

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01239

# 白念珠菌的应激反应与耐药性

黄 海, 王 彦, 李 莹, 许 懿, 姜远英\*

第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433

[摘要] 白念珠菌是临床最常见的条件致病真菌, 可以导致黏膜和系统感染。临床上广泛使用的抗真菌药物数量有限, 长期广泛应用于临床所导致白念珠菌的耐药现象越来越普遍, 耐药程度也越来越高。白念珠菌对抗真菌药物的高适应性导致了耐药性的产生, 同时也是白念珠菌对环境应激的一种体现。本文对应激反应通路作了总结, 并着重从应激反应角度阐述了白念珠菌的耐药性问题。

[关键词] 白念珠菌; 应激反应; 耐药性

[中图分类号] R 379.4 [文献标志码] A [文章编号] 0258-879X(2010)11-1239-05

## Stress response and drug resistance of *Candida albicans*

HUANG Hai, WANG Yan, LI Ying, XU Yi, JIANG Yuan-ying\*

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] *Candida albicans*, the most common fungal pathogen, can cause mucosal and systemic infections. Until now there are only a limited number of antifungal drugs, and long-term repeated use of the existing drugs has led to rapid development of drug resistance. The high adaptability of *C. albicans* has led to drug resistance, which is also a manifestation of environmental stress of *C. albicans* to the environment. This article summarizes the response pathways of *C. albicans* stress and describes drug resistance of *C. albicans* from the aspect of stress response.

[Key words] *Candida albicans*; stress response; drug resistance

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(11):1239-1243]

近年来,白念珠菌感染非常普遍。全球多个检测中心的统计资料表明,在1996~2002年期间的系统性真菌感染病例中,白念珠菌感染占43%~75%<sup>[1]</sup>。白念珠菌易于感染、难以防治的主要原因在于其具有高适应性的特点,耐药性也是其高适应性的表现形式之一。白念珠菌应激反应的信号转导通路之间相互联系,相关分子也是应激反应网络中的一个环节。

### 1 白念珠菌中的应激反应

白念珠菌是哺乳动物的条件致病菌,它能适应人体内的不同环境,其中包括温度变化、离子压力、渗透压改变以及巨噬细胞发挥吞噬作用后通过呼吸爆发导致的白念珠菌的氧化损伤。白念珠菌存在多条平行的应激通路(图1),其中重要的通路包括MAPK信号转导通路<sup>[2]</sup>和与氧化应激密切相关的Cap1p(*Candida* AP-1 protein)通路等。

#### 1.1 白念珠菌中的MAPK级联系统 促分裂原活化蛋白

激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联系统是细胞适应外界环境变化的一种非常重要的调节机制。MAPK级联系统由3种蛋白激酶组成:MAPK、MAPKK(MAPK kinase)和MAPKKK(MAPKK kinase)。活化的上游因子使MAPKKK磷酸化并激活MAPKK,被激活的MAPKK接着磷酸化并激活MAPK,被激活的MAPK进而磷酸化并激活下游的转录因子,从而使得MAPK级联系统将外界信号一级一级地传递到细胞核内,细胞因此对外界信号进行应答<sup>[3]</sup>。

MAPK系统中3条重要反应通路包括白念珠菌胞外信号调节激酶(CEK)通路、蛋白激酶C细胞壁完整性(Mkc1p)通路和高渗透压甘油(HOG, Hog1p)通路(图1),它们对渗透性、重金属和氧化刺激等做出反应<sup>[4]</sup>,各通路的信号转导彼此独立又相互有着密切的联系(图2)。下面我们对3条通路进行详细阐述。

[收稿日期] 2010-03-25 [接受日期] 2010-07-07

[基金项目] 国家自然科学基金(30500628, 30672626, 30825041, 30630071), 国家重点基础研究发展计划("973"计划, 2005CB523105), 上海市教育发展基金会晨光计划(2007CG51). Supported by National Natural Science Foundation of China (30500628, 30672626, 30825041 and 30630071), National Program on Key Basic Research Projects ("973" Program, 2005CB523105), and Shanghai Educational Development Foundation (2007CG51).

[作者简介] 黄 海, 硕士生. E-mail: huanghai414@yahoo.cn

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81871357, E-mail: jiangyy@smmu.edu.cn

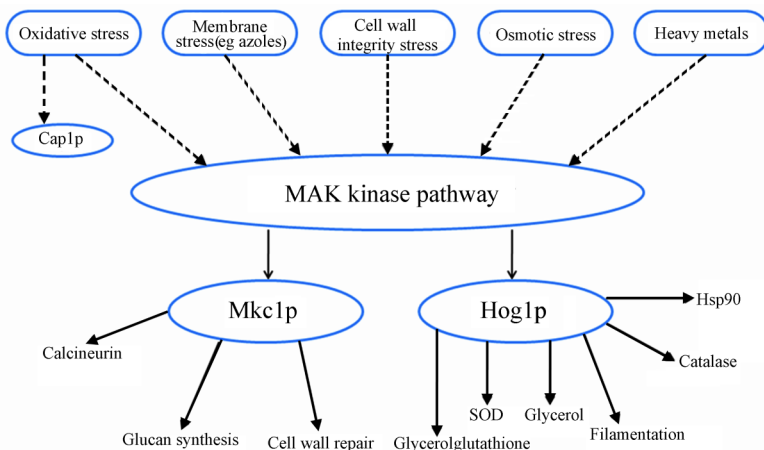


图 1 白念珠菌中的应激反应通路

Fig 1 Stress response network in *C. albicans*

Dotted lines indicate stresses; solid lines indicate stress responses

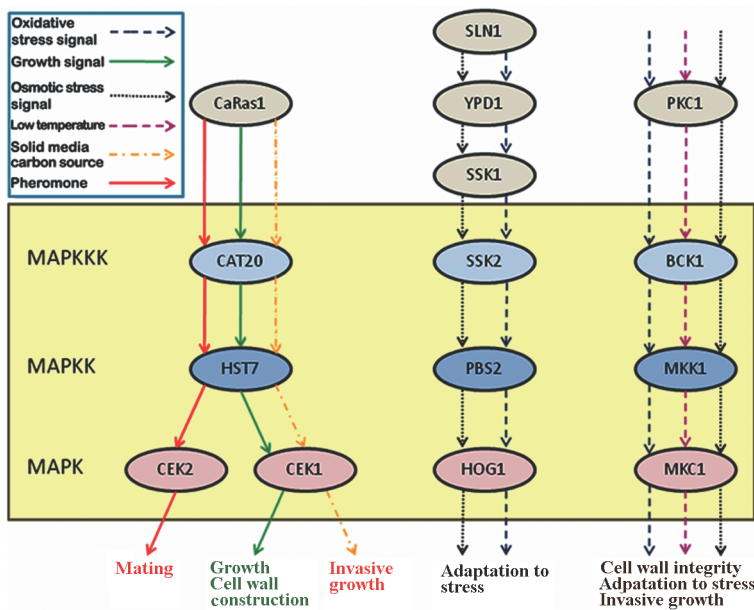


图 2 白念珠菌中的 MAPK 信号反应通路

Fig 2 Main elements of MAPK signal transduction network in *C. albicans*

MAPK; Mitogen-activated protein kinase; MAPKK; MAPK kinase; MAPKKK; MAPKK kinase

1.1.1 白念珠菌胞外信号调节激酶(CEK)通路 外界环境因素如信息素、生长信号和固体碳源,首先通过目前未知的机制作用于白念珠菌 MAPK 级联通路的上游组分 CaRas1, CaRas1 将信号传递至 MAPKKK Cst20, Cst20 磷酸化并激活其下游的 MAPKK Hst7,被激活的 Hst7 磷酸化并激活其底物 MAPK Cek1 或 Cek2,被激活的 Cek1 或 Cek2 将信号传递至转录因子 Cph1,分别影响交配、细胞壁组成和细胞生长,最终实现调节菌丝生长的目的(图 2)<sup>[5]</sup>。

1.1.2 蛋白激酶 C 细胞壁完整性(Mkc1p)通路 Mkc1p 通路由 Bck1 MAPKKK, Mkk1 MAPKK 和 Mkc1 MAPK 组成。Mkc1 是酿酒酵母 Slt2/Mpk1 的同源基因,在维持细胞完整性和细胞壁形态上起着重要作用。在甘露聚糖环境中, mkc1

缺失菌的细胞组分虽然没有彻底的改变,但是与野生菌组分已不同。所以, Mkc1p 通路的信号转导与外界作用有关联,以接触激活的方式影响白念珠菌的侵入生长和细胞壁的合成<sup>[6]</sup>,为真菌细胞菌体完整性的一部分。另外,氧化应激、渗透压应激和低温刺激也能使 Mkc1p 磷酸化,刺激级联反应发生。其中,氧化应激调节磷酸化与 HOG 通路相互联系(图 2)。Mkc1p 通路调节葡聚糖合成和细胞壁修复<sup>[7]</sup>,可对抗真菌药物棘白菌素类产生耐药性。

1.1.3 高渗透压甘油信号转导(HOG)通路 HOG 通路对于酵母在高渗透条件下的生长是必需的,通路主要由双组分蛋白 Sln1,磷酸转移蛋白 Ypd1 和 Ssk1 开启(图 2)。白念珠菌在高渗透压环境下, Ssk2 MAPKKK 磷酸化激活了中流的

Pbs2 MAPKK, Pbs2 MAPKK 磷酸化后激活 HOG1 MAPK。研究<sup>[8-9]</sup>发现, hog1 缺失菌丝形成能力增强, 在没有外界刺激条件下 hog1 缺失菌能形成菌丝, HOG 通路是一条酵母相——菌丝相转换的抑制通路, 同时 HOG 通路在氧化应激中起着非常重要的作用。通路中的 Ssk1 激酶就在其中起着感应和传递氧化应激调节信号的作用<sup>[10]</sup>。Hog1 缺失菌就对氧化剂如甲萘醌、过氧化氢和超氧化钾非常敏感, hog1 缺失菌对氧化刺激的敏感性增加。HOG-MAPK 途径对外界渗透压和氧化胁迫产生应答, 并能影响白念珠菌的菌丝发育<sup>[11-12]</sup>。

1.2 与氧化应激密切相关的 Cap1p Cap1p 通路也是与氧化应激密切相关的信号通路<sup>[13]</sup>。Cap1p 是由白念珠菌 CAP1 基因编码的碱性亮氨酸拉链 (basic region-leucine zipper, bZip) 转录因子, 既和耐药性有关, 又在白念珠菌的氧化反应中发挥重要作用。Zhang 等<sup>[14]</sup>发现 Cap1p 调控靶基因的机制是核定位机制, 即在通常状态下 Cap1p 弥散在胞质和胞核, 经受氧化刺激后 Cap1p 发生定位转移, 聚积在细胞核, 激活某些靶基因的转录。已有研究表明, 经受氧化刺激后聚集在细胞核的 Cap1p 能激活 GLR1 的转录<sup>[14]</sup>。本课题组应用基因芯片及其他多种分子生物学技术阐明了 Cap1p 参与氧化应激的分子机制<sup>[15]</sup>。研究结果显示 Cap1p 能通过影响多种通路的基因转录参与白念珠菌的氧化应激反应, 其影响的通路包括: 药物外排相关的耐药通路 (如多药耐药基因 CaMDR1、CaYCF1 和 CaCIP1)、直接的抗氧化通路 (如硫氧还蛋白还原酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽 S-转移酶、NADPH 脱氢酶和锰-超氧化物歧化酶)、ATP 依赖的 RNA 解旋酶 (ATP 依赖的 RNA 解旋酶基因 DBP8 和 MAK5) 等。

## 2 经典抗真菌药物的作用机制和耐药性

2.1 经典抗真菌药作用机制 目前, 已经用于临床或正在研究的抗真菌药物按其作用部位和作用机制, 主要分为以下几类 (图 3): (1) 多烯类抗真菌药物: 两性霉素 B 能够与真菌细胞膜上的麦角甾醇结合, 在真菌细胞膜产生多孔, 使细胞内液中重要物质外溢而导致真菌细胞死亡。口服后大部分在体内代谢灭活基本不吸收, 不良反应较多<sup>[16-17]</sup>。(2) 唑类抗真菌药物: 如酮康唑、氟康唑、伊曲康唑等, 此类抗真菌药物以细胞色素 P450 作为细胞作用靶点, 能够通过抑制羊毛甾醇-14 $\alpha$ -去甲基化酶 (Erg11), 阻断真菌细胞膜中麦角甾醇的生物合成通路, 使细胞膜成分发生变化, 细胞膜通透性改变, 导致胞内重要物质渗漏, 从而起到抑制真菌生长的作用。对唑类的高度耐药性与 Mdr1p 或 Cdr1p 和 Cdr2p 过表达有关<sup>[18]</sup>。已经发现这些蛋白能够泵出多种物质, 包括唑类药物<sup>[19]</sup>。但是如果能够抑制白念珠菌的钙调蛋白活性, 唑类就可以起到抗真菌的作用。抗菌剂联合应用可以对抗耐药性的产生<sup>[20]</sup>, 已经发现免疫抑制剂环孢霉素 A (CsA) 和他克莫司 (FK506) 与氟康唑具有协同作用<sup>[21]</sup>, 因为二者可以分别与环孢霉素 A 靶蛋白或 Rbp1p 结合, 通过结合在亚单位 A 和 B 表面而抑止钙调蛋白, 有可能会限制底物到活性位点的通路<sup>[22]</sup>。(3) 丙烯胺类抗真菌药物: 如特比萘芬, 通过抑制角鲨烯环氧化酶, 减少真菌中麦角甾醇的生物合成, 主要用于浅

表真菌感染的治疗。(4) 5-氟胞嘧啶, 能够通过真菌细胞的酶系统进入细胞内, 转换为氟尿嘧啶, 替代尿嘧啶进入真菌的脱氧核糖核酸中, 从而达到竞争性干扰真菌 DNA 合成的作用<sup>[23-24]</sup>。(5) 棘白菌素类抗真菌药物: 如卡泊芬净, 具有杀菌作用, 通过非竞争性抑制  $\beta$ -1, 3-葡聚糖合成酶<sup>[24]</sup>, 破坏真菌细胞壁结构, 细胞破裂, 内容物外泄导致真菌细胞死亡。但不良反应较多, 而且其价格较昂贵, 限制了其在临床上大规模的应用。

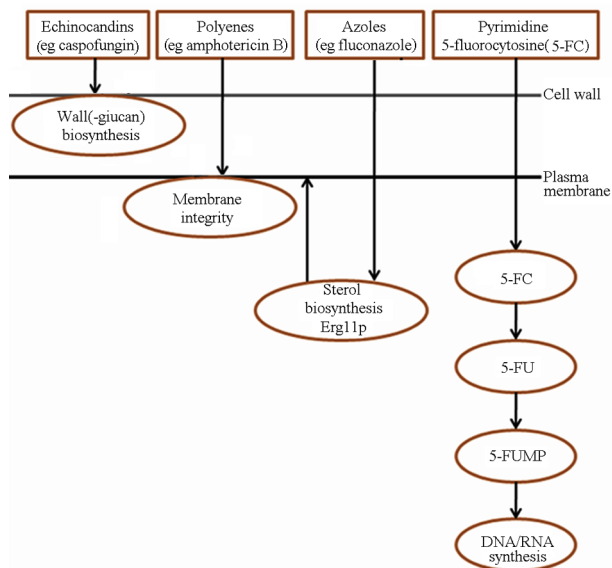


图 3 抗真菌药物在白念珠菌中的作用靶点

Fig 3 Targets of current antifungal drugs in *C. albicans*  
5-FU: 5-fluorouracil; 5-FUMP: 5-fluorouridine 5'-phosphate

2.2 经典抗真菌药耐药性 目前已知的白念珠菌耐药机制主要分为三类: 第一, 多药耐药基因 (MDR1、CDR1、CDR2 等) 转录表达增加; 第二, 药物作用靶酶的表达增加或结构变异; 第三, 白念珠菌生物被膜 (biofilm) 的形成。

2.2.1 多药耐药基因转录表达增加 现已发现的白念珠菌多药耐药基因有 MDR1、CDR1 及 CDR2。MDR1 位于 6 号染色体上, 属于易化扩散载体超家族 (major facilitator superfamily, MFS), 编码 Mdr1p。MDR1 过度表达, 使 Mdr1p 生成增加, 从胞内泵出胞外的药物相应增多, 细胞内药物浓度降低, 导致真菌产生耐药<sup>[25-26]</sup>。CDR1 和 CDR2 与耐药性密切相关, 属于 ABC 转运蛋白超家族 (ATP-binding cassette transporters, ABC transporters)。CDR1 和 CDR2 基因都位于其 3 号染色体上, 白念珠菌 Cdr1p 和 Cdr2p 具有外排泵功能, 对多种药物都具有外排作用, 包括氟康唑、酮康唑、咪康唑和伊曲康唑等 20 多个药物和试剂<sup>[27]</sup>。

2.2.2 药物作用靶酶的表达增加或结构变异 药物作用靶酶的表达增加或结构变异如氮唑类抗真菌药物的作用靶酶 14 $\alpha$ -去甲基化酶 (ERG11) 产生突变或高表达<sup>[28-29]</sup>可导致耐药性产生。ERG11 编码蛋白 Erg11p, 唑类药物对 Erg11p 有较强的亲和力, 通过结合抑制其催化活性, 阻止底物羊毛甾醇同 Erg11p 接触, 造成羊毛甾醇不能转化为麦角甾醇, 使真菌细胞膜合成受阻, 导致真菌死亡。

2.2.3 生物被膜的形成 生物被膜是一种由酵母相和菌丝相的微克隆经细胞多聚基质外包后形成的三维结构,在不同条件下形成的生物被膜其细胞形态和混合基质成分不同,具有明显的生理异质性。生物被膜形成的一个重要后果是使白念珠菌对氟康唑、两性霉素 B 等常用抗真菌药物呈现高度耐药性,对药物的敏感性下降几十倍至几百倍。有研究显示,生物被膜深部低生长速率的菌细胞不是导致耐药性产生的主要原因<sup>[30]</sup>;生物被膜中的菌细胞在浮游状态下仍呈现高度耐药性,表明细胞外多聚基质环境与耐药性产生无关<sup>[31]</sup>;CDR1、CDR2、MDR1 基因都被敲除的白念珠菌经培养形成生物被膜后仍表现出高度耐药性<sup>[32]</sup>。

### 3 耐药性与应激反应的联系

冷、热、酸、碱、渗透压的改变、营养物质的匮乏等可以作为外界刺激作用于白念珠菌细胞,使得白念珠菌对其产生相应的应激反应。当抗真菌药物的剂量不足以杀死白念珠菌时,白念珠菌对药物刺激的反应其实也是一种应激反应。因此,可以认为耐药性的产生是对药物应激的一种体现。有研究表明药物既可以诱发耐药性也可以引发应激反应,应激反应也可激活耐药相关基因。

3.1 药物既可以诱发耐药性也可以引发应激反应 当抗真菌药物在剂量不足以杀死白念珠菌时,即剂量不大于最小抑菌浓度(MIC)时,并不能导致细胞死亡,可能仅仅对白念珠菌的生长有一定的抑制作用。为了缓和药物对自身的伤害,白念珠菌发生应激反应并产生耐药性<sup>[15]</sup>。

Liu 等<sup>[33]</sup>用微矩阵芯片研究两性霉素 B 作用于白念珠菌后的基因转录表达变化。实验将白念珠菌 SC5314(国际标准株)用 0.029 g/ml 的两性霉素 B 在 30℃ 培养 3 h 后,考察基因转录水平的变化,结果发现有 256 个小分子运输基因和细胞应激基因表达升高,其中有 6% 基因的上调与氧化应激反应有关,包括 YHB1、AOX1、AOX2、CTA1、SOD2 和 GSH1 等转录基因。YHB1 编码黄素血红蛋白,它在酿酒酵母受到氧化刺激后保护细胞免受损伤;最新研究发现,YHB1 在白念珠菌受到氧化亚氮刺激后有保护细胞免受氧化亚氮毒性的功能<sup>[34]</sup>。AOX1 和 AOX2 编码交替氧化酶,SOD2 编码超氧化物歧化酶,CTA1 编码过氧化物过氧化氢酶,GSH1 编码谷胱甘肽合成酶,这些基因都是白念珠菌调节氧化还原状态的重要基因。综上所述,两性霉素 B 作用会导致白念珠菌的氧化应激反应。

De Backer<sup>[35]</sup>等用微矩阵芯片研究伊曲康唑作用白念珠菌后的基因转录表达变化。实验将白念珠菌 CAI4 用 10 mmol/L 的伊曲康唑在 37℃ 培养 24 h 后,考察基因转录水平变化,结果发现有 296 个基因表达升高,其中有 3% 基因上调与细胞应激反应有关,包括与氧化应激有关的 DDR48、RTS1;与渗透压应激有关的 OSM1;编码热休克蛋白的 HSP104 转录基因等。DDR48 编码是与 DNA 损伤反应有关的蛋白,当白念珠菌受到氧化应激、渗透压应激、热应激等刺激后 DDR48 转录水平升高。RTS1 编码丝苏氨酸磷酸酶 2A (PP2A),参与调节氧化应激反应及细胞循环。OSM1 编码线粒体可溶富马酸还原酶,参与调节渗透压应激反应。以上表

明白念珠菌在伊曲康唑作用下也可以引发应激反应。

3.2 应激反应也可激活耐药基因 在适当刺激下,应激反应也可激活耐药基因。如过氧化氢在激活氧化应激通路的同时,也对耐药基因产生影响。如上文所述,Cap1p 在白念珠菌氧化应激中作用重要,CAP1 是耐受氧化刺激所必须的。同时 Cap1p 在耐药性方面也发挥重要作用。装载有 CAP1 基因的高拷贝质粒在酿酒酵母中表达能导致菌株对氟康唑的高度耐药<sup>[36]</sup>。Cap1p 与多药耐药性有关,活化的 Cap1p 可调节多药耐药基因 MDR1 的表达<sup>[37]</sup>。值得注意的是:Cap1p 正常表达的菌株 CAI4 经过氧化氢处理后多药耐药基因 CaMDR1 的转录水平升高,而在 CAP1 基因缺失的菌株 CJD21 中 CaMDR1 的转录不能被过氧化氢激活,从而发现了过氧化氢能以 Cap1p 依赖的方式激活多药耐药基因 CaMDR1 的表达<sup>[9,38]</sup>。

总之,白念珠菌耐药性和高适应性是一个涉及多因素多水平的复杂过程,已有的研究结果还远远不能阐明白念珠菌的耐药性问题,更深层次的机制还有待揭示。

### [参考文献]

- [1] Day D A, Whelan J, Millar A H, Siedow J N, Wiskich J T. Regulation of the alternative oxidase in plants and fungi[J]. Aust J Plant Physiol, 1995, 22: 497-509.
- [2] Monge R A, Roman E, Nombela C, Pla J. The MAP kinase signal transduction network in *Candida albicans* [J]. Microbiology, 2006, 152: 905-912.
- [3] Hill C, Treisman R. Transcriptional regulation by extracellular signals: mechanisms and specificity[J]. Cell, 1995, 80: 199-211.
- [4] Quinn J, Brown A J P. Stress responses in *Candida albicans* [M]// *Candida: comparative and functional genomics*. UK: Caister Academic Press, 2007: 217-261.
- [5] Cowen L E, Stenbach W J. Stress, drugs, and evolution: the role of cellular signaling in fungal drug resistance [J]. Eukaryotic Cell, 2008, 5: 747-764.
- [6] Kumamoto C A. A contact-activated kinase signals *Candida albicans* invasive growth and biofilm development [J]. PNAS, 2005, 102: 5576-5581.
- [7] Navarro-Garcia F, Alonso-Monge R, Rico H, Pla J, Sentandreu R, Nombela C. A role for the MAP kinase gene MKC1 in cell-wall construction and morphological transitions in *Candida albicans* [J]. Microbiology, 1998, 144: 411-424.
- [8] Monge R A, Garcia FN, Molero G, Diez-Orejas R, Gustin M, Pla J, et al. Role of the mitogen-activated protein kinase Hog1p in morphogenesis and virulence of *Candida albicans* [J]. Bacteriol, 1999, 181: 3058-3068.
- [9] Wang Y, Cao Y Y, Jia X M, Cao B Y, Gao P H, Fu X P, et al. Cap1p is involved in multiple pathways of oxidative stress response in *Candida albicans* [J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40: 1201-1209.
- [10] Chauhan N, Inglis D, Roman E, Pla J, Li D, Celera J A, et al. *Candida albicans* responses regulator gene SSK1 regulates a subset of whose functions are associated with cell wall biosynthesis and adaptatin to oxidative atress [J]. Eoukarot Cell, 2003, 2: 1018-1024.
- [11] Ikner A, Shiozaki K. Yeast signaling pathways in the oxidative stress response [J]. Mutat Res, 2005, 569: 13-27.
- [12] Smith D A, Nicholls S, Morgan B A, Brown A J, Quinn J. A

- conserved stress-activated protein kinase regulates a core stress response in the human pathogen *Candida albicans* [J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15: 4179-4190.
- [13] Alarco A M, Raymond M. The bZip transcription factor Cap1p is involved in multidrug resistance and oxidative stress response in *Candida albicans* [J]. *J Bacteriol*, 1999, 181: 700-708.
- [14] Zhang X, De Micheli M, Coleman S T, Sanglard D, Moye-Rowley W S. Analysis of the oxidative stress regulation of the *Candida albicans* transcription factor, Cap1p [J]. *Mol Microbiol*, 2000, 36: 618-629.
- [15] 贾健辉, 王 彦, 姜远英. 活性氧以 Cap1p 依赖的方式激活白念珠菌 CaMDR1 转录表达 [J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28: 737-739.
- Jia J H, Wang Y, Jiang Y Y. ROS activates expression of drug resistance gene CaMDR1 in *Candida albicans* in a Cap1p-dependent manner [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2007, 28: 737-739.
- [16] Cannon R D, Lamping E, Holmes A R, Niimi K, Tanabe K, Niimi M, et al. *Candida albicans* drug resistance-another way to cope with stress [J]. *Microbiology*, 2007, 153: 3211-3217.
- [17] Seneviratne C J, Wang Y, Jin L J, Abiko Y, Samaranyake L P. Proteomics of drug resistance in *Candida glabrata* biofilms [J]. *Proteomics*, 2010, 10: 1444-1454.
- [18] Perea S, Lopez-Ribot J L, Kirkpatrick W R, McAtee R K, Santillan R A, Martinez M, et al. Prevalence of molecular mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* strains displaying high-level fluconazole resistance isolated from human immunodeficiency virus-infected patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 2676-2684.
- [19] Holmes A R, Lin Y H, Niimi K, Lamping E, Keniya M, Niimi M, et al. ABC transporter Cdr1p contributes more than Cdr2p dose to fluconazole efflux in fluconazole-resistant *Candida albicans* clinical isolates [J]. *Am Soc Microbiol*, 2008, 11: 3851-3862.
- [20] Chait R, Craney A, Kishony R. Antibiotic interactions that select against resistance [J]. *Nature*, 2007, 446: 668-671.
- [21] Sanglard D, Ischer F, Marchetti O, Entenza J, Bille J. Calcineurin A of *Candida albicans*: involvement in antifungal tolerance, cell morphogenesis and virulence [J]. *Mol Microbiol*, 2003, 48: 959-976.
- [22] Lamping E, Ranchod A, Nakamura K, Tyndall J, Niimi K, Holmes AR, et al. Abc1p is a multidrug efflux transporter that tips the balance in favor of innate azole resistance in *Candida albicans* [J]. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2009, 53: 354-369.
- [23] Akins RA. An update on antifungal targets and mechanisms of resistance in *Candida albicans* [J]. *Med Mycol*, 2005, 43: 285-318.
- [24] Baixench M T, Aoun N, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Bretagne S, Ramires S, et al. Acquired resistance to echinocandins in *Candida albicans*: case report and review [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59: 1076-1083.
- [25] Alarco A M, Raymond M. The bZip transcription factor cap1p is involved in multidrug resistance and oxidative stress response in *Candida albicans* [J]. *J Bacteriol*, 1999, 181: 700-708.
- [26] Hiller D, Sanglard D, Morschha J. Overexpression of the MDR1 gene is sufficient to confer increased resistance to toxic compounds in *Candida albicans* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 1365-1371.
- [27] Micheli M, Bille J. A common drug-responsive element mediates the upregulation of the *Candida albicans* ABC transporters CDR1 and CDR2, two genes involved in antifungal drug resistance [J]. *Mol Microbiol*, 2002, 43: 1197-1214.
- [28] Henry K W, Nickels J T, Edlind T D. Upregulation of ERG genes in *Candida* species by azoles and other sterol biosynthesis inhibitors [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 2693-2700.
- [29] Lamb D C, Kelly D E, White T C, Kelly S L. The R467K amino acid substitution in *Candida albicans* sterol 14alpha-demethylase causes drug resistance through reduced affinity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 63-67.
- [30] Cowen L E, Singh S D, Kohler J R, Collins C, Zaas A K, Schell W A, et al. Harnessing hsp90 function as a powerful, broadly effective therapeutic strategy for fungal infectious disease [J]. *PNAS*, 2009, 106: 2818-2823.
- [31] Baillie G S, Douglas L J. Matrix polymers of *Candida* biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46: 397-403.
- [32] Kwok S C, Schelenz S, Wang X, Steverding D. *In vitro* effect of DNA topoisomerase inhibitors on *Candida albicans* [J]. *Med Mycol*, 2010, 48: 155-160.
- [33] Liu T T, Lee R E, Barker K S, Lee R E, Wei L, Homayouni R, et al. Genome-wide expression profiling of the response to azole, polyene, echinocandin, and pyrimidine antifungal agents in *Candida albicans* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 2226-2236.
- [34] Liu T T, Znaidi S, Barker K S, Xu L J, Homayouni R, Saidane S, et al. Genome-wide expression and location analyses of the *Candida albicans* Tac1p regulon [J]. *Eukaryot Cell*, 2007, 6: 2122-2138.
- [35] De Backer M D, Ilyina T, Ma X J, Vandoniock S, Luyten, Bossche H V. Genomic Profiling of the response of *Candida albicans* to itraconazole treatment using a DNA microarray [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 6: 1660-1670.
- [36] Alarco A M, Balan I, Talibi D, Mainville N, Raymond M. AP1-mediated multidrug resistance in *Saccharomyces cerevisiae* require FLR1 encoding a transporter of the major facilitator superfamily [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272: 19304-19313.
- [37] Alarco A M, Raymond M. The bZip transcription factor Cap1p is involved in multidrug resistance and oxidative stress response in *Candida albicans* [J]. *J Bacteriol*, 1999, 181: 700-708.
- [38] Eisman B, Monge R A, Román E, Arana D M, Nombela C, Pla J. The Cek1 and Hog1 mitogen-activated protein kinase play complementary roles in cell wall biogenesis and chlamyospore formation in the fungal pathogen *Candida albicans* [J]. *Eukaryot Cell*, 2006, 5: 347-358.