

· 综述 ·

白色念珠菌 TOR 信号转导通路研究现状

梁华军¹, 阎 澜², 曹永兵², 姜远英², 颜天华¹ (1. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009; 2. 第二军医大学药学院新药研究中心, 上海 200433)

[摘要] 雷帕霉素靶(target of rapamycin, TOR) 蛋白是真核细胞生长的关键调控因子, 是一类进化上保守的丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr) 蛋白激酶, 属于磷脂酰肌醇相关激酶(phosphatidylinositol kinase-related kinases, PIKKs) 家族。TOR 信号通路通过参与调节翻译的起始和延伸、核糖体生成、蛋白质生物合成、氨基酸转运, 以及多种代谢酶的转运而使细胞对外界环境刺激产生应答。在此对人类条件性致病菌白色念珠菌 TOR 信号通路的研究现状作一综述。

[关键词] 白色念珠菌; 雷帕霉素靶; 雷帕霉素; 致病力

[中图分类号] R379.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)04-0246-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.04.002

Advances in TOR pathway in *Candida albicans*

LIANG Huajun¹, YAN Lan², CAO Yongbing², JIANG Yuanying², YAN Tianhua¹ (1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Center for New Drug Research, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] The target of rapamycin (TOR), a Ser/Thr protein kinase of PIKKs (phosphatidylinositol kinase-related kinases), is the central factor of a highly conserved signaling pathway in eukaryotes, and regulates cell growth in response to nutrients, hormones, and stresses. It controls temporal growth by activating anabolic processes such as translation, ribosome biogenesis, protein synthesis, transportation of amino acid and metabolic enzymes. The advances in TOR pathway in the most pervasive human fungal pathogen *Candida albicans*.

[Key words] *Candida albicans*; target of rapamycin; rapamycin; virulence

雷帕霉素(rapamycin)又名西罗莫司(siroli-mus)是20世纪70年代从链球菌属微生物吸水链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)中分离得到的大环内酯类次级代谢产物^[1],最初用于治疗白色念珠菌(*Candida albicans*)引起的感染,但由于其作用无选择性,在杀死白色念珠菌的同时也能伤害到宿主正常细胞,故其应用受限。近年来研究表明,雷帕霉素具有免疫抑制活性,现在多联合用药治疗肿瘤或器官移植^[2]。

雷帕霉素靶(TOR)蛋白是在研究雷帕霉素抗细胞过度增殖过程中发现的。真核细胞中,雷帕霉素与一个相对分子质量为12 000的小分子蛋白FKBP12结合,TOR蛋白是两者结合后的作用靶点^[3]。Heitman等^[4]在分析不同酿酒酵母突变菌株对雷帕霉素敏感性差别时发现,TOR蛋白具有两个同系物

TOR1p和TOR2p,随后在人类细胞中也发现了这两个同源蛋白的存在。研究证明,TOR1蛋白是rapamycin-FKBP12复合物的作用靶点。但也有例外,在布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)中与rapamycin-FKBP12复合物结合的是TOR2蛋白。

近30年来,随着癌症放疗、器官移植和艾滋病患者人数的增加、广谱抗生素及免疫抑制剂的大量使用、静脉导管植入及腔内支架的普及应用,深部真菌病,尤其是白色念珠菌所致的深部真菌感染发病率逐年增加^[5]。氟康唑因其具有良好的生物利用度和较少的不良反应成为目前临床应用最广泛的抗系统性真菌感染的药物;但由于其仅具有抑菌作用,故在长期治疗和重复给药过程中产生了快速发展的耐药性。在我国,虽然因观察时间、菌株来源以及地域不同,白色念珠菌的耐药率从14.1%~84.2%不等,但近年来白色念珠菌耐药性呈明显的上升趋势^[6-8]。抗真菌药物种类有限及对抗真菌的耐药性问题已成为临床白色念珠菌感染治疗失败的最主要原因,不仅造成患者痛苦,也消耗了大量社会

[基金项目] 国家973项目(2013CB531602);国家自然科学基金资助项目(31000079);上海市基础研究重点项目(14JC1417500)。

[作者简介] 梁华军,硕士。E-mail: sky2788@126.com。

[通讯作者] 颜天华。Tel: (025) 83271341, E-mail: tianhua_yan@yahoo.com.cn。

医疗资源,使真菌病防治面临更为严峻的挑战。因此,研发针对白色念珠菌的高效且低耐药性的药物非常重要。TOR 通路参与调控白色念珠菌细胞生长、菌丝形成,而酵母态与菌丝态的转变既参与调控细胞的生长周期,又与白色念珠菌致病力、毒力密切相关。因此,TOR 通路相关蛋白是潜在的抗真菌药物新靶标。

1 白色念珠菌 TOR 信号通路结构

1.1 TOR 蛋白结构

TOR 蛋白高度保守,白色念珠菌 TOR 蛋白结构与酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*) 结构类似。酿酒酵母 TOR 蛋白三级结构如图,其中 FRB(FKBP12-Rap binding domain) 是 rapamycin-FKBP12 复合物与 TOR 蛋白结合的重要区域。当 FRB 被雷帕霉素结合后,分子中的激酶活性域(kinase domain) 无法暴露,TOR 蛋白激酶便不能发挥功能。

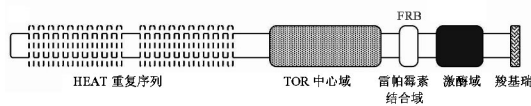


图1 TOR 蛋白三级结构示意图^[9]

酿酒酵母 TOR 蛋白在 TOR 信号通路中存在两种复合物,TORC1(TOR complex 1) 和 TORC2(TOR complex 2)。TORC1 主要影响细胞瞬时生长,与营养、应激、核糖体的合成等有关,通常对雷帕霉素敏感;而 TORC2 主要调节细胞骨架的运动能力,通常对雷帕霉素不敏感。酿酒酵母 TORC1 和 TORC2 的结构组成如图 2。

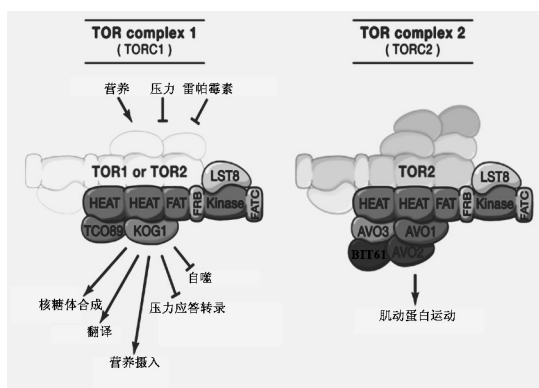


图2 酿酒酵母 TOR 通路中复合物 TORC1 和 TORC2 的组成及作用示意图^[10]

根据同源性预测,构成白色念珠菌 TORC1 的组分有 TOR1p、Tco89p、Kog1p、Lst8p。其中,Tco89p 参

与调节细胞完整性,Kog1p 参与调节生长,Lst8p^[11] 与白色念珠菌对雷帕霉素敏感性有关。白色念珠菌中目前未发现 TOR2 蛋白存在。酿酒酵母 TORC2 包括 TOR1p、Avo1p、Avo2p、Avo3p 和 Lst8p。其中,白色念珠菌 Tsc11p 是酿酒酵母菌 Avo3p 同源蛋白^[12],与鞘脂(sphingolipid) 生物合成有关;而白色念珠菌中与 Avo1p、Avo2p 的同源蛋白功能暂未明确。

1.2 TOR 信号通路上游组成

酿酒酵母 TOR 信号通路上游存在一条路径:VAM6-EGOC-TORC1。复合物 EGOC(exit from growth arrest complex) 位于 TORC1 上游,由 Gtr1p、Gtr2p、Ego1p、Ego3p 组成,调节细胞自噬、氨基酸转运通透酶 Gap1p 的活性。如果缺失 EGOC 会导致液泡酸化缺陷。Binda 等^[13] 发现,酿酒酵母 Rag GTP 酶类似物 Gtr1p,作为与液泡膜相关的 EGOC 的一个组成部分,以对亮氨酸、组氨酸敏感的方式激活 TORC1。Gtr1GTP 持续过表达,可部分缓解 TORC1 由于亮氨酸缺乏引起的功能抑制;而激活 Gtr1GDP 引起 TORC1 活性的持续降低;Gtr1p 与 GTP 或 GDP 结合状态由鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF) Vam6p 调节。

Zakikhany 等^[14] 推测白色念珠菌 Gtr1p 是 GTP 结合蛋白,该蛋白在艾滋病患者口腔中分离得到的白色念珠菌中表达升高,其作用机制有待进一步分析证明。白色念珠菌 Gtr2p 与酵母 Gtr2p 蛋白同源,与自噬相关,正向调节 RNA 聚合酶 II(RNA pol II) 启动子。白色念珠菌中并未鉴定出与酵母 Ego1p、Ego3p 同源的蛋白。白色念珠菌 Vam6p 可能与酵母 Vam6p 类似,也参与氨基酸转运,维持液泡功能完整性,这有待进一步的研究证明。

Tsao 等^[15] 发现白色念珠菌 TOR 通路上游的另一个信号转导途径:TSC2-RHB1-TOR。Rheb 是真核细胞中 Ras 超家族中一个新发现的小分子 G 蛋白,参与调控多种生理过程,其活性受到 GAP 蛋白 Tsc2p 的调节。研究发现,Rheb 即为 Rhb1p,敲除 RHB1 基因,白色念珠菌对雷帕霉素的敏感性升高,表明 Rhb1p 与 TOR 信号通路相关;进一步研究发现,Rhb1p 通过对铵盐通透酶 Mep2p 氮源传感器的调控,参与调节菌丝形成。另外,Rhb1p 通过 TOR 激酶和 Mkc1-MAP 激酶通路调节细胞壁完整性。

1.3 TOR 信号通路下游组成

白色念珠菌中,已经证实的 TOR 信号通路作用底物有 Sit4p、Mds3p。Lucia 等^[16] 证明 Mds3p 调节依赖 pH 的形态变化,参与酵母态到菌丝态的转变,以及染色体与生物被膜形成等过程。MDS3 基因敲除菌的 TOR 信号通路过度激活,核糖体蛋白的优先合成以及调控氮源利用的基因表达下调;MDS3 基因缺失菌引起的菌丝

形成缺陷、转录缺陷均可被雷帕霉素恢复。同样, SIT4 基因缺失菌引起的菌丝形成转录缺陷也可被雷帕霉素恢复。而带有 TOR1-1 等位基因和 RBP1 缺失菌中, 这些缺陷不能被雷帕霉素恢复。Mds3p 和 Sit4p 能免疫共沉淀, 而 Sit4p 已经是 TOR 信号通路的一个效应器^[17], 表明 Mds3p 是 TOR 通路下游的一个新成员。

Gln3 是白色念珠菌 TOR 信号通路下游另一个组成部分^[18]。Gln3p 编码的 GATA 因子, 与白色念珠菌的氮代谢有关。GLN3 基因缺失菌在特定的氮源存在时的生长率明显降低, 同时缺失 GLN3 和 GAT1 时, 菌株生长缺陷更严重。Gln3p 可激活铵盐代谢相关基因 GDH3 和 MEP2, 而与氮源代谢相关的 GAT1 只参与 MEP2 的表达, 而不是 GDH3。另外, GLN3 和 GAT1 也可激活编码氨基酸通透酶的 GAP2 基因, 并且 GLN3 对它的激活是氮源依赖性的。GLN3 基因缺失时, Gat1p 活性下降 50.0%~66.7%。GLN3 和 GAT1 分别缺失时, 菌株对雷帕霉素的敏感降低, 对菌丝形成缺陷的影响也与氮源相关。

酵母 Sch9p 是 TORC1 的直接作用底物^[19]。Liu 等^[20]研究表明, Sch9 基因敲除后, 白色念珠菌细胞变小, 延迟进入对数生长期, 菌株对雷帕霉素、咖啡因、十二烷基磺酸钠(SDS)敏感, 并且影响菌丝的形成, 在全身感染小鼠模型中的毒力降低。

1.4 TOR1p 在细胞内定位 TOR1p 在生物体内的定位多年来一直存在争议。TOR 信号通路在细胞质内和细胞核内调控多种细胞进程, 包括: 氨基酸转运, 核糖体 RNAs 合成, 核糖体蛋白的表达。Li 等^[21]研究表明, TOR1p 核内定位是营养依赖和雷帕霉素敏感的, 营养缺陷和雷帕霉素处理引起 TOR1p 由核内外排至细胞质。研究还表明, TOR1p 的核内定位对 35 SrDNA 的合成非常重要, 但不影响氨基酸转运和核糖体蛋白的表达。Srugill 等^[22]通过 TOR1-GFP 证明了酿酒酵母 TOR1p 定位于液泡。哺乳动物 TOR 蛋白在有些报道中^[23]也是在细胞质和细胞核内动态转运的。白色念珠菌 TOR1p 定位有待进一步明确。

2 白色念珠菌 TOR 信号通路的作用

2.1 调控黏附基因表达 白色念珠菌的生物被膜在生物和非生物表面都可形成, 如: 组织、外科支架、牙托、导管等^[24], 进而产生耐药性, 加重病情。细胞间黏附作用是白色念珠菌生物被膜形成的关键因素。

真核细胞的生长与营养成分、生长因子、环境刺

激相关, 增强细胞间的联系, 可以提高存活率。对雷帕霉素敏感的 TOR1 激酶, 从酵母到人类细胞都高度保守, 尤其在对细胞外营养的应答方面。Bastidas 等^[25]通过全基因组转录分析研究表明白念珠菌 TOR1p 除了调控与氮源缺乏应答和核糖体合成相关的基因外, 还参与调节与细胞壁完整性、菌丝特异性相关的基因, 包括抑制黏附与菌丝的诱导因子 Bcr1p 和 Efg1p, 以及激活黏附与菌丝的抑制因子 Nrg1p、Tup1p。

被膜的形成依赖于黏附作用。ALS1、ALS3 是 ALS(agglutinin like sequence) 家族中与被膜形成相关的基因。HWP1 编码细胞壁甘露糖蛋白, 与被膜形成相关。Tsuchimori 等^[26]证明白色念珠菌 HWP1 基因缺失后感染小鼠, 小鼠死亡率显著降低, 在感染小鼠的肾脏的过程中, 白色念珠菌不易感染小鼠肾脏, 并对上皮细胞损害降低, 表明 HWP1 增强白色念珠菌黏附和毒力。被膜形成时, 转录因子 BCR1 调控 ALS1、ALS3、HWP1 的表达^[27]。另外, 转录因子 Tec1p, 厚垣孢子, 菌丝形成的转录抑制因子 Nrg1p, Tup1p 也参与黏附基因的表达调控, 发挥抑制作用, 并受 TOR1p 的调控, 如图 3。

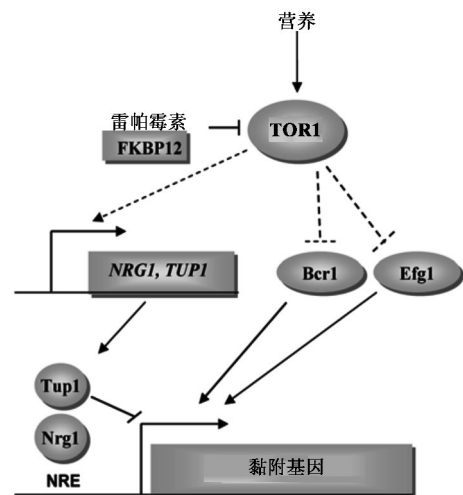


图 3 TOR 通路调节黏附基因的示意图^[25]

注: 营养缺乏或用雷帕霉素处理时, TOR1p 失活, 直接或间接(虚线)下调转录抑制因子 Nrg1p 和 Tup1p 的表达, 同时激活转录增强子 Bcr1p 和 Efg1p, 促进黏附相关基因表达, 继而引起黏附和聚集

2.2 影响氮代谢 位于 TOR 信号通路 TORC1 复合物下游的 Gln3p、Gat1p 参与白色念珠菌对氮源的代谢。白色念珠菌铵通透酶 Mep2p 是氮缺乏时的感受器, Gln3p 可激动 Mep2p。Liao 等^[14]通过敲除白色念珠菌 GLN3 和 GAT1 基因, 分别供给不同氮源, 以考察 TOR 通路调控下细胞生长状况。当优势氮源谷氨酰胺、铵、精氨酸、尿素存在时, 亲本菌生长

正常,而 GLN3 基因缺失菌的生长率降低了 25% ~ 40%;氮源为 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸盐、脯氨酸、异亮氨酸、色氨酸时,亲本菌生长略微缓慢,但 GLN3 基因缺失菌在以色氨酸为氮源时,生长率降低 50%。与 GLN3 不同,在异亮氨酸和色氨酸作为唯一氮源时,GAT1 基因缺失菌的生长率下降达 80.0% ~ 83.3%。

此外,GLN3 基因缺失菌菌丝形成能力缺陷,其毒力和感染力降低,受感染 BALB/c 小鼠存活率显著延长,表明 Gln3p 可增强白色念珠菌致病力。

2.3 参与核小体和核糖体蛋白的合成 核小体参与核糖体生物合成(ribosome biogenesis, Ribi)的转录输出,促进细胞生长,被高度控制。TOR 激酶参与核小体和核糖体蛋白(ribosomal protein, RP)转录,RP 在细胞生长方面有重要作用,消耗细胞内大部分能量,构建生命体骨架,当环境改变时,细胞必须迅速调整 RP 合成的平衡,以合理利用环境中的资源。酿酒酵母锌指蛋白 Sfp1p 是 TORC1 下游效应器, Sfp1p 是调控 Ribi 和 RP 转录的激活因子^[28],但白色念珠菌中并不存在 Sfp1p 的同源蛋白。

TORC1 另一个直接作用底物 Sch9p 也是 Ribi 和 RP 的一个激活因子,并且参与调控 RNA 聚合酶 I 和 III 合成与功能。Sch9p 被 TOR1p 磷酸化,从细胞质转移入细胞核内,参与 Ribi 和 RP 合成。Sch9p 与 Sfp1p 在细胞内发挥平行作用,共同参与生物体的生长。在白色念珠菌中, Sch9p 在低氧情况下,阻止菌丝的形成,而 Sch9 基因缺失菌并不影响到生长状况和抗逆能力,但在低氧情况下($<10\% O_2$)却产生菌丝形成能力缺陷,这种缺陷可以在 TOR1p 被抑制的情况下恢复,雷帕霉素和咖啡因都可抑制 TOR1p 活性。故白色念珠菌中的 TOR 蛋白激酶参与 Ribi 和 RP 合成的机制有待进一步研究证明。

3 与 TOR 信号转导途径相关的通路

酿酒酵母与 TOR 信号转导途径相关的其他通路有^[29-31]: 钙调神经磷酸酶通路; GAAC 通路,与氨基酸合成和利用相关; Snf1p 通路,参与调节碳源的利用; 逆反应通路,参与三羧酸循环的逆反应; PKC 通路,与细胞壁完整性相关; PKA 通路,参与核糖体蛋白合成,抑制应激反应和进入 G_0 期; PHG 通路,参与促进菌丝生长; 自噬途径,发生自噬。

由上述可见,在白色念珠菌中也会存在许多与 TOR 通路相关的其他通路。通过这样的相互作用,可以放大 TOR 在生物体内的作用,也为 TOR 的研究提供了更多的方向和思路。

3.1 与营养通路 cAMP-PKA 雷帕霉素可以抑制

TOR 激酶,从而抑制 RP 合成,而 RP 在蛋白质的生物合成中起重要作用。TOR 和 cAMP-PKA 都是营养通路,并且都可以在细胞周期 G_1 期调控周期进程^[32]。PKA 在转录应答方面,作用显著,但许多基因需要 PKA 和 TOR 的共同调节才发挥正常作用,还有些与营养调节相关的基因既不需要 PKA 的参与,也不需要 TOR 的参与,而是靠葡萄糖转运途径参与生物体的营养应答。

3.2 与 pH 通路 Rim101 通过遗传学方法研究表明, Mds3p 在白色念珠菌适应环境碱性 pH 方面作用重大。Mds3p 表现出与 Rim101 平行应答于偏碱性(neutral-alkaline) pH 的特性,已经研究成熟的 Rim101 在应答于环境 pH 的时候, Mds3p 也发挥了重要作用,此种现象首先在酿酒酵母中发现。

4 展望

哺乳动物 mTOR 通路在癌症、错构瘤、移植排斥、自身免疫紊乱、心血管疾病、代谢紊乱治疗方面都有重要的作用。在果蝇、酵母以及粟酒裂殖酵母、盘状细胞黏菌、莱茵衣藻、布氏锥虫、拟南芥、秀丽隐杆线虫、黑腹果蝇中也都展开了广泛研究^[33]。TORC1 的直接作用底物、TORC2 的上游调节物质和直接作用底物都有待进一步发现和探索。条件致病菌白色念珠菌 TOR 信号通路参与氮源代谢,影响生长,并且参与调节黏附、菌丝形成,进而调节菌株致病力和毒力,对白色念珠菌 TOR 信号转导通路各分子及其相互作用关系的研究意义重大,为开拓新的抗真菌药物奠定理论基础。

【参考文献】

- [1] Sehgal SN, Baker H, Vézina C. Rapamycin(AY-22 989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization[J]. J Antibiot, 1975, 28(19): 721-732.
- [2] 马林, 万元胜, 陈东生. 他克莫司的临床应用[J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(1): 8-10.
- [3] Harding MW, Galat A, Uehling DE, et al. A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl-prolyl isomerase[J]. Nature, 1989, 341(6244): 758-760.
- [4] Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast[J]. Science, 1991, 253(5022): 905-909.
- [5] Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial Candida infections[J]. Chest, 2003, 123(5 Suppl): 5.
- [6] 周建党, 黄辉, 陈颖, 等. 四年间酵母样真菌感染的病原菌分布与耐药特征分析[J]. 中国微生态学杂志, 2007, 19(2): 202-203.
- [7] 路晓钦, 黎莉华, 周丽, 等. 白假丝酵母菌感染分布及耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2007, 6(6): 419-421.

(下转第 287 页)

- [6] 韦宝伟,刘布鸣,曾宪彪,等. 木姜叶柯总黄酮对大小鼠血糖和糖耐量的影响[J]. 现代药物与临床,2012,27(1): 19-22.
- [7] 何敏,吴锋,徐济良. 灵芝多糖对小鼠糖耐量的影响[J]. 南通医学院学报,2004,24(4): 369-372.
- [8] 杨倩,张茜,张德甫,等. 11味中药提取物中 α -葡萄糖苷酶抑制剂的筛选[J]. 时珍国医国药,2011,22(12): 3011-3012.
- [9] Si MM, Lou JS, Zhou CX, et al. Insulin releasing and alpha-glucosidase inhibitory activity of ethyl acetate fraction of *Acorus calamus* in vitro and in vivo[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(1): 154-159.
- [10] 刘涛,詹永成,裴月湖. 罗氏海盘车中一个新的脑苷脂类化合物罗氏脑苷[D]. 中国天然药物,2007,5(3): 179-181.
[收稿日期] 2013-05-22 [修回日期] 2013-09-14
[本文编辑] 陈静

(上接第249页)

- [8] 吴文娟,胡绿荫,孙志华,等. 获得性免疫缺陷综合征患者白假丝酵母分离株基因型及耐药性分析[J]. 检验医学,2007,22(6): 684-687.
- [9] Dames SA, Mulet JM, Rathgeb-Szabo K, et al. The solution structure of the FATC domain of the protein kinase target of rapamycin suggests a role for redox-dependent structural and cellular stability[J]. J Biol Chem, 2005, 280(21): 20558-20564.
- [10] Wullschlegel S, Loewth R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism[J]. Cell, 2006, 124(3): 471-484.
- [11] Rosenbach A, Dignard D, Pierce JV, et al. Adaptations of *Candida albicans* for growth in the mammalian Intestinal tract[J]. Eukaryot Cell, 2010, 9(7): 1075-1086.
- [12] Uhl MA, Biery M, Craiget N, et al. Haploin sufficiency-based large-scale forward genetic analysis of filamentous growth in the diploid human fungal pathogen *C. albicans* [J]. EMBO, 2003, 22(11): 2668-2678.
- [13] Binda M, Péli-Gullis MP, Bonfils G, et al. The Vam6 GEF controls TORC1 by activating the EGO complex [J]. Mol Cell, 2009, 35(5): 563-573.
- [14] Zakikhany K, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, et al. In vivo transcript profiling of *Candida albicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination [J]. Cell Microbiol, 2007, 9(12): 2938-2954.
- [15] Tsao CC, Chen YT, Lan CY. A small G protein Rhb1 and a GTPase-activating protein Tsc2 involved in nitrogen starvation-induced morphogenesis and cell wall integrity of *Candida albicans* [J]. Fungal Genet Biol, 2009, 46(2): 126-136.
- [16] Zacchi LF, Gomez-Raja J, Davis DA. Mds3 regulates morphogenesis in *Candida albicans* through the TOR pathway [J]. Mol Cell Biol, 2010, 30(14): 3695-3710.
- [17] Lee CM, Nantel A, Jiang LH, et al. The serine/threonine protein phosphatase SIT4 modulates yeast-to-hypha morphogenesis and virulence in *Candida albicans* [J]. Mol Microbiol, 2004, 51(3): 691-709.
- [18] Liao WL, Ramón AM, Fonzi WA. GLN3 encodes a global regulator of nitrogen metabolism and virulence of *Candida albicans* [J]. Fungal Genet Biol, 2008, 45(4): 514-526.
- [19] Huber A, Bodenmiller B, Uotila A, et al. Characterization of the rapamycin-sensitive phosphoproteome reveals that Sch9 is a central coordinator of protein synthesis [J]. Genes Dev, 2009, 23: 1929-1943.
- [20] Liu W, Zhao JW, Li XC, et al. The protein kinase CaSch9p is required for the cell growth, filamentation and virulence in the human fungal pathogen *Candida albicans* [J]. FEMS Yeast Res, 2010, 10(4): 462-470.
- [21] Li H, Tsang CK, Watkins M, et al. Nutrient regulates Tor1 nuclear localization and association with rDNA promoter [J]. Nature, 2006, 442: 1058-1061.
- [22] Strugill TW, Cohen A, Diefenbacher M, et al. TOR1 and TOR2 have distinct locations in live cells [J]. Eukaryot Cell, 2008, 7(10): 1819-1830.
- [23] Kim JE, Chen J. Cytoplasmic-nuclear shuttling of FKBP12-rapamycin-associated protein is involved in rapamycin-sensitive signaling and translation initiation [J]. PNAS, 2000, 97(26): 14340-14345.
- [24] Kojic EM, Darouiche RO. Candida infections of medical devices [J]. Clin Microbiol, 2004, 17(2): 255-267.
- [25] Bastidas RJ, Heitman J, Cardenas ME. The protein kinase Tor1 regulates adhesin gene expression in *Candida albicans* [J]. PLoS Pathol, 2009, 5(2): e1000294.
- [26] Tsuchimori N, Sharkey LL, Fonzi WA, et al. Reduced virulence of HWP1-deficient mutants of *Candida albicans* and their interactions with host cells [J]. Infect Immun, 2000, 68(4): 1997-2002.
- [27] Nobile CJ, Mitchell AP. Regulation of cell-surface genes and biofilm formation by the *C. albicans* transcription factor Bcr1p [J]. Curr Biol, 2005, 15(12): 1150-1155.
- [28] Lempiäinen H, Uotila A, Urban J, et al. Sfp1 interaction with TORC1 and Mrs6 reveals feedback regulation on TOR signaling [J]. Mol Cell, 2009, 33(6): 704-716.
- [29] Rohde JR, Cardenas ME. Nutrient signaling through TOR kinases controls gene expression and cellular differentiation in fungi [J]. Curr Top Microbiol, 2004, 279: 53-72.
- [30] Rohde JR, Bastidas R, Puria R, et al. Nutritional control via Tor signaling in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Curr Opin Microbiol, 2008, 11(2): 153-160.
- [31] Zurita-Martine SA, Cardenas ME. Tor and cyclic AMP-Protein kinase A: two parallel pathways regulating expression of genes required for cell growth [J]. Eukaryot Cell, 2005, 4(1): 63-71.
- [32] Pedrucci I, Dubouloz F, Camerini E, et al. TOR and PKA signaling pathways converge on the protein kinase Rim15 to control entry into G0 [J]. Mol Cell, 2003, 12(6): 1607-1613.
- [33] Soulard A, Cohenl A, Hall MN. TOR signaling in invertebrates [J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(6): 825-836.
[收稿日期] 2013-01-23 [修回日期] 2013-05-20
[本文编辑] 陈静 李春德