

白色念珠菌菌丝的形成机制及防治*

王东月¹ 综述 李运清^{2△} 审校

(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

摘要 白色念珠菌是一种重要的条件致病性真菌,也是一种人体共生菌,可以在免疫缺陷或机体受损患者中引起活跃感染,导致念珠菌病的发生。近年来伴随着免疫缺陷患者不断增加,白色念珠菌引发的深部真菌感染越来越多,该病难以治愈且死亡率较高,念珠菌病的彻底治疗已成为临床上亟需解决的问题之一。而由于抗菌药物的滥用,白色念珠菌的耐药性不断增强,采用传统的治疗方法效果并不显著,因此对白色念珠菌的毒力因子(致病因素)进行研究以寻找新的治疗策略势在必行。白色念珠菌的菌丝是其重要的毒力因子,本文将从白色念珠菌菌丝的毒力作用、菌丝形成的分子调控机制、菌丝的免疫调节及抑制菌丝的小分子化合物等方面做一综述,为寻找和开发治疗药物和疫苗提供理论依据。

关键词 白色念珠菌;菌丝;毒力因子;分子调控

中图分类号:R379.4 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2020)10-356-06

The formation mechanism and prevention of candida albicans hyphae

WANG Dongyue¹, LI Yunqing^{2△}

(¹ College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: *Candida albicans* is an important conditional pathogenic fungus. It is a human symbiotic bacterium. Patients with immune deficiency and body damage can be caused active infection by *Candida albicans* called candidiasis, which is an opportunistic infection disease. In recent years, with the increasing number of immunodeficiency patients, more and more deep fungal infections caused by *Candida albicans* have been found, and the disease, which is difficult to cure, can also cause a high mortality rate. The thorough treatment of candidiasis has become one of the problems that need to be solved clinically. However, due to the abuse of antibacterial drugs, the drug resistance of *Candida albicans* is increasing, and the traditional treatment methods have no significant effect. Therefore, it is imperative to further implement research on the virulence factor (pathogenic factor) of *Candida albicans* to find new therapeutic strategies. Hypha of *Candida albicans* is an important virulence factor, and in this paper the virulence of *Candida albicans* hyphae, molecular regulation mechanism of hyphae formation, immune regulation of hyphae and small molecular compounds that inhibit hyphae will be discussed to provide theoretical basis for the future search and development of therapeutic drugs and vaccines.

Keywords: *Candida albicans*; Hyphae; Virulence factors, Molecule regulation

念珠菌属是人体皮肤黏膜的正常寄生菌,也是

临床上重要的条件致病性真菌,通常存在于人的口腔、上呼吸道、胃肠道及泌尿生殖道中^[1]。在机体功能正常的情况下,念珠菌不会对机体产生不利影响;当机体免疫力低下或者内环境中发生菌群失调

* [基金项目] 国家自然科学基金(31500056); 济宁医学院
贺林院士新医学临床转化工作站科研基金
(JYHL2019MS04)

△ [通信作者] 李运清, E-mail: liyunqing2013@whu.edu.cn

时,念珠菌可以进行大量繁殖,过度生长的念珠菌将导致宿主相关功能受损并发生条件致病性感染。在念珠菌的所有致病物种中,白色念珠菌是念珠菌属的主要的致病菌,该菌引起的感染占临床机会致病性真菌感染的 70%~90%^[2]。它可引起宿主体发生多种感染,主要包括侵犯皮肤、黏膜和指(趾)甲的浅部念珠菌病和累及内脏系统甚至播散至全身而引起的深部念珠菌病,对人们的身体健康产生巨大的威胁。近年来,由于免疫缺陷患者的增多,免疫抑制类药物的使用,导致临床上白色念珠菌感染者越来越多,逐渐引起人们的重视^[3]。

丝状真菌可以通过极化生长和侧向分枝生长形成菌丝,菌丝的形成可以帮助细胞完成侵袭和定植,以获得更多的营养物质,并有助于寻找交配伴侣和宿主细胞,以进行进一步的生长繁殖。白色念珠菌是一种二相性真菌,可以在酵母形态和菌丝形态之间进行相互转换,具有菌丝形态的细胞致病能力比无菌丝形态的细胞致病能力强^[4]。

1 白色念珠菌的菌丝及其在致病性中的作用

白色念珠菌是一种二相性真菌,其形态能够在单细胞的酵母型(卵圆形)、假菌丝(在隔膜处有狭窄的细长的细胞链)和真菌丝(细胞像管道一样,具有平行壁,在隔膜处没有缢缩,通过连续的顶端延伸和隔膜生长)之间进行相互转化,这个过程被称为二型性转换^[5]。白色念珠菌的二型性转换能力在其发挥致病作用过程中是必需的。

白色念珠菌一般以酵母形态存在于机体内,当机体的免疫功能受到抑制,或者发生微生态失衡时,白色念珠菌可转变其生长状态,由酵母型转变为菌丝型,其感染性增强,进而对机体产生危害^[6-8]。

白色念珠菌的发育及形态的转化可以通过改变外部条件进行调控。该调控是通过可调节的四环素启动子启动 NRG1 基因(菌丝形成的负调节因子)的表达来实现的,而菌丝形成是导致感染发生的主要原因,酵母型细胞对机体组织的毒力较低,但仍然保留着它的致病潜能,一旦转换为菌丝则致病能力增强,进而引起组织感染,因此,形态转换在白色念珠菌发病机制中发挥重要作用^[9-10]。

在感染的各个时期,白色念珠菌的酵母型和菌

丝型细胞都能被观察到,而菌丝型细胞在感染过程的早期阶段(即粘附和传播)中发挥显著作用^[11]。有实验室采用含有纯合缺失突变的白色念珠菌菌株感染内皮细胞,选择的丝状结构调控基因分别为 CLA4、CPH1、EFG1 和 TUP1。野生型菌株在内皮细胞上能形成真正的菌丝,但 *efg1Δ* 和 *cph1Δ* *efg1Δ* 突变体只能以酵母形态存在,不能形成菌丝,*tup1Δ* 突变体能够形成假菌丝,但丧失了形成真正的菌丝的能力。*efg1Δ*、*cph1Δ* *efg1Δ* 和 *tup1Δ* 这三株突变体对内皮细胞的侵袭和损伤能力显著降低^[12-13]。白色念珠菌可能通过菌丝的形成进而增强该菌侵袭力和毒力,进而增强对机体的致病能力。此外,菌丝形态能够增强细胞的黏附性,有助于增强白色念珠菌的组织渗透能力及逃避吞噬细胞的吞噬^[14-15]。因此,菌丝的形成可以改变白色念珠菌很多毒力因子的表达,使得细胞更易发生黏附作用,并且不被吞噬细胞吞噬,导致菌株毒力增加,感染性增强。

2 白色念珠菌菌丝形成的分子调控机制

多种外界环境可以诱导白色念珠菌的菌丝形成,主要包括中性 pH 值、体温(37℃)、血清、CO₂、N-乙酰神经酰胺、L-脯氨酸及特殊的营养成分和微需氧条件等。在温度较低、偏酸性的环境下,白色念珠菌以酵母型细胞进行生长;在高温、中性环境下,白色念珠菌则以菌丝型进行生长。临床上经常用于诊断白色念珠菌感染的经典测试方法——芽管形成实验,就是采用在含有血清的培养基中,37℃ 条件下培养真菌观察是否有菌丝的形成来判断是否存在白色念珠菌的感染。此外,一些合成培养基(如 Lee's medium, Spider medium 等)、动物组织(老鼠的肾脏)、铁匮乏以及被巨噬细胞吞噬等都可以诱导白色念珠菌的菌丝形成^[16-20]。因此,白色念珠菌的形态转换可以在非常广泛的环境条件下发生,该菌可以对多种信号刺激做出反应,促使其能够适应宿主所呈现出的环境条件。

白色念珠菌菌丝的形成是一个高度极性的过程,该过程受多种信号通路的共同调节,既有正调控,也有负调控。其中,负调控是通过 Tup1 与 Nrg1 共同发挥作用的。NRG1 缺失突变体细胞在非诱导条件下仍然表现为丝状生长,其菌落形态与

TUP1 缺失突变体相似。在非诱导条件下 Nrg1 可以抑制另外两个菌丝特异性基因 ECE1 和 HWP1 的转录,而这两个基因是 Tup1 调控的下游基因。Nrg1 可能是通过招募 Tup1 作用于靶基因,参与对白色念珠菌菌丝形成的负调控。在 37℃,血清培养基中培养白色念珠菌,诱导菌丝形成的过程中可检测到,NRG1 mRNA 的表达量降低,这表明丝状生长是由 NRG1 下调引起的^[21]。此外,TUP1、NRG1 单缺失或两者均缺失的白色念珠菌菌丝形成能力大大提高,甚至不能形成酵母型细胞。因此,NRG1、TUP1 这两个基因在菌丝形成过程中起关键的负调控作用^[22-23]。

参与正向调控菌丝形成的关键因子较多,包括 Efg1、Cph1、Ras1、Czf1、Hgc1 和 Brg1 等^[24]。这些正向调控因子能够对通过不同丝状化途径传输的信号作出反应,或者能够进一步从多个途径传递信号。Cph1 介导的 MAPK 通路以及 Efg1 介导的 cAMP-PKA 通路是白色念珠菌二型性转换调控机制中被研究的比较清楚的两条信号通路^[25-27]。当白色念珠菌在低氮环境中培养时,可激活有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路,信号通过 Cst20→Ste11→Hst7→Cek1 传递,最后通过 Cph1 诱导菌丝形成。MAPK 信号通路中成员缺失时能够导致在很多诱导条件刺激下菌丝形成缺陷,然而所有这些基因缺失的突变体在血清诱导下依然能够正常形成菌丝。这表明血清对菌丝形成的诱导不是通过 MAPK 信号通路完成的。当 cAMP 表达量提高可以激活 Bcy1,随后激活两个 PKA 的催化亚单位 Tpk1 和 Tpk2,但这两个亚单位在不同的菌丝形成条件下对菌丝生长的作用并不相同,tpk1Δ 在固体培养基中菌丝缺陷明显,而 tpk2Δ 突变体在液体培养基中表现出严重的菌丝形成缺陷。这两个催化亚单位都可以作用于转录因子 Efg1,Efg1 可以结合在菌丝形成特异性基因的启动子上,上调基因的表达从而诱导菌丝的形成^[28]。此外,还存在一些基因同时调控这两条重要的信号通路,如白色念珠菌唯一的 Ras 蛋白 Ras1 可以刺激 cAMP-PKA 和 MAPK 这两条信号通路,参与调控细胞的菌丝形成^[27]。

在白色念珠菌中 Czf1 介导了一条新的、对物理因素有反应的信号通路。Czf1 通过 Dek1 介导

的信号通路诱导菌丝的形成,该信号通路的诱导因素是侵入和缺氧。当白色念珠菌进行侵入生长时,提高 Czf1 的表达量可以促进菌丝的形成。另一方面,当 Czf1 缺失后使得白色念珠菌在侵入性生长时菌丝形成出现缺陷^[29]。

Cph2、Tec1 和 Bcr1 构成了另外一条新的调控白色念珠菌菌丝形成的信号通路。Cph2 是 myc 家族的 bHLH 型转录因子,在液体 Lee's 培养基中,cph2Δ 突变体出现菌丝形成缺陷。Tec1 属 TEA/ATTS 转录因子家族,缺失后白色念珠菌菌丝形成能力减弱,Cph2 可直接结合在 TEC1 启动子区的两个特异性位点上。TEC1 的异位表达可以抑制 cph2 突变体的菌丝形成缺陷,因此,Cph2 可部分通过 Tec1 调控菌丝的形成。此外,Tec1 还可能作用于 Efg1 的下游,并受其部分调控,因此 Tec1 可受到 Cph2 和 Efg1 的共同调控。而 Bcr1 可作用于 Tec1 的下游并激活菌丝形成相关的黏附基因的表达,这两个基因一起作用于与菌丝形成相关的黏附基因的表达,如 HYR1、HWP1、ASL3 等^[28]。

还有一些基因如 RIM101、RIM8 主要参与 pH 信号调控通路。在酸性和碱性两种不同的环境下,RIM101 可以被加工成不同的蛋白质,RIM101 在碱性条件下被加工成 74-kD 的活性形态;在酸性环境下,被加工成功能未知的 65-kD 的活性蛋白。此外,RIM101 的激活还需要 RIM8、RIM13 和 RIM20 的辅助,这 4 个蛋白任意一个的缺失都将导致菌丝形成的障碍,影响白色念珠菌的毒力以及降低对上皮细胞的黏附作用^[30]。

白色念珠菌菌丝形成过程的调控复杂多变,在不同环境下参与调控的分子信号通路并不相同,因此,也使得在临床上试图通过控制白色念珠菌的菌丝转换来达到控制感染这一目的较难实现。未来的研究应该更多的集中在白色念珠菌是如何在人体生理环境中完成菌丝转换的,将该生理环境下的调控过程了解清楚后可以给药物学家提供准确的新的药物靶点,从而进行有目的的新药研发,以期找到新的真菌感染的治疗方法。

3 菌丝的免疫调节作用

白色念珠菌是一种机会致病性真菌。人体的免疫细胞、上皮细胞及内皮细胞可以通过不同的方

式感知白色念珠菌的侵袭并做出相应的反应,产生免疫应答,这些免疫应答有助于消除机体感染。

白色念珠菌是人口腔中正常菌群的组成部分,可以酵母菌或菌丝的形式存在。口腔上皮细胞可以通过 NF- κ B 以及双向 MAPK 调节对白色念珠菌产生先天性的组织反应。NF- κ B 的激活和 MAPK 第一阶段的调节引起 c-jun 激活,该激活过程与真菌的形态转换无关,而是源于对真菌细胞壁的识别。MAPK 的第二阶段, MKP1 和 c-fos 激活,该过程与菌丝形成及真菌压力相关,并伴随着促炎反应的进行。这种双向反应可使上皮组织细胞在真菌含量较少的情况下保持静止,同时又可以对外界大量的真菌以及有大量可导致伤害的菌丝存在时及时的做出特异的、有效的反应。MAPK/MKP1/C-FO 可能是一条“危险反应”信号通路^[24],该通路可以对共生微生物发生的致病性转换进行识别,并作出相应反应的一条信号调节通路,从而使得机体免受来自共生微生物损害^[31]。因此,通过抑制白色念珠菌菌丝转换而发挥作用的抗毒力治疗有很大的优势,它采用有利于宿主对抗感染的方式,调节宿主的免疫反应。

4 抑制白色念珠菌菌丝小分子化合物的筛选

在过去的几年中,一些科学家通过细胞表型鉴定对白色念珠菌的小分子抑制剂进行了高通量筛选并取得一定的成就。

为了找到新的能够抑制白色念珠菌菌丝转换的小分子抑制剂, Toenjes 等^[32]采用基于微板的形态学实验对美国波士顿哈佛医学院的 Longwood 化学和细胞生物学协会 (Institute of Chemistry and Cell Biology at Longwood, ICCB-longwood) 筛选中心收集的已知生物活性物质进行检测。在 480 个被检测的分子中, 53 个对白色念珠菌具有细胞毒性, 16 个能够在不影响出芽繁殖的情况下抑制菌丝转化。这 16 种菌丝转化抑制剂分别影响了蛋白激酶、蛋白磷酸酶、ras 信号通路、G 蛋白偶联受体、钙稳态、一氧化氮和鸟苷酸环化酶信号传导以及哺乳动物细胞的凋亡。其中一些分子还能够抑制其他念珠菌属细胞的菌丝转换生长,这表明这些抑制活性分子具有广泛的抗真菌作用。因此,这些分子活性物质的发现一方面可以帮助我们丰富菌丝转换

的分子信号调控通路网络,另一方面这些分子活性物质还有可能成为潜在的新抗真菌治疗的药物。

Fazly 等^[33]通过细胞表型,从一个小分子文库 (DIVERset Chembrid) 中对 3 万个小分子进行高通量筛选,以寻找可以抑制白色念珠菌与聚苯乙烯表面粘附的化合物。筛选得到一种先导化合物,该化合物可以强烈并长期抑制菌丝的生长,被命名为“filastatin”,“filastatin”可以阻断菌丝特异性启动子 HWP1 的转录诱导,并在多个(但不是全部)信号通路的下游发挥作用。值得注意的是,在白色念珠菌感染的线虫模型和患有外阴阴道念珠菌病的小鼠模型中,“filastatin”表现出较好的抗真菌活性。

Pierce 等^[34]利用美国国家癌症研究所的开放化学储存库中的 3 个不同的化学库 (Natural set, Structural Diversity set and Challenge set) 中的化合物对白色念珠菌进行了基于细胞形态的筛选,通过表型的变化鉴定化学库中化合物的作用,最终鉴定了几种对白色念珠菌生物膜形成和/或丝状化具有抑制活性的化合物。通过微滴度平板法筛选能够抑制菌丝形成及生物被膜形成的化合物,然后在患有血液传播念珠菌病的动物模型中检测该化合物的功能。在被筛选的 2293 种化合物中,总共有 17 种化合物被确认为白色念珠菌菌丝形成抑制剂,其中一些化合物的抗菌活性在之前已经被描述过^[35]。

然而以上发现的这些化合物对白色念珠菌的二型性转换的作用机制目前并不清楚,因为白色念珠菌菌丝的形成与菌株寄存的外周环境及多种信号通路调节有关。因此,我们猜测这些化合物可能通过影响白色念珠菌的寄生环境及信号通路影响白色念珠菌的二型性转换。另一方面,据检测大多数化合物仍然具有细胞毒性,这一发现严重限制了它们作为新型抗真菌药物被用于开发候选药物的潜能。到目前为止,这些基础科学中的发现很难在临床治疗上获得转化,并没有为治疗白色念珠菌感染提供新的疗法。寻找新的能够应用于临床治疗的抗真菌药物将成为未来的一大研究热点,相信通过科学家不断的努力将为临床上解决真菌感染的问题提供新的思路和方法。

5 小结与展望

白色念珠菌的菌丝在白色念珠菌引起的感染中发挥了非常重要的作用。菌丝作为产生毒力因子强有力的靶点,在现在以及未来都会是一大研究热点。白色念珠菌病的发病机制和毒力因子的关系以及毒力因子的组成都非常复杂,涉及很多的理化因素和调控机制,与此相关的研究很多但依然没有形成非常清晰的关系网络,仍需要开展更多的研究以获得新的进展。伴随着分子生物化学、蛋白组学等学科的发展,新技术的应用,对白色念珠菌的致病机制和毒力因子的深入研究在不久的将来将会有大的突破。而这些新的突破也将为寻找和开发系统性治疗药物以及研制疫苗提供了理论基础,具有非常重要的意义。

参考文献:

- [1] 邓凌,薛晶,蒋丽,等.白色念珠菌与口腔常见致病菌交互作用的研究进展[J].华西口腔医学杂志,2019,37(6):671-676. DOI:10.7518/hxkq.2019.06.018.
- [2] Zhou PR, Hua H, Liu XS. Quantity of *Candida* colonies in saliva: A diagnostic evaluation for oral candidiasis [J]. Chin J Dent Res, 2017, 20(1): 27-32. DOI: 10.3290/j.cjdr.a37739.
- [3] Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis [J]. Br Dent J, 2017, 223(9): 675-681. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.886.
- [4] Antinori S, Milazzo L, Sollima S, et al. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review [J]. Eur J Intern Med, 2016, 34: 21-28. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.06.029.
- [5] Dimopoulos G, Matthaïou DK, Righi E, et al. Elderly versus non-elderly patients with intra-abdominal candidiasis in the ICU [J]. Minerva Anestesiol, 2017, 83(11): 1126-1136. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.11528-2.
- [6] Thomson DD, Wehmeier S, Byfield FJ, et al. Contact-induced apical asymmetry drives the thigmotropic responses of *Candida albicans* hyphae [J]. Cell Microbiol, 2015, 17(3): 342-354. DOI: 10.1111/cmi.12369.
- [7] Uwamahoro N, Verma-Gaur J, Shen HH, et al. The pathogen *Candida albicans* hijacks pyroptosis for escape from macrophages [J]. M Bio, 2014, 5(2): e00003-14. DOI: 10.1128/mBio.00003-14.
- [8] Antinori S, Corbellino M, Parravicini C. Challenges in the diagnosis of invasive fungal infections in immunocompromised hosts [J]. Curr Fungal Infect Rep, 2018, 12(1): 12-22. DOI: 10.1007/s12281-018-0306-0.
- [9] Saville SP, Lazzell AL, Bryant AP, et al. Inhibition of filamentation can be used to treat disseminated candidiasis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(10): 3312-3316. DOI: 10.1128/AAC.00628-06.
- [10] Su C, Yu J, Sun Q, et al. Hyphal induction under the condition without inoculation in *Candida albicans* is triggered by Brg1-mediated removal of NRG1 inhibition [J]. Mol Microbiol, 2018, 108(4): 410-423. DOI: 10.1111/mmi.13944.
- [11] Su C, Yu J, Lu Y. Hyphal development in *Candida albicans* from different cell states [J]. Curr Genet, 2018, 64(6): 1239-1243. DOI: 10.1007/s00294-018-0845-5.
- [12] Seman BG, Moore JL, Scherer AK, et al. Yeast and filaments have specialized, independent activities in a zebrafish model of *Candida albicans* infection [J]. Infect Immun, 2018, 86(10): e00415-18. DOI: 10.1128/IAI.00415-18.
- [13] Nosratzahi T, Nosratzahi M, Nosratzahi S, et al. The comparison of the effect of curcumin with nystatin on inhibition level of *Candida albicans* [J]. J Exp Pharmacol. 2019, 11: 93-97. DOI: 10.2147/JEP.S215843.
- [14] Kong EF, Tsui C, Kucharíková S, et al. Commensal protection of *Staphylococcus aureus* against antimicrobials by *Candida albicans* biofilm matrix [J]. M Bio, 2016, 7(5): e01365-16. DOI: 10.1128/mBio.01365-16.
- [15] Kadry AA, El-Ganiny AM, El-Baz AM. Relationship between Sap prevalence and biofilm formation among resistant clinical isolates of *Candida albicans* [J]. Afr Health Sci, 2018, 18(4): 1166-1174. DOI: 10.4314/ahs.v18i4.37.
- [16] Arkowitz RA, Bassilana M. Recent advances in understanding *Candida albicans* hyphal growth [J]. F1000Res, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-700. DOI: 10.12688/f1000research.18546.1.
- [17] Romo JA, Zhang H, Cai H, et al. Global Transcriptomic Analysis of the *Candida albicans* response to treatment with a novel inhibitor of filamentation [J]. mSphere. 2019, 4(5): e00620-19. DOI: 10.1128/mSphere.00620-19.
- [18] Min K, Naseem S, Konopka JB, N-Acetylglucosamine regulates morphogenesis and virulence pathways in fun-

- gi[J]. J Fungi (Basel), 2019, 6(1): 8. DOI: 10. 3390/ jof6010008.
- [19] Su C, Lu Y, Liu H. N-acetylglucosamine sensing by a GCN5-related N-acetyltransferase induces transcription via chromatin histone acetylation in fungi[J]. Nat Commun, 2016, 7(1): 12916. DOI: 10. 1038/ncomms12916.
- [20] Su C, Yu J, Sun Q, et al. Hyphal induction under the condition without inoculation in *Candida albicans* is triggered by Brg1-mediated removal of NRG1 inhibition [J]. Mol Microbiol, 2018, 108(4): 410-423. DOI: 10. 1111/mmi. 13944.
- [21] Shivarathri R, Tscherner M, Zwolanek F et al. The fungal histone acetyl transferase Gcn5 controls virulence of the human pathogen *Candida albicans* through multiple pathways[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 9445. DOI: 10. 1038/ s41598-019-45817-5.
- [22] Childers DS, Kadosh D, Sturtevant J. Filament condition-specific response elements control the expression of NRG1 and UME6, key transcriptional regulators of morphology and virulence in *Candida albicans* [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0122775. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0122775.
- [23] Cleary IA, Lazzell AL, Monteagudo C, et al. BRG1 and NRG1 form a novel feedback circuit regulating *Candida albicans* hypha formation and virulence[J]. Mol Microbiol, 2012, 85(3): 557-573. DOI: 10. 1111/j. 1365-2958. 2012. 08127. x.
- [24] Cullen PJ, Edgerton M. Unmasking fungal pathogens by studying MAPK-dependent cell wall regulation in *Candida albicans*[J]. Virulence, 2016, 7(5): 502-505. DOI: 10. 1080/21505594. 2016. 1177695.
- [25] Parrino SM, Si H, Naseem S, et al. cAMP-independent signal pathways stimulate hyphal morphogenesis in *Candida albicans* [J]. Mol Microbiol, 2017, 103(5): 764-779. DOI: 10. 1111/mmi. 13588.
- [26] Cao C, Wu M, Bing J, et al. Global regulatory roles of the cAMP/PKA pathway revealed by phenotypic, transcriptomic and phosphoproteomic analyses in a null mutant of the PKA catalytic subunit in *Candida albicans*[J]. Mol Microbiol, 2017, 105(1): 46-64. DOI: 10. 1111/mmi. 13681.
- [27] Sun W, Zhang L, Lu X, et al. The synergistic antifungal effects of sodium phenylbutyrate combined with azoles against *Candida albicans* via the regulation of the Ras-cAMP-PKA signalling pathway and virulence[J]. Can J Microbiol, 2019, 65(2): 105-115. DOI: 10. 1139/cjm-2018-0337.
- [28] 赵小峰. 解脂耶氏酵母菌丝形成调控基因的鉴定和功能研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2012.
- [29] Xu N, Dong YJ, Yu QL, et al. Convergent regulation of *Candida albicans* Aft2 and Czf1 in invasive and opaque filamentation[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(9): 1908-18. DOI: 10. 1002/jcb. 25146.
- [30] Garnaud C, Garcafa-Oliver E, Wang Y, et al. The Rim pathway mediates antifungal tolerance in *Candida albicans* through newly identified Rim101 transcriptional targets, including Hsp90 and Ipt1 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3): e01785-17. DOI: 10. 1128/AAC. 01785-17.
- [31] Witchley JN, Penumetcha P, Abon NV, et al. *Candida albicans* morphogenesis programs control the balance between gut commensalism and invasive infection[J]. Cell Host Microbe, 2019, 25(3): 432-443. DOI: 10. 1016/j. chom. 2019. 02. 008.
- [32] Toenjes KA, Stark BC, Brooks KM, et al. Inhibitors of cellular signalling are cytotoxic or block the budded-to-hyphal transition in the pathogenic yeast *Candida albicans*[J]. J Med Microbiol, 2009, 58(6): 779-790. DOI: 10. 1099/jmm. 0. 006841-0.
- [33] Fazly A, Jain C, Dehner AC, et al. Chemical screening identifies filastatin, a small molecule inhibitor of *Candida albicans* adhesion, morphogenesis, and pathogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci, 2013, 110: 13594-13599. DOI: 10. 1073/pnas. 1305982110.
- [34] Pierce CG, Saville SP, Lopez-Ribot JL. High-content phenotypic screenings to identify inhibitors of *Candida albicans* biofilm formation and filamentation [J]. Pathog Dis, 2014, 70(3): 423-431. DOI: 10. 1111/ 2049-632X. 12161.
- [35] Vila T, Romo JA, Pierce CG, et al. Targeting *Candida albicans* filamentation for antifungal drug development [J]. Virulence, 2017, 8(2): 150-158. DOI: 10. 1080/ 21505594. 2016. 1197444.

(收稿日期 2020-06-29)

(本文编辑:石俊强)