



## 陈昌斌

中国科学院上海巴斯德研究所病原真菌感染与宿主免疫课题组组长, 研究员, 博士生导师。现任中国微生物学会真菌学专业委员会委员、中国菌物学会菌物组学专业委员会副主任委员等职。主要从事人类致病真菌共生和感染分子机制, 毒力基因表达调控机制以及宿主抗真菌的免疫应答机理研究。同时针对临床重要的传染性疾病防治研发病原诊断新技术及筛选新型抗感染先导药物。已在包括《Cell》《Nature Genetics》《Cell Host & Microbe》《PLoS Pathogens》等国际学术期刊发表论文 20 余篇。

# 念珠菌适应宿主环境压力的共生机制研究进展

姜彤<sup>1,2</sup> 陈昌斌<sup>1\*</sup>

①微生物, 发育与健康研究中心 中国科学院分子病毒与免疫重点实验室 中国科学院上海巴斯德研究所 上海 200031

②中国科学院大学 北京 100049

**摘要:**作为人体微生物菌群中真菌菌群的一个重要组成部分, 念珠菌通常定植于人体的众多生态位, 在免疫系统功能正常的健康人群中与宿主保持共生状态。为适应宿主体内复杂多变的环境, 拮抗宿主免疫系统的攻击, 以及应对其他微生物菌群的竞争等诸多生存压力, 念珠菌进化出一系列极为有效的应对机制以维持其在宿主体内的共生。本文总结了念珠菌通过形态转换、环境适应、免疫调节以及与其他微生物菌群相互作用等策略应对宿主环境生存压力的分子机制, 重点阐述了念珠菌、宿主免疫系统以及微生物菌群三者之间的相互作用和相互平衡对于念珠菌实现成功定植和共生的重要意义。

**关键词:** 念珠菌, 共生, 微生物菌群, 免疫调节

[引用本文] 姜彤, 陈昌斌, 2020. 念珠菌适应宿主环境压力的共生机制研究进展. 菌物学报, 39(11): 2131-2148

Jiang T, Chen CB, 2020. Stress-induced adaptations in *Candida*: a ground for shaping its commensalism. Mycosystema, 39(11): 2131-2148

\* Corresponding author. E-mail: cbchen@ips.ac.cn

Received: 2020-05-25, accepted: 2020-07-16

## Stress-induced adaptations in *Candida*: a ground for shaping its commensalism

JIANG Tong<sup>1, 2</sup> CHEN Chang-Bin<sup>1✉</sup>

①The Center for Microbes, Development and Health, CAS Key Laboratory of Molecular Virology and Immunology, Institut Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

②University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

**Abstract:** As a major component of the human mycobiota, *Candida* species regularly colonize diverse niches of the human body, being commensals in the healthy, immunocompetent individuals. To adapt the complex host environment, resist the attack from the host immunity and compete with other microbes, *Candida* spp. have evolved a range of sophisticated strategies to maintain their commensal life in the host. In this review, we summarize recent research progresses about the mechanisms by which *Candida* species cope with the host stresses, including those involving morphological changes, environmental adaptation, immune regulation and interactions with other microorganisms, and delineate the importance of balancing mutuality and interaction between *Candida* spp., host immune system and microbiome in sustaining the colonization and commensalism of these fungi.

**Key words:** *Candida* species, commensalism, microbiome, immune regulation

念珠菌属 *Candida* 又称假丝酵母菌属, 按照分类学标准, 属于真菌界 Fungi, 子囊菌门 Ascomycota, 酵母纲 Saccharomycetes, 酵母目 Saccharomycetales, 德巴利酵母科 Debaryomycetaceae 下的一个重要分支。目前已知该属中至少有 15 种不同的念珠菌可引起人类疾病 (Pappas *et al.* 2018)。这些念珠菌的一个共同特点是: 主要针对免疫功能缺陷或低下的人群如艾滋病患者, 使用免疫抑制剂治疗的病人、器官移植病人、大量使用抗生素的病人以及老年人等, 通过侵染人体皮肤、黏膜等组织器官, 造成不同程度的真菌感染症状如鹅口疮、念珠菌性甲沟炎和念珠菌性阴道炎等。随着现代医疗技术的不断发展, 器官移植、导管插管、广谱抗生素等在临床上的使用趋于普遍, 以念珠菌血症 (candidaemia) 为代表的侵袭性念珠菌感染已经成为医院 ICU 病房的重大的隐患, 如果不及时治疗, 念珠菌血症致死率可高达 70%, 对全球

医疗卫生系统构成了极大威胁 (Aldardeer *et al.* 2020)。据统计, 90% 以上的念珠菌病都是由以下 5 种念珠菌引起: 白念珠菌 *Candida albicans*、光滑念珠菌 *Candida glabrata*、近平滑念珠菌 *Candida parapsilosis*、热带念珠菌 *Candida tropicalis* 和克柔念珠菌 *Candida krusei* (Abi-Said *et al.* 1997; Perlroth *et al.* 2007; Pappas *et al.* 2015)。此外, 近年来有“超级真菌”之称的耳念珠菌 *Candida auris*, 因为其多重耐药、难以鉴定、在医院环境长期存活易导致院内暴发等特征获得了全球卫生机构的高度重视 (Munoz *et al.* 2018; Sabino *et al.* 2020)。

需要特别指出的是, 这些对人体健康具有极大威胁的念珠菌往往是机会性致病真菌, 也就是说, 这些真菌也同时构成了健康人群中微生物菌群 (microbiota) 的重要部分。每个个体其微生物菌群的组成都是独一无二的, 与个体健康息息相关, 同时因为受饮食、环境、生活方式和抗生

素使用等因素影响, 机体微生物菌群一直处于动态变化的状态 (David *et al.* 2013; Forslund *et al.* 2013)。作为机会性致病真菌, 很多念珠菌以不致病的共生菌方式存在于 70%健康人体的口腔、皮肤、胃肠道及女性生殖道等部位, 在免疫系统正常的情况下与机体保持着相对平衡 (Schulze & Sonnenborn 2009; May *et al.* 2010; Fredricks *et al.* 2013)。然而, 在一系列环境因素作用下, 这些念珠菌能够发生由共生菌向致病菌的转换, 例如粘膜或皮肤屏障功能的破坏, 中性粒细胞数量和功能缺陷, 细胞免疫功能受损及代谢功能障碍等 (Pfaller & Diekema 2007)。目前比较接受的观点是: 侵染往往发生在免疫系统缺陷的情况下, 共生才是念珠菌在宿主中的常态, 也是致病的基础。那么, 在人体免疫防御功能正常的情况下, 这些不致病的共生念珠菌是如何适应宿主不同生态位 (niches) 复杂多样的环境, 规避宿主免

疫系统的识别与清除, 建立共生定植, 在种类庞大的人类微生物菌群中占有一席之地的? 本综述主要以白念珠菌为对象, 结合其他几种临床常见念珠菌, 对以上问题进行探讨 (图 1)。

## 1 形态转换与念珠菌共生

形态的多样性赋予了病原微生物高度的环境适应性。念珠菌也不例外, 可随环境变化在多种不同形态之间相互转换。以白念珠菌为例, 传统的酵母 (yeast)、真菌丝 (hypha) 和假菌丝 (pseudohypha) 3 种形态之间的转换已经被证明在侵染过程中发挥着重要作用。另外, 白念珠菌为适应恶劣条件如饥饿和缺氧可形成厚垣孢子 (chlamydospore) (Böttcher *et al.* 2016)。除此之外, 该真菌还能够以 white、opaque、gray 和 GUT 等不同细胞形态在宿主不同的生态位发挥生长繁殖的优势。

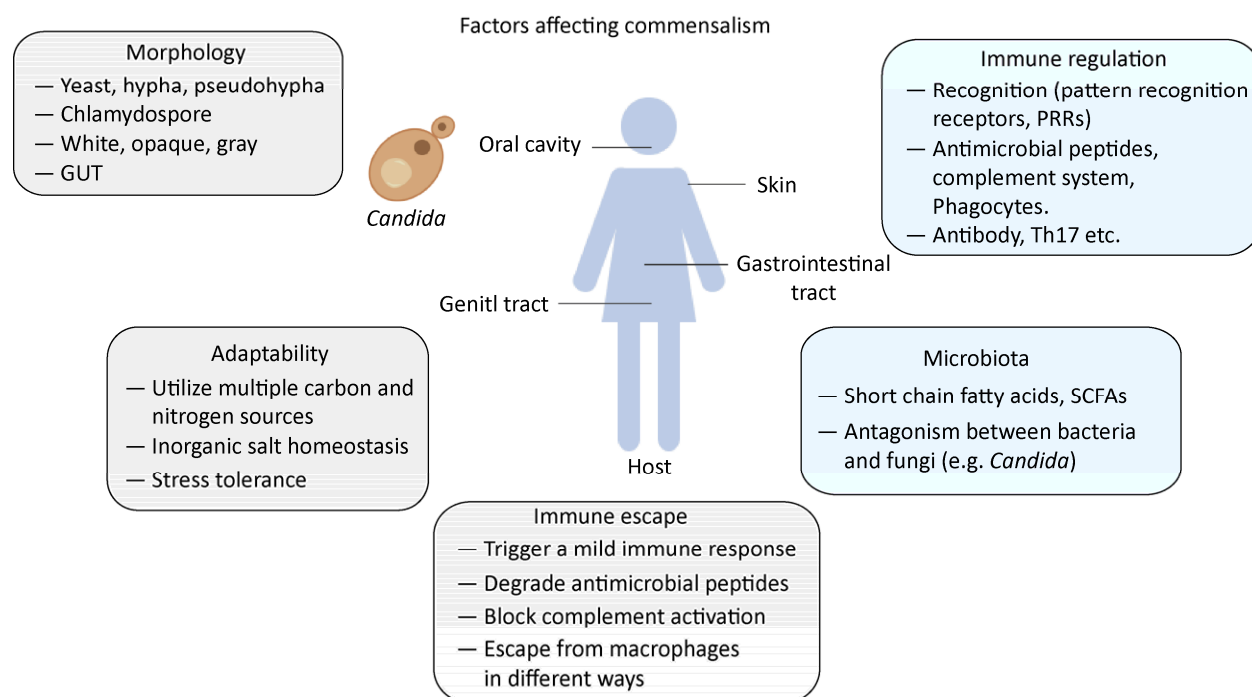


图 1 影响念珠菌共生的主要因素 念珠菌所具有的形态多样性、环境适应性和免疫逃逸能力, 以及宿主通过免疫调控和微生物群进行的制衡是影响念珠菌在宿主内共生的关键

Fig. 1 Major factors influencing *Candida* commensalism. The ability of *Candida* species to change morphology, adapt to host environment and escape immune killing, as well as the immune and microbiota modulation conferred from the host, constitute the key factors affecting *Candida* commensalism.

### 1.1 酵母、真菌丝和假菌丝

念珠菌的酵母形态(yeast),也被称为“white”形态,有着类似于酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 的形态特征,是实验室培养中最为常见的形态。酵母形态的细胞呈圆形或近似椭圆形,通过出芽的方式进行无性繁殖(Sudbery *et al.* 2004)。菌丝形态呈细长的管状,分裂的菌丝细胞之间保持紧密的首尾连接,形成多细胞的丝状结构。现有研究表明并非所有念珠菌都能诱导出真菌丝形态,真菌丝与假菌丝的主要区别在于假菌丝的细胞间有明显的凹痕,且假菌丝细胞在胞质分裂后仍然附着在菌丝上最终形成了分支状结构(Noble *et al.* 2016)。研究发现体外条件如 37℃、血清、N-乙酰葡萄糖胺和碱性 pH 等因素可以诱导念珠菌酵母形态向菌丝形态的转换。其中,cAMP 依赖的 PKA 通路在白念珠菌菌丝形成中发挥着主要作用,该通路通过 GTP 与 Ras1 的结合,激活 GTP 酶 Ras1 的活性,导致腺苷酸环化酶 Cyr1 催化 ATP 合成 cAMP,使 PKA 复合物的两个催化亚基 Tpk1 和 Tpk2 被激活,最终通过转录因子 Efg1 激活菌丝特异性基因(hyphae-specific genes, HSGs)的表达(Sudbery 2011)。

酵母态细胞通常定植于宿主皮肤或黏膜的表面,与宿主“和平共处”,一般不引起宿主的免疫反应,而菌丝态细胞则具有很强的侵染能力。侵染的第一步是粘附,菌丝态细胞能够分泌粘附素(adhesins)帮助念珠菌在宿主上皮细胞表面定植,光滑念珠菌与宿主上皮细胞的粘附主要由 EPA 基因家族介导(Juarez-Cepeda *et al.* 2015; Valotteau *et al.* 2019),对白念珠菌粘附素的研究则更为完善,目前主要集中在 ALS、HWP 和 IFF/HYR 3 个基因家族(de Groot *et al.* 2013)。通过在酵母态和菌丝态之间的相互转换,念珠菌不仅可以长期潜伏于宿主皮肤和黏膜表面,还可以通过血流进入宿主各个器官组织并成功定植。

### 1.2 White, gray 和 opaque

Slutsky *et al.* (1987) 最早在临床分离的白

念珠菌菌株 WO-1 中观察到了 white 形态与 opaque 形态的高频切换,white 形态与常见的酵母形态基本一致,而 opaque 形态的克隆较 white 形态的克隆更扁平、直径较大。在普通光学显微镜下可以清晰看到 opaque 细胞比 white 细胞更长,体积大约是 white 细胞的 3 倍。而在扫描电镜下,opaque 细胞表面有丘疹状结构(pimples)(Anderson *et al.* 1990)。研究发现 opaque 形态的细胞是白念珠菌的交配形式,其交配能力是 white 细胞的  $10^6$  倍(Miller & Johnson 2002)。环境因素如碳源、CO<sub>2</sub> 浓度、温度和 pH 等因子均可以诱导念珠菌细胞在 white 形态与 opaque 形态之间相互转换。不同种类念珠菌的诱导条件有所不同,例如酸性 pH 和高浓度 CO<sub>2</sub> (≥5%) 可以促进白念珠菌 opaque 形态的形成,而在热带念珠菌中恰恰相反(Zheng *et al.* 2017)。除环境因素外,white 和 opaque 之间的形态转换也受到转录水平的调控。转录因子 Czf1、Wor2、Efg1 与 Wor1 共同组成一个调控白念珠菌 white-opaque 形态转换的反馈回路,其中 Wor1 作为核心因子处于调控网络的中心(Nobile *et al.* 2012)。WOR1 基因包含一个 8kb 长的启动子,white-opaque 转换的正负调控因子可以结合到 WOR1 启动子上,调控 WOR1 的表达。Wor1 一方面可以通过结合自身的 DNA 调控区域激活自身转录,导致 Wor1 的高水平积累,另一方面也可以结合到 EFG1、CZF1 和 WOR2 的启动子区域,在抑制 EFG1 表达的同时激活 CZF1 和 WOR2 的表达(Zordan *et al.* 2007)。有趣的是,2014 年黄广华课题组发现的另一种细胞形态 gray 与 opaque 类似,但是细胞体积比 opaque 小很多,并且 gray 细胞的表面没有丘疹状结构,在野生型白念珠菌中敲除 WOR1 和 EFG1 基因可以将其锁定在 gray 形态(Tao *et al.* 2014)。

研究发现 white、gray 和 opaque 形态的念珠菌具有不同的共生与致病能力。人体生理温度 37℃不利于 opaque 形态的维持,而皮肤温度介

于室温与人体生理温度之间, opaque 形态较为稳定, 小鼠皮肤感染模型显示, opaque 细胞在皮肤上的定植能力显著高于 white 细胞 (Xie *et al.* 2013)。在热带念珠菌的小鼠系统感染实验中, 3 种形态的毒力也有所不同, 由高到低依次为: white、gray、opaque, 并且白念珠菌系统感染结果也呈现出相同的趋势 (Zhang *et al.* 2016; Liang *et al.* 2019)。体外实验表明, 白念珠菌 opaque 细胞比 white 细胞更容易逃避宿主中性粒细胞的杀伤, 这种形态转换开关使白念珠菌获得了一种免疫逃逸方式, 但具体的分子机制目前尚不清楚 (Sasse *et al.* 2013)。重要的是, opaque 和 gray 形态的发现进一步揭示了念珠菌基因转录调控与形态转换之间的紧密联系。opaque 作为念珠菌的交配形态, 虽然对环境因素的要求较高, 但能够有效促进念珠菌的基因组多样性, 为念珠菌的进化和繁衍奠定了基础。

### 1.3 GUT

白念珠菌 GUT 形态的发现源于对哺乳动物肠道内真菌共生调控介质的遗传筛选。研究发现, 当野生型白念珠菌在宿主肠道内繁殖时, *WOR1* 的表达量比常规的实验室培养增加了 10 000 倍。与野生型白念珠菌相比, *WOR1* 基因的过表达菌株在小鼠肠道内的共生竞争性显著增强。令人惊讶的是, 从小鼠肠道再次分离获得的 *WOR1* 过表达菌株表现出了异常的细胞形态 GUT。GUT 细胞形态与 opaque 类似, 但不同的是 GUT 细胞表面较光滑没有丘疹状结构, 并且交配效率较 opaque 低约 200 万倍 (Pande *et al.* 2013)。GUT 形态的发现, 意味着白念珠菌在宿主肠道共生过程中发生了适应性变化, 进一步验证了形态改变对于念珠菌共生的重要性。或许在宿主复杂环境的生存压力下, 念珠菌的形态多样性还具有更多的可能。

## 2 环境适应性及与念珠菌共生

多数念珠菌都能够在自然环境中生存。比

如, 白念珠菌和光滑念珠菌大多出现在哺乳动物和临床环境中 (Hube 2004; Jandric & Schüller 2011; Kapitan *et al.* 2018), 但研究人员仍然能从土壤、森林和水源中分离到这些菌 (Silva-Bedoya *et al.* 2014; Bensasson *et al.* 2019; Opulente *et al.* 2019)。除此之外, 克柔念珠菌是可可种子的重要发酵菌群之一 (Nielsen *et al.* 2005), 热带念珠菌广泛存在于热带雨林土壤中 (Yang *et al.* 2012), 近平滑念珠菌存在于水源、植物和昆虫等各种环境生态位中 (Gadanhó & Sampaio 2005; Medeiros *et al.* 2008; Suh *et al.* 2008)。生态环境的多样性和宿主体内复杂严苛的生存条件, 使念珠菌进化出了一系列环境适应机制, 以维持其定植和共生生长。

### 2.1 碳源和氮源代谢

碳源和氮源是微生物生长所必需的营养物质。其中, 碳源为微生物提供细胞生长代谢所需的能量, 而氮源则为微生物合成蛋白质、核酸及其他氮素化合物提供所需原材料。研究发现念珠菌在长期的演化过程中具备了强大的碳源利用能力, 使得念珠菌能够在复杂多变的宿主环境中生存和繁殖。实验室用于念珠菌培养的常用碳源是诸如葡萄糖、半乳糖和麦芽糖等发酵类碳源, 但宿主不同生态位中这些碳源往往含量非常低, 一些非发酵碳源如 N-乙酰葡萄糖胺、乳酸、甘油和甘露醇等成为了促进念珠菌在宿主体内生长和代谢的关键 (Ene *et al.* 2012)。例如, 肠道内微生物可以利用的葡萄糖资源匮乏, 为促进自身在肠道内的生长繁殖, 光滑念珠菌可通过肠道生存适应因子 *Cyb2* 介导乳酸同化, 充分利用肠道内富含的肠道菌群代谢产物乳酸作为替代碳源 (Ueno *et al.* 2011)。强大的碳源利用能力不仅使念珠菌能够适应宿主的多种生态位, 还能够吞噬过程中发挥重要作用。白念珠菌拥有多种吸收利用不同碳源的能力, 可以通过改变自身的代谢途径吸收不同的营养物质以逃避宿主的免疫攻击, 并提高抗压能力 (Brown *et al.* 2007)。比

如,在拮抗巨噬细胞吞噬时白念珠菌可以上调乳酸、氨基酸、羧酸和 N-乙酰葡萄糖胺代谢途径相关基因表达,一方面通过诱导细胞壁结构改变如减少  $\beta$ -葡聚糖的暴露,进而阻遏宿主巨噬细胞对白念珠菌的免疫识别,逃避免疫杀伤,另一方面也可以通过细胞壁的改变促进抗氧化和渗透压力 (Ballou *et al.* 2016; Williams & Lorenz 2020)。光滑念珠菌具有相似的碳源代谢调控策略,在巨噬细胞中念珠菌葡萄糖代谢受到限制,为抵御严酷的生存环境,光滑念珠菌可以进行代谢重编程,通过乙醛酸循环分解乙酰辅酶 A 作为主要碳源,促进自身在巨噬细胞中的生长和增殖,最终导致巨噬细胞裂解 (Rai *et al.* 2012; Chew *et al.* 2019)。

氨基酸及氨基酸衍生物是念珠菌的主要氮源,其中铵和谷氨酰胺尤其容易被吸收利用 (Wong *et al.* 2008)。念珠菌具有复杂的氮源感知和吸收系统,即使在低铵的条件下,白念珠菌仍然可以通过铵通透酶 Mep1 和 Mep2 促进生长 (Ries *et al.* 2018),感应和诱导谷氨酰胺的转运由 Csy1 介导 (Brega *et al.* 2004)。氮源代谢被发现与念珠菌免疫逃逸息息相关。念珠菌可以通过 Ssy1 诱导转录因子 Stp1 和 Stp2 发生蛋白修饰切割而进入细胞核,激活一系列氨基酸通透酶基因的表达 (Wielemans *et al.* 2010),调控氨基酸的供应、输入和分解代谢。在吞噬过程中,白念珠菌可以通过氨基酸代谢途径产生氨碱化吞噬体环境,促进菌丝形态的形成,诱导 caspase-1 介导的巨噬细胞裂解 (Vylkova *et al.* 2017)。

## 2.2 无机盐稳态调节

无机盐是指构成人体的矿物质营养元素,在细胞中大多数以离子形式存在。无机盐在人体内的分布极不均匀,并且由于人体日常新陈代谢与膳食补充等原因,无机盐的含量往往处于波动变化状态。如何应对复杂的无机盐环境对于念珠菌共生至关重要。目前对于无机盐稳态调节与念珠菌共生致病的关系研究主要集中在铁调控和钙调控。

铁在包括氧气转运和电子传递链等生理进程中发挥着必不可少的作用,对微生物来说铁的吸收和利用有利于平衡细胞内的铁离子稳态。念珠菌在长期的人体共生过程中演化出了一系列复杂的铁离子稳态调控网络,以规避因铁过量造成的细胞毒性和铁缺乏造成的念珠菌生长缺陷 (Fourie *et al.* 2018)。白念珠菌铁吸收系统包括还原性铁获得系统、铁载体还原系统和血红素铁获得系统,而由 3 个转录因子 Sfu1、Sef1 和 Hap43 组成的调控回路使白念珠菌不仅能够适应游离铁含量极低的血液环境,也能够适应富铁的肠道环境 (Chen *et al.* 2011)。相比于白念珠菌,光滑念珠菌的铁获得系统较为简单, Sit1 是光滑念珠菌中唯一的铁转运蛋白,由 Sit1 介导的铁的获取能够有效帮助光滑念珠菌拮抗巨噬细胞的杀伤 (Doering *et al.* 2011),反映出铁稳态对于念珠菌在宿主内共生及存活的重要性。

另一方面,念珠菌通过钙离子信号通路维持钙稳态,对于应答外界环境包括药物耐受十分重要。在念珠菌中,胞外钙离子主要通过高亲和性钙吸收系统 (high-affinity calcium uptake system, HACS) 和低亲和性钙吸收系统 (low-affinity calcium uptake system, LACS) 进入胞内,激活由钙调蛋白 CaM、钙调磷酸酶 calcineurin 和转录因子 Crz1 共同组成的钙信号系统 (Brand *et al.* 2007)。钙调磷酸酶是一种依赖钙和钙调蛋白的丝氨酸/苏氨酸磷酸酶,不仅对于念珠菌在血清中的生长至关重要,而且在人体正常体温 37℃ 下对光滑念珠菌细胞膜完整性也有影响,另外,钙调磷酸酶下游关键靶点 Crz1 在不同念珠菌种类间的耐药能力方面表现出不同的功能 (Yu *et al.* 2015)。

其他无机盐稳态如磷、锌和铜等,同样在念珠菌共生中发挥着重要作用。磷酸信号转导途径主要通过 PHO 家族介导 (Tomar & Sinha 2014),不仅调控着细胞内的磷酸稳态,也能够增强念珠菌的抗压能力 (Ikeh *et al.* 2017; Sheppard *et al.*



2018)。和铁离子一样,铜、锌等金属离子稳态对病原真菌的存活至关重要。作为宿主免疫的一种方式,哺乳动物宿主既可以利用高浓度金属发挥抗菌作用,又可以利用金属螯合作用抑制真菌的生长甚至杀死真菌(Hood & Skaar 2012)。针对宿主能够通过调节环境铜离子浓度实现对病原真菌的清除,白念珠菌利用转录因子 Mac1 做出了有效的应对策略:一方面控制对环境铜离子的吸收,另一方面,以铁替代铜作为超氧化物歧化酶(superoxide dismutases, SODs)的辅助因子,保持念珠菌细胞的抗氧化功能,来抵抗宿主对铜的限制(Li *et al.* 2015)。在白念珠菌中锌稳态是一个多阶段的过程,由 Zrt1/Zrt2 蛋白介导(Crawford *et al.* 2018),很多锌结合蛋白如 Pra1、SODs 等与念珠菌毒力相关(Łoboda & Rowińska-Żyrek 2017),也是真菌治疗的潜在靶点。

### 2.3 环境压力耐受

对于念珠菌来说,要在宿主不同生态位实现成功定植,不仅需要应对碳源、氮源和无机盐含量的变化,还需要应对各种各样的环境压力,如 pH、活性氧和渗透压等。

宿主不同器官的 pH 值差异很大,因此念珠菌感知和适应环境中 pH 的能力是控制其共生和致病的关键。真菌对环境 pH,尤其是中碱性 pH 的感知是由保守的 Rim101 信号转导途径介导。在碱性条件下, Rim101 蛋白的 C 末端 D/E 富集区被蛋白酶切除,留下 N 端活性部分进入细胞核,调控与离子泵、菌丝生长以及细胞壁组成相关基因的转录表达(Selvig & Alspaugh 2018)。除阴道外,念珠菌定植的大部分宿主生态位的 pH 值都呈中性至碱性,因此可以认为,在共生状态下,碱性 pH 可以通过促进菌丝形成而增强念珠菌在黏膜上皮细胞表面的定植。

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是机体有氧代谢过程中的副产物。吞噬细胞如中性粒细胞和巨噬细胞等在吞噬念珠菌的过程中,通

过呼吸爆发(respiratory burst)产生过量 ROS,进而对念珠菌核酸和蛋白质造成损伤破坏,并合成有毒物质如过氧亚硝酸盐等促进对念珠菌的杀灭(Fang 2004)。在 ROS 压力下,白念珠菌的抗氧化相关基因 CAT1、TRX1 等上调, SODs 的合成也可抵抗巨噬细胞杀伤,进而帮助白念珠菌在宿主的共生及增殖(da Silva Dantas *et al.* 2010; Ren *et al.* 2019)。

值得一提的是,高度保守的 Hog1 MAPK 通路能够在念珠菌多种应激反应中被激活,包括高渗、高温、金属胁迫和氧化应激等(Enjalbert *et al.* 2006; Shiraishi *et al.* 2018)。MAPK 信号通路促进了念珠菌对外界环境压力的感应和适应,通过酵母-菌丝形态转换和细胞壁结构的改变增强真菌细胞抗压能力,同时也促进了念珠菌在宿主生态位的共生定植(Correia *et al.* 2019)。Hog1 MAPK 通路被认为是影响白念珠菌建立小鼠肠道共生的关键因素(Zaragoza *et al.* 2014),充分说明环境适应性对于念珠菌共生的重要意义。

## 3 免疫调节的动态平衡与念珠菌共生

人类宿主通过免疫识别和免疫应答抵御真菌病原体的异常增殖和侵染。作为共生真菌,念珠菌也进化出了一系列机制来有效应对宿主免疫反应。宿主的免疫调控机制与念珠菌的免疫逃逸能力相互制约,构成了机体内的动态平衡。

### 3.1 宿主免疫调节

**3.1.1 免疫识别:** 识别条件致病菌的共生状态和致病状态对于宿主的免疫防御功能至关重要。皮肤和黏膜是宿主抵御念珠菌入侵的第一道屏障,白念珠菌一般通过菌丝态实现对上皮细胞的主动侵染,同时也可以诱导被动内吞,例如口腔上皮细胞可通过钙黏蛋白 E-cadherin,在 EGFR 和 HER2 的协同作用下,与白念珠菌菌丝相关蛋白 Als3 相互作用,触发内吞作用(Zhu *et al.* 2012)。当念珠菌穿越上皮层后,固有免疫细胞表面或胞质中的模式识别受体(pattern recognition

receptors, PRRs)能够特异性识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),进而通过激活宿主细胞内信号通路和特异性转录因子,启动免疫反应,实现对病原微生物的免疫清除作用(Medzhitov 2007; Zakikhany *et al.* 2007; Kumagai *et al.* 2008)。念珠菌细胞壁由90%的碳水化合物和10%的蛋白质组成,其中碳水化合物在免疫识别中起主要作用,包括细胞壁外层的甘露聚糖(mannans)和细胞壁内层的 $\beta$ -葡聚糖( $\beta$ -glucans)、几丁质(chitin)(Gow & Hube 2012)。宿主模式识别受体主要由髓样吞噬细胞表达,包括4种主要类型:Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、C型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLRs)、NOD样受体[nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs]和RIG-I样受体[retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) like-receptors, RLRs](Netea *et al.* 2015)。目前与念珠菌模式识别受体相关的研究主要集中在TLRs和CLRs,例如TLR2识别磷脂甘露聚糖(phospholipomannan)、TLR4识别O-连接甘露聚糖(O-linked mannans)、Dectin1识别 $\beta$ -葡聚糖等(Netea *et al.* 2008; Hardison & Brown 2012); NOD样受体与炎症小体激活相关, NOD样受体中的NOD2与TLR9及甘露糖受体共同参与识别和应答念珠菌细胞壁成分几丁质(Hise *et al.* 2009; Wagener *et al.* 2014);关于RIG-I样受体识别念珠菌,这方面的研究较为缺乏。需要说明的是,除经典的PRRs和PAMPs相互作用外,念珠菌分泌蛋白也可以作为一种新的PAMP与宿主细胞的PRRs相互作用激活免疫应答(Wang *et al.* 2019),与此类似,念珠菌DNA和RNA也可以被巨噬细胞、内体表达的TLR9和TLR7所识别,并且这种识别作用在病原真菌中具有保守型(Kasperkovitz *et al.* 2011; Luisa *et al.* 2016)。

**3.1.2 固有免疫:** 主要包括3个方面的研究:(1)皮肤和黏膜组成了宿主抵抗念珠菌侵染的第一

道屏障。在念珠菌感染的初始阶段,宿主上皮细胞可以通过释放抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)如HBD-2(human  $\beta$ -defensin 2)、LL-37等拮抗念珠菌的侵染(Blanco & Garcia 2008)。HBD-2具有广谱的抗菌和抗肿瘤活性,可以通过结合白念珠菌细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸抑制念珠菌生长(Järvå *et al.* 2018); LL-37主要通过和念珠菌细胞壁甘露聚糖结合,抑制念珠菌细胞的粘附和聚集,进而影响念珠菌在肠道的定植(Tsai *et al.* 2011; Fan *et al.* 2015)。(2)补体系统的激活有助于宿主发挥多种生物学效应,包括增强吞噬作用、裂解细胞和调节炎症反应等(Cheng *et al.* 2012)。早在1993年,Ashman *et al.* (1993)发现与野生型小鼠相比,缺乏编码补体成分C5基因的小鼠对侵袭性白念珠菌感染的抵抗性明显减弱。进一步的研究发现C5发挥抗菌作用主要是通过活性片段C5a形成,激活人体外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)以及诱导释放炎症细胞因子IL-6和IL-1 $\beta$ 来实现(Zipfel & Skerka 2012)。除C5外,补体成分C3也通过活性片段C3a和C3b单独或协同C5a发挥对白念珠菌的清除功能(Luo *et al.* 2013)。(3)吞噬细胞在固有免疫中发挥着控制和清除念珠菌的关键性作用,其中起主要介导作用的是巨噬细胞和嗜中性粒细胞(Becker *et al.* 2014)。嗜中性粒细胞来源于骨髓中的造血干细胞。在先天免疫系统中,嗜中性粒细胞是数量最多、抗感染反应最快但平均寿命最短的细胞之一,而巨噬细胞则来源于血液中的单核细胞循环,通过趋化作用靶向微生物(Erwig & Gow 2016)。吞噬细胞PRRs在识别PAMPs后,可通过呼吸爆发产生ROS、释放细胞因子、释放颗粒酶和抗菌肽等方式杀死念珠菌(Roos *et al.* 2003; Brown *et al.* 2009; Erwig & Gow 2016)。

**3.1.3 适应性免疫:** 主要包括两方面的研究内容:(1)B细胞介导的体液免疫使宿主免疫系统可以选择性地诱导IgG抗体识别念珠菌的免疫



原性蛋白,这种抗体免疫应答在宿主抗念珠菌感染过程中发挥着较小的作用,但已被证明能够有效抑制在介导上皮细胞侵袭过程中起重要作用的毒力因子,如 SAP 和 Hsp90 (Richardson & Moyes 2015)。临床发现即使是健康个体和未受感染的住院患者也能检测到针对念珠菌的 IgG 反应,这表明宿主可以通过 IgG 反应限制念珠菌的定植和过度增长 (Mochon *et al.* 2010)。(2) Th17 细胞在念珠菌适应性免疫中发挥着主要作用。Th17 细胞通过分泌白介素 IL-17A 和 IL-17F,可刺激抗菌肽的产生和嗜中性粒细胞的招募、活化,对宿主抗白念珠菌粘膜免疫具有重要意义 (Trautwein-Weidner *et al.* 2015; Li *et al.* 2018)。具有 Th17 免疫缺陷的患者因无法调控皮肤黏膜与念珠菌之间的免疫平衡,导致念珠菌侵染能力增强 (Gow *et al.* 2011)。研究表明,念珠菌毒素 candidalysin 分泌缺陷的白念珠菌,感染激活 Th17 的能力丧失,证实了念珠菌毒素对于激活和调节宿主免疫功能的影响 (Moyes *et al.* 2016; Verma *et al.* 2017)。Th17 细胞对白念珠菌的免疫交叉反应能够帮助抵御其他真菌,而白念珠菌在宿主的定植往往从婴儿时期就已开始,暗示白念珠菌对 Th17 介导的免疫调节具有突出贡献 (Bliss *et al.* 2008; Bacher *et al.* 2019)。除 Th17 外, Th1 和 Th2 也通过分泌细胞因子相互制衡,共同对抗念珠菌的侵袭 (Romani 1999; Lomeli-Martinez *et al.* 2019)。

### 3.2 念珠菌免疫逃逸

念珠菌自身的免疫调控和免疫逃逸策略不仅能够防御宿主免疫杀伤,而且有助于维持与宿主的共生。

酵母形态的念珠菌细胞可使其保持与宿主的共生状态。通过激活 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,上皮细胞可以区分不同形态的白念珠菌(酵母态或菌丝态),并对不同细胞形态做出不同反应。对真菌细胞壁的识别引发 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 第一阶段的激活,并激活 c-Jun; 菌丝和真菌载量引发

MAPK 第二阶段的激活,即 MKP1 和 c-Fos 的激活,并伴随着促炎反应 (Moyes *et al.* 2010; Tang *et al.* 2016)。这种反应机制使念珠菌在与宿主的共生和致病间保持着平衡:上皮组织在较低的真菌载量时保持静止不激活状态,利于念珠菌与宿主的共生,而在真菌载量增加时对诱导损伤的菌丝产生强烈的特异性反应。

念珠菌同样可以抵御宿主免疫分子和免疫细胞的杀伤。口腔唾液中的抗菌肽是宿主固有免疫防御系统中预防微生物定植的重要组成部分,白念珠菌可以通过分泌天冬氨酸蛋白酶 Sap9 降解唾液抗菌肽 histatin-5,进而促进白念珠菌在口腔等部位的定植 (Meiller *et al.* 2009)。另外,念珠菌也通过靶向宿主补体调节系统调控其共生和致病。补体调节分子,包括 FH、FHL-1 和 C4BP 等,可被白念珠菌捕获,并通过直接附着于真菌细胞表面的方式抑制 C3b 和 C4b 的激活,阻断补体活化途径 (Zipfel *et al.* 2007)。近平滑念珠菌可通过分泌天冬氨酸蛋白酶 Sapp1p 和 Sapp2p 裂解宿主补体成分 C3b 和 C4b 蛋白以及补体调节因子,导致补体系统的破坏 (Singh *et al.* 2019)。即使在吞噬体内,白念珠菌也可以利用氨基酸和 N-乙酰葡萄糖胺代谢中和吞噬体的 pH 值,抑制溶酶体的酸化和成熟,促进菌丝的形态发生和逃避巨噬细胞杀伤 (Krysan *et al.* 2014b; Vesely *et al.* 2017)。研究表明念珠菌菌丝激活 NLRP3 炎症小体并触发巨噬细胞的焦亡作用,是白念珠菌破坏巨噬细胞的第二种机制 (Krysan *et al.* 2014a; Wellington *et al.* 2014)

## 4 微生物群对念珠菌共生的影响

人类微生物菌群 (microbiota) 由包括细菌、真菌、病毒、原生动物的多种微生物组成。微生物菌群成分已被证明能够与宿主免疫系统相互作用而发挥特定功能,并对各种疾病的发生和发展产生重大影响 (Clemente *et al.* 2012)。作为微生物菌群中真菌菌群的一部分,念珠菌与宿

主和其他微生物建立起了非常复杂的相互作用网络。

研究发现细菌和真菌相互作用在念珠菌与宿主的共生-致病转换过程中发挥着重要作用。宿主经抗生素处理后,细菌菌群的减少往往伴随着念珠菌丰度的增强,在一定程度上增加了念珠菌侵袭性感染的风险(Azevedo *et al.* 2015),暗示肠道菌群失调是念珠菌过度增殖的先决条件。其中,肠道中富含的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)在这一过程中发挥了重要作用,Guinan *et al.* (2019)的研究结果发现抗生素处理导致的 SCFAs 水平下降可以促进白念珠菌在胃肠道定植。SCFAs 主要由肠道厌氧细菌发酵未消化的碳水化合物产生,一方面 SCFAs 的产生促进了杯状细胞特异性的粘液素表达,保持了肠粘膜的屏障功能完整性(Burger-van Paassen *et al.* 2009),另一方面 SCFAs 也被证明可以抑制白念珠菌的出芽和形态转换(Noverr & Huffnagle 2004)。SCFAs 的存在可以部分解释肠道菌群失调容易引发念珠菌过度增殖的原因。除此之外,越来越多的研究表明宿主中念珠菌与某些特定细菌存在着拮抗作用。益生菌的大量存在往往可以抑制致病真菌载量,比如作为阴道部位的优势菌群,乳酸杆菌 *Lactobacillus* 可以通过乳酸酸化和分泌抗菌物质维持阴道黏膜的健康,抵御包括白念珠菌在内的微生物入侵(Aroutcheva *et al.* 2001; Vasquez *et al.* 2002)。很多致病细菌也能够通过直接或间接作用实现与念珠菌之间的相互制衡。例如,一些肠道细菌如拟杆菌 *Bacteroidetes* 能刺激肠道细胞产生更多固有免疫调控因子 HIF1 $\alpha$  而促进抗菌肽分泌和增强吞噬细胞的吞噬效率(Peyssonnaud *et al.* 2005; Nizet & Johnson 2009); 体外共培养系统发现鲍曼不动杆菌 *Acinetobacter baumannii* 可以通过分泌外膜蛋白 A (OmpA) 结合到白念珠菌菌丝,导致菌丝细胞凋亡(Gaddy *et al.* 2009); 粪肠球菌 *Enterococcus faecalis* 可以通过分泌一种名为 EntV

的细菌素来抑制白念珠菌菌丝结构(Graham *et al.* 2017); 铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa* 通过产生吩嗪类化合物(phenazines)抑制白念珠菌的呼吸和代谢作用,从而影响白念珠菌的菌丝结构、细胞间粘附和生物膜形成(Morales *et al.* 2013)。

除了细菌与念珠菌的相互作用,微生物菌群中同样存在真菌与念珠菌的相互作用。对口腔微生物菌群的研究表明,口腔中毕赤酵母 *Pichia* 的丰度与念珠菌定植水平呈负相关,毕赤酵母可通过营养竞争和调控生长、毒力因子等方式拮抗念珠菌(Hogan *et al.* 2014)。另外,白念珠菌的存在在一定程度上还可影响不同生态位菌群的恢复。比如, Mason *et al.* (2012)的研究表明在白念珠菌存在的情况下,停止抗生素治疗后乳酸杆菌在胃里的定植能力仍然受到抑制,并伴随着粪肠球菌的丰度升高,而在缺失白念珠菌的情况下,乳酸杆菌菌群能够很快恢复正常。

## 5 展望

微生物菌群与人体健康密不可分。探索微生物菌群与疾病之间的关系,并且如何通过调节微生物菌群达到治愈疾病的目的,一直是医学研究中的热点与难题。高度的形态可塑性和环境适应能力使念珠菌成为了人体微生物菌群中真菌菌群的重要一员,也决定了念珠菌在宿主不同生态位的成功定植。虽然不同念珠菌的形态转换能力及特征具有一定的差异性,但是念珠菌往往可以对宿主各生态位的一些特定压力产生适应性变化。比如,白念珠菌 GUT 细胞形态,以及近两年发现的耳念珠菌 FC(filamentation-competent) yeast 细胞类型(Yue *et al.* 2018),都是因为念珠菌在宿主体内环境通过传代诱导特定基因转录水平和形态改变,实现念珠菌对宿主的高度适应性。光滑念珠菌在与巨噬细胞长期共培养压力下,可通过突变 *CHS2* 基因的一个位点改变其细胞形态而逃逸宿主免疫杀伤,并且可以呈现出短

暂的毒力增强 (Brunke *et al.* 2014), 似乎说明在宿主环境压力下, 念珠菌的适应性进化也可以通过遗传改变来实现, 当然这还需要更多的研究加以证明。

宿主环境的复杂性使念珠菌不仅能够灵活利用不同生态位的各种营养物质, 还能够通过调节代谢系统以躲避免疫反应。碳源和氮源对于念珠菌来说不仅是营养物质, 也是影响其胞外 pH 值、抗逆性和细胞壁结构的信号 (Miramon & Lorenz 2017)。其他环境因素也同样如此, 在念珠菌的定植与对抗宿主的过程中扮演着重要角色。由于宿主内其他微生物也面临着营养代谢与环境适应的问题, 环境因素如何在微生物种群生存竞争中发挥作用是一个非常值得探讨的研究方向。

值得关注的是, 微生物菌群与念珠菌两者之间的相互作用对念珠菌的共生和致病相互转换产生了很大影响。临床上的很多疾病都与菌群失调相关, 比如炎症性肠病 (IBD)、慢性肝病和慢性皮肤黏膜念珠菌病等 (Romani *et al.* 2014)。菌群之间的相互合作或相互拮抗往往在疾病起始、发展和恢复过程中发挥着不可忽视的作用 (Peleg *et al.* 2010)。细菌和其他真菌与念珠菌的相互作用是影响念珠菌定植和共生的重要因素。不仅仅是与细菌、真菌和病毒, 甚至念珠菌与原生动物之间的相互作用也正在越来越多地被发掘。尽可能多地发现并阐明念珠菌与其所定植生态位中其他微生物的相互作用及其分子机制, 这对于众多疾病的临床诊断和治疗都具有重要指导意义。

如何应对宿主体内复杂的免疫调控网络是念珠菌能否在宿主内生存的关键。健康状态下, 念珠菌通过耐受或逃逸宿主免疫系统实现与宿主共生, 而在念珠菌侵染过程甚至最终造成念珠菌病时, 免疫系统也会及时控制和清除侵染宿主的念珠菌病原体。这暗示着免疫系统对念珠菌共生状态和致病状态的识别至关重要。在大多数情况下, 固有免疫和适应性免疫共同发挥着清除入

侵念珠菌的作用, 但适应性免疫对于生殖道念珠菌感染似乎并没有发挥特别突出的作用。外阴阴道念珠菌疾病 (VVC) 主要与固有免疫相关, 往往伴随着念珠菌载量的增加和中性粒细胞浸润 (Fidel 2007)。与其他念珠菌黏膜感染不同, VVC 通常发生在免疫细胞过载的情况下, 阴道上皮细胞与白念珠菌相互作用后可产生中性粒细胞趋化因子 S100A8 和 S100A9, 导致大量中性粒细胞的招募 (Yano *et al.* 2010)。念珠菌的免疫逃逸机制对于念珠菌菌群的存活非常关键。与白念珠菌逃避巨噬细胞的机制有所不同, 光滑念珠菌可通过较为温和的方式实现免疫逃逸, 包括染色质重塑改变细胞能量代谢途径, 在巨噬细胞内生存并复制, 直至巨噬细胞破裂 (Seider *et al.* 2011; Rai *et al.* 2012)。尽管“求生”方式有所差异, 但最终这些念珠菌都在宿主免疫系统的巨大压力下存活下来, 成为了人体共生微生物中的一份子。

关注念珠菌形态多样性以及环境适应能力, 研究念珠菌与宿主免疫调节和微生物菌群之间的相互作用及其相关机制, 将有助于我们更好地了解念珠菌病的发生和发展机理, 揭开念珠菌病的本质。作为条件致病真菌, 念珠菌与宿主的共生是侵袭性感染的前提。探究念珠菌如何在与宿主的长期相互作用中保持平衡, 能够加深我们对于“条件致病”这一重要命题的理解, 助力新的治疗策略和治疗方法的研发, 从而达到最终降低念珠菌感染风险的目的。

## [REFERENCES]

- Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S, 1997. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clinical Infectious Diseases*, 24: 1122-1128
- Aldardeer NF, Albar H, Al-Attas M, Eldali A, Qutub M, Hassanien A, Alraddadi B, 2020. Antifungal resistance in patients with candidaemia: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 20: 55
- Anderson J, Mihalik R, Soll D, 1990. Ultrastructure and

- antigenicity of the unique cell wall pimple of the *Candida* opaque phenotype. *Journal of Bacteriology*, 172: 224-235
- Aroucheva A, Gariti D, Simon M, Shott S, Faro J, Simoes JA, Gurguis A, Faro S, 2001. Defense factors of vaginal lactobacilli. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185: 375-379
- Ashman R, Bolitho E, Papadimitriou J, 1993. Patterns of resistance to *Candida albicans* in inbred mouse strains. *Immunology and Cell Biology*, 221-225
- Azevedo MM, Teixeira-Santos R, Silva AP, Cruz L, Ricardo E, Pina-Vaz C, Rodrigues AG, 2015. The effect of antibacterial and non-antibacterial compounds alone or associated with antifungals upon fungi. *Frontiers in Microbiology*, 6: 669
- Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, Röcker M, Blango M, Kaufmann S, Röhm J, Eschenhagen P, Grehn C, Seidel K, Rickerts V, Lozza L, Stervbo U, Nienen M, Babel N, Milleck J, Assenmacher M, Cornely O, Ziegler M, Wisplinghoff H, Heine G, Worm M, Siegmund B, Maul J, Creutz P, Tabeling C, Ruwwe-Glösenkamp C, Sander L, Knosalla C, Brunke S, Hube B, Kniemeyer O, Brakhage A, Schwarz C, Scheffold A, 2019. Human anti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against *Candida albicans*. *Cell*, 176: 1340-1355.e1315
- Ballou ER, Avelar GM, Childers DS, Mackie J, Bain JM, Wagener J, Kastora SL, Panea MD, Hardison SE, Walker LA, Erwig LP, Munro CA, Gow NA, Brown GD, MacCallum DM, Brown AJ, 2016. Lactate signalling regulates fungal beta-glucan masking and immune evasion. *Nature Microbiology*, 2: 16238
- Becker KL, Ifrim DC, Quintin J, Netea MG, van de Veerdonk FL, 2014. Antifungal innate immunity: recognition and inflammatory networks. *Seminars in Immunopathology*, 37: 107-116
- Bensasson D, Dicks J, Ludwig JM, Bond CJ, Elliston A, Roberts IN, James SA, 2019. Diverse lineages of *Candida albicans* live on old oaks. *Genetics*, 211: 277-288
- Blanco J, Garcia M, 2008. Immune response to fungal infections. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 125: 47-70
- Bliss JM, Basavegowda KP, Watson WJ, Sheikh AU, Ryan RM, 2008. Vertical and horizontal transmission of *Candida albicans* in very low birth weight infants using DNA fingerprinting techniques. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 27: 231-235
- Böttcher B, Pöllath C, Staib P, Hube B, Brunke S, 2016. *Candida* species rewired hyphae developmental programs for chlamydospore formation. *Frontiers in Microbiology*, 7: 1697
- Brand A, Shanks S, Duncan VMS, Yang M, Mackenzie K, Gow NAR, 2007. Hyphal orientation of *Candida albicans* is regulated by a calcium-dependent mechanism. *Current Biology*, 17: 347-352
- Brega E, Zufferey R, Mamoun CB, 2004. *Candida albicans* Csy1p is a nutrient sensor important for activation of amino acid uptake and hyphal morphogenesis. *Eukaryot Cell*, 3: 135-143
- Brown AJ, Haynes K, Quinn J, 2009. Nitrosative and oxidative stress responses in fungal pathogenicity. *Current Opinion in Microbiology*, 12: 384-391
- Brown AJ, Odds FC, Gow NA, 2007. Infection-related gene expression in *Candida albicans*. *Current Opinion in Microbiology*, 10: 307-313
- Brunke S, Seider K, Fischer D, Jacobsen I, Kasper L, Jablonowski N, Wartenberg A, Bader O, Enache-Angoulvant A, Schaller M, d'Enfert C, Hube B, 2014. One small step for a yeast-microevolution within macrophages renders *Candida glabrata* hypervirulent due to a single point mutation. *PLoS Pathogens*, 10: e1004478
- Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis M, Bouma J, Boehm G, van Goudoever JB, van Seuningen I, Renes IB, 2009. The regulation of intestinal mucin *MUC2* expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *The Biochemical Journal*, 420: 211-219
- Chen C, Pande K, French SD, Tuch BB, Noble SM, 2011. An iron homeostasis regulatory circuit with reciprocal roles in *Candida albicans* commensalism and pathogenesis. *Cell Host & Microbe*, 10: 118-135
- Cheng SC, Sprong T, Joosten LA, van der Meer JW, Kullberg BJ, Hube B, Schejbel L, Garred P, van Deuren M, Netea MG, 2012. Complement plays a central role in *Candida albicans*-induced cytokine production by human PBMCs.

- European Journal of Immunology, 42: 993-1004
- Chew SY, Chee WJY, Than LTL, 2019. The glyoxylate cycle and alternative carbon metabolism as metabolic adaptation strategies of *Candida glabrata*: perspectives from *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*. Journal of Biomedical Science, 26: 52
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R, 2012. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell, 148: 1258-1270
- Correia I, Prieto D, Roman E, Wilson D, Hube B, Alonso-Monge R, Pla J, 2019. Cooperative role of MAPK pathways in the interaction of *Candida albicans* with the host epithelium. Microorganisms, 8: 48
- Crawford AC, Lehtovirta-Morley LE, Alamir O, Niemiec MJ, Alawfi B, Alsarraf M, Skrahina V, Costa A, Anderson A, Yellagunda S, Ballou ER, Hube B, Urban CF, Wilson D, 2018. Biphasic zinc compartmentalisation in a human fungal pathogen. PLoS Pathogens, 14: e1007013
- da Silva Dantas A, Patterson MJ, Smith DA, MacCallum DM, Erwig LP, Morgan BA, Quinn J, 2010. Thioredoxin regulates multiple hydrogen peroxide-induced signaling pathways in *Candida albicans*. Molecular and Cellular Biology, 30: 4550-4563
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ, 2013. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature, 505: 559-563
- de Groot P, Bader O, de Boer A, Weig M, Chauhan N, 2013. Adhesins in human fungal pathogens: glue with plenty of stick. Eukaryotic Cell, 12: 470-481
- Doering TL, Nevitt T, Thiele DJ, 2011. Host iron withholding demands siderophore utilization for *Candida glabrata* to survive macrophage killing. PLoS Pathogens, 7: e1001322
- Ene IV, Adya AK, Wehmeier S, Brand AC, MacCallum DM, Gow NA, Brown AJ, 2012. Host carbon sources modulate cell wall architecture, drug resistance and virulence in a fungal pathogen. Cellular Microbiology, 14: 1319-1335
- Enjalbert B, Smith D, Cornell M, Alam I, Nicholls S, Brown A, Quinn J, 2006. Role of the Hog1 stress-activated protein kinase in the global transcriptional response to stress in the fungal pathogen *Candida albicans*. Molecular Biology of the Cell, 17: 1018-1032
- Erwig LP, Gow NAR, 2016. Interactions of fungal pathogens with phagocytes. Nature Reviews Microbiology, 14: 163-176
- Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM, Kim J, Kim M, Zhan X, Simms-Waldrup TR, Xie Y, Hooper LV, Koh AY, 2015. Activation of HIF-1 $\alpha$  and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. Nature Medicine, 21: 808-814
- Fang FC, 2004. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. Nature Reviews Microbiology, 2: 820-832
- Fidel PL, 2007. History and update on host defense against vaginal candidiasis. American Journal of Reproductive Immunology, 57: 2-12
- Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, Mende DR, Arumugam M, Typas A, Bork P, 2013. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. Genome Research, 23: 1163-1169
- Fourie R, Kuloyo OO, Mochochoko BM, Albertyn J, Pohl CH, 2018. Iron at the centre of *Candida albicans* interactions. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 8: 185
- Fredricks DN, Drell T, Lillsaar T, Tummeleht L, Simm J, Aaspõllu A, Väin E, Saarma I, Salumets A, Donders GGG, Metsis M, 2013. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. PLoS One, 8: e54379
- Gadanhó M, Sampaio JP, 2005. Occurrence and diversity of yeasts in the mid-atlantic ridge hydrothermal fields near the Azores archipelago. Microbial Ecology, 50: 408-417
- Gaddy JA, Tomaras AP, Actis LA, 2009. The *Acinetobacter baumannii* 19606 OmpA protein plays a role in biofilm formation on abiotic surfaces and in the interaction of this pathogen with eukaryotic cells. Infection and Immunity, 77: 3150-3160
- Gow NA, Hube B, 2012. Importance of the *Candida albicans* cell wall during commensalism and infection. Current Opinion in Microbiology, 15: 406-412
- Gow NA, van de Veerdonk FL, Brown AJ, Netea MG, 2011. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. Nature Reviews Microbiology, 10: 112-122

- Graham CE, Cruz MR, Garsin DA, Lorenz MC, 2017. *Enterococcus faecalis* bacteriocin EntV inhibits hyphal morphogenesis, biofilm formation, and virulence of *Candida albicans*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 114: 4507-4512
- Guinan J, Wang S, Hazbun TR, Yadav H, Thangamani S, 2019. Antibiotic-induced decreases in the levels of microbial-derived short-chain fatty acids correlate with increased gastrointestinal colonization of *Candida albicans*. Scientific Reports, 9: 8872
- Hardison SE, Brown GD, 2012. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. Nature Immunology, 13: 817-822
- Hise AG, Tomalka J, Ganesan S, Patel K, Hall BA, Brown GD, Fitzgerald KA, 2009. An essential role for the NLRP3 inflammasome in host defense against the human fungal pathogen *Candida albicans*. Cell Host & Microbe, 5: 487-497
- Hogan DA, Mukherjee PK, Chandra J, Retuerto M, Sikaroodi M, Brown RE, Jurevic R, Salata RA, Lederman MM, Gillevet PM, Ghannoum MA, 2014. Oral mycobiome analysis of HIV-infected patients: identification of *Pichia* as an antagonist of opportunistic fungi. PLoS Pathogens, 10: e1003996
- Hood M, Skaar E, 2012. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface. Nature Reviews Microbiology, 10: 525-537
- Hube B, 2004. From commensal to pathogen: stage- and tissue-specific gene expression of *Candida albicans*. Current Opinion in Microbiology, 7: 336-341
- Ikeh M, Ahmed Y, Quinn J, 2017. Phosphate acquisition and virulence in human fungal pathogens. Microorganisms, 5: 48
- Jandric Z, Schüller C, 2011. Stress response in *Candida glabrata*: pieces of a fragmented picture. Future Microbiology, 6: 1475-1484
- Järvå M, Phan T, Lay F, Caria S, Kvasnakul M, Hulett M, 2018. Human  $\beta$ -defensin 2 kills through phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate-mediated membrane permeabilization. Science Advances, 4: eaat0979
- Juarez-Cepeda J, Orta-Zavalza E, Canas-Villamar I, Arreola-Gomez J, Perez-Cornejo GP, Hernandez-Carballo CY, Gutierrez-Escobedo G, Castano I, de Las Penas A, 2015. The *EPA2* adhesin encoding gene is responsive to oxidative stress in the opportunistic fungal pathogen *Candida glabrata*. Current Genetics, 61: 529-544
- Kapitan M, Niemiec MJ, Steimle A, Frick JS, Jacobsen ID, 2018. Fungi as part of the microbiota and interactions with intestinal bacteria. Current Topics in Microbiology and Immunology, 422: 265-301
- Kasperkovitz PV, Khan NS, Tam JM, Mansour MK, Davids PJ, Vyas JM, 2011. Toll-like receptor 9 modulates macrophage antifungal effector function during innate recognition of *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*. Infection and Immunity, 79: 4858-4867
- Krysan DJ, Sutterwala F, Wellington M, 2014a. Catching fire: *Candida albicans*, macrophages, and pyroptosis. PLoS Pathogens, 10: e1004139
- Krysan DJ, Vylkova S, Lorenz MC, 2014b. Modulation of phagosomal pH by *Candida albicans* promotes hyphal morphogenesis and requires Stp2p, a regulator of amino acid transport. PLoS Pathogens, 10: e1003995
- Kumagai Y, Takeuchi O, Akira S, 2008. Pathogen recognition by innate receptors. Journal of Infection and Chemotherapy, 14: 86-92
- Li CX, Gleason JE, Zhang SX, Bruno VM, Cormack BP, Culotta VC, 2015. *Candida albicans* adapts to host copper during infection by swapping metal cofactors for superoxide dismutase. Proceedings of the National Academy of Sciences, 112: E5336-E5342
- Li J, Casanova JL, Puel A, 2018. Mucocutaneous IL-17 immunity in mice and humans: host defense vs. excessive inflammation. Mucosal Immunology, 11: 581-589
- Liang SH, Anderson MZ, Hirakawa MP, Wang JM, Frazer C, Alaalm LM, Thomson GJ, Ene IV, Bennett RJ, 2019. Hemizyosity enables a mutational transition governing fungal virulence and commensalism. Cell Host & Microbe, 25: 418-431.e416
- Łoboda D, Rowińska-Żyrek M, 2017. Zinc binding sites in Pra1, a zincophore from *Candida albicans*. Dalton Transactions, 46: 13695-13703
- Lomeli-Martinez SM, Valentin-Gómez E, Varela-Hernández JJ,



- Alvarez-Zavala M, Sanchez-Reyes K, Ramos-Solano M, Cabrera-Silva RI, Ramirez-Anguiano VM, Lomeli-Martinez MA, Martinez-Salazar SY, González-Hernández LA, Andrade-Villanueva JF, 2019. *Candida* spp. determination and Th1/Th2 mixed cytokine profile in oral samples from HIV+ patients with chronic periodontitis. *Frontiers in Immunology*, 10: 1465
- Luisa GM, Murciano C, Yáñez A, Gozalbo D, 2016. Role of Toll-like receptors in systemic *Candida albicans* infections. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*, 21: 278-302
- Luo S, Skerka C, Kurzai O, Zipfel PF, 2013. Complement and innate immune evasion strategies of the human pathogenic fungus *Candida albicans*. *Molecular Immunology*, 56: 161-169
- Mason KL, Erb Downward JR, Falkowski NR, Young VB, Kao JY, Huffnagle GB, 2012. Interplay between the gastric bacterial microbiota and *Candida albicans* during postantibiotic recolonization and gastritis. *Infection and Immunity*, 80: 150-158
- May RC, Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, Gillevet PM, 2010. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathogens*, 6: e1000713
- Medeiros AO, Kohler LM, Hamdan JS, Missagia BS, Barbosa FAR, Rosa CA, 2008. Diversity and antifungal susceptibility of yeasts from tropical freshwater environments in southeastern Brazil. *Water Research*, 42: 3921-3929
- Medzhitov R, 2007. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 449: 819-826
- Meiller TF, Hube B, Schild L, Shirliff ME, Scheper MA, Winkler R, Ton A, Jabra-Rizk MA, 2009. A novel immune evasion strategy of *Candida albicans*: proteolytic cleavage of a salivary antimicrobial peptide. *PLoS One*, 4: e5039
- Miller M, Johnson A, 2002. White-opaque switching in *Candida albicans* is controlled by mating-type locus homeodomain proteins and allows efficient mating. *Cell*, 110: 293-302
- Miramon P, Lorenz MC, 2017. A feast for *Candida*: metabolic plasticity confers an edge for virulence. *PLoS Pathogens*, 13: e1006144
- Mochon AB, Ye J, Kayala MA, Wingard JR, Nguyen MH, Felgner P, Baldi P, Liu H, 2010. Serological profiling of a *Candida albicans* protein microarray reveals permanent host-pathogen interplay and stage-specific responses during candidemia. *PLoS Pathogens*, 6: e1000827
- Morales DK, Grahl N, Okegbe C, Dietrich LEP, Jacobs NJ, Hogan DA, Berman J, 2013. Control of *Candida albicans* metabolism and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* phenazines. *mBio*, 4: e00526
- Moyes DL, Runglall M, Murciano C, Shen C, Nayar D, Thavaraj S, Kohli A, Islam A, Mora-Montes H, Challacombe SJ, Naglik JR, 2010. A biphasic innate immune MAPK response discriminates between the yeast and hyphal forms of *Candida albicans* in epithelial cells. *Cell Host & Microbe*, 8: 225-235
- Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, Mogavero S, Tang SX, Wernecke J, Höfs S, Gratacap RL, Robbins J, Runglall M, Murciano C, Blagojevic M, Thavaraj S, Förster TM, Hebecker B, Kasper L, Vizcay G, Iancu SI, Kichik N, Häder A, Kurzai O, Luo T, Krüger T, Kniemeyer O, Cota E, Bader O, Wheeler RT, Gutschmann T, Hube B, Naglik JR, 2016. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature*, 532: 64-68
- Munoz JF, Gade L, Chow NA, Loparev VN, Juieng P, Berkow EL, Farrer RA, Litvintseva AP, Cuomo CA, 2018. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nature Communications*, 9: 5346
- Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ, Gow NAR, 2008. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nature Reviews Microbiology*, 6: 67-78
- Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, Kullberg BJ, van de Veerdonk FL, 2015. Immune defence against *Candida* fungal infections. *Nature Reviews Immunology*, 15: 630-642
- Nielsen DS, Honholt S, Tano-Debrah K, Jespersen L, 2005. Yeast populations associated with Ghanaian cocoa fermentations analysed using denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). *Yeast*, 22: 271-284
- Nizet V, Johnson RS, 2009. Interdependence of hypoxic and

- innate immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 9: 609-617
- Nobile Clarissa J, Fox Emily P, Nett Jeniel E, Sorrells Trevor R, Mitrovich Quinn M, Hernday Aaron D, Tuch Brian B, Andes David R, Johnson Alexander D, 2012. A recently evolved transcriptional network controls biofilm development in *Candida albicans*. *Cell*, 148: 126-138
- Noble SM, Gianetti BA, Witchley JN, 2016. *Candida albicans* cell-type switching and functional plasticity in the mammalian host. *Nature Reviews Microbiology*, 15: 96-108
- Noverr MC, Huffnagle GB, 2004. Regulation of *Candida albicans* morphogenesis by fatty acid metabolites. *Infection and Immunity*, 72: 6206-6210
- Opulente DA, Langdon QK, Buh KV, Haase MAB, Sylvester K, Moriarty RV, Jarzyna M, Considine SL, Schneider RM, Hittinger CT, 2019. Pathogenic budding yeasts isolated outside of clinical settings. *FEMS Yeast Research*, 19: foz032
- Pande K, Chen C, Noble S, 2013. Passage through the mammalian gut triggers a phenotypic switch that promotes *Candida albicans* commensalism. *Nature Genetics*, 45: 1088-1091
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD, 2015. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4): e1-50
- Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, 2018. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4: 18026
- Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E, 2010. Medically important bacterial-fungal interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 8: 340-349
- Perlroth J, Choi B, Spellberg B, 2007. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Medical Mycology*, 45: 321-346
- Peyssonnaud C, Datta V, Cramer T, Doedens A, Theodorakis EA, Gallo RL, Hurtado-Ziola N, Nizet V, Johnson RS, 2005. HIF-1 $\alpha$  expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 115: 1806-1815
- Pfaller MA, Diekema DJ, 2007. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, 20: 133-163
- Rai MN, Balusu S, Gorityala N, Dandu L, Kaur R, 2012. Functional genomic analysis of *Candida glabrata*-macrophage interaction: role of chromatin remodeling in virulence. *PLoS Pathogens*, 8: e1002863
- Ren T, Zhu H, Tian L, Yu Q, Li M, 2019. *Candida albicans* infection disturbs redox homeostasis system and induces reactive oxygen species accumulation for epithelial cell death. *FEMS Yeast Research*, 20: foz081
- Richardson J, Moyes D, 2015. Adaptive immune responses to *Candida albicans* infection. *Virulence*, 6: 327-337
- Ries LNA, Beattie S, Cramer RA, Goldman GH, 2018. Overview of carbon and nitrogen catabolite metabolism in the virulence of human pathogenic fungi. *Molecular Microbiology*, 107: 277-297
- Romani L, 1999. Immunity to *Candida albicans*: Th1, Th2 cells and beyond. *Current Opinion in Microbiology*, 2: 363-367
- Romani L, Zelante T, Palmieri M, Napolioni V, Picciolini M, Velardi A, Aversa F, Puccetti P, 2014. The cross-talk between opportunistic fungi and the mammalian host via microbiota's metabolism. *Seminars in Immunopathology*, 37: 163-171
- Roos D, Bruggen Rv, Meischl C, 2003. Oxidative killing of microbes by neutrophils. *Microbes and Infection*, 5: 1307-1315
- Sabino R, Veríssimo C, Pereira ÁA, Antunes F, 2020. *Candida auris*, an agent of hospital-associated outbreaks: which challenging issues do we need to have in mind? *Microorganisms*, 8: 181
- Sasse C, Hasenberg M, Weyler M, Gunzer M, Morschhäuser J, 2013. White-opaque switching of *Candida albicans* allows immune evasion in an environment-dependent fashion. *Eukaryotic Cell*, 12: 50-58
- Schulze J, Sonnenborn U, 2009. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Deutsches Ärzteblatt International*, 106: 837-842
- Seider K, Brunke S, Schild L, Jablonowski N, Wilson D, Majer O, Barz D, Haas A, Kuchler K, Schaller M, Hube B, 2011. The facultative intracellular pathogen *Candida glabrata*

- subverts macrophage cytokine production and phagolysosome maturation. *The Journal of Immunology*, 187: 3072-3086
- Selvig K, Alspaugh JA, 2018. pH response pathways in fungi: adapting to host-derived and environmental signals. *Mycobiology*, 39: 249-256
- Sheppard DC, Lev S, Djordjevic JT, 2018. Why is a functional *PHO* pathway required by fungal pathogens to disseminate within a phosphate-rich host: a paradox explained by alkaline pH-simulated nutrient deprivation and expanded *PHO* pathway function. *PLoS Pathogens*, 14: e1007021
- Shiraishi K, Hioki T, Habata A, Yurimoto H, Sakai Y, 2018. Yeast Hog1 proteins are sequestered in stress granules during high-temperature stress. *Journal of Cell Science*, 131: jcs209114
- Silva-Bedoya L, Ramírez-Castrillón M, Osorio-Cadavid E, 2014. Yeast diversity associated to sediments and water from two Colombian artificial lakes. *Brazilian Journal of Microbiology* : [publication of the Brazilian Society for Microbiology], 45: 135-142
- Singh DK, Németh T, Papp A, Tóth R, Lukácsi S, Heidingsfeld O, Dostal J, Vágvolgyi C, Bajtay Z, Józsi M, Gácsér A, Mitchell AP, 2019. Functional characterization of secreted aspartyl proteases in *Candida parapsilosis*. *mSphere*, 4: e00484
- Slutsky B, Staebell M, Anderson J, Risen L, Pfaller M, Soll D, 1987. "White-opaque transition": a second high-frequency switching system in *Candida albicans*. *Journal of Bacteriology*, 169: 189-197
- Sudbery P, Gow N, Berman J, 2004. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends in Microbiology*, 12: 317-324
- Sudbery PE, 2011. Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nature Reviews Microbiology*, 9: 737-748
- Suh SO, Nguyen NH, Blackwell M, 2008. Yeasts isolated from plant-associated beetles and other insects: seven novel *Candida* species near *Candida albicans*. *FEMS Yeast Research*, 8: 88-102
- Tang SX, Moyes DL, Richardson JP, Blagojevic M, Naglik JR, 2016. Epithelial discrimination of commensal and pathogenic *Candida albicans*. *Oral Diseases*, 22(Suppl. 1): 114-119
- Tao L, Du H, Guan G, Dai Y, Nobile CJ, Liang W, Cao C, Zhang Q, Zhong J, Huang G, 2014. Discovery of a "White-Gray-Opaque" tristable phenotypic switching system in *Candida albicans*: roles of non-genetic diversity in host adaptation. *PLoS Biology*, 12: e1001830
- Tomar P, Sinha H, 2014. Conservation of *PHO* pathway in ascomycetes and the role of Pho84. *Journal of Biosciences*, 39: 525-536
- Trautwein-Weidner K, Gladiator A, Nur S, Diethelm P, LeibundGut-Landmann S, 2015. IL-17-mediated antifungal defense in the oral mucosa is independent of neutrophils. *Mucosal Immunology*, 8: 221-231
- Tsai P, Yang C, Chang H, Lan C, 2011. Human antimicrobial peptide LL-37 inhibits adhesion of *Candida albicans* by interacting with yeast cell-wall carbohydrates. *PLoS One*, 6: e17755
- Ueno K, Matsumoto Y, Uno J, Sasamoto K, Sekimizu K, Kinjo Y, Chibana H, 2011. Intestinal resident yeast *Candida glabrata* requires Cyb2p-mediated lactate assimilation to adapt in mouse intestine. *PLoS One*, 6: e24759
- Valotteau C, Prystopiuk V, Cormack BP, Dufrêne YF, Mitchell AP, 2019. Atomic force microscopy demonstrates that *Candida glabrata* uses three Epa proteins to mediate adhesion to abiotic surfaces. *mSphere*, 4: e00277
- Vasquez A, Jakobsson T, Ahrne S, Forsum U, Molin G, 2002. Vaginal *Lactobacillus* flora of healthy Swedish women. *Journal of Clinical Microbiology*, 40: 2746-2749
- Verma AH, Richardson JP, Zhou C, Coleman BM, Moyes DL, Ho J, Huppler AR, Ramani K, McGeachy MJ, Mufazalov IA, Waisman A, Kane LP, Biswas PS, Hube B, Naglik JR, Gaffen SL, 2017. Oral epithelial cells orchestrate innate type 17 responses to *Candida albicans* through the virulence factor candidalysin. *Science Immunology*, 2: eaam8834
- Vesely EM, Williams RB, Konopka JB, Lorenz MC, 2017. N-Acetylglucosamine metabolism promotes survival of in the phagosome. *mSphere*, 2: e00357
- Vylkova S, Lorenz MC, Deepe GS, 2017. Phagosomal neutralization by the fungal pathogen *Candida albicans* induces macrophage pyroptosis. *Infection and Immunity*, 85: e00832

- Wagener J, Malireddi RK, Lenardon MD, Koberle M, Vautier S, MacCallum DM, Biedermann T, Schaller M, Netea MG, Kanneganti TD, Brown GD, Brown AJ, Gow NA, 2014. Fungal chitin dampens inflammation through IL-10 induction mediated by NOD2 and TLR9 activation. *PLoS Pathogens*, 10: e1004050
- Wang W, Deng Z, Wu H, Zhao Q, Li T, Zhu W, Wang X, Tang L, Wang C, Cui SZ, Xiao H, Chen J, 2019. A small secreted protein triggers a TLR2/4-dependent inflammatory response during invasive *Candida albicans* infection. *Nature Communications*, 10: 1015
- Wellington M, Koselny K, Sutterwala FS, Krysan DJ, 2014. *Candida albicans* triggers NLRP3-mediated pyroptosis in macrophages. *Eukaryot Cell*, 13: 329-340
- Wielemans K, Jean C, Vissers S, André B, 2010. Amino acid signaling in yeast: post-genome duplication divergence of the Stp1 and Stp2 transcription factors. *Journal of Biological Chemistry*, 285: 855-865
- Williams RB, Lorenz MC, 2020. Multiple alternative carbon pathways combine to promote *Candida albicans* stress resistance, Immune Interactions, and Virulence. *mBio*, 11: e03070
- Wong KH, Hynes MJ, Davis MA, 2008. Recent advances in nitrogen regulation: a comparison between *Saccharomyces cerevisiae* and filamentous fungi. *Eukaryotic Cell*, 7: 917-925
- Xie J, Tao L, Nobile C, Tong Y, Guan G, Sun Y, Cao C, Hernday A, Johnson A, Zhang L, Bai F, Huang G, 2013. White-opaque switching in natural *MTLa/α* isolates of *Candida albicans*: evolutionary implications for roles in host adaptation, pathogenesis, and sex. *PLoS Biology*, 11: e1001525
- Yang YL, Lin CC, Chang TP, Lauderdale TL, Chen HT, Lee CF, Hsieh CW, Chen PC, Lo HJ, 2012. Comparison of human and soil *Candida tropicalis* isolates with reduced susceptibility to fluconazole. *PLoS One*, 7: e34609
- Yano J, Lilly E, Barousse M, Fidel Jr. PL, 2010. Epithelial cell-derived S100 calcium-binding proteins as key mediators in the hallmark acute neutrophil response during *Candida* vaginitis. *Infection and Immunity*, 78: 5126-5137
- Yu SJ, Chang YL, Chen YL, 2015. Calcineurin signaling: lessons from *Candida* species. *FEMS Yeast Research*, 15: fov016
- Yue H, Bing J, Zheng Q, Zhang Y, Hu T, Du H, Wang H, Huang G, 2018. Filamentation in *Candida auris*, an emerging fungal pathogen of humans: passage through the mammalian body induces a heritable phenotypic switch. *Emerging Microbes & Infections*, 7: 188
- Zakikhany K, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, Holland G, Schaller M, Hube B, 2007. In vivo transcript profiling of *Candida albicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination. *Cellular Microbiology*, 9: 2938-2954
- Zaragoza O, Prieto D, Román E, Correia I, Pla J, 2014. The HOG pathway is critical for the colonization of the mouse gastrointestinal tract by *Candida albicans*. *PLoS One*, 9: e87128
- Zhang Y, Tao L, Zhang Q, Guan G, Nobile CJ, Zheng Q, Ding X, Huang G, 2016. The gray phenotype and tristable phenotypic transitions in the human fungal pathogen *Candida tropicalis*. *Fungal Genetics and Biology*, 93: 10-16
- Zheng Q, Zhang Q, Bing J, Ding X, Huang G, 2017. Environmental and genetic regulation of white-opaque switching in *Candida tropicalis*. *Molecular Microbiology*, 106: 999-1017
- Zhu W, Phan QT, Boontheung P, Solis NV, Loo JA, Filler SG, 2012. EGFR and HER2 receptor kinase signaling mediate epithelial cell invasion by *Candida albicans* during oropharyngeal infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109: 14194-14199
- Zipfel PF, Skerka C, 2012. Complement, *Candida*, and cytokines: The role of C5a in host response to fungi. *European Journal of Immunology*, 42: 822-825
- Zipfel PF, Würzner R, Skerka C, 2007. Complement evasion of pathogens: Common strategies are shared by diverse organisms. *Molecular Immunology*, 44: 3850-3857
- Zordan RE, Miller MG, Galgoczy DJ, Tuch BB, Johnson AD, 2007. Interlocking transcriptional feedback loops control white-opaque switching in *Candida albicans*. *PLoS Biology*, 5: e256

(本文责编: 王敏)