

适应性策略：人类致病真菌新生隐球菌的“杀手锏”

王琳淇

中国科学院微生物研究所，真菌学国家重点实验室，北京 100101

摘要：绝大多数引发人体系统感染的致病真菌来自于环境，这些环境来源的真菌往往是条件致病菌，其毒力衍生于它们独特的生境适应策略。新生隐球菌是进化最为成功的环境真菌之一，在自然界中的分布极为广泛。而作为人类致病真菌，新生隐球菌能够引发致命的隐球菌病和真菌脑膜炎，据统计全球每年由于隐球菌病死亡的人数超过 60 万人。近几年的研究表明，新生隐球菌的环境适应策略对其条件致病性至关重要。细胞-细胞交流、细胞形态转换和细胞异质性等重要环境适应行为在协调新生隐球菌的致病性方面都扮演了重要的角色。文章从致病真菌-自然栖居环境-人类宿主三方的关系解析了新生隐球菌环境适应策略影响毒力的机制及相关进化动机，并对其潜在的研究前景和临床应用提出了一些思考。

关键词：条件致病真菌；新生隐球菌；适应性策略；细胞异质性；细胞交流；细胞形态转换；毒力

Adaptation strategies: how environmental fungi become fatal?

Linqi Wang

State Key Laboratory of Mycology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Most fungi contributing to systemic human infections are environmental pathogens, whose fatal pathogenicity is largely derived from their survival strategies developed to adapt to a plethora of natural stressors. A well-studied example of such pathogens is *Cryptococcus neoformans*. *C. neoformans* can cause life-threatening cryptococcosis and meningoencephalitis, which claim more than 600 000 lives annually. Recent findings reveal that the coordinated application of strategies like morphotype transition, cell-cell communication and cellular heterogeneity play critical roles in optimizing fungal survival both inside and outside of the host. The understanding of biological blueprint of these adaptation behaviors will thus help characterize *Cryptococcus* factors that shape its interaction with the human host, and further contribute to the research of other environmental fungal pathogens.

Keywords: opportunistic fungal pathogen; *Cryptococcus neoformans*; environmental adaptation strategy; cell heterogeneity; cell-cell communication; morphotype transition; virulence

新生隐球菌是一种重要的人类条件性致病真菌，过 60 万人死亡^[1]。该菌能够深度侵染人体内所有器官，其每年在全球引发的感染超过 100 万例，并导致超 官，并常常引发致死率极高的隐球菌病与真菌脑膜

收稿日期: 2014-11-04; 修回日期: 2015-03-06

基金项目: 中国科学院微生物研究所启动基金(编号: Y454011004)资助

作者简介: 王琳淇, 博士, 研究员, 研究方向: 真菌社会性行为 and 毒力。Tel: 010-64806184, E-mail: Wanglq@im.ac.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.14-383

网络出版时间: 2015-3-23 17:21:54

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20150323.1721.001.html>

炎。然而目前针对隐球菌病的抗菌药物非常有限, 同时有性生殖所引起的遗传多样性所导致的抗性和高毒菌株的不断涌现, 使得来自于隐球菌的威胁雪上加霜^[2,3]。

由于不具备专性的感染生活史, 新生隐球菌并不属于专性致病菌。与此相反, 绝大多数的新生隐球菌作为环境真菌栖息在自然界中^[4]。新生隐球菌的生境多样, 包括植被表面、腐树树洞、鸽子粪便、动物皮毛和大气微尘等。为了应对各种不同的生境, 新生隐球菌进化出了出色的环境适应性策略, 越来越多的证据表明, 其非凡的环境适应性是导致其感染人类宿主的关键因素^[5~7]。事实上, 在环境致病真菌中, 环境适应策略普遍与其致病能力高度相关, 并展现了一定的趋同进化特征^[8]。由于环境致病真菌占到引发人类系统性感染真菌的90%以上, 且致死率往往较高^[4,9], 了解环境致病真菌毒力相关的适应性策略有助于揭示该类致病菌介导感染的核心机制, 并可为开发新型抗真菌药物和疗法提供理论前提。本文以环境致病真菌的模式菌—新生隐球菌为范例, 阐述了其毒力相关的重要真菌适应性策略和行为, 并对相关研究的发展前景、重要性和临床应用提出了一些思考。

1 新生隐球菌形态异质性协同调控了其环境适应性与致病性

新生隐球菌在环境中往往以群落的方式进行生存, 无性生殖是其主要的繁殖方式, 然而在合适的条件下, 其群落亦能展现有序的发育分化特征并能高效完成有性生殖^[10,11], 在一个分化的隐球菌群落当中, 细胞形态和大小呈现明显的异质性: 酵母、假菌丝、菌丝、巨型细胞和有性孢子等细胞形态共存其中。20世纪70年代, 大量的临床组织学观察揭示出这些细胞形态对于隐球菌致病性的贡献并不相同^[12,13], 暗示着其形态的异质性对协调条件性感染和生境适应扮演了重要的角色。为方便理解, 本文将致病性上表现明显差异的细胞形态按照毒力介导能力将其分成高毒力细胞形态(Virulence morphotype)和低毒力(Hypo-virulence morphotype)/反毒力细胞形态(Anti-virulence morphotype)(图1), 并对这些细胞形态如何在功能上协调生境适应和毒力进

行了梳理。

1.1 高毒力细胞形态

酵母形态因见于绝大多数临床病例, 因此被认为是新生隐球菌主要的感染形态, 亦即高毒力细胞形态。其高致病性得益于其3个主要毒力性状: (1)能在温度接近或高于37℃下维持生存和繁殖活力^[14]。当前观点认为, 体温是哺乳动物抵挡环境真菌侵染的第一道生理壁垒^[15]。事实上隐球菌病往往高发于热带地区的国家, 如南亚和非洲, 可能正是在热带地区的生活史帮助隐球菌跨越了温度屏障, 进而发展成人类致病真菌; (2)能够产生胞外荚膜(Capsule)^[16]。胞外荚膜的产生极大削弱了宿主的免疫反应并能提供重要的抗氧化防御从而极大提高了隐球菌在侵染中的存活机会^[17]。胞外荚膜可能是为了抵御其自然界中天然捕食者变形虫的吞噬以及抵御干燥环境进化而来^[17]; (3)能够产生黑色素(Melanin)^[18]。研究发现, 黑色素可以帮助隐球菌抵御来自于宿主免疫细胞的致命自由基压力^[19]。黑色素在环境微生物中非常常见, 被认为是应对紫外辐射和清除自由基压力的重要适应性行为。在切尔诺贝利核事故的废墟中分离的新生隐球菌中, 黑色素被认为对其在辐射压力的适应上扮演了重要的角色^[19]。

临床组织学观察中常见的酵母形态细胞直径一般在5~10 μm, 然而早期的病理组织学观察显示, 有些新生隐球菌细胞直径近100 μm, 这与典型的酵母形态细胞差异巨大^[20]。小鼠感染实验显示, 该巨型细胞亚群在感染的早期可占到隐球菌感染细胞总数的20%以上^[21]。为了特化其形态特征, 这些巨型隐球菌细胞形态被称之为“泰坦”(titan cell)或“巨型”(gigantic cell)细胞表型^[21,22]。Nielsen和Casadevall研究小组发现, 相对于普通隐球菌酵母细胞, 泰坦细胞具有更高的氧、氮自由基抗性, 对巨噬细胞的吞噬完全免疫, 不能有效地从肺部扩散到其他脏器^[21,22], 暗示了泰坦细胞可能特异性地参与到隐球菌的特定感染阶段。尽管对泰坦细胞形态的发现始于人类感染病灶的组织学观察, 环境压力同样能够激发该类细胞形态形成。Casadevall小组的研究显示, 在营养缺乏的条件下, 隐球菌同样能够形成一定比例的泰坦形态细胞, 这说明在自然界中, 泰坦细胞的形成可能应答于特定营养物质的缺乏。负责感受营养信

号的重要信号通路 cAMP-PKA 途径调节了泰坦细胞的形态形成,为以上推论提供了重要的分子佐证^[22]。

1.2 低毒力/反毒力细胞形态

早期的动物学实验证实,新生隐球菌一些细胞形态并不直接涉及其感染和致病,且能够刺激宿主产生针对隐球菌感染的免疫保护,该类形态被称为低毒力/反毒力细胞形态。尽管不直接参与致病性,该类细胞形态往往在隐球菌的生境适应上扮演了重要的角色(图 1)。假菌丝形态(Pseudohypha)是隐球菌中最早被报道的低毒力/反毒力细胞形态^[13]。由于该形态对温度高度敏感,哺乳动物宿主的体温可以有效地抑制该形态细胞的体内存活,因此其不具备致病能力^[14]。早期的实验证实,假菌丝能够诱使宿主对高毒的酵母感染产生极大的免疫保护,暗示其在学习发展隐球菌疫苗上的潜力。尽管其在致病性上并不关键^[23],然而假菌丝形态在抵抗变形虫(隐球菌天然捕食者)吞噬及栖地扩展中皆扮演了重要的角色^[24]。

除了假菌丝以外,菌丝形态(Hypha)作为另外一种反毒力形态被深入研究。临床观察表明,菌丝形态在隐球菌感染中非常少见^[12,13,25]。与假菌丝形态相似,动物学实验证明菌丝并无感染活性^[12],且同样能为宿主提供完全的免疫保护。尽管不直接参与毒力,菌丝形态对隐球菌的生境适应影响巨大。Heitman 研究组的实验表明,由于酵母形态在细胞迁移上的局限性,菌丝可能对新生隐球菌在生境中的迁移异常关键^[26]。除此之外,在发育上,菌丝形态与有性生殖和有性孢子形成高度相关^[11]。在隐球菌中,有

性生殖通过创建遗传和核型多样性从而导致自然界中高毒和药物抗性菌株的产生^[27],有性生殖的产物有性孢子是隐球菌的一种重要的感染繁殖体。因此,尽管不直接影响毒力,菌丝形态对隐球菌毒力进化和感染孢子形成十分关键^[2]。

上述形态各异的细胞在生物学功能上存在明显差异,不同形态细胞彼此协作,协同调控了隐球菌生境适应和致病性。近期研究表明,细胞生理/形态的异质性可为微生物在应对突发环境变动上提供准备,bet-hedging(两头下注策略)作为一个关键的调控策略广泛的参与了微生物细胞异质性的调控^[28]。对于环境致病真菌,由于它们的栖居环境往往与宿主体内条件迥异,bet-hedging 很可能作为一个关键的调节方式控制了细胞异质性,进而影响其在环境适应和毒力方面扮演的多重角色。

2 适应性策略协同调控——细胞形态转换和细胞-细胞交流

2.1 细胞形态转换协同调控了新生隐球菌生境压力适应和条件致病性

如果说细胞的异质性可以作为应对生境和宿主环境更替的准备性策略,那么环境致病真菌又是如何迅速适应新栖环境并进而保证其种群在新栖环境中稳定地生存繁衍呢?研究表明,大多数来自于环境的人类致病真菌能够在感染宿主前后改变自身形态,且这种形态的转变作为一个关键的适应性行为直接决定了它们在生境和感染过程中的角色转变^[8]。其中最为经典的形态转变是酵母形态和菌丝形态之间的转变,这种转变被称为双态性转换(Dimorphic transition)^[8]。双态性转换与毒力的紧密关系最初在一类双态性真菌中被报道^[29]。这类真菌包括马尔尼菲青霉菌(*Penicillium marneffeii*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)、申克氏孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)和巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)。研究发现,双态性转换参与了这些真菌在环境腐生真菌和人类致病菌之间的角色切换。前人实验证实,当利用遗传突变或化学试剂阻断菌丝到酵母转变的同时,该类病原真菌的致病能力也被大大地削弱^[30]。例如,

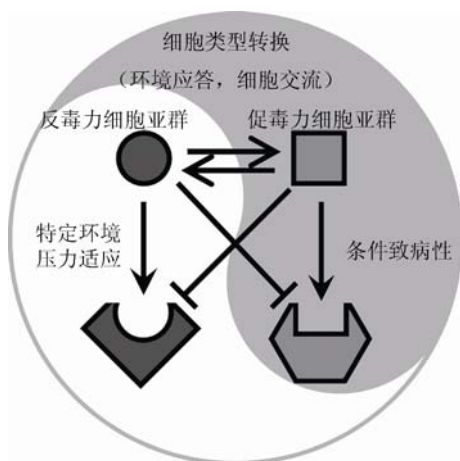


图 1 细胞形态异质性和转换协同调控了新生隐球菌生境压力适应和条件致病性

Klein 研究小组发现一个杂合组氨酸激酶 *DRK1* 的缺失阻断了皮炎芽生菌和荚膜组织胞浆菌从菌丝到酵母的转变, 进而导致这两个致病菌完全丧失了致病活力^[30]。

与典型的双态性真菌不同, 新生隐球菌的双态性转换具有极大的异质性和随机性, 然而其同样扮演着协调隐球菌毒力和生境适应的角色^[31]。由于隐球菌的双态性转换的发生往往伴随着交配刺激, 所以交配一直被视为双态性转换的唯一驱动力, 然而, 隐球菌交配相关关键基因的缺失对毒力并无影响, 因此协同调控隐球菌双态性和毒力的分子关联一直没有建立。最近的研究结果表明, 双态性转换并不一定依赖于交配, 隐球菌中还存在不依赖于交配的双态性转换信号途径。而锌指调控蛋白 *Znf2* 对于依赖于交配和不依赖于交配的菌丝形成均扮演了核心的调控角色。过表达 *Znf2* 能够在小鼠体内驱动菌丝形成, 进而造成毒力的完全丧失^[6], 这说明 *Znf2* 为链接隐球菌双态性和致病性的关键分子。有趣的是, *Znf2* 并不参与调控任何已知的毒力因子, 且其过表达菌株对哺乳动物体温并不敏感, 暗示着 *Znf2* 可能参与调控新型的毒力相关因子。近期研究表明, *Znf2* 对隐球菌双态性和毒力的协同调控部分通过控制粘附蛋白 *Cfl1* 来完成^[6]。因此, 细胞-细胞粘附可能作为一种重要的生物学行为协调了隐球菌在致病菌和环境微生物之间角色的转换。

2.2 细胞-细胞交流调控了生境压力适应和条件致病性

绝大多数的环境微生物进化出了高度社会化的生物学行为^[32], 而细胞-细胞交流是微生物社会行为的重要分子基础。在环境致病细菌中, 一些交流分子, 如群感效应分子(Quorum-sensing molecules), 对于毒力因子表达及毒力相关行为的调节(如生物膜形成)具有举足轻重的作用^[33]。相对而言, 对致病真菌中细胞交流分子对毒力影响的研究则较为有限。其中, 研究较为深入的是白色念珠菌的群感交流信号^[34]。与典型双态性致病真菌和新生隐球菌相似, 双态性转换对于白色念珠菌的致病能力同样十分关键, 不同的是, 其酵母形态并不具备致病性, 菌丝才是参与感染的主要形态。这个与典型环境致病真菌截然相反的形态/毒力相关性很可能是由于白色

念珠菌和环境致病真菌生境的差异所致——白色念珠菌与哺乳动物存在明晰的共生关系, 属于共生条件致病真菌^[35]。已知在白色念珠菌中存在两种群感效应因子——法呢醇(Farnesol)和酪醇(Tyrosol), 两者皆参与调控了白色念珠菌的双态性转换, 并展现出与细胞密度严谨相关的调控模式。其中, 法尼醇抑制了酵母-菌丝形态的转变, 而酪醇激活了这种转变。很多与白色念珠菌在进化、生态和地理上关联甚远的环境致病真菌同样展现了细胞密度依赖的双态性调控。例如, 我们的实验证实, 隐球菌菌丝形成同样受到细胞密度的严谨调控, 这暗示着在新生隐球菌中同样存在调节双态性转换的群感分子(未发表)。新生隐球菌属于担子菌门, 与白色念珠菌所属的子囊菌门在 4 亿年前已经发生分化。这说明, 群感分子对双态性转换的调控可能源于古老的真菌祖先, 并可能作为一个主要的真菌信号调节其形态转变介导的生境适应和宿主感染。

包括真菌在内的微生物往往分泌多种不同结构的信号分子用于调控环境适应行为。信号分子结构的差异避免了种间有害的交互交流(Cross-talk), 并可协助致病真菌针对不同的环境/宿主压力迅速进行适应行为的切换。在环境真菌中, 一个最为著名的分泌信号是性信息素(Pheromone)。性信息素往往扮演着配型(Mating type)决定因子的角色, 通过结合异性配型细胞表面的信息素受体蛋白启动 pheromone MAPK 途径, 进而启动交配行为^[27]。所以, 不同于群感因子, 环境真菌信息素的表达通常仅与真菌交配行为有关。然而在环境致病真菌新生隐球菌中, 信息素兼任了其他角色。Nielsen 研究组发现, 在感染过程中, 信息素参与了泰坦细胞形态的形成^[21]。 α 和 a 配型的同时存在极大促进了感染过程中泰坦细胞的比例, 与此相反, 信息素受体的缺失抑制了该细胞形态的形成^[21]。这说明, 除了调控交配以外, 信息素在新生隐球菌中亦参与对感染相关的细胞形态的调控。当前信息素以何种机制影响泰坦细胞的形成尚不清楚, 而通过转录组学比较泰坦细胞和普通酵母细胞将帮助人们理解性信息素发展成为宿主感染相关的交流信号的分子进化路径。

上述提到的群感因子和信息素是微生物信号分子的代表, 它们往往由低分子量的化合物和多肽构成。我们最近在新生隐球菌中发现粘附因子 *Cfl1* 通

过剪切游离于胞外,富集于胞外基质层(Extracellular matrix, ECM)中,最终作为一个旁分泌信号对双态性转换进行调控^[36]。Cfl1 信号完全不同于传统意义上的微生物低分子量交流信号(由于其作为信号分子区段的分子量超过了 20 kDa),反而更相似于高等真核生物的 ECM 蛋白信号。事实上,转录学实验表明,在其他一些环境真菌中,ECM 蛋白的诱导表达同样与形态分化过程高度相关^[37]。此外,ECM 蛋白的缺失还会严重影响到一些条件性致病真菌的毒力和形态分化过程^[38]。因此,胞外基质蛋白信号很可能广泛性地存在于致病真菌中,且代表着一种基本的调控方式影响其致病性与环境适应性。

3 结语与展望

绝大多数陆生环境微生物进化出多样的社会性行为以克服环境波动所带来的巨大生存压力,这体现在它们往往以群落的方式栖居。在群落中混居着生理和形态迥异的细胞亚群,展现了高度的细胞异质性。事实上,细胞异质性同样常见于环境致病真菌,形态/功能上异质的细胞很可能作为重要的适应性策略协同调控这些环境致病菌的生境适应和毒力。新生隐球菌群落中的细胞可以在形态、大小和功能上高度异质,其不同形态细胞群在其群落中的分布具有显著随机性,呈现了明晰的 bet-hedging 调控特征,且在细胞交流和环境信号的刺激下,彼此之间能进行发生转换。异质的隐球菌细胞形态对毒力的贡献差异巨大(图 1),菌丝和假菌丝甚至能作为反毒力形态为小鼠宿主提供强烈的免疫保护,暗示着抗原与病原基因在不同形态细胞群中差异表达。因此,了解新生隐球菌群落中的 bet-hedging 调控机制以及鉴定其群落分化中形态/功能细胞群的形成和转换可为系统性揭示抗原和病原基因提供重要的前提条件。在我国,由于恶性肿瘤与艾滋病等发病率的升高和器官移植病人的增多,隐球菌和其他条件致病真菌引发的感染呈现明显具有上升势头。了解新生隐球菌在内的人类条件致病真菌的适应性策略对于开发抗真菌疫苗、鉴定药物靶点和发展管控真菌感染的新疗法具有重要的理论基础。

参考文献

- [1] Idnurm A, Bahn YS, Nielsen K, Lin XR, Fraser JA, Heitman J. Deciphering the model pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3(10): 753–764. [\[DOI\]](#)
- [2] Ni M, Feretzaki M, Li WJ, Floyd-Averette A, Mieczkowski P, Dietrich FS, Heitman J. Unisexual and heterosexual meiotic reproduction generate aneuploidy and phenotypic diversity *de novo* in the yeast *Cryptococcus neoformans*. *PLoS Biol*, 2013, 11(9): e1001653. [\[DOI\]](#)
- [3] Fraser JA, Giles SS, Wenink EC, Geunes-Boyer SG, Wright JR, Diezmann S, Allen A, Stajich JE, Dietrich FS, Perfect JR, Heitman J. Same-sex mating and the origin of the Vancouver Island *Cryptococcus gattii* outbreak. *Nature*, 2005, 437(7063): 1360–1364. [\[DOI\]](#)
- [4] Lin XR, Heitman J. The biology of the *Cryptococcus neoformans* species complex. *Annu Rev Microbiol*, 2006, 60: 69–105. [\[DOI\]](#)
- [5] Feretzaki M, Heitman J. Genetic circuits that govern bisexual and unisexual reproduction in *Cryptococcus neoformans*. *PLoS Genet*, 2013, 9(8): e1003688. [\[DOI\]](#)
- [6] Wang LQ, Zhai B, Lin XR. The link between morphotype transition and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *PLoS Pathog*, 2012, 8(6): e1002765. [\[DOI\]](#)
- [7] Zhai B, Zhu PK, Foyle D, Upadhyay S, Idnurm A, Lin XR. Congenic strains of the filamentous form of *Cryptococcus neoformans* for studies of fungal morphogenesis and virulence. *Infect Immun*, 2013, 81(7): 2626–2637. [\[DOI\]](#)
- [8] Klein BS, Tebbets B. Dimorphism and virulence in fungi. *Curr Opin Microbiol*, 2007, 10(4): 314–319. [\[DOI\]](#)
- [9] Wang LQ, Lin XR. Morphogenesis in fungal pathogenicity: shape, size, and surface. *PLoS Pathog*, 2012, 8(12): e1003027. [\[DOI\]](#)
- [10] Lin XR, Jackson JC, Feretzaki M, Xue CY, Heitman J. Transcription factors Mat2 and Znf2 operate cellular circuits orchestrating opposite- and same-sex mating in *Cryptococcus neoformans*. *PLoS Genet*, 2010, 6(5): e1000953. [\[DOI\]](#)
- [11] Lin XR, Hull CM, Heitman J. Sexual reproduction between partners of the same mating type in *Cryptococcus neoformans*. *Nature*, 2005, 434(7036): 1017–1021. [\[DOI\]](#)
- [12] Zimmer BL, Hempel HO, Goodman NL. Pathogenicity of the hyphae of *Filobasidiella neoformans*. *Mycopathologia*, 1983, 81(2): 107–110. [\[DOI\]](#)
- [13] Lin XR. *Cryptococcus neoformans*: morphogenesis, infection, and evolution. *Infect Genet Evol*, 2009, 9(4): 401–416. [\[DOI\]](#)
- [14] Kozubowski L, Heitman J. Profiling a killer, the development of *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Microbiol Rev*, 2012, 36(1): 78–94. [\[DOI\]](#)
- [15] Casadevall A. Amoeba provide insight into the origin of

- virulence in pathogenic fungi. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 710: 1–10. [\[DOI\]](#)
- [16] Kumar P, Yang M, Haynes BC, Skowrya ML, Doering TL. Emerging themes in cryptococcal capsule synthesis. *Curr Opin Struct Biol*, 2011, 21(5): 597–602. [\[DOI\]](#)
- [17] O'Meara TR, Alspaugh JA. The *Cryptococcus neoformans* capsule: a sword and a shield. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(3): 387–408. [\[DOI\]](#)
- [18] Gómez BL, Nosanchuk JD. Melanin and fungi. *Curr Opin Infect Dis*, 2003, 16(2): 91–96. [\[DOI\]](#)
- [19] Eisenman HC, Casadevall A. Synthesis and assembly of fungal melanin. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 93(3): 931–940. [\[DOI\]](#)
- [20] Cruickshank JG, Cavill R, Jelbert M. *Cryptococcus neoformans* of unusual morphology. *Appl Microbiol*, 1973, 25(2): 309–312. [\[DOI\]](#)
- [21] Okagaki LH, Strain AK, Nielsen JN, Charlier C, Baltes NJ, Chrétien F, Heitman J, Dromer F, Nielsen K. Cryptococcal cell morphology affects host cell interactions and pathogenicity. *PLoS Pathog*, 2010, 6(6): e1000953. [\[DOI\]](#)
- [22] Zaragoza O, García-Rodas R, Nosanchuk JD, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Casadevall A. Fungal cell gigantism during mammalian infection. *PLoS Pathog*, 2010, 6(6): e1000945. [\[DOI\]](#)
- [23] Neilson JB, Ivey MH, Bulmer GS. *Cryptococcus neoformans*: pseudohyphal forms surviving culture with *Acanthamoeba polyphaga*. *Infect Immun*, 1978, 20(1): 262–266. [\[DOI\]](#)
- [24] Fromtling RA, Blackstock R, Hall NK, Bulmer GS. Immunization of mice with an avirulent pseudohyphal form of *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathologia*, 1979, 68(3): 179–181. [\[DOI\]](#)
- [25] Shadomy HJ, Utz JP. Preliminary studies on a hypha-forming mutant of *Cryptococcus neoformans*. *Mycologia*, 1966, 58(3): 383–390. [\[DOI\]](#)
- [26] Phadke SS, Feretzaki M, Heitman J. Unisexual reproduction enhances fungal competitiveness by promoting habitat exploration via hyphal growth and sporulation. *Eukaryot Cell*, 2013, 12(8): 1155–1159. [\[DOI\]](#)
- [27] Wang LQ, Tian XY, Gyawali R, Upadhyay S, Foyle D, Wang G, Cai JJ, Lin XR. Morphotype transition and sexual reproduction are genetically associated in a ubiquitous environmental pathogen. *PLoS Pathog*, 2014, 10(6): e1004185. [\[DOI\]](#)
- [28] Vega NM, Gore J. Collective antibiotic resistance: mechanisms and implications. *Curr Opin Microbiol*, 2014, 21: 28–34. [\[DOI\]](#)
- [29] San-Blas G, San-Blas F. Molecular aspects of fungal dimorphism. *Crit Rev Microbiol*, 1984, 11(2): 101–127. [\[DOI\]](#)
- [30] Nemecek JC, Wuthrich M, Klein BS. Global control of dimorphism and virulence in fungi. *Science*, 2006, 312(5773): 583–588. [\[DOI\]](#)
- [31] Wang LQ, Lin XR. Morphogenesis in fungal pathogenicity: shape, size, and surface. *PLoS Pathog*, 2012, 8(12): e1003027. [\[DOI\]](#)
- [32] Conlin PL, Chandler JR, Kerr B. Games of life and death: antibiotic resistance and production through the lens of evolutionary game theory. *Curr Opin Microbiol*, 2014, 21: 35–44. [\[DOI\]](#)
- [33] Holm A, Vikström E. Quorum sensing communication between bacteria and human cells: signals, targets, and functions. *Front Plant Sci*, 2014, 5: 309. [\[DOI\]](#)
- [34] Madhani HD. Quorum sensing in fungi: Q&A. *PLoS Pathog*, 2011, 7(10): e1002301. [\[DOI\]](#)
- [35] Liu HP. Co-regulation of pathogenesis with dimorphism and phenotypic switching in *Candida albicans*, a commensal and a pathogen. *Int J Med Microbiol*, 2002, 292(5–6): 299–311. [\[DOI\]](#)
- [36] Wang LQ, Tian XY, Gyawali R, Lin XR. Fungal adhesion protein guides community behaviors and autoinduction in a paracrine manner. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(28): 11571–11576. [\[DOI\]](#)
- [37] Sutherland IW. The biofilm matrix—an immobilized but dynamic microbial environment. *Trends Microbiol*, 2001, 9(5): 222–227. [\[DOI\]](#)
- [38] Liu YP, Filler SG. *Candida albicans* Als3, a multifunctional adhesin and invasin. *Eukaryot Cell*, 2011, 10(2): 168–173. [\[DOI\]](#)

(责任编辑: 刘钢)