

# 刚地弓形虫与出生缺陷及其入侵机制研究进展

徐溯 武逸人 劳祥达 宋黎 毛佐华\*

(复旦大学上海医学院病原生物学系,上海 200032)

**【摘要】** 刚地弓形虫是重要的致畸性原虫,孕妇感染后可影响胎儿发育导致出生缺陷。虫体在入侵宿主细胞和致病的过程中,其表面抗原(surface antigen, SAG)、微线体蛋白(micronemes, MIC)、棒状体蛋白(rhoptry protein, ROP)和致密颗粒蛋白(dense granule protein, GRA)起到重要作用。本文就当前弓形虫的流行情况以及研究热点综述如下。

**【关键词】** 刚地弓形虫; 出生缺陷; 致病机制

刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)是一种专性细胞内寄生原虫,可感染几乎所有恒温动物。作为重要的机会致病原虫,弓形虫感染是导致免疫功能损伤或免疫缺陷患者,如艾滋病、器官移植及恶性肿瘤患者死亡重要原因之一,也是重要的致畸性病原生物体。孕妇感染可影响胎儿的发育,导致流产、畸胎、死胎、早产、出生缺陷等先天性弓形虫病。近年来,随着城市人口的增加,宠物饲养(尤其是猫)的队伍不断扩大,加上饮食卫生习惯等原因,弓形虫感染的潜在危险加大。本文就当前弓形虫的研究热点综述如下。

## 1 弓形虫病的流行

弓形虫病是在世界范围内感染最普遍的人兽共患寄生虫病之一。据统计,全世界有超过10亿人感染了弓形虫。我国是发现弓形虫病最早的亚洲国家,不同地区感染率相差悬殊。国内多数地区的调查发现血清阳性率约5%~15%,平均8.5%,远低于一些西方国家,这可能与生活和饮食习惯有关。从1995~2002年的统计数据来看,中国弓形虫感染人数已达6100多万,育龄妇女感染约1300~1500万人,其中孕妇感染占6.25%~32.9%,每年约有9万多名新生儿受侵<sup>[1]</sup>。

## 2 弓形虫感染与出生缺陷的关系

对1000名精神病患者及其母亲弓形虫抗体调查发现,这些人的弓形虫感染率高达15%~25%,感染率明显比正常人群高。大多数精神病患者的母亲在孕期都曾经与猫、狗等宠物有过密切接触。对血清抗弓形虫抗体与精神病之间关系的研究表明弓形虫感染和精神病的发病之间可能有关<sup>[1,2]</sup>。国内研究者曾对600名精神病患者进行血清IgG抗体检测,结果显示精神病患者抗体阳性率为13.7%,明显高于对照组(3%~4.5%)。而IgG和IgM抗体阳性率,患者组分别为13.7%和5.3%,高于合并对照组(即正常对照组合并疾病对照组)分别为3.8%和2.8%;患者母亲组分别为19.4%和9.1%,高于患者组和合并对照组<sup>[3]</sup>。一项50年内针对17个国家关于精神病患者血清弓形虫抗体的文章分析显示,弓形虫感染与精神病发病显著相关<sup>[4]</sup>。

此外,智障儿童弓形虫感染显著高于正常人<sup>[5,6]</sup>。国内一项研究同时对临床诊断为弱智、智力欠佳和健康的儿童血清标本进行弓形虫特异性抗体检测,结果显示,弱智儿童的平均阳性检出率为20.69%,高于智力欠佳儿童组4.76%,明显高于正常对照1.96%<sup>[5]</sup>。

## 3 弓形虫的致病

### 3.1 先天性弓形虫病

正常成年人感染弓形虫后,绝大多数并没有什么症状或症状很轻,且能自愈。但弓形虫一旦由母亲

\* 通讯作者:毛佐华,Email:zhmao@shmu.edu.cn

传染给胎儿,则可引起流产、死胎、畸形或出生缺陷。

先天性弓形虫病主要有以下表现:

① 智障、眼和脑疾病 约有30%~46%能传给胎儿。胎儿损伤程度与胎龄呈反相关关系。即感染发生越早,胎儿受损越严重。如感染发生在胎龄1~3个月,多引起流产、死产或生下无生活能力儿、发育缺陷儿。在胎龄4~6个月,多出现死胎、早产和严重的脑、眼疾患。当胎龄7~9个月,胎儿已逐渐成熟,发育可以正常,但可有早产,或出生数月或数年后,才逐渐出现症状,如心脏畸形、心传导阻滞、耳聋、小头畸形或智力低下(IQ<70)。

② 其他器官疾病 不论早产或足月产,均可有先天性畸形等发生。主要表现有无脑儿、单眼、小眼畸形、小眼睑、高度近视、斜视、眼球震颤、先天性耳聋、无臂、无足、畸形足、缺指趾、指趾发育不全、趾合并或多指趾、食道瘘管、食道闭锁、无肛门、两性畸形(双阴道、阴茎短、尿道下裂)、雌雄同体、生殖器官缺陷、双侧多囊肾、脐疝伴内脏外翻、单头脑积水联体畸胎、漏斗胸、腹壁缺损、大肠外翻、以及婴儿肝炎综合征(多脏器病变)等。各种畸形有单发或多发<sup>[7]</sup>。

③ 弓形虫感染可以直接影响儿童智力。

### 3.2 获得性弓形虫病

指出生后人体经食入弓形虫感染所致。绝大多数弓形虫感染为隐形感染,当机体免疫功能低下时导致多器官病变,严重者可致死亡,多见免疫缺陷患者,如艾滋病、器官移植及恶性肿瘤患者等<sup>[7]</sup>。

## 4 弓形虫的入侵机制

弓形虫的致病作用不仅与虫株毒力、宿主免疫状态有关,近年来研究表明弓形虫入侵宿主细胞与致病关系密切,入侵相关蛋白与弓形虫的毒力关联。

### 4.1 弓形虫入侵宿主细胞的过程

#### 4.1.1 弓形虫入侵宿主细胞的动力装置

弓形虫入侵宿主细胞主要依靠一种被称为“滑行运动”的具有底物依赖作用的运动,这种运动方式对于弓形虫在组织当中的转移以及入侵宿主都起到了很重要的作用<sup>[8,9]</sup>。滑行运动并不需要伸出伪足或者发生细胞形状的改变,而是通过一种复杂的线性运动系统实现的。这种运动系统位于弓形虫的质

膜和内膜复合体(IMC, inner membrane complex)之间(如图1a,c),滑行运动由肌球蛋白14及肌动蛋白等一系列动力蛋白共同完成<sup>[10]</sup>,在这个过程中,短的肌动蛋白微丝的形成是决速步骤<sup>[11]</sup>。图中的长方形方框部分是弓形虫同宿主结合的关键部位(如图1a),图1b则展示了弓形虫入侵结肠腺癌细胞的过程。

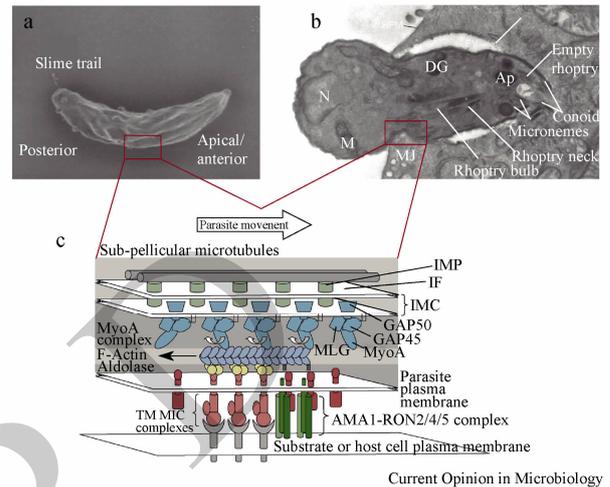


图1 弓形虫入侵宿主细胞的动力装置(采 Carruthers, 2007)

#### 4.1.2 入侵过程

弓形虫的入侵过程可分为以下7个阶段(见图2):

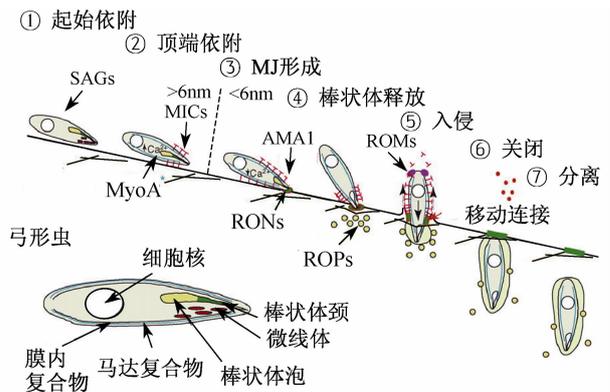


图2 弓形虫入侵宿主细胞的过程(采 Carruthers, 2007)

① 首先为起始依附(Initial attachment)。起始依附的过程涉及SAG与宿主细胞表面受体的识别。SAG在弓形虫细胞表面广泛分布,其作用为使弓形虫与宿主细胞表面以低亲和力在侧面相互作用。起始依附的过程是可逆的,若虫体在机体内遇到不适合的细胞,或是入侵的条件不理想时,可脱离依附的细胞。

② 起始依附之后是顶端依附(apical

attachment)。弓形虫微线体密集地分布在虫体的顶端,在虫体内钙离子水平升高时释放出微线体蛋白(MIC)到虫体外,与宿主细胞受体相互作用。微线体蛋白上有多种黏附结构域,使弓形虫能黏附在任何细胞上。

③ 弓形虫入侵的第三步为移动连接体(moving

junction, MJ) 的形成。MJ 为一环状结构,由 AMA1 和 RON 蛋白结合而成,可在弓形虫顶端与宿主细胞之间形成一小于 6nm 的亲密结合界面。

④ 在 MJ 环形成的同时,虫体释放 ROP 注入宿主细胞,其中有些 ROP 连结在纳虫泡上,其他则移至宿主细胞的其他位点。

表 1 弓形虫 SAG 主要特点及其功能

蛋白名称	定位(来源)	理化性质	分子生物学特性	主要功能
SAG1	细胞表面	分子量 32984 Da, pI 8.07	960 个碱基对编码 319 个氨基酸 (P30)无内含子	可以直接结合到宿主细胞表面,双极化所形成的特殊结构可能与宿主细胞表面的配体结合,进一步的入侵宿主细胞
SAG2A	细胞表面	分子量 14801 Da, pI 7.91	1 787 个碱基对编码 146 个氨基酸 (P22)2 个外显子	协助 SAG1 和 SAG3 同细胞的粘附方面,也就是起到了辅助入侵的作用。
SAG3	细胞表面	分子量 41774 Da, pI 7.16	2 010 个碱基对编码 385 个氨基酸 (P43)无内含子	在同乙酰肝素酶结合的过程中,起主要作用的是 SAG3
SRS3	细胞表面	分子量 43597 Da, pI 6.56	2 063 个碱基对编码 360 个氨基酸 (P35)无内含子	类似 SAG1 功能;临床上可以利用 P35 进行急性和慢性弓形虫的鉴别诊断
BSR4	细胞表面	分子量 42346 Da, pI 5.52	1 305 个碱基对编码 398 个氨基酸 (P36)无内含子	类似 SAG1 功能

表 2 弓形虫 MIC 的特点及主要功能

蛋白	定位(来源)	理化性质	分子生物学特性	主要功能
TgMIC1	微线体	分子量 48629 Da, pI 4.56	3130 个碱基对编码 456 个氨基酸,3 个内含子, TRAP, TSP, MAR 结构域	黏附,入侵,蛋白折叠
TgMIC2	微线体	分子量 77584 Da, pI 4.41	3783 个碱基对编码 723 个氨基酸,3 个内含子, TRAP,整合素 A 样结构域	黏附,入侵,护送,滑行
TgM2AP	微线体	分子量 34552 Da, pI 4.03	3525 个碱基对编码 330 个氨基酸,4 个外显子	与 MIC2 的正确表达和迅速分泌有关
TgMIC3	微线体	分子量 37884 Da, pI 6.42	1681 个碱基对编码 359 个氨基酸,无内含子,表皮生长因子结构域,几丁质连接样结构域	黏附,入侵
TgMIC4	微线体	分子量 63021 Da, pI 4.84	2736 个碱基对编码 580 个氨基酸,无内含子,苹果模体	黏附,入侵
TgMIC5	微线体	分子量 26225 Da, pI 6.04	2814 个碱基对编码 235 个氨基酸,4 个外显子	蛋白酶抑制剂
TgMIC6	微线体	分子量 36670 Da, pI 4.34	1978 个碱基对编码 349 个氨基酸,2 个外显子,表皮生长因子结构域	与 MIC1, MIC4 组成复合体,并护送 MIC1, MIC4 至微线体
TgMIC7	微线体	分子量 36352 Da, pI 4.83	5036 个碱基对编码 339 个氨基酸,8 个外显子,表皮生长因子结构域	黏附,入侵,护送,连接
TgMIC8	微线体	分子量 103079 Da, pI 5.28	6746 个碱基对编码 957 个氨基酸,个外显子,表皮生长因子结构域,几丁质样结构域	MIC3 的护送蛋白
TgMIC9	微线体		表皮生长因子结构域	黏附,入侵,护送,连接
TgMIC10	微线体	分子量 23113 Da, pI 5.59	1695 个碱基对编码 198 个氨基酸,无内含子	不明
TgMIC11	微线体	分子量 18897 Da, pI 5.37	2594 个碱基对编码 173 个氨基酸,6 个外显子	不明
TgMIC12	微线体	分子量 233824 Da, pI 3.87	8868 个碱基对编码 2182 个氨基酸,8 个外显子, TRAP	不明
TgMIC13	微线体	分子量 51460 Da, pI 6.41	2755 个碱基对编码 468 个氨基酸,6 个外显子, MAR 结构域	黏附作用
TgSPATR	微线体	分子量 57593 Da, pI 4.96	5784 个碱基对编码 534 个氨基酸,5 个外显子, TSR	可能参与侵入过程
TgAMA1	微线体	分子量 63021 Da, pI 6.09	6477 个碱基对编码 569 个氨基酸,9 个外显子	侵入有关

⑤ 在入侵(invasion)的过程中,虫体在其原生质膜下的肌动-肌球蛋白马达所产生的自身滑动力作用下,迅速挤过连接区域,进入宿主细胞内。随着虫体的进入,MJ环也从前方移至后方,虫体内陷形成纳虫泡。

⑥ 当虫体完全进入细胞后,MJ环在虫体后方融合,完成关闭(closure)。

⑦ 最后,纳虫泡膜和宿主细胞膜分裂,即为分离(separation)<sup>[12]</sup>。

#### 4.2 与入侵宿主细胞相关的重要蛋白

弓形虫几乎可以侵入除红细胞外所有的有核细胞,入侵机制与“受体-配体”以及宿主细胞间的相互作用有关,也是致病的重要一环。入侵过程和虫体纳虫泡的演变及修饰与虫体表面蛋白、微线体蛋白、棒状体蛋白关系十分密切。

##### 4.2.1 表面抗原(surface antigen, SAG)

在弓形虫入侵宿主细胞的过程中,SAG发挥着十分重要的作用<sup>[9,13,14]</sup>。目前已经发现的SAG有数

十种(见表1),而较为重要的是SAG1、SAG2A、SAG3三种蛋白。另外,SRS3、SAG4A和BSR4同样可产生编码的蛋白,其功能与前三种蛋白有相似之处<sup>[15]</sup>。

##### 4.2.2 微线体蛋白(microneme protein, MIC)

微线体蛋白位于弓形虫前端的微线体中,该蛋白含有类似真核细胞黏附分子的保守结构域,如血小板结合蛋白样结构域(thrombospondinlikedomain, TSP)、整合素A样结构域(integrin A-like domain)、表皮生长因子样结构域(EGF-like domain)、几丁质结合结构域(chitin binding-like domain, CBL)等。其中一些与弓形虫入侵宿主细胞有关,如微线体蛋白可与宿主细胞膜受体作用后形成移动接点(moving junction)入侵细胞<sup>[16,17]</sup>。

目前已知的微线体蛋白有15种以上(见表2),包括MIC1-MIC13、AMA1、TgSPATR等。微线体蛋白在分泌、运输和释放过程中,常以复合体形式起作用,已知的有MIC1/4/6复合体、MIC3/8复合体和MIC2/M2AP复合体<sup>[17,18]</sup>。在每一个复合体内,

表3 弓形虫特异性ROP的特点及主要功能

蛋白名称	定位	理化性质	分子生物学特性	主要功能
ROP1	PV	分子量 47996 DapI 4. 9	3515 个碱基对编码 446 个氨基酸,1 个外显子	对入侵有促进作用
ROP2	PVM	分子量 66748 DapI 6. 91	4015 个碱基对编码 590 个氨基酸,1 个外显子	吸引宿主细胞内线粒体
ROP4	PVM	分子量 103869 DapI 6. 61	7811 个碱基对编码 994 个氨基酸,2 个外显子	磷酸化,非催化激酶
ROP5	PVM	分子量 60972 DapI 10. 29	3543 个碱基对编码 549 个氨基酸,1 个外显子	非催化激酶
ROP7	PVM	分子量 103869 DapI 6. 61	7811 个碱基对编码 994 个氨基酸,1 个外显子	非催化激酶,结合 ATP
ROP8	PVM	分子量 68237 DapI 8. 71	3103 个碱基对编码 600 个氨基酸,1 个外显子	蛋白质氨基酸磷酸化,蛋白激酶,结合 ATP
ROP9	未知	分子量 37668 DapI 8. 37	4555 个碱基对编码 353 个氨基酸,5 个外显子	酪氨酸磷酸酶
ROP10	未知	分子量 60912 DapI 3. 93	3253 个碱基对编码 586 个氨基酸,1 个外显子	未知
ROP11	未知	分子量 58035 DapI 8. 18	2390 个碱基对编码 525 个氨基酸,1 个外显子	丝氨酸/羟丁氨酸蛋白激酶,结合 ATP,结合核苷酸,蛋白质氨基酸磷酸化
ROP12	未知	分子量 25483 DapI 4. 25	2572 个碱基对编码 236 个氨基酸,3 个外显子	未知
ROP13	未知	分子量 44803 DapI 9. 63	1230 个碱基对编码 400 个氨基酸,1 个外显子	未知
ROP15	未知	分子量 33649 DapI 8. 59	3324 个碱基对编码 307 个氨基酸,6 个外显子	未知
ROP16	宿主细胞核	分子量 96217 DapI 9. 07	3014 个氨基酸编码 707 个氨基酸,1 个外显子	蛋白激酶,破坏宿主基因表达,毒力丝氨酸/羟丁氨酸蛋白激酶,结合 ATP,结合核苷酸,蛋白质氨基酸磷酸化
ROP17	未知	分子量 69088 DapI 9. 81	2997 个碱基对编码 608 个氨基酸,1 个外显子	丝氨酸/羟丁氨酸蛋白激酶,主要毒力源,结合 ATP,结合核苷酸,蛋白质氨基酸磷酸化
ROP18	PVM	62666 DapI 8. 97	2729 个碱基对编码 554 个氨基酸,1 个外显子	丝氨酸/羟丁氨酸蛋白激酶,主要毒力源,结合 ATP,结合核苷酸,蛋白质氨基酸磷酸化

必有一个蛋白含有一个跨膜域和一个胞质尾,胞质尾含有定位选择信号,这是复合体从内质网运输到微线体的相关部位所必需的,这种蛋白被定义为“护航蛋白”,如 MIC8、MIC6 和 M2AP。与护航蛋白结合的可溶性蛋白具有能与宿主细胞表面结合的结构域<sup>[19-22]</sup>。

#### 4.2.3 棒状体蛋白(Rhoptry proteins)

根据棒状体结构不同来源主要分为球端蛋白(rhoptry bulb, ROP)和颈端蛋白(rhoptry neck, RON),业已发现 18 种 ROP(见表 3)以及 5 种 RON 蛋白<sup>[23]</sup>,后者蛋白 RON2, 4, 5 与微线体蛋白 AMA1 聚集的复合物 4 是构成移动接点的关键<sup>[24]</sup>。分泌后的棒状体蛋白定位主要有三:纳虫泡、纳虫泡膜和宿主细胞内(包括细胞核和细胞浆)。

#### 4.2.4 致密颗粒蛋白(dense granule protein, DRA)

目前已知 14 种致密颗粒体蛋白(见表 4),该蛋白功能主要参与改变或修饰纳虫泡,使之更加有利于虫体在细胞内的存活和繁殖。DRA 既结合于纳虫泡膜上,也可结合于纳虫泡微管系统,被认为在寄生虫-宿主相互作用中充当重要角色。当 GRA 被分泌进入纳虫泡后,仅 GRA1、磷酸水解酶和蛋白抑制因子存留于纳虫泡腔中,大部分蛋白都结合于膜上,其中,GRA2,4,6 形成多聚复合体<sup>[25]</sup>,而 GRA3,5,7,8,10 则直接与纳虫泡膜相连<sup>[26-32]</sup>。

## 5 展望

弓形虫病是一种全球分布的人兽共患寄生虫病,因其感染方式多样、危害严重且与出生缺陷密切相关,极大影响我国“优生优育”这一基本国策。目前,国内外对弓形虫的研究面临着严峻的挑战,从广

表 4 弓形虫 GRA 的特点及主要功能

蛋白名称	定位	基本理化特性	分子生物学特性	主要功能
GRA1	致密体纳虫泡	分子量 20226 DapI3. 86	2269 个碱基对编码 190 个氨基酸,2 个外显子,有信号肽,无跨膜结构域	修饰调理纳虫泡的结构;与 Ca <sup>2+</sup> 结合,稳定纳虫泡的膜结构
GRA2	纳虫泡	分子量 19843 DapI9. 71 富含 丝氨酸和苏氨酸	1408 个碱基对编码 185 个氨基酸,1 个内含子,有信号肽,无跨膜结构域	GRA2,4,6 专一性地形成多聚复合体,结合于纳虫泡内的膜上,可能与纳虫泡内的营养和蛋白运输有关
GRA3	致密体侵入后进入纳虫泡腔和插入纳虫泡膜	分子量 23876 DapI 10. 22	2168 个碱基对编码 220 个氨基酸,无内含子,有信号肽,2 个跨膜结构域	与品系 II 急性感染的毒力有关;和宿主细胞内质网膜上钙调节受体的相互作用在虫体与宿主的联系中有一定作用
GRA4	纳虫泡腔然后与纳虫泡膜结合	分子量 34811 DapI 7. 05	1971 个碱基对编码 332 个氨基酸,1 个内含子,有信号肽,无跨膜结构域	GRA2,4,6 专一性地形成多聚复合体,结合于纳虫泡内的膜上,可能与纳虫泡内的营养和蛋白运输有关
GRA5	纳虫泡	分子量 12977 DapI5. 26	1617 个碱基对编码 120 个氨基酸,无内含子,有信号肽,1 个跨膜结构域	
GRA6	致密体中和连接在纳虫泡网状结构上	分子量 24030 DapI5. 39	3396 个碱基对编码 230 个氨基酸,无内含子,N 端无经典信号肽结构,2 个跨膜结构域	与 GRA2 和 GRA4 形成复合体,稳定管状结构
GRA7	致密体中和被感染细胞表面	分子量 25919 DapI 5. 06	2503 个碱基对编码 236 个氨基酸,无内含子,有信号肽,1 个跨膜结构域	与宿主细胞中 ROP2 和 ROP4 结合,可将宿主溶酶体膜转移到纳虫泡上
GRA8	纳虫泡膜	28628 DapI 10. 87 富含脯氨酸	1528 个碱基对编码 269 个氨基酸,无内含子,有信号肽	虫体侵入时或侵入后迅速释放入纳虫泡中与纳虫泡外周相连
GRA9	纳虫泡中和纳虫泡膜上	分子量 35338 Da, pI 5. 07	3063 个碱基对编码 318 个氨基酸,1 个内含子,无跨膜结构域	连接于管状结构,类似于 GRA2,4,6
GRA10	纳虫泡膜	分子量为 94228 DapI 6. 91	4422 个碱基对编码 894 个氨基酸,2 个内含子,无信号肽,无跨膜结构域	可能与宿主细胞 rRNA 的合成有关
GRA12	纳虫泡腔	分子量 39104 DapI10. 12	2357 个碱基对编码 349 个氨基酸,2 个内含子,无信号肽,无跨膜结构域	与纳虫泡内管状结构形成有关
GRA14	连接于纳虫泡内的微管和虫体周围膜结构	分子量 44712 DapI 9. 08	无内含子有信号肽无跨膜结构域	与相邻纳虫泡间联系有关

义而言,在弓形虫病的诊断标准、高效安全的药物研制、疫苗开发、致病和免疫机制、预防和健康生活理念的宣传及制定等方面存在诸多问题没有解决。从狭义而言,对弓形虫尚存许多不解之处,如弓形虫与宿主间的相互关系、速殖子与缓殖子转化机制、虫体释放物质如何影响宿主细胞的代谢和基因表达、以及导致智障与出生缺陷等研究处于瓶颈阶段。因此,制定诊断标准、加大力度对弓形虫感染状况调查、在基础、临床以及预防措施等方面加强研究,对提高我国人口素质、优生优育、节约医疗、家庭和社会资源有十分重要的意义。

### 参 考 文 献

- [1] Selten JP, Kahn RS. Schizophrenia after prenatal exposure to *Toxoplasma gondii*[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 5:633-634.
- [2] Bachmann S, Schroder J, Bottmer C, et al. Psychopathology in first-episode schizophrenia and antibodies to *Toxoplasma gondii*[J]. *Psychopathology*, 2005, 2:87-90.
- [3] 王惠玲,李秋英,王高华,等.精神分裂症首次发病患者弓形虫感染率及其对临床症状的影响[J].*中华精神科杂志*, 2005, 3:134-137.
- [4] Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, et al. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2007, 3:729-736.
- [5] 马济宏,李荣,陆锦惠,等.苏北地区弱智儿童弓形虫感染的临床检测与分析[J].*医学动物防制*, 2005, 3:170-173.
- [6] 雷颖,阮和球.海口地区智力低下儿童三种病原体(to, Rv, Cv)感染的调查研究[J].*中国优生与遗传杂志*, 1998, 6: 23-24.
- [7] 吴观陵,主编.人体寄生虫学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2005.
- [8] Keeley A, Soldati D. The glideosome: a molecular machine powering motility and host-cell invasion by Apicomplexa[J]. *Trends Cell Biol*, 2004, 10:528-532.
- [9] Sibley LD. Intracellular parasite invasion strategies [J]. *Science*, 2004, 5668:248-253.
- [10] Gaskins E, Gilk S, DeVore N, et al. Identification of the membrane receptor of a class XIV myosin in *Toxoplasma gondii*[J]. *J Cell Biol*, 2004, 3:383-393.
- [11] Wetzel DM, Hakansson S, Hu K, et al. Actin filament polymerization regulates gliding motility by apicomplexan parasites[J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 2:396-406.
- [12] Carruthers V, Boothroyd JC. Pulling together: an integrated model of *Toxoplasma* cell invasion[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2007, 1:83-89.
- [13] Jacquet A, Coulon L, De Neve J, et al. The surface antigen SAG3 mediates the attachment of *Toxoplasma gondii* to cell-surface proteoglycans[J]. *Mol Biochem Parasitol*, 2001, 1: 35-44.
- [14] Robinson SA, Smith JE, Millner PA. *Toxoplasma gondii* major surface antigen (SAG1): in vitro analysis of host cell binding[J]. *Parasitology*, 2004, 4:391-396.
- [15] Lekutis C, Ferguson DJ, Grigg ME, et al. Surface antigens of *Toxoplasma gondii*: variations on a theme [J]. *Int J Parasitol*, 2001, 12:1285-1292.
- [16] Tomley FM, Soldati DS. Mix and match modules: structure and function of microneme proteins in apicomplexan parasites [J]. *Trends Parasitol*, 2001, 2:81-88.
- [17] Soldati D, Dubremetz JF, Lebrun M. Microneme proteins: structural and functional requirements to promote adhesion and invasion by the apicomplexan parasite *Toxoplasma gondii* [J]. *Int J Parasitol*, 2001, 12:1293-1302.
- [18] Jewett TJ, Sibley LD. The toxoplasma proteins MIC2 and M2AP form a hexameric complex necessary for intracellular survival[J]. *J Biol Chem*, 2004, 10:9362-9369.
- [19] 李学瑞,王艳华,赵象忠,等.弓形虫侵入宿主细胞的研究进展[J].*中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2007, 2:154-157.
- [20] 郑斌,詹希美.弓形虫微线体蛋白的研究进展[J].*国外医学:寄生虫病分册*, 2005, 5:200-204.
- [21] Friedrich N, Santos JM, Liu Y, et al. Members of a novel protein family containing microneme adhesive repeat domains act as sialic acid-binding lectins during host cell invasion by apicomplexan parasites [J]. *J Biol Chem*, 2010, 3: 2064-2076.
- [22] Kawase O, Nishikawa Y, Bannai H, et al. Characterization of a novel thrombospondin-related protein in *Toxoplasma gondii*[J]. *Parasitol Int*, 2010, 2:211-216.
- [23] Boothroyd JC, Dubremetz JF. Kiss and spit: the dual roles of *Toxoplasma* rhoptries[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 1:79-88.
- [24] Alexander DL, Mital J, Ward GE, et al. Identification of the moving junction complex of *Toxoplasma gondii*: a collaboration between distinct secretory organelles[J]. *PLoS Pathog*, 2005, 2:e17.
- [25] Labruyere E, Lingnau M, Mercier C, et al. Differential membrane targeting of the secretory proteins GRA4 and GRA6 within the parasitophorous vacuole formed by *Toxoplasma gondii*[J]. *Mol Biochem Parasitol*, 1999, 2:311-324.
- [26] Ahn HJ, Kim S, Nam HW. Host cell binding of GRA10, a novel, constitutively secreted dense granular protein from *Toxoplasma gondii* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 2:614-620.
- [27] Craver MP, Knoll LJ. Increased efficiency of homologous recombination in *Toxoplasma gondii* dense granule protein 3 demonstrates that GRA3 is not necessary in cell culture but does contribute to virulence [J]. *Mol Biochem Parasitol*, 2007, 2:149-157.
- [28] Dunn JD, Ravindran S, Kim SK, et al. The *Toxoplasma gondii* dense granule protein GRA7 is phosphorylated upon invasion and forms an unexpected association with the rhoptry proteins ROP2 and ROP4[J]. *Infect Immun*, 2008, 12:5853-5861.
- [29] Coppens I, Dunn JD, Romano JD, et al. *Toxoplasma gondii* sequesters lysosomes from mammalian hosts in the vacuolar

- space[J]. Cell, 2006, 2:261-274.
- [30] Ahn HJ, Kim S, Nam HW. Nucleolar translocation of GRA10 of *Toxoplasma gondii* transfected in HeLa cells[J]. Korean J Parasitol, 2007, 3:165-174.
- [31] Michelin A, Bittame A, Bordat Y, et al. GRA12, a *Toxoplasma dense granule protein* associated with the intravacuolar membranous nanotubular network[J]. Int J Parasitol, 2009, 3:299-306.
- [32] Rome ME, Beck JR, Turetzky JM, et al. Intervacuolar transport and unique topology of GRA14, a novel dense granule protein in *Toxoplasma gondii* [J]. Infect Immun, 2008, 11:4865-4875.

编辑:杜颖颖  
(收稿日期:2010-07-23)

## 读者 · 作者 · 编者

### 本刊对参考文献格式的要求

参考文献按 GB771487《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依参考文献在正文中首次出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号以角码注明,并按引用先后顺序排列于文末,一般不超过 15 篇。

各条项目之间的符号(“,”和“.”等)必须按要求使用(见下面的例子),三个以上作者保留 3 位再加“,”等”(中文文献)或“,” et al”(英文文献);

期刊文献的格式举例:

- [1] Brantigan JW, Cunningham BW, Warden K, et al. Compression strength of donor bone for posterior lumbar fusion[J]. Spine, 1993, 18: 1213-1221.
- [2] 张喆人,蔡春林,叶圣诞,等. 110 例 75 岁以上老年人老年人腹部手术的临床分析[J]. 中华老年医学杂志, 1995, 14: 336-338.

注:页码之间连接用“-”(半字线),不能用“~”;起止页码注写完整,不能用“1213-21”的形式;题目后加“[J]”表示来源于期刊文献,注意各条项目之间的标点符号书写正确。

专著文献的格式举例:

- [1] Khan MG. Cardiac drug therapy[M]. 4th ed. London: WB Saunders Company, 1995.
- [2] 罗瑞德. 传染病讲座[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002. 25-27.

注:需加出版地项目,二版和二版以上加版次,页码之间连接用“-”(半字线),不能用“~”;起止页码注写完整,不能用“1213-21”的形式,如参考全书可不加页码项目;题目后加“[M]”表示来源于专著文献,注意各条项目之间的标点符号书写正确。