim 等^[39]研究证实马尔尼菲青霉酵母细胞和孢子在体外都能合成黑色素;酵母细胞在体内感染过程中能合成黑色素。Woo 等^[40]在马尔尼菲青霉基因组中发现具有高度多样性的 25 个聚酮合成酶基因,其中包含有 6 个黑色素合成基因,敲除 *ALB1* 基因的菌株表现黑色素缺失、毒力下降及对过氧化氢的抵抗力减弱。

3.7 马拉色菌 (*Malassezia*)

马拉色菌是花斑糠疹的致病菌,也是人体常见寄居菌,多定植于皮脂分泌旺盛的部位。目前研究发现马拉色菌属有 14 个种,色素合成是其致病因子之一,黑色素的合成途径是马拉色菌两种色素合成途径之一^[41]。Gaitanis 等^[42]研究发现在体外马拉色菌在破坏其细胞膜后,在含 L-DOPA 培养基上能合成色素,但在含酪氨酸培养基上不能合成色素,提出其催化黑色素合成所需的漆酶不能分泌到细胞膜外,黑色素的合成途径不依赖酪氨酸酶。从花斑糠疹和脂溢性皮炎患者的色素沉着处取皮屑,皮屑所含的马拉色菌酵母和菌丝均为 Masson-Fontana 染色阳性(阳性结果说明有黑色素),指出马拉色菌在体内也能合成黑色素。但马拉色菌在表皮中感染导致色素沉着及色素脱失等皮肤颜色改变的机制仍不清楚。

4 小 结

黑色素被认为是许多病原真菌的毒力因子,在

病原真菌的致病过程中担任着重要角色。不同病原真菌有着不同的黑色素合成途径,其中有着编码各种酶的基因,通过改变或敲除相应的基因会产生不同的表型变化,对其毒力也会有相应的增强或减弱,此类研究将成为未来对病原真菌致病机制研究的新手段。同时,随着病原真菌对抗真菌药物耐药现象的增多,对真菌黑色素的研究将为新型抗真菌药物的筛选提供新靶点。

参考文献

- [1] Revankar SG, Sutton DA. Melanized fungi in human disease [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(4): 884-928.
- [2] Dadachova E, Casadevall A. Ionizing radiation: how fungi cope, adapt and exploit with the help of melanin [J]. Curr Opin Microbiol, 2008, 11(6): 525-531.
- [3] Ruan L, Yu Z, Fang B, et al. Melanin pigment formation and increased UV resistance in *Bacillus thuringiensis* following high temperature induction [J]. Syst Appl Microbiol, 2004, 27(3): 286-289.
- [4] Bell AA, Wheeler MH. Biosynthesis and functions of fungal melanins [J]. Ann Rev Phytopathol, 1986, 24(1): 411-451.
- [5] Howard RJ, Valent B. Breaking and entering: host penetration by the fungal rice blast pathogen *Magnaporthe grisea* [J]. Annu Rev Microbiol, 1996, 50(1): 491-512.
- [6] Butler MJ, Day AW, Henson JM, et al. Pathogenic properties of fungal melanins [J]. Mycologia, 2001, 93(1): 1-8.
- [7] Garcia-Rivera J, Tucker SC, Feldmesser M, et al. Laccase expression in murine pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection [J]. Infect Immun, 2005, 73(5): 3124-3127.
- [8] Jacobson ES. Pathogenic roles for fungal melanins [J]. Clin Microbiol Rev, 2000, 13(4): 708-817.
- [9] Hamilton A, Gomez B. Melanins in fungal pathogens [J]. J Med Microbiol, 2002, 51(3): 189-191.
- [10] Langfelder K, Streibel M, Jahn B, et al. Biosynthesis of fungal melanins and their importance for human pathogenic fungi [J]. Fungal Genet Biol, 2003, 38(2): 143-158.
- [11] Lanisnik Rizner T, Wheeler MH. Melanin biosynthesis in the fungus *Curvularia lunata* (teleomorph: *Cochliobolus lunatus*) [J]. Can J Microbiol, 2003, 49(2): 110-119.
- [12] 曹志艳, 杨胜勇, 董金皋. 植物病原真菌黑色素与致病性关系的研究进展 [J]. 微生物学通报, 2006, 33(1): 154-158.
- [13] Nurudeen TA, Ahearn DG. Regulation of melanin production by *Cryptococcus neoformans* [J]. J Clin Microbiol, 1979, 10(5): 724-729.
- [14] Nosanchuk JD, Gómez BL, Youngchim S, et al. Histoplasma capsulatum synthesizes melanin-like pigments *in vitro* and during mammalian infection [J]. Infect Immun, 2002, 70(9): 5124-5131.
- [15] Morris-Jones R, Gomez BL, Diez S, et al. Synthesis of melanin pigment by *Candida albicans in vitro* and during infection [J]. Infect Immun, 2005, 73(9): 6147-6150.
- [16] Alviano DS, Franzen AJ, Travassos LR, et al. Melanin from *Fonsecaea pedrosoi* induces production of human antifungal antibodies and enhances the antimicrobial efficacy of phagocytes [J]. Infect Immun, 2004, 72(1): 229-237.
- [17] Costa JM, Corbellini VA, Scrofernecker ML. Study of different nitrogen sources on glucose uptake and production of melanin precursors and fungal mass of *Fonsecaea pedrosoi* cultured in tricyclazole [J]. Process Biochem, 2004, 39(5): 633-636.
- [18] Cunha MM, Franzen AJ, Alviano DS, et al. Inhibition of melanin synthesis pathway by tricyclazole increases susceptibility of *Fonsecaea pedrosoi* against mouse macrophages [J]. Microsc Res Tech, 2005, 68(6): 377-384.
- [19] Franzen AJ, Cunha MM, Batista EJ, et al. Effects of tricyclazole (5-methyl-1,2,4-triazol-3,4-benzothiazole), a specific DHN-melanin inhibitor, on the morphology of *Fonsecaea pedrosoi* conidia and sclerotic cells [J]. Microsc Res Tech, 2006, 69(9): 729-737.
- [20] Bocca AL, Brito PP, Figueiredo F, et al. Inhibition of nitric oxide production by macrophages in chromoblastomycosis: a role for *Fonsecaea pedrosoi* melanin [J]. Mycopathologia, 2006, 161(4): 195-203.
- [21] Cunha MM, Franzen AJ, Seabra SH, et al. Melanin in *Fonsecaea pedrosoi*: a trap for oxidative radicals [J]. BMC Microbiol, 2010, 10: 80.
- [22] Steenberg JN, Casadevall A. The origin and maintenance of virulence for the human pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans* [J]. Microbes Infect, 2003, 5(7): 667-675.
- [23] Zhu X, Williamson PR. Role of laccase in the biology and virulence of *Cryptococcus neoformans* [J]. FEMS yeast Res, 2004, 5(1): 1-10.
- [24] Noverr MC, Williamson PR, Fajardo RS, et al. *CNLAC 1* is required for extrapulmonary dissemination of *Cryptococcus neoformans* but not pulmonary persistence [J]. Infect Immun, 2004, 72(3): 1693-1699.
- [25] Missall TA, Moran JM, Corbett JA, et al. Distinct stress responses of two functional laccases in *Cryptococcus neoformans* are revealed in the absence of the thiol-specific antioxidant Tsal [J]. Eukaryot Cell, 2005, 4(1): 202-208.
- [26] Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis [J]. Clin Microbiol Rev, 1999, 12(2): 310-350.
- [27] Jahn B, Koch A, Schmidt A, et al. Isolation and characterization of a pigmentless-conidium mutant of *Aspergillus fumigatus* with altered conidial surface and reduced virulence [J]. Infect Immun, 1997, 65(12): 5110-5117.
- [28] Tsai HF, Chang YC, Washburn RG, et al. The developmentally regulated *alb 1* gene of *Aspergillus fumigatus*: its role in modulation of conidial morphology and virulence [J]. J Bacteriol, 1998, 180(12): 3031-3038.

- cytokines by macrophages in the presence of dematiaceous fungi that cause chromoblastomycosis [J]. Scand J Immunol, 2006, 64(4): 382-387.
- [21] Takase T, Baba T, Uyeno K. Chromomycosis. A case with a widespread rash, lymph node metastasis and multiple subcutaneous nodules [J]. Mycoses, 1988, 31(7): 343-352.
- [22] Corbellini VA, Scroferneker ML, Carissimi M, et al. Delayed-type hypersensitivity response to crude and fractionated antigens from *Fonsecaea pedrosoi* CMMI 1 grown in different culture media [J]. Mycopathologia, 2006, 162(1): 51-55.
- [23] Da Silva JP, da Silva MB, Salgado UI, et al. Phagocytosis of *Fonsecaea pedrosoi* conidia, but not sclerotic cells caused by Langerhans cells, inhibits CD40 and B7-2 expression [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2007, 50(1): 104-111.
- [24] Gimenes VMF, Souza MG, Ferreira KS, et al. Cytokines and lymphocyte proliferation in patients with different clinical forms of chromoblastomycosis [J]. Microbes Infect, 2005, 7(4): 708-713.
- [25] d'Ávila SC, Pagliari C, Duarte MI. The cell-mediated immune reaction in the cutaneous lesion of Chromoblastomycosis and their correlation with different clinical forms of the disease [J]. Mycopathologia, 2003, 156(2): 51-60.
- [26] Teixeira de Sousa Mda G, Ghosn EE, Almeida SR. Absence of CD4+ T cells impairs host defence of mice infected with *Fonsecaea pedrosoi* [J]. Scand J Immunol, 2006, 64(6): 595-600.
- [27] Sá VC, Silva TA, Reis CM, et al. The pattern of immune cell infiltration in chromoblastomycosis: involvement of macrophage inflammatory protein-1 alpha/CCL3 and fungi persistence [J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2007, 49(1): 49-53.
- [28] Tsuneto LT, Arce-Gomez B, Petzl-Erler ML, et al. HLA-A29 and genetic susceptibility to chromoblastomycosis [J]. J Med Vet Mycol, 1989, 27(3): 181-185.
- [29] Xie Z, Feng P, Zhang J, et al. Molecular cloning, characterization and differential expression of Cdc42 in *Fonsecaea monophora* [J]. Mol Biol Rep, 2011, May 15 [Epub ahead of print].
- [30] Hernández-Hernández F, De Bievre C, Camacho-Arroyo I, et al. Sex hormone effects on *Phialophora verrucosa* *in vitro* and characterization of progesterone receptors [J]. J Med Vet Mycol, 1995, 33(4): 235-239.
- [31] López Martínez R, Méndez Tovar LJ. Chromoblastomycosis [J]. Clin Dermatol, 2007, 25(2): 188-194.

[收稿日期] 2011-06-28

[本文编辑] 卫凤莲

(上接第 376 页)

- [29] Pihet M, Vandeputte P, Tronchin G, et al. Melanin is an essential component for the integrity of the cell wall of *Aspergillus fumigatus* conidia [J]. BMC Microbiol, 2009, 9: 177.
- [30] Sugareva V, Hartl A, Brock M, et al. Characterisation of the laccase-encoding gene *abr 2* of the dihydroxynaphthalene-like melanin gene cluster of *Aspergillus fumigatus* [J]. Arch Microbiol, 2006, 186(5): 345-355.
- [31] Chai LY, Netea MG, Sugui J, et al. *Aspergillus fumigatus* conidial melanin modulates host cytokine response [J]. Immunobiology, 2010, 215(11): 915-920.
- [32] Butler M, Day A. Fungal melanins: a review [J]. Can J Microbiol, 1998, 44(12): 1115-1136.
- [33] Romero-Martinez R, Wheeler M, Guerrero-Plata A, et al. Biosynthesis and functions of melanin in *Sporothrix schenckii* [J]. Infect Immun, 2000, 68(6): 3696-3703.
- [34] Morris-Jones R, Youngchim S, Gomez BL, et al. Synthesis of melanin-like pigments by *Sporothrix schenckii* *in vitro* and mammalian infection [J]. Infect Immun, 2003, 71(7): 4026-4033.
- [35] Almeida-Paes R, Frases S, Fialho Monteiro PCF, et al. Growth conditions influence melanization of Brazilian clinical *Sporothrix schenckii* isolates [J]. Microbes Infect, 2009, 11(5): 554-562.
- [36] Teixeira PA, De Castro RA, Ferreira FR, et al. L-DOPA accessibility in culture medium increases melanin expression and virulence of *Sporothrix schenckii* yeast cells [J]. Med Mycol, 2010, 48(5): 687-695.
- [37] Montejo M. Epidemiology of invasive fungal infection in solid organ transplant [J]. Rev Iberoamericana Micol, 2011, 28(3): 120-123.
- [38] Walker CA, Gomez BL, Mora-Montes HM, et al. Melanin externalization in *Candida albicans* depends on cell wall chitin structures [J]. Eukaryot Cell, 2010, 9(9): 1329-1342.
- [39] Youngchim S, Hay RJ, Hamilton AJ. Melanization of *Penicillium marneffeii* *in vitro* and *in vivo* [J]. Microbiology, 2005, 151(Pt1): 291-299.
- [40] Woo PC, Tam EW, Chong KT, et al. High diversity of polyketide synthase genes and the melanin biosynthesis gene cluster in *Penicillium marneffeii* [J]. FEBS J, 2010, 277(18): 3750-3758.
- [41] Hort W, Mays P. *Malassezia* virulence determinants [J]. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(2): 100-105.
- [42] Gaitanis G, Chasapi V, Velegriaki A. Novel application of the masson-fontana stain for demonstrating *Malassezia* species melanin-like pigment production *in vitro* and *in vivo* and in clinical specimens [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(8): 4147-4151.

[收稿日期] 2011-08-01

[本文编辑] 施慧