

白念珠菌钙稳态系统及钙信号途径的研究进展

喻其林, 徐宁, 李明春*

南开大学微生物学系, 分子微生物学与技术教育部重点实验室, 天津 300071

摘要:白念珠菌是临床重要的条件致病菌, 其胞内的钙稳态及钙信号途径与宿主侵染、压力应答等诸多生理过程紧密相关。研究该菌的钙稳态系统及钙信号调控网络, 对明确白念珠菌的侵染机制与耐药机理, 以及开发具有新靶点的抗真菌药物具有重要意义。本文对这些内容的研究进展进行了综述。

关键词:白念珠菌, 钙稳态, 钙信号途径, 压力应答

中图分类号: Q935 文献标识码: A 文章编号: 0001-6209 (2012)04-0422-07

白念珠菌是医院获得性感染的主要病原菌之一, 因其具有极高的感染率与致死率, 以及易产生耐药性而备受关注^[1-2]。白念珠菌具有一系列复杂的信号转导系统, 用于感受宿主微环境及压力刺激, 进而对其作出应答, 这些应答与白念珠菌的致病性、药物耐受性等密切相关^[3-4]。钙是细胞赖以生存的必需元素。钙离子不仅参与细胞内多种基础代谢反应, 维持内质网、高尔基体、线粒体等重要细胞器的功能, 而且是一种多功能的信号载体, 通过复杂的钙信号调控网络, 调节多种细胞活动^[5-6]。鉴于钙的重要生理功能, 细胞内的钙水平受到钙稳态系统的精细调节^[7]。研究发现, 白念珠菌的钙稳态系统及钙信号途径对其侵染、压力应答等诸多生理过程至关重要^[4], 因此, 相关研究将有助于进一步明确白念珠菌的侵染机制与耐药机理, 并为新型抗真菌药物的开发提供依据。本文结合本实验室的相关工作, 对该菌钙稳态系统及钙信号途径的研究进展进行简要综述。

1 白念珠菌的钙稳态系统

细胞内的钙水平是由胞内极其复杂的钙稳态系统控制的。在酿酒酵母中, 存在多种钙通道、钙泵及钙交换体, 如钙通道 Cch1-Mid1 与 Yvc1, 细胞器钙泵 Pmr1、Cod1 与 Pmc1, 以及钙转运体 Vcx1 等。这些蛋白分布于细胞的不同区域, 通过介导胞外钙的内流, 胞质钙向钙库的转运以及钙库钙的释放, 协同维持胞质及各细胞器内的钙稳态^[8-11]。白念珠菌中存在类似的钙稳态系统, 其中已确定的成分有质膜钙转运系统^[12]及多种细胞器钙泵^[13-14]。

1.1 质膜钙转运系统

迄今发现, 白念珠菌质膜上存在两种钙吸收系统, 即高亲和性钙吸收系统 (HACS, calcium-uptake system) 与低亲和性钙吸收系统 (LACS, low-affinity calcium-uptake system), 两者共同控制胞外钙的内流, 对细胞钙稳态的维持具有重要作用。HACS 由 CaCch1-CaMid1 复合体组成。CaCch1 是 HACS 的催

基金项目: 国家自然科学基金 (81171541, 31070126); 天津市应用基础及前沿技术研究计划 (10JCYBJC09700)

* 通信作者。Tel: +86-22-23508506; Fax: +86-22-23508800; E-mail: lmchun68@yahoo.com.cn

作者简介: 喻其林 (1984-), 男, 湖南宁乡人, 博士研究生, 主要从事真菌的分子生物学研究。E-mail: yuqilin7007@163.com

收稿日期: 2011-10-01; 修回日期: 2011-11-18

化亚基。该蛋白由 2254 个氨基酸残基构成,是人类 L-型电压门控钙通道 $CaV_{1.2}$ 的同源蛋白。CaCeh1 含有 24 个跨膜区(TM regions),其中每六个跨膜区构成一个跨膜结构域(TM domains),从而形成具有 4 个跨膜结构域(I-IV)的蛋白^[12,15]。这些跨膜结构与钙通道的功能及离子特异性、钙通道阻断剂的结合等密切相关。CaMid1 为 HACS 的调节亚基,由 559 个氨基酸残基构成,分子内含有 4 个跨膜区(H1-H4)及一个半胱氨酸保守区 C1/C2,后者是该蛋白的活性与定位所需的^[12,16]。CaCeh1 与 CaMid1 形成复合体,是低钙条件下外钙内流的主要通道。本实验室的研究发现,CaCeh1 或 CaMid1 的缺失,均引起细胞对钙离子螯合剂 EGTA 等所致的低钙条件极其敏感(结果未发表)。此外,CaCeh1-CaMid1 复合体还与白念珠菌的许多其他生理功能有关,如顶端生长、菌丝发育与定位、药物耐受及碱性压力应答^[12,17-19]等。LACS 是另一种质膜钙转运系统,介导富钙条件下外钙内流^[20]。该系统的研究尚处于初步阶段。CaFig1 是目前唯一已知的 LACS 成分。该蛋白是人类 PMP-22/EMP/MP20/Claudins 的同源蛋白,与膜联蛋白的转运与组装有关。CaFig1 的缺失不影响低钙条件下细胞对钙的吸收,但显著抑制菌丝的重新定向以及交配保护下的细胞融合,可见 LACS 同样与菌丝的发育与定位、交配保护等功能有关^[12,20]。

1.2 细胞器钙泵系统

真核细胞内存在多种细胞器钙泵,能使胞质钙逆浓度梯度转运至各种细胞器内,以使胞质钙维持在适当低的水平,同时满足各种细胞器对高浓度钙的需要。目前已发现白念珠菌中存在 3 种细胞器钙泵,即液泡膜钙泵 CaPmc1、高尔基体膜钙泵 CaPmr1 及内质网膜钙泵 CaCod1。

液泡是真菌细胞的主要钙库,其中钙浓度约为胞质钙浓度的 10^4 倍。CaPmc1 作为白念珠菌液泡膜钙泵,在液泡摄钙过程中发挥重要作用。该蛋白的缺失会降低细胞对高钙条件的耐受性,但提高了细胞在高渗、药物等压力下的生长能力^[21]。

高尔基体和内质网与细胞分泌、蛋白质加工与修饰、脂质合成与运输等重要生理过程密切相关,而其中高浓度的钙是两者行使正常功能所必需的。同时,两者也作为细胞钙库,对细胞钙稳态的维持具有重要作用^[22]。CaPmr1 是存在于白念珠菌高尔基体

膜上的钙泵,同时能够将胞质中的钙离子与锰离子转运至高尔基体。该蛋白的缺失不仅导致细胞对缺钙条件敏感,而且引起细胞糖基化缺陷,细胞壁成分异常,以及毒力的显著降低^[14]。CaCod1 是本实验室在白念珠菌中新发现的钙泵,该蛋白位于内质网膜,能将胞质钙转运至内质网中。CaCod1 的缺失菌株不仅具备 CaPmr1 缺失株的上述所有表型,而且表现为细胞生长迟缓、菌丝发育受阻及生物膜形成能力丧失等特征(结果未发表)。可见,由 CaPmr1 和 CaCod1 所维持的高尔基体及内质网钙稳态,是白念珠菌多种生理过程所必需的。

除上述钙稳态系统外,通过对白念珠菌基因组数据库的分析,我们推测白念珠菌中还存在其他的钙稳态相关蛋白,如酿酒酵母液泡 Ca^{2+}/H^{+} 交换体 Vex1 的同源蛋白 CaVex1,液泡钙通道 Yvc1 的同源蛋白 CaYvc1,等(结果未发表)。本实验室正在开展这些推测蛋白有关的研究工作。在上述研究成果的基础上,我们对白念珠菌的钙稳态系统进行了总结(图 1)^[10,12,17-21]。在胞外钙的内流方面,白念珠菌质膜上由 CaFig1 组成的 LACS 参与细胞在正常及交配保护条件下的钙内流,而由 CaCeh1-CaMid1 复合体构成的 HACS 介导了低钙条件下的钙内流。胞质钙浓度除受到钙内流的影响外,还受到细胞器摄钙系统与释钙系统的双向调控。其中,细胞器摄钙系统由各种细胞器钙泵,如 CaPmc1, CaCod1 与 CaPmr1,以及 H^{+}/Ca^{2+} 交换体 CaVex1 等组成,它们能将胞质钙摄入到相应细胞器,以降低胞质钙浓度。释钙系统主要涉及液泡钙通道 CaYvc1,该蛋白能将液泡中的钙释放至胞质,使胞质钙浓度升高。白念珠菌的质膜钙转运系统、细胞器摄钙系统及释钙系统协同作用,维持细胞内的钙稳态,以保证众多生理过程的正常进行。

2 白念珠菌的钙信号途径

与酿酒酵母相似,白念珠菌的钙信号途径同样构成一个复杂的网络体系。本实验室的研究发现,药物、氧化胁迫、高渗、碱性 pH 等诸多环境压力能通过未知机制,激活白念珠菌质膜 CaCeh1-CaMid1 复合体,引起胞外钙大量内流,胞质钙浓度增加,进而使依赖于 Ca^{2+} /钙调素的钙调神经磷酸酶活化。活化的钙调神经磷酸酶具有多效性,如激活由 CaCrz1 介导

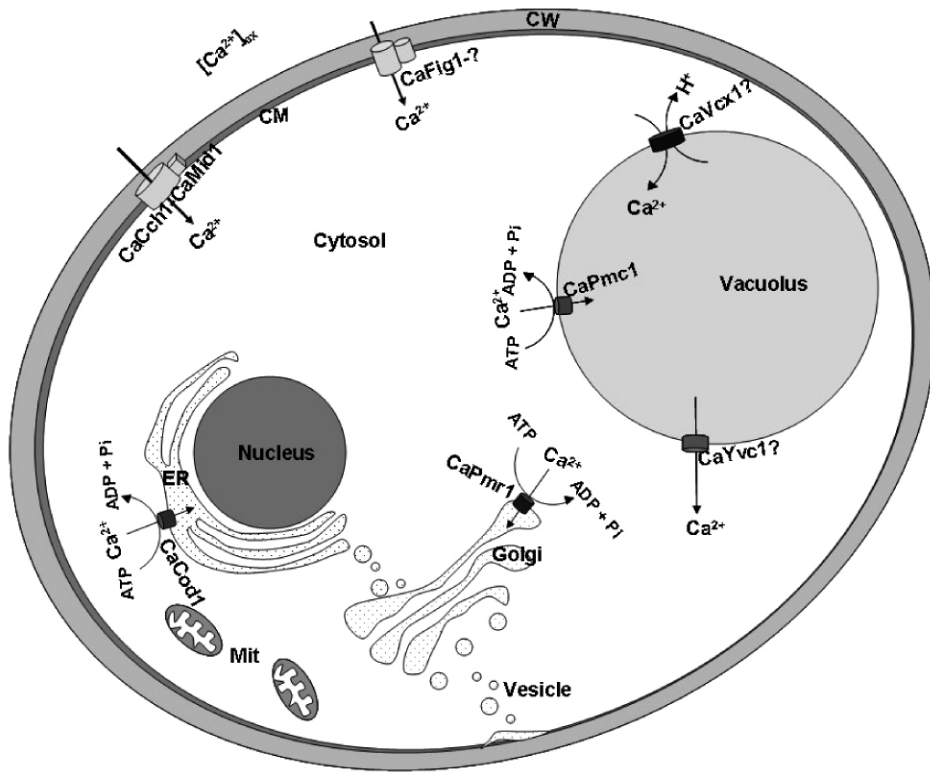


图 1 白念珠菌的钙稳态系统

Fig.1 Calcium homeostasis systems in *C. albicans*. CW: cell wall; CM: cytoplasmic membrane; ER: endoplasmic reticulum; Mit: mitochondrion.

的钙依赖性转录等。我们将这条钙信号途径称为 CCS (Cell Calcium Survival) 途径 (图 2)。该途径对多

种环境压力下白念珠菌的存活都是必需的,其组成因子的缺失,将使细胞对上述环境压力高度敏感。

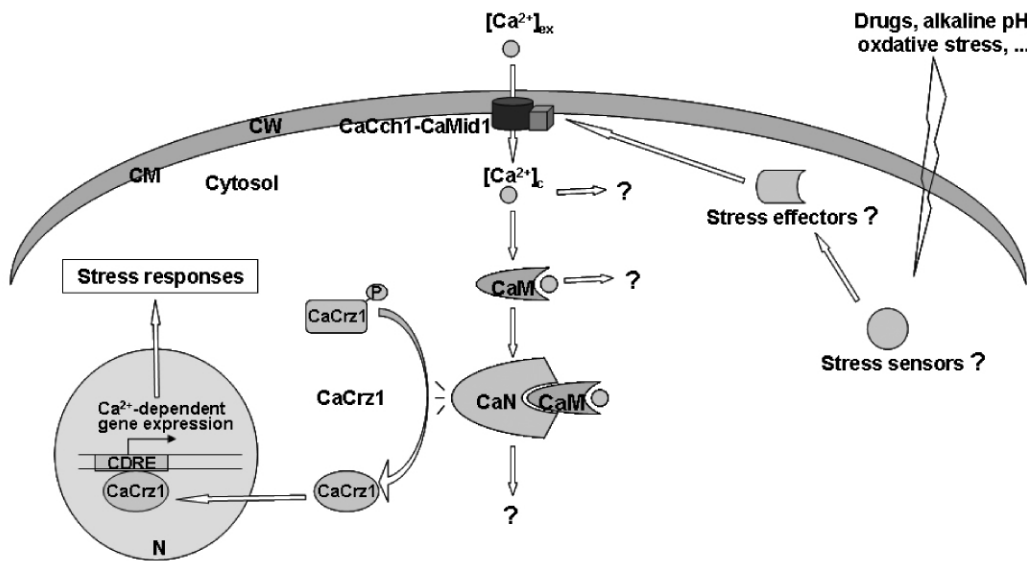


图 2 白念珠菌的 CCS 途径

Fig.2 CCS pathway in *C. albicans*. CaM: calmodulin; CaN: calcineurin; CDRE: calcium-dependent response element; CW: cell wall; CM: cytoplasmic membrane; N: nucleus.

在 CCS 途径中,除质膜钙吸收系统 CaCch1-CaMid1 复合体外,还存在 3 种关键的组成因子,分别为钙调素(Calmodulin, CaM)、钙调神经磷酸酶(Calcineurin, CaN)及转录因子 CaCrz1^[23]。

2.1 钙调素

白念珠菌中的钙调素为 17kDa 的钙结合蛋白,在结构和序列方面均具有进化保守性^[24]。钙调素含有 4 个与钙结合的经典 EF 手基序。该基序由两个 α -螺旋及一个钙结合环构成,其中钙结合环内含有用于螯合钙离子的保守天冬氨酸和谷氨酸残基。当与钙离子结合后,钙调素 EF 手区域的构象发生变化,使疏水口袋暴露于表面,以利于与靶蛋白结合^[25]。钙调素通过这种钙离子依赖性的构象变化,在细胞内发挥钙感受器的作用,以介导白念珠菌 CCS 途径及其他压力应答过程。此外,钙调素还与白念珠菌的形态发生有关,在钙调素特异性抑制剂 TFP 或 W-7 的作用下,白念珠菌菌丝形成明显受到抑制^[26]。已有大量研究表明,在酿酒酵母中,钙调素除与压力应答有关以外,还参与了其他许多生理过程,如有丝分裂、胞吞、胞质分裂、出芽等^[27-28]。在白念珠菌中,迄今未见有钙调素参与这些生理过程的报道。我们推测,钙调素能通过活化钙调素依赖性蛋白激酶,参与对上述生理过程的调控。

2.2 钙调神经磷酸酶

钙调神经磷酸酶是白念珠菌 CCS 途径中另一种关键因子。该酶是由催化亚基 CaCna1 与调节亚基 CaCnb1 形成的二聚体,两亚基均是其活性所必需的。CsA、FK506 均能与肽酰脯氨酰异构酶(peptidyl-prolyl isomerases)、cyclophilin A 及 FKBP12 形成复合物。所形成的复合物能与钙调神经磷酸酶两亚基间的疏水面发生特异性结合,从而抑制该酶的活性^[29]。Ca²⁺/钙调素是钙调神经磷酸酶的特异性激活蛋白,能与该蛋白的 C-端区域发生特异性结合,使其活性中心从自身抑制区释放,从而转变为活性构象^[30]。钙调神经磷酸酶能作用于多种靶蛋白,其中已明确的是转录因子 CaCrz1。活化的钙调神经磷酸酶能使位于胞质的磷酸化 CaCrz1 发生去磷酸化,从而使其进入核内,激活一系列钙依赖性基因的转录^[31]。与钙调素相似,钙调神经磷酸酶与白念珠菌许多生理过程有关,如压力应答、形态发生、致病性等。CaCna1 或 CaCnb1 缺失,均使细胞对药物、细胞壁干扰剂、代谢抑制剂、高渗、高钙等高度敏感,

且丧失在血清培养基中形成菌丝的能力,致病性显著减弱^[32-33]。

然而,有关钙调神经磷酸酶在上述生理过程,尤其是在压力应答过程中的作用机制,至今尚未完全明确。该酶已知的靶蛋白 CaCrz1 与压力应答有关,但 CaCrz1 缺失并不能引起该酶缺失所致的药物致死表型^[13]。可见,白念珠菌的 CCS 途径中还存在其他发挥重要作用的钙调神经磷酸酶靶蛋白。在酿酒酵母中,目前已明确的钙调神经磷酸酶靶蛋白除 Crz1 以外,还有液泡钙交换体 Vcx1/Hum1,内质网膜蛋白 Hsp1/Frt1,周期素 Swe1/Cln2 的上游调节因子 Yap1/Hsl1 等,但上述靶蛋白的缺失并不引起细胞在药物等压力下的致死效应^[34,35]。可见,酿酒酵母钙调神经磷酸酶介导压力应答的机制同样尚未完全明确。我们对白念珠菌基因组数据库的分析发现,白念珠菌中存在酿酒酵母上述靶蛋白的同源蛋白(结果未发表)。这些同源蛋白是否参与了白念珠菌钙调神经磷酸酶介导的各种生理过程,以及是否有其他因子在起作用,均有待深入研究。

2.3 CaCrz1

转录因子 CaCrz1 是白念珠菌中迄今明确的唯一一种钙调神经磷酸酶靶蛋白。该蛋白的 C 端形成 C₂H₂ 锌指结构,负责与 DNA 结合;N 端含有核定位信号(NLS),其中的丝氨酸富集区(SSR)是核定位所必需的。在正常情况下,CaCrz1 处于磷酸化状态,定位于胞质中。当胞质中钙浓度升高时,钙调神经磷酸酶被激活,使胞质中的 CaCrz1 去磷酸化,NLS 得以与入核蛋白(importin)结合,介导 CaCrz1 向核内的转运^[36]。入核的 CaCrz1 能识别含[5'-G(C/T)GGT-3']的钙依赖性应答元件(CDRE),从而激活一系列钙依赖性基因的转录。DNA 微阵列数据表明,这些钙依赖性基因的表达产物与压力应答、阳离子稳态、蛋白质折叠与修饰、细胞壁组装与合成、细胞骨架组装等许多生理过程有关^[23]。在此基础上,我们采用 RT-PCR、EMSA、 β -半乳糖苷酶活性分析等手段,证明 CaCrz1 能直接促进 CaCCH1 基因及 CaMID1 基因的表达,从而对 CCS 途径具有激活作用。此外,我们发现 CaCrz1 的缺失导致碱性 pH 应答基因 PHO89 的启动子失活,从而提供了 CaCrz1 参与碱性 pH 应答的直接证据^[18]。

除由钙调神经磷酸酶介导的 CCS 途径外,白念珠菌的钙信号调控网络还涉及其他途径,如调控菌

丝形成的 RAS-cAMP 途径^[26],调控 pH 应答的 Rim101 途径^[37],细胞凋亡途径^[38]等。此外,钙信号调控还与菌丝定位、菌株毒力等有关^[12]。相关机制有待进一步研究。

3 结论和展望

钙离子及其介导的钙信号途径在白念珠菌的诸多生理代谢过程中扮演重要角色,如压力应答、感染、菌丝发育等。细胞钙稳态的维持是白念珠菌的存活及毒力所必需的。近年来,有关白念珠菌钙稳态系统的研究取得了很大进展,人们已发现多种质膜钙转运系统及细胞器钙泵,并初步明确了这些蛋白的生理功能。然而,液泡作为胞内主要钙库,其膜上介导钙释放的转运系统尚未得到证实。此外,细胞对质膜钙转运系统及钙库钙释放系统的表达及活性的调节机制,尚未完全明确。相关工作有待深入研究。

钙信号途径与白念珠菌的压力应答、毒力等密切相关。CCS 途径是迄今唯一已明确的钙信号途径,该途径在药物等压力下被激活,通过钙调素、钙调神经磷酸酶及 CaCrz1 的介导,引起一系列压力应答效应。钙调神经磷酸酶作为该途径的特征蛋白,具有多效作用。然而,除 CaCrz1 外,钙调神经磷酸酶的靶蛋白,尤其是在 CCS 途径中起关键作用的其他靶蛋白仍属未知。此外,人们对环境压力激活质膜 CaCch1-CaMid1 复合体,从而激活 CCS 途径的具体机制仍知之甚少。随着钙信号途径相关研究工作的不断展开,上述问题将有望逐渐解决,从而全面揭示白念珠菌的钙信号调控网络,为开发针对钙信号途径的新型抗真菌药物提供理论依据。

参考文献

- [1] Pfaller MA , Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews* ,2007 ,20: 133-163.
- [2] Perlroth J , Choi B , Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology , diagnosis , and treatment. *Medical Mycology* ,2007 ,45: 321-346.
- [3] Hogan DA. Talking to themselves: autoregulation and quorum sensing in fungi. *Eukaryotic Cell* ,2006 ,5: 613-619.
- [4] LaFayette SL , Collins C , Zaas AK , Schell WA , Betancourt-Quiroz M , Gunatilaka AAL , Perfect JL , Cowen LE. PKC Signaling regulates drug resistance of the fungal pathogen *Candida albicans* via circuitry comprised of Mkc1 , Calcineurin , and Hsp90. *PLoS Pathogen* ,2010 ,6(8) : e1001069.
- [5] Tan AR , Cai AY , Dehesi S , Rintoul GL. Elevated intracellular calcium causes distinct mitochondrial remodelling and calcineurin-dependent fission in astrocytes. *Cell Calcium* ,2011 ,49(2) : 108-114.
- [6] Kaufman RJ , Swaroop M , Murtha-Riel P. Depletion of manganese within the secretory pathway inhibits O-linked glycosylation in mammalian cells. *Biochemistry* ,1994 ,33(33) : 9813-9819.
- [7] Mikoshiba K. IP3 receptor/Ca²⁺ channel: from discovery to new signaling concepts. *Journal of Neurochemistry* ,2007 ,102: 1426-1446.
- [8] Muller EM , Locke EG , Cunningham KW. Differential regulation of two Ca²⁺ influx systems by pheromone signaling in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* ,2001 ,159(4) :1527-1538.
- [9] Antebi A and Fink GR. The yeast Ca²⁺-ATPase homologue ,PMR1 , is required for normal Golgi function and localizes in a novel Golgi-like distribution. *Molecular Biology of the Cell* ,1992 ,3(6) : 633-654.
- [10] Marchi V , Sorin A , Wei Y , Rao R. Induction of vacuolar Ca²⁺-ATPase and H⁺/Ca²⁺ exchange activity in yeast mutants lacking Pmr1 , the Golgi Ca²⁺-ATPase. *FEBS Letters* ,1999 ,454(3) : 181-186.
- [11] Cronin SR , Rao R , Hampton RY. Cod1p/Spf1p is a P-type ATPase involved in ER function and Ca²⁺ homeostasis. *Journal of Cell Biology* ,2002 ,157(6) : 1017-1028.
- [12] Brand A , Shanks S , Duncan VMS , Yang M , Mackenzie K , Gow NAR. Hyphal orientation of *Candida albicans* is regulated by a calcium-dependent mechanism. *Current Biology* ,2007 ,17: 347-352.
- [13] Sanglard D , Ischer F , Marchetti O , Entenza J , Bille J. Calcineurin A of *Candida albicans*: involvement in antifungal tolerance , cell morphogenesis and virulence. *Molecular Microbiology* ,2003 ,48(4) : 959-976.
- [14] Bates S , MacCallum DM , Bertram G , Munro CA , Hughes HB , Buurman ET , Brown AJP , Odds FC , Gow NAR. *Candida albicans* Pmr1p , a secretory pathway P-type Ca²⁺/Mn²⁺-ATPase , is required for glycosylation and virulence. *The Journal of Biological Chemistry* ,2005 ,280(24) : 23408-23415.

- [15] Teng J, Goto R, Iida K, Kojima I, Iida H. Ion-channel blocker sensitivity of voltage-gated calcium-channel homologue Cch1 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiology*, 2008, 154(12): 3775-3781.
- [16] Ozeki-Miyawaki C, Moriya Y, Tatsumi H, Iida H, Sokabe M. Identification of functional domains of Mid1, a stretch-activated channel component, necessary for localization to the plasma membrane and Ca^{2+} permeation. *Experimental Cell Research*, 2005, 311: 84-95.
- [17] Brand A, Lee K, Veses V, Gow NAR. Calcium homeostasis is required for contact-dependent helical and sinusoidal tip growth in *Candida albicans* hyphae. *Molecular Microbiology*, 2009, 71(5): 1155-1164.
- [18] Wang H, Liang Y, Zhang B, Zheng W, Xing L, Li M. Alkaline stress triggers an immediate calcium fluctuation in *Candida albicans* mediated by Rim101p and Crz1p transcription factors. *FEMS Yeast Research*, 2011, 11(5): 430-439.
- [19] Zheng NN, Dudgeon DD, Paliwal S, Levchenko A, Grote E, Cunningham KW. Multiple signaling pathways regulate yeast cell death during the response to mating pheromones. *Molecular Biology of the Cell*, 2006, 17: 3409-3422.
- [20] Yang M, Brand A, Srikantha T, Daniels KJ, Soll DR, Gow LAR. Fig1 facilitates calcium influx and localizes to membranes destined to undergo fusion during mating in *Candida albicans*. *Eukaryotic Cell*, 2011, 10(3): 435-444.
- [21] Sanglard D, Ischer F, Marchetti O, Entenza J, Bille J. Calcineurin A of *Candida albicans*: involvement in antifungal tolerance, cell morphogenesis and virulence. *Molecular Microbiology*, 2003, 48(4): 959-976.
- [22] Manjarres IM, Rodriguez-Garcia A, Teresa AM. The sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA) is the third element in capacitative calcium entry. *Cell Calcium*, 2010, 47(5): 412-418.
- [23] Karababa M, Valentino E, Pardini G, Coste AT, Bille J, Sanglard D. CRZ1, a target of the calcineurin pathway in *Candida albicans*. *Molecular Microbiology*, 2006, 59(5): 1429-1451.
- [24] Peter R, Krausa BC, Joseph H. Coping with stress: calmodulin and calcineurin in model and pathogenic fungi. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 311(4): 1151-1157.
- [25] Zhang M, Tanaka T, Ikura M. Calcium-induced conformational transition revealed by the solution structure of apocalmodulin. *Nature Structural and Molecular Biology*, 1995, 2(9): 758-767.
- [26] Sato T, Ueno Y, Watanabe T, Mikami T, Matsumoto T. Role of Ca^{2+} /calmodulin signaling pathway on morphological development of *Candida albicans*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2004, 27(8): 1281-1284.
- [27] Grottsch H, Giblin JP, Idrissi FZ, Fernández-Golbano IM, Collette JR, Newpher TM, Robles V, Lemmon SK, Geli MI. Calmodulin dissociation regulates Myo5 recruitment and function at endocytic sites. *EMBO Journal*, 2010, 29(17): 2899-2914.
- [28] Cui J, Kaandorp JA, Sloot PMA, Lloyd CM, Filatov MV. Calcium homeostasis and signaling in yeast cells and cardiac myocytes. *FEMS Yeast Research*, 2009, 9(8): 1137-1147.
- [29] Hemenway CS, Heitman J. Calcineurin: structure, function, and inhibition. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 1999, 30(1): 115-151.
- [30] Kissinger CR, Parge HE, Knighton DR, Lewis CT, Pelletier LA, Tempczyk A, Kalish VJ, Tucker KD, Showalter RE, Moomaw EW, Gastinel LN, Habuka N, Chen X, Maldonado F, Barker JE, Bacquet R, Villafranca JE. Crystal structures of human calcineurin and the human FKBP12-FK506-calcineurin complex. *Nature*, 1995, 378(6557): 641-644.
- [31] Santos M, Larrinoa IF. Functional characterization of the *Candida albicans* CRZ1 gene encoding a calcineurin-regulated transcription factor. *Current Genetics*, 2005, 48(2): 88-100.
- [32] Jennifer L, Reedy A, Scott G, Filler BC, Heitman J. Elucidating the *Candida albicans* calcineurin signaling cascade controlling stress response and virulence. *Fungal Genetics and Biology*, 2010, 47(2): 107-116.
- [33] Hameed S, Dhamgaye S, Singh A, Goswami SK, Prasad R. Calcineurin signaling and membrane lipid homeostasis regulates iron mediated multidrug resistance mechanisms in *Candida albicans*. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18684.
- [34] Miyakawa T, Mizunuma M. Physiological roles of calcineurin in *Saccharomyces cerevisiae* with special emphasis on its roles in G2/M cell-cycle regulation. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 2007, 71(3): 633-645.
- [35] Mizunuma M, Hirate D, Miyaoka R, Miyakawa T. Implication of Pkc1p protein kinase C in sustaining Cln2p level and polarized bud growth in response to calcium signaling in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Cell Science*, 2005, 118(18): 4219-4229.

- [36] Boustany LM, Cyert MS. Calcineurin dependent regulation of Crz1p nuclear export requires Msn5p and a conserved calcineurin docking site. *Genes and Development*, 2002, 16(5): 608-619.
- [37] Kullas AL, Martin SJ, Davis D. Adaptation to environmental pH: integrating the Rim101 and calcineurin signal transduction pathways. *Molecular Microbiology*, 2007, 66(4): 858-871.
- [38] Lu H, Zhu Z, Dong L, Jia X, Sun X, Yan L, Chai Y, Jiang Y, Cao Y. Lack of trehalose accelerates H₂O₂-induced *Candida albicans* apoptosis through regulating Ca²⁺ signaling pathway and caspase activity. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15808.

Calcium homeostasis systems and calcium signaling pathways in *Candida albicans* A review

Qilin Yu, Ning Xu, Mingchun Li*

Key Laboratory of Molecular and Technology, Ministry of Education, Department of Microbiology, Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract: *Candida albicans* is one of the most important conditional pathogens. Calcium homeostasis systems and calcium signaling in this pathogen are closely associated with numerous physiological processes, such as pathogenesis and stress responses. Study on calcium homeostasis systems and calcium signaling pathways will illuminate its calcium-related mechanisms of pathogenesis and drug resistance, and establish new therapeutic strategies for fungal infections. This review introduced the advances in the study in these fields.

Keywords: *Candida albicans*, calcium homeostasis, calcium signaling pathway, stress response

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81171541, 31070126) and by the Natural Science Foundation of Tianjin (10JCYBJC09700)

* Corresponding author. Tel: +86-22-23508506; Fax: +86-22-23508800; E-mail: lmchun68@yahoo.com.cn

Received: 1 October 2011 / Revised: 18 November 2011

1953 年创刊以来所有文章全文上网

从 2008 年 1 月开始《微生物学报》的所有文章开始全文上网了。欢迎广大读者登陆本刊主页 (<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>) 浏览、查询、免费下载全文! 由于《微生物学报》历史久远, 为方便读者查阅, 将刊期变化作以下统计。

《微生物学报》刊、期统计表

2012 年 4 月统计

时间	刊期	卷号	期号
1953 - 1956	半年刊	1 - 4	1 - 2
1957 - 1958	季刊	5 - 6	1 - 4
1959	季刊	7	1 - 2
1959 - 1962	停刊 3 年		
1962	季刊	8	3 - 4
1963 - 1965	季刊	9 - 11	1 - 4
1966	季刊	12	1 - 2
1966 - 1972	停刊 6 年半		
1973 - 1988	季刊	13 - 28	1 - 4
1989 - 2007	双月刊	29 - 47	1 - 6
2008 - 2011	月刊	48 - 51	1 - 12
2012	月刊	52	4