

• 综述 •

## 假丝酵母黏附相关糖基磷脂酰肌醇锚定细胞壁蛋白的研究进展

严蕾, 唐建国

复旦大学附属上海市第五人民医院创伤-急救-危重医学中心, 上海 200240

**摘要:**假丝酵母(俗称念珠菌)是人类重要的条件致病性真菌,可导致人体浅表组织感染,甚至入侵血流引起念珠菌血症和播散性念珠菌病。黏附是念珠菌机会性感染的第1步,该过程受黏附蛋白的精确调控。糖基磷脂酰肌醇锚定细胞壁蛋白(GPI-CWP)家族中有许多成员参与调控念珠菌的黏附。本文就几种重要的念珠菌黏附相关 GPI-CWP:凝集样序列(Als)、菌丝壁蛋白 1(Hwp1)、上皮细胞黏附素(Epa)、聚苯乙烯黏附增强蛋白 1(Eap1)等的致病机制展开综述。

**关键词:**假丝酵母;黏附;糖基磷脂酰肌醇锚定细胞壁蛋白;致病性

## Study of adhesion-related glycosylphosphatidylinositol-anchored cell wall proteins in *Candida* species

YAN Lei, TANG Jian-Guo

Department of Trauma-Emergency & Critical Care Medicine, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

**Abstract:** *Candida* species are the most prevalent opportunistic fungal pathogens in human causing superficial and serious systemic infections. The infection process can be divided into three stages: adhesion, invasion, and host cell damage. Adhesion is the first stage of the invasive *Candida* infection process and is precisely controlled by adhesins. Many of these adhesion-related proteins are members of glycosylphosphatidylinositol-anchored cell wall protein (GPI-CWP) family. This review is intended to summarize adhesins mediated by GPI-CWP: agglutinin-like sequence (Als), hyphal wall protein 1 (Hwp1), epithelial adhesin (Epa), and enhanced adherence to polystyrene 1 (Eap1).

**Key words:** *Candida*; Adhesin; Glycosylphosphatidylinositol-anchored cell wall protein; Pathogenicity

假丝酵母(俗称念珠菌)是人体皮肤、黏膜的常见寄生真菌,也是临床上重要的条件致病性真菌。近 10 年来尽管新的抗真菌药物层出不穷,但医院获得性念珠菌血症发病率依然呈上升趋势,侵入性念珠菌病的病死率也居高不下<sup>[1,2]</sup>。念珠菌入侵机体造成感染的第 1 步是黏附于皮肤和黏膜等部位或静脉导管、导尿管等植入物。蛋白质组学和基因组学的发展为人们研究念珠菌细胞壁上各种黏附蛋白

的功能提供了有利的工具。念珠菌糖基磷脂酰肌醇锚定细胞壁蛋白(glycosylphosphatidylinositol-anchored cell wall protein, GPI-CWP)几乎都有共同的结构特征:氨基端(N 端)信号序列、长度多变的丝氨酸/苏氨酸区和羧基端(C 端)GPI 锚定区<sup>[3]</sup>。GPI-CWP 不仅参与念珠菌细胞壁的合成及重构,还在介导念珠菌黏附至宿主上皮细胞、内皮细胞及细胞外基质方面具有举足轻重的作用<sup>[3]</sup>。现就重要

通信作者:唐建国

Corresponding author. TANG Jian-Guo, E-mail: tangjianguo@5thhospital.com

的念珠菌黏附相关 GPI-CWP: 凝集素样序列 (agglutinin-like sequence, Als)、菌丝壁蛋白 1 (hyphal cell wall protein 1, Hwp1)、上皮细胞黏附素 (epithelial adhesin, Epa)、聚苯乙烯黏附增强蛋白 1 (enhanced adherence to polystyrene 1, Eap1) 等的致病机制展开综述。

## 1 Als

Als 家族是白色念珠菌的重要毒力因子, 不仅参与白色念珠菌黏附宿主, 深部侵袭, 还与生物膜的形成密切相关。als 基因家族目前共发现 8 个成员 (als1~7 和 als9)。最近还发现 als5、als1 邻近位点重组产生的一种新基因 als51, 它有与 als5 类似的 5' 端和与 als1 类似的 3' 端<sup>[4]</sup>。als 基因家族各成员在白色念珠菌黏附不同组织时表达不一, 白色念珠菌黏附至不同的组织受不同 Als 调节。Green 等<sup>[5]</sup>刮取人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 阳性患者口腔组织进行白色念珠菌 als 表达分析时发现, als1、als2、als3 和 als9 几乎在所有样本中均有表达, als5、als7 的阳性率为 83%, 而 als6 仅为 50%。Als1、Als3 和 Als5 促进白色念珠菌黏附至包括口腔上皮、阴道上皮及细胞外基质在内的多种宿主组织, 而 Als6 和 Als9 仅能调节白色念珠菌黏附至少量的宿主细胞, 甚至不能促进黏附上皮细胞<sup>[6,7]</sup>。因此, als 基因的表达具有组织特异性, 不同的 Als 蛋白在白色念珠菌黏附过程中的功能可能相互协同或相互拮抗, 使白色念珠菌以适当的水平黏附宿主, 既利于其在体内长期定植, 又可播散。Als 蛋白也并非白色念珠菌所特有, 研究发现在热带念珠菌、近平滑念珠菌、吉利蒙念珠菌细胞壁上均有 Als 蛋白家族成员表达, 但对其在非白色念珠菌致病机制中的研究还比较少<sup>[8]</sup>。

近年来, Als3 由于在白色念珠菌致病的多个环节中起作用而受到广泛关注。它不仅调节白色念珠菌黏附至机体上皮细胞、内皮细胞及细胞外基质, 还促进白色念珠菌形成生物膜。通过 Als3 与体内常驻菌如口腔格氏链球菌的单链 DNA 结合蛋白 (single strand DNA-binding protein, Ssb) 交互作用, 菌丝相的白色念珠菌可与体内链球菌相连接, 促进白色念珠菌生物膜形成及在体内稳定定植<sup>[9]</sup>。在生物膜的屏蔽下, 白色念珠菌可逃避机体免疫系统及抗真菌药物的杀伤, 引起慢性持续性感染。Als3 绑定至宿主细胞表面 E-钙黏蛋白和 N-钙黏蛋白后, 通过诱导上皮细胞内吞作用而促进白色念珠菌入侵

宿主上皮<sup>[7,10]</sup>。Als3 还会破坏上皮细胞, 并诱导上皮细胞释放粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和 IL-1 $\alpha$ <sup>[10]</sup>。此外, 白色念珠菌可通过 Als3 绑定至铁蛋白, 利用宿主铁蛋白作为自身铁的来源<sup>[7]</sup>。但一些学者由于发现白色念珠菌 als3 基因突变株依然能形成正常菌丝, 黏附微血管内皮细胞并引起扩散性念珠菌病, 故认为 Als3 并非念珠菌毒力所必需<sup>[11]</sup>。我们对这种观点存在质疑。念珠菌黏附宿主不同组织受不同 Als 蛋白调节, 不同 Als 蛋白在功能上存在重叠。当一种基因突变时, 其他基因可能会代偿性表达增加, 使念珠菌保持黏附能力。因此, 用一种基因突变模型来研究念珠菌毒力方法的可行性还有待进一步探讨。

## 2 Hwp1

Hwp1 是一种主要在白色念珠菌菌丝表面表达的甘露糖蛋白。Hwp1 的 N 端结构域与上皮细胞转谷氨酰胺酶 (transglutaminase, TGase) 相互作用, 使白色念珠菌以共价形式连接至上皮细胞。TGase 的底物通常是富含脯氨酸的小蛋白 (small proline-rich protein, Spr), Hwp1 通过模拟这些小蛋白的功能而促进念珠菌连接至分化相对成熟的且膜上具有一种 Spr3 和角蛋白 13 的上皮细胞, 但对分化不成熟的上皮细胞黏附能力较弱<sup>[12,13]</sup>。

hwp1 表达受 cAMP 信号途径的精密调节。Wolyniak 等<sup>[14]</sup>发现, 应用破坏肌动蛋白丝的细胞松弛素 A 和分隔肌动蛋白单体的拉春库林后, cAMP 信号途径均被破坏, hwp1 表达减少。相反, 应用 F 肌动蛋白稳定剂会上调 cAMP 水平, hwp1 高表达。因此, 肌动蛋白可调控 hwp1 的表达。动力学实验结果显示, hwp1 表达分为 2 个时相: 先是不依赖于肌动蛋白的慢相, 随后是依赖于肌动蛋白的快相。白色念珠菌菌丝的形成也经历 2 个阶段: 初始阶段主要是芽管极化和 Hwp1 及其他菌丝调节蛋白沉积, 该过程与 hwp1 表达的慢相关; 第 2 阶段主要是芽管延长, 与依赖肌动蛋白聚集的快相关<sup>[14]</sup>。通过药物干扰 F 肌动蛋白的稳定性, 可抑制念珠菌菌丝生长, 降低真菌毒力。

在转录因子 Bcl-1 的调节下, Hwp1 参与体内外白色念珠菌生物膜的形成。bcl-1 突变的念珠菌在人体内只能形成小而不稳定的生物膜。但当

*hwp1* 过量表达时,可增加 *bcl-1* 突变株生物膜的形成并明显提高小鼠舌部念珠菌负荷<sup>[15]</sup>。Nobile 等<sup>[16]</sup>研究发现,*Hwp1* 与 *Als1*、*Als3* 在生物膜形成中功能互补。在体外,白色念珠菌野生株可形成 > 100  $\mu\text{m}$  厚的生物膜,而 *hwp1* 突变株和 *als1/als3* 双突变株仅形成 5~20  $\mu\text{m}$  厚的生物膜。将这 2 种突变株混合后培养,又能形成厚度 > 100  $\mu\text{m}$  的生物膜。利用白色念珠菌感染导管模型的研究发现,每种突变株单独形成的有缺陷的生物膜中,仅有少量具有黏附功能的念珠菌,且没有明显的细胞外基质。相反,2 种突变株混合形成的生物膜中有丰富的酵母细胞、菌丝纤维和细胞外基质<sup>[16]</sup>。*Hwp1*、*Als1* 和 *Als3* 在体内外协同促进形成具有念珠菌特色的生物膜<sup>[16]</sup>。此外,*Hwp1* 与白色念珠菌的交配凝集素同源,能参与念珠菌性别分化,有利于念珠菌交配。但在一定条件下,白色念珠菌可能重新安排表面蛋白,节约用于交配的 *Hwp1* 可更多地形成生物膜,有利于其长期生存<sup>[16]</sup>。

### 3 Epa

光滑念珠菌在引起念珠菌菌血症的常见念珠菌中排第 2 位,全世界 15%~20% 的念珠菌血流感染由光滑念珠菌引起<sup>[17]</sup>。利用 *Epa* 蛋白,光滑念珠菌可在体内外紧紧黏附至哺乳动物上皮细胞。大多数 *epa* 基因位于亚端粒区,亚端粒区的基因转录沉默抑制其表达。这种转录沉默几乎均依赖于沉默信息调节蛋白 2 (silent information regulator protein 2, *Sir2*)、*Sir3*、*Sir4* 和 *Ras* 相关蛋白 1 (*Ras-proximate 1* or *Ras-related protein 1*, *Rap1*) 的调控,而 *Hdf1*、*Hdf2* 和 *Rif1* 在特定亚端粒区也能抑制转录<sup>[18]</sup>。所有这些蛋白均参与 *epa1* 亚端粒区转录沉默,从而抑制 *epa1* 转录<sup>[19]</sup>。但 *epa2* 和 *epa3* 基因的转录沉默只依赖 *Sir2*、*Sir3*、*Sir4* 和 *Rif1*, 不受 *Hdf1* 和 *Hdf2* 的调节<sup>[20]</sup>。这是由于在 *epa3* 与端粒之间有一个与 *Hdf1*、*Hdf2* 蛋白在功能上有交叉的顺式作用元件沉默子 *Si12126*, 其作用具有位置特异性,只有当它位于距特定端粒 31.9 kb 处时才会使基因表达沉默<sup>[20]</sup>。Gallegos-García 等<sup>[19]</sup> 发现,将处于静止期的光滑念珠菌在新鲜介质中稀释后,*epa1* 基因转录立刻被激活,使念珠菌黏附能力增强,但该基因转录很快又被抑制。进一步研究发现,基因转录激活是受转录激活因子 LP-Ac 的诱导。*epa1* 表达抑制受 2 种不同途径的调节:依赖于 *Sir* 蛋白的转录沉默,以及 *Hdf1*、*Hdf2* 通过终止密码子

TAA 下游 300 bp 处的顺式作用负调控元件调节的转录抑制<sup>[19]</sup>。在这些机制的精确调控下,*epa1* 转录增加只局限于停滞期,而在对数期和静止期转录被抑制<sup>[19]</sup>。

*Epa* 家族共有 23 种 *Epa* 蛋白参与念珠菌的黏附过程。目前研究最为深入的是 *Epa1*、*Epa6* 和 *Epa7*。*Epa1* 在体内外均能发挥促黏附功能,而光滑念珠菌体外黏附也主要依赖于 *Epa1*。Kuhn 等<sup>[21]</sup> 发现,巨噬细胞虽可通过菌体表面 *Epa1* 识别光滑念珠菌,但不能吞噬它们和释放炎症介质。由此光滑念珠菌可逃避机体天然免疫,长期定植于宿主,可部分解释人体发生光滑念珠菌菌血症后的高病死率。光滑念珠菌 *Epa6* 和 *Epa7* 也被认为是辅助光滑念珠菌定植的重要毒力因子,*Epa6* 还促进光滑念珠菌形成生物膜<sup>[22,23]</sup>。在配基方面,*Epa1*、*Epa6* 和 *Epa7* 均可连接至宿主细胞表面末端为半乳糖残基的多糖上。*Epa6* 的配基最广泛,*Epa1* 次之,而 *Epa7* 与 *Epa6* 的氨基酸虽有 92% 相似,但由于 N 端 5 个氨基酸的差异,*Epa7* 能绑定的末端仅局限于 Gal $\beta$ 1-3Gal (GalNAc) 或 Gal $\beta$ 1-4Glc (GlcNAc) 双糖的配基,因此 *Epa7* 的宿主组织特异性最强<sup>[24]</sup>。

### 4 Eap1

*eap1* 的转录由 cAMP 依赖的蛋白激酶途径激活,并受转录因子 *Efg1* 的精确调控<sup>[25]</sup>。*Eap1* 不仅具有促进菌体黏附肾上皮细胞和聚苯乙烯的能力,还促进白色念珠菌生物膜的形成<sup>[25,26]</sup>。与 *Als3* 一样,*Eap1* 也是白色念珠菌连接体内格氏链球菌的重要蛋白,使念珠菌广泛定植于人体<sup>[27]</sup>。Li 等<sup>[28]</sup> 用无黏附作用的酿酒酵母研究 *Eap1* 不同区域作用时发现,*Eap1* 的 N 端参与调节酵母细胞之间相互黏附及促进侵入性生长。C 端串联重复区域的丝氨酸/苏氨酸富集区能使 N 端配体结合区域伸展到细胞外环境,从而介导菌体黏附至聚苯乙烯和宿主上皮细胞<sup>[28]</sup>。由于 N 端配体结合区域远离菌体,因此可针对该 N 端配体结合区域设计抗体与之结合,阻碍白色念珠菌的黏附、定植。然而迄今为止,对宿主细胞表面 *Eap1* 的靶受体研究甚少,因此对 *Eap1* 的致病机制还有待进一步探索。

### 5 其他 GPI-CWP

白色念珠菌的 *Ecm33* 是体外维持念珠菌细胞壁完整性,参与菌丝相转变、黏附的重要蛋白。

*ecm33* 突变株会减少凋亡信号分子 Bax 激活,抑制生物膜形成,降低白色念珠菌对齿龈黏膜组织的破坏性<sup>[29]</sup>。Ywp1 主要出现在酵母相念珠菌表面。白色念珠菌表面缺乏 Ywp1 时会变得更有黏附性并形成厚厚的生物膜,提示 Ywp1 具有抗黏附能力,从而促进酵母细胞播散<sup>[30]</sup>。近期研究认为, Ywp1 中含有 N-连接聚糖的相对分子质量为11 000 的前肽具有抑制黏附作用<sup>[30]</sup>。*iff4* 过量表达会提高白色念珠菌黏附至口腔上皮细胞的水平,增强其在小鼠念珠菌性阴道炎模型中的毒力。然而,过量表达 *Iff4* 的白色念珠菌易被中性粒细胞杀灭,降低在非中性粒细胞减少小鼠中的血流播散<sup>[31]</sup>。因此,只有表达适当水平的 *Iff4*,才能使念珠菌具有最强的致病性。

## 6 结语

念珠菌黏附宿主是其致病的第 1 步,黏附能力大小决定其毒力水平。目前已发现相当数量的念珠菌黏附相关 GPI-CWP,但相应的致病机制尚未完全阐明。主要原因可能是各种黏附蛋白功能重叠,使一种基因突变的常用方法往往不能正确反映该蛋白的功能。近年来,根据念珠菌细胞壁上蛋白-蛋白交互作用(protein-protein interaction, PPI)网中位置邻近的蛋白功能相似而相同转录因子调节的基因功能类似的特点,利用细胞网络方法预测念珠菌黏附相关基因,有助于进一步揭示念珠菌的致病机制<sup>[32]</sup>。此外,利用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增菌种特异性黏附相关目的基因,将有助于临床鉴别感染的念珠菌菌种。针对念珠菌黏附过程设计相应的防治方案无疑也具有重要临床意义,但相应的基础研究和临床试验依旧任重道远。

## 参考文献

- [1] Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O, AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006) [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5):1612-1618.
- [2] 吴吉芹, 朱利平, 区雪婷, 徐斌, 胡秀平, 王璇, 翁心华. 医院获得性念珠菌血症 109 例临床特点及预后因素分析[J]. *中华传染病杂志*, 2011, 29(4): 206-210.
- [3] Kempf M, Cottin J, Licznar P, Lefrançois C, Robert R, Apaire-Marchais V. Disruption of the GPI protein-encoding gene *IFF4* of *Candida albicans* results in decreased adherence and virulence [J]. *Mycopathologia*, 2009, 168(2):73-77.
- [4] Zhao X, Oh SH, Coleman DA, Hoyer LL. ALS51, a newly discovered gene in the *Candida albicans* ALS family, created by intergenic recombination: analysis of the gene and protein, and implications for evolution of microbial gene families [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2011, 61(3): 245-257.
- [5] Green C B, Marretta SM, Cheng G, Faddoul FF, Ehrhart EJ, Hoyer LL. RT-PCR analysis of *Candida albicans* ALS gene expression in a hyposalivatory rat model of oral candidiasis and in HIV-positive human patients [J]. *Med Mycol*, 2006, 44(2):103-111.
- [6] Sheppard DC, Yeaman MR, Welch WH, Phan QT, Fu Y, Ibrahim AS, Filler SG, Zhang M, Waring AJ, Edwards JE Jr. Functional and structural diversity in the Als protein family of *Candida albicans* [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(29):30480-30489.
- [7] Liu Y, Filler SG. *Candida albicans* Als3, a multifunctional adhesin and invasin [J]. *Eukaryot Cell*, 2011, 10(2): 168-173.
- [8] Butler G, Rasmussen MD, Lin MF, Santos MA, Sakthikumar S, Munro CA, Rheinbay E, Grabherr M, Forche A, Reedy JL, Agrafioti I, Arnaud MB, Bates S, Brown AJ, Brunke S, Costanzo MC, Fitzpatrick DA, de Groot PW, Harris D, Hoyer LL, Hube B, Klis FM, Kodira C, Lennard N, Logue ME, Martin R, Neiman AM, Nikolaou E, Quail MA, Quinn J, Santos MC, Schmitzberger FF, Sherlock G, Shah P, Silverstein KA, Skrzypek MS, Soll D, Staggs R, Stansfield I, Stumpf MP, Sudbery PE, Srikantha T, Zeng Q, Berman J, Berriman M, Heitman J, Gow NA, Lorenz MC, Birren BW, Kellis M, Cuomo CA. Evolution of pathogenicity and sexual reproduction in eight *Candida* genomes [J]. *Nature*, 2009, 459(7247):657-662.
- [9] Silverman RJ, Nobbs AH, Vickerman MM, Barbour ME, Jenkinson HF. Interaction of *Candida albicans* cell wall Als3 protein with *Streptococcus gordonii* SspB adhesin promotes development of mixed-species communities [J]. *Infect Immun*, 2010, 78(11):4644-4652.
- [10] Murciano C, Moyes DL, Runglall M, Tobouti P, Islam A, Hoyer LL, Naglik JR. Evaluation of the role of *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) proteins in human oral epithelial cell interactions [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e33362.
- [11] Cleary IA, Reinhard SM, Miller CL, Murdoch C, Thornhill MH, Lazzell AL, Monteagudo C, Thomas DP, Saville SP. *Candida albicans* adhesin Als3p is dispensable for virulence in the mouse model of disseminated candidiasis [J]. *Microbiology*, 2011, 157(Pt 6):1806-1815.
- [12] Zhu W, Filler SG. Interactions of *Candida albicans* with epithelial cells [J]. *Cell Microbiol*, 2010, 12(3):273-282.

- [13] Ponniah G, Rollenhagen C, Bahn YS, Staab JF, Sundstrom P. State of differentiation defines buccal epithelial cell affinity for cross-linking to *Candida albicans* Hwp1 [J]. *J Oral Pathol Med*, 2007,36(8):456-467.
- [14] Wolyniak MJ, Sundstrom P. Role of actin cytoskeletal dynamics in activation of the cyclic AMP pathway and HWP1 gene expression in *Candida albicans* [J]. *Eukaryot Cell*, 2007,6(10):1824-1840.
- [15] Dwivedi P, Thompson A, Xie Z, Kashleva H, Ganguly S, Mitchell AP, Dongari-Bagtzoglou A. Role of Bcr1-activated genes Hwp1 and Hyr1 in *Candida albicans* oral mucosal biofilms and neutrophil evasion [J]. *PLoS One*, 2011,6(1):e16218.
- [16] Nobile CJ, Schneider HA, Nett JE, Sheppard DC, Filler SG, Andes DR, Mitchell AP. Complementary adhesin function in *C. albicans* biofilm formation [J]. *Curr Biol*, 2008,18(14):1017-1024.
- [17] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2010,36(1):1-53.
- [18] Rosas-Hernández LL, Juárez-Reyes A, Arroyo-Helguera OE, De Las Peñas A, Pan SJ, Cormack BP, Castaño I. yKu70/yKu80 and Rif1 regulate silencing differentially at telomeres in *Candida glabrata* [J]. *Eukaryot Cell*, 2008,7(12):2168-2178.
- [19] Gallegos-García V, Pan SJ, Juárez-Cepeda J, Ramírez-Zavaleta CY, Martín-del-Campo MB, Martínez-Jiménez V, Castaño I, Cormack B, De Las Peñas A. A novel downstream regulatory element cooperates with the silencing machinery to repress EPA1 expression in *Candida glabrata* [J]. *Genetics*, 2012,190(4):1285-1297.
- [20] Juárez-Reyes A, Ramírez-Zavaleta CY, Medina-Sánchez L, De Las Peñas A, Castaño I. A protosilencer of subtelomeric gene expression in *Candida glabrata* with unique properties [J]. *Genetics*, 2012,190(1):101-111.
- [21] Kuhn DM, Vyas VK. The *Candida glabrata* adhesin Epa1p causes adhesion, phagocytosis, and cytokine secretion by innate immune cells [J]. *FEMS Yeast Res*, 2012,12(4):398-414.
- [22] Mundy RD, Cormack B. Expression of *Candida glabrata* adhesins after exposure to chemical preservatives [J]. *J Infect Dis*, 2009,199(12):1891-1898.
- [23] Riera M, Mogensen E, d'Enfert C, Janbon G. New regulators of biofilm development in *Candida glabrata* [J]. *Res Microbiol*, 2012,163(4):297-307.
- [24] Zupancic ML, Frieman M, Smith D, Alvarez RA, Cummings RD, Cormack BP. Glycan microarray analysis of *Candida glabrata* adhesin ligand specificity [J]. *Mol Microbiol*, 2008,68(3):547-559.
- [25] Li F, Palecek SP. EPA1, a *Candida albicans* gene involved in binding human epithelial cells [J]. *Eukaryot Cell*, 2003,2(6):1266-1273.
- [26] Li F, Svarovsky MJ, Karlsson AJ, Wagner JP, Marchillo K, Oshel P, Andes D, Palecek SP. Eap1p, an adhesin that mediates *Candida albicans* biofilm formation in vitro and in vivo [J]. *Eukaryot Cell*, 2007,6(6):931-939.
- [27] Nobbs AH, Vickerman MM, Jenkinson HF. Heterologous expression of *Candida albicans* cell wall-associated adhesins in *Saccharomyces cerevisiae* reveals differential specificities in adherence and biofilm formation and in binding oral *Streptococcus gordonii* [J]. *Eukaryot Cell*, 2010,9(10):1622-1634.
- [28] Li F, Palecek SP. Distinct domains of the *Candida albicans* adhesin Eap1p mediate cell-cell and cell-substrate interactions [J]. *Microbiology*, 2008,154(Pt 4):1193-1203.
- [29] Rouabhia M, Semaili A, Chandra J, Mukherjee P, Chmielewski W, Ghannoum MA. Disruption of the ECM33 gene in *Candida albicans* prevents biofilm formation, engineered human oral mucosa tissue damage and gingival cell necrosis/apoptosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2012,2012:398207.
- [30] Granger BL. Insight into the antiadhesive effect of yeast wall protein 1 of *Candida albicans* [J]. *Eukaryot Cell*, 2012,11(6):795-805.
- [31] Fu Y, Luo G, Spellberg BJ, Edwards JE Jr, Ibrahim AS. Gene overexpression/suppression analysis of candidate virulence factors of *Candida albicans* [J]. *Eukaryot Cell*, 2008,7(3):483-492.
- [32] Wang YC, Huang SH, Lan CY, Chen BS. Prediction of phenotype-associated genes via a cellular network approach: a *Candida albicans* infection case study [J]. *PLoS One*, 2012,7(4):e35339.

(收稿日期:2013-01-13)