



专论与综述

蛋白磷酸酶 2A 在真菌细胞中的研究进展

韩琦^{*1} 潘超颖²

1 北京中医药大学生命科学院 北京 102488

2 南方科技大学附属中学 广东 深圳 518133

摘要: 蛋白质可逆的磷酸化修饰在真菌细胞生命活动中发挥着重要作用。磷酸化与去磷酸化过程相互协调。蛋白质中磷酸丝氨酸/苏氨酸位点的去磷酸化反应主要由蛋白磷酸酶 2A (Protein Phosphatase 2A, PP2A) 负责催化。PP2A 由催化亚基、调节亚基与结构亚基组合成有活性的三聚体全酶形式发挥功能。本文以模式真菌酿酒酵母、裂殖酵母与人类条件致病菌白色念珠菌为例,总结了 PP2A 家族成员在真菌细胞中的研究进展及去磷酸化作用调控真菌细胞生命活动的重要性,分析了 PP2A 调控真菌生命活动尚需解析的作用机制,并提出了可能的研究思路。

关键词: 真菌, 蛋白磷酸酶 2A, 酿酒酵母, 裂殖酵母, 白色念珠菌

Research progress of fungal protein phosphatase 2A

HAN Qi^{*1} PAN Chaoying²

1 School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2 The High School Affiliated to Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518133, China

Abstract: The reversible phosphorylation modification of protein plays a crucial role in the life activities of fungal cells. The phosphorylation and dephosphorylation processes are coordinated with each other. The dephosphorylation of serine/threonine sites in protein is mainly catalyzed by protein phosphatase 2A (PP2A). The catalytic subunit, regulatory subunit and structural subunit are combined into an active trimeric holoenzyme form when PP2A is functioning. This article will take the model fungi *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces cerevisiae*, and the human conditional pathogen *Candida albicans* as examples to introduce the research progress of PP2A in fungal cells, helpful to understand the importance of dephosphorylation in regulating their life. In addition, we also analyzed the unclear problems in the research field of PP2A, and proposed possible research ideas.

Keywords: fungi, PP2A, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida albicans*

Foundation item: Starting Fund of Beijing University of Chinese Medicine (2020-JYB-XJSJJ-027)

***Corresponding author:** Tel: 86-10-53912158; E-mail: hanqi807@163.com

Received: 28-10-2020; **Accepted:** 30-11-2020; **Published online:** 15-03-2021

基金项目: 北京中医药大学新教师启动基金(2020-JYB-XJSJJ-027)

***通信作者:** Tel: 010-53912158; E-mail: hanqi807@163.com

收稿日期: 2020-10-28; **接受日期:** 2020-11-30; **网络首发日期:** 2021-03-15

真菌属于真核微生物,其中酿酒酵母和裂殖酵母与更高等的真核细胞具有许多相似的性质,并且它们具有易培养、繁殖速度快、遗传操作简单等优点^[1-2],因此,它们是研究细胞周期等许多生命科学问题的模式生物。白色念珠菌是临床上常见的机会性病原真菌,可寄居于人体的皮肤、黏膜和消化道等处。当人体免疫力低下或菌群失调时,其可引起持续的浅表感染或造成危及生命的系统性感染,其中系统性念珠菌感染导致的死亡率可超过40%^[3-4],因此,寻找有效的靶标和干预治疗位点一直是该领域的重要工作。

蛋白磷酸酶 2A (Protein Phosphatase 2A, PP2A)在人类和酵母中高度保守。大量的研究表明,PP2A在调控真菌细胞的生长与形态以及致病性等方面均发挥着重要作用。本文通过综述 PP2A 在模式真菌酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)与人类条件致病菌白色念珠菌(*Candida albicans*)中的研究进展,有利于理解去磷酸化作用调控真菌细胞生命活动的重要性,同时为新型抗真菌药物的研发提供新的思路。

1 蛋白磷酸酶与 PP2A 家族成员

可逆的磷酸化修饰是酶蛋白最常见的化学修饰方式之一,这种修饰改变了酶蛋白的带电状态,通过影响酶蛋白构象或与底物的结合影响酶活性,也可通过改变酶蛋白与其他分子的相互作用影响其亚细胞定位或稳定性^[5-6]。蛋白激酶催化 ATP/GTP 的 γ -磷酸基与蛋白质中特定氨基酸残基的侧链羟基通过酯键相连接,而蛋白磷酸酶则通过水解反应脱去蛋白质中的磷酸基团^[7]。大多数磷酸

化修饰发生在蛋白质的丝氨酸/苏氨酸位点^[8]。根据对二价金属离子依赖性等生化特性的不同,可将丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶划分为金属离子依赖和不依赖金属离子的蛋白磷酸酶,后者可进一步划分为 PP1、PP2A、PP2B 以及 PP2A 样蛋白磷酸酶,其中 PP2A 是真核细胞中主要的丝/苏氨酸蛋白磷酸酶^[9]。PP2A 家族成员分为催化亚基(PP2A_C)、调节亚基(PP2A_B)与结构亚基(PP2A_A),各亚基以单体形式或由催化亚基与结构亚基组成的核心酶形式存在;在发挥功能时,核心酶与调节亚基结合形成有活性的三聚体全酶形式^[10]。与激酶种类繁多不同,磷酸酶的种类相对较少,PP2A 各亚基的多种组合形式可以在一定程度上弥补磷酸酶种类的不足。PP2A 家族成员在部分真菌中已被鉴定(表 1)。在酿酒酵母中,PP2A 具有 2 个催化亚基 Pph21 (Protein Phosphatase 2A 1)、Pph22 (Protein Phosphatase 2A 2)和 1 个结构亚基 Tpd3 (tRNA Processing Deficient 3)及 2 个供核心酶选择结合的调节亚基 Cdc55 (Cell Division Cycle 55)、Rts1 (Rox Three Suppressor 1)^[11,14,18]。在裂殖酵母中,PP2A 具有 2 个催化亚基 Ppa1 (Serine/Threonine Protein Phosphatase 1)、Ppa2 (Serine/Threonine Protein Phosphatase 2)和 1 个结构亚基 Paa1 (PP2A A Subunit 1)及 3 个调节亚基 Pab1 (PP2A B Subunit 1)、Par1 (PP2A Rts1 Homolog 1)、Par2 (PP2A Rts1 Homolog 2),其中 Pab1 与酿酒酵母 Cdc55 同源性较高,Par1 和 Par2 与酿酒酵母 Rts1 同源性较高^[12,15,16]。在白色念珠菌中,PP2A 具有一个催化亚基 Pph21, 1 个结构亚基 Tpd3 和 2 个调节亚基 Cdc55 与 Rts1^[13,17]。

表 1 部分真菌中 PP2A 家族成员

Table 1 Members of PP2A family in some fungal species

Strain	PP2A _C	PP2A _B	PP2A _A
酿酒酵母 <i>S. cerevisiae</i>	Pph21 ^[11] , Pph22 ^[11]	Cdc55 ^[14] , Rts1 ^[14]	Tpd3 ^[18]
裂殖酵母 <i>S. pombe</i>	Ppa1 ^[12] , Ppa2 ^[12]	Pab1 ^[15] , Par1 ^[16] , Par2 ^[16]	Paa1 ^[15]
白色念珠菌 <i>C. albicans</i>	Pph21 ^[13]	Cdc55 ^[17] , Rts1 ^[17]	Tpd3 ^[13]

注: PP2A_C: PP2A 催化亚基; PP2A_B: PP2A 调节亚基; PP2A_A: PP2A 结构亚基

Note: PP2A_C: PP2A catalytic subunits; PP2A_B: PP2A regulatory subunits; PP2A_A: PP2A structural subunits

2 PP2A 调控真菌细胞生长

酿酒酵母 PP2A 催化亚基 Pph21 与 Pph22 是细胞生长所必需的因子, 单独缺失 Pph21 或 Pph22 不会影响细胞的生长、有性生殖以及孢子形成与萌发, 然而, 同时缺失 Pph21 与 Pph22 可导致严重的细胞生长缺陷, 细胞形态异常、温度与渗透胁迫的敏感性增加, 并且细胞无法在以甘油、乙酸盐、乳酸盐或乙醇为碳源的培养基中继续生长^[11,19]。

缺失酿酒酵母 PP2A 结构亚基 Tpd3 可导致细胞生长出现缺陷。不同温度下, Tpd3 参与的生物学事件不同, 如在较低温(13 °C)条件下, 缺失 Tpd3 可导致胞质分裂异常, 细胞伸长, 出现含有多个细胞核的现象; 在较高温(37 °C)条件下, 缺失 Tpd3 可造成 RNA 聚合酶 III 的转录能力出现缺陷^[18]。

酿酒酵母 PP2A 具有 2 个调节亚基 Cdc55 与 Rts1, 缺失 Cdc55 可导致细胞生长速率减慢、细胞伸长、胞质分裂与隔膜形成延迟或部分缺失, 并且出现含有多细胞核现象、几丁质在出芽位置与隔膜处异常积聚^[14]。缺失 Rts1 可导致细胞生长速率减慢, 无法利用甘油作为碳源进行生长, 对乙醇及温度(≥ 34 °C)胁迫的敏感性升高, 细胞核分裂出现异常, 并引起 G1 期相关蛋白基因表达异常^[20-21]。Cdc55 或 Rts1 通过与核心酶 Tpd3-Pph21/Pph22 相结合, 从而决定了 PP2A 核心酶的亚细胞定位与功能; 在 G1/S 期, Cdc55 定位于母细胞预出芽位点, 随着细胞周期进入 M 期, 其定位于出芽子细胞的皮层以及子细胞与母细胞的芽颈处, 然而 Rts1 在 G1/S 期定位于细胞质与细胞核中, 随着细胞周期进入 M 期, 其定位于纺锤体以及子细胞与母细胞的芽颈处^[22]。PP2A 调节亚基的定位差异是含有不同调节亚基的 PP2A 功能差异的基础。

以 Cdc55 或 Rts1 为调节亚基的 PP2A 在有丝分裂和胞质分裂过程中具有不同的生物学功能。在酿酒酵母中, 以 Cdc55 为调节亚基的 PP2A 通过催化 Cdc14 (Cell Division Cycle 14, 有丝分裂退出过程中关键的蛋白磷酸酶)抑制因子 Net1 (Nucleolar

Silencing Establishing Factor and Telophase Regulator 1)和后期促进复合物 APC (Anaphase-Promoting Complex)的去磷酸化, 调控 G2/M 转换和早期有丝分裂退出^[23-24]。胞裂蛋白环(Septin 环)是维持细胞形态、细胞周期以及细胞分裂的重要结构。在胞质分裂过程中, 以 Rts1 为调节亚基的 PP2A 通过催化 Shs1 (Seventh Homolog of Septin 1, 一种 Septin 蛋白)的去磷酸化, 调控 Septin 环组装^[25]。此外, 以 Rts1 为调节亚基的 PP2A 还参与调控染色体行为, 并通过抑制转录因子 Ace2 (Activator of CUP1 Expression 2)调控 G1 期进程^[26]。营养饥饿可抑制 TORC1 (Target of Rapamycin Complex 1)复合物, 导致 Atg13 (Autophagy Related 13)去磷酸化, 从而形成自噬小体诱导自噬发生(一种对营养物缺乏的分解代谢反应), 以 Cdc55 与 Rts1 为调节亚基的 PP2A 均参与 Atg13 的去磷酸化反应, 从而诱导自噬现象的发生^[27]。

细胞中 PP2A 的活性以翻译后调控为主, 如 PP2A 催化亚基的功能不依赖于转录水平调控, 而依赖于翻译后修饰调控以及与相关蛋白质的相互作用^[28]。在酿酒酵母中, 一方面, PP2A 复合体的形成受磷酸化与甲基化修饰调控^[29], 如 Pph21 蛋白 C 末端存在保守的 TPDYFL 序列, 该序列中苏氨酸(T)与酪氨酸(Y)的磷酸化可促进核心酶与调节亚基 Cdc55 的结合^[30], 序列中亮氨酸(L)的甲基化可增加核心酶与不同调节亚基之间的亲和力^[31]。另一方面, PP2A 复合体的形成还受到蛋白质相互作用的影响, 如在氮源充足条件下, Tap42 (Two A Phosphatase Associated Protein 42)和 Tip41 (Tap42 Interacting Protein of 41 kD)通过与 Pph21 和 Pph22 结合降低其与结构亚基 Tpd3 的亲和力, 抑制核心酶二聚体的形成^[32]。此外, PP2A 的活性还受到调节亚基 Cdc55 与 Rts1 的磷酸化修饰调控^[33]。Zds (Zillion Different Screens)仅存在于真菌细胞中, 在 G2/M 期, Zds1/Zds2 通过与 Cdc55 结合使其定位于细胞质中, 解除 PP2A 对细胞核内 Cdk1 (Cyclin-Dependent Kinases 1)的抑制作用, Igo1/Igo2

(Initiation of G Zero 1/2)则通过与细胞核内残余的 Cdc55 结合并抑制 PP2A 的活性激活 Cdk1, 细胞进入 M 期^[34]。

裂殖酵母是以细胞末端伸长的方式进行极性生长, 并且胞质分裂是以子细胞与母细胞间由肌动蛋白与肌球蛋白组成的缢缩环收缩进行分裂。因此, 裂殖酵母常作为研究真核细胞胞质分裂的模式生物。裂殖酵母 PP2A 结构亚基 Paa1 与酿酒酵母 PP2A 结构亚基 Tpd3 的氨基酸序列相似性为 42%。与酿酒酵母相比, 裂殖酵母 PP2A 结构亚基对细胞生长的影响作用似乎更大, Paa1 是裂殖酵母生长所必需的因子, 缺失 Paa1 可导致裂殖酵母无法形成菌落, 并且可引起细胞中微管蛋白与肌动蛋白分布异常, 造成细胞极性生长缺陷^[15]。

裂殖酵母 PP2A 的 2 个催化亚基 Ppa1 和 Ppa2 分别与酿酒酵母 PP2A 的 2 个催化亚基 Pph21 和 Pph22 的氨基酸序列相似性为 60%与 62%。过表达 Ppa1 或 Ppa2 可促使其定位于近细胞核的细胞质区域, 并且将细胞周期阻滞在细胞间期; 与酿酒酵母相似, 单独缺失任意一个 PP2A 催化亚基不影响裂殖酵母生长速率与细胞分裂^[35], 但同时缺失 Ppa1 与 Ppa2 可导致裂殖酵母无法生长^[12]。

裂殖酵母 PP2A 调节亚基 Pab1 与酿酒酵母 PP2A 调节亚基 Cdc55 的氨基酸序列相似性为 53%。它们在细胞中的定位明显不同, 这可能与 PP2A 在 2 个物种中功能差异相关, Pab1 定位于细胞质、细胞核和有丝分裂过程中的纺锤体; 缺失 Pab1 可导致细胞出现多种表型缺陷, 如在非适宜温度下(<26 °C 或 >33 °C)细胞无法生长, 细胞壁合成与孢子形成缺陷, 细胞中微管蛋白与肌动蛋白分布异常并且伴随着细胞极性生长缺陷且对渗透压胁迫的敏感性升高^[15]。在有丝分裂后期, SIN (Septation Initiation Network)复合体负责启动子细胞与母细胞间缢缩环的收缩, 其中 GTP 酶 Spg1 (Stationary Phase Gene 1)是该复合物的关键因子, Etd1 (Ethanol-Hypersensitive Dependent Mutant Protein 1)对 Spg1 起到正向调控的作用, Pab1 可作

为 SIN 复合体的组成部分, 通过拮抗 Etd1 的功能发挥对 Spg1 的抑制作用, 从而参与调控胞质分裂过程^[36]。此外, Pab1 还参与调控蛋白质的 SUMO (Small Ubiquitin-Like Modifier)化修饰^[37]。

裂殖酵母 PP2A 调节亚基 Par1 和 Par2 分别与酿酒酵母 PP2A 调节亚基 Rts1 的氨基酸序列相似性为 36%和 35%。Par1 和 Par2 具有不同的亚细胞定位, 其定位随着细胞周期的进程发生变化; Par1 定位于细胞质与细胞核中, 在有丝分裂后期会转移至子细胞与母细胞的隔膜处; Par2 定位于细胞极性生长位点, 在有丝分裂后期同样会转移至子细胞与母细胞的隔膜处; 同时缺失 Par1 与 Par2 的裂殖酵母细胞可表现出与缺失 Rts1 的酿酒酵母细胞相似的缺陷表型, 如胞质分裂异常、极性生长缺陷、对胁迫条件的敏感性升高, 以及单倍体交配效率降低; 由于 *par1* 基因比 *par2* 基因表达量高, 并且单独缺失 Par1 与同时缺失 Par1 与 Par2 的裂殖酵母细胞表现出相同的缺陷表型且缺陷程度接近, 因此, Par1 被认为是裂殖酵母 PP2A 主要的调节亚基^[16,38]。

PP2A 还参与调控真菌细胞的有性生殖, 如丝状真菌大孢粪壳菌(*Sordaria macrospora*)的 PP2A 催化亚基作为 STRIPAK (Striatin-Interacting Phosphatase and Kinase)复合物的亚单位, 参与调控子实体的发育^[39-40]。

3 PP2A 调控真菌细胞的致病性

PP2A 可通过 2 种途径调控真菌细胞的致病性。白色念珠菌是一种临床上常见的机会性致病真菌。一方面, PP2A 可通过调控真菌细胞的生长影响其致病性。白色念珠菌 PP2A 结构亚基 Tpd3 与酿酒酵母 Tpd3 的氨基酸序列相似性为 51%。白色念珠菌 Tpd3 在细胞中的定位与酿酒酵母相似, 可定位于细胞质、预出芽位点, 随着细胞周期的进行, Tpd3 则分布在出芽子细胞的皮层以及子细胞与母细胞的芽颈处; Tpd3 在细胞中的功能也与酿酒酵母相似, 缺失 Tpd3 可导致白色念珠菌生长速率下

降,几丁质含量增加并且在细胞壁与细胞隔膜处异常积聚,细胞分裂与核分裂异常,细胞极性生长缺陷并以假菌丝形态生长^[13]。白色念珠菌 PP2A 催化亚基 Pph21 与酿酒酵母 Pph21 的氨基酸序列相似性为 80%。缺失 Pph21 与缺失 Tpd3 的白色念珠菌具有相似的缺陷表型^[13]。白色念珠菌 PP2A 的 2 个调节亚基 Cdc55 和 Rts1 分别与酿酒酵母的 2 个调节亚基 Cdc55 和 Rts1 的氨基酸序列相似性为 59%和 47%。缺失 Cdc55 可导致白色念珠菌细胞生长速率下降、几丁质含量增加并且在细胞隔膜处异常积聚、细胞分裂异常、部分细胞出现无细胞核的现象、细胞极性生长缺陷并且以假菌丝形态生长;缺失 Rts1 可导致几丁质含量增加并且在细胞壁异常积聚、细胞分裂异常、部分细胞出现含有多个细胞核的现象、细胞体积增大^[17]。由于缺失 PP2A 调节亚基的白色念珠菌与缺失 PP2A 调节亚基的酿酒酵母的表型缺陷相似,因此,推测在白色念珠菌有丝分裂过程中,Cdc55 可能影响有丝分裂后期至末期以及胞质分裂的过程,Rts1 可能影响着 G1 期的进程。在白色念珠菌中,Septin 的组装与功能同样受可逆的磷酸化修饰调控,Septin 异常的磷酸化状态可导致其结构与功能异常^[41]。Tpd3-Pph21 复合体与 Sep7 (Septin 7,一种 Septin 蛋白)在细胞芽颈处具有共定位现象,而且该复合体与 Sep7 可发生直接的相互作用;缺失 Tpd3 或 Pph21 均可导致 Sep7 处于高磷酸化状态并且伴随着 Septin 环的定位与形态出现异常;体外去磷酸化实验结果显示,Tpd3-Pph21 复合体直接负责催化 Sep7 的去磷酸化过程^[13]。在缺失 Cdc55 或 Rts1 的细胞中, Sep7 均发生相似的高磷酸化状态,并且伴随着相似的 Septin 环形态缺陷,表明 PP2A 的 2 个调节亚基 Cdc55 与 Rts1 均参与了 Tpd3-Pph21 复合体对 Sep7 的去磷酸化过程,从而维持了 Septin 环正确的定位与形态^[17]。值得关注的是,PP2A 对 Sep7 的去磷酸化作用仅可部分解释 PP2A 参与调控白色念珠菌细胞形态、细胞周期以及细胞分裂的分

子机制。

另一方面,PP2A 可通过调控真菌细胞的形态转换影响其致病性。依据白色念珠菌极性生长程度的不同,可将其细胞形态分为酵母态、真菌丝与假菌丝,它们既可以通过细胞增殖产生相应细胞形态的子细胞,也可在特定环境条件下进行形态转换^[42]。白色念珠菌的形态转换与生物被膜的形成及致病性密切相关^[43]。因此,抑制其形态转换可为开发特异性新药提供新的思路。缺失 PP2A 各亚基均可导致白色念珠菌形态转换缺陷,如在菌丝诱导条件下,缺失 Cdc55 可导致细胞略微伸长,无法进行菌丝生长,缺失 Rts1 可引起一定比例的细胞不能进行菌丝生长;与此相一致,缺失 PP2A 各亚基均可导致与毒力相关的菌丝特异性基因表达量发生不同程度的降低,并且可减弱白色念珠菌在小鼠系统性念珠菌感染模型中的毒力^[13,17]。

抗真菌药物卡泊芬净是 β -1,3-葡聚糖的非竞争性抑制剂,可抑制真菌细胞 β -1,3-葡聚糖的合成,临床上常用于治疗包括白色念珠菌在内的多种真菌感染^[44]。缺失 PP2A 可表现出与卡泊芬净协同抑制白色念珠菌生长的作用^[17]。已有研究表明,白色念珠菌可通过诱导几丁质的合成补偿 β -1,3-葡聚糖合成的缺陷,从而降低对卡泊芬净的敏感性^[45]。然而缺失 PP2A 的细胞中,尽管几丁质合成增加,但几丁质的异常积聚可能导致无法补偿 β -1,3-葡聚糖合成的缺陷,从而增加了对卡泊芬净的敏感性^[17]。此外,氟康唑是以真菌细胞膜麦角固醇合成为靶点的抗真菌药物^[46]。缺失 PP2A 同样表现出与氟康唑协同抑制白色念珠菌生长的作用^[17]。综上所述,未来以 PP2A 为靶点的抗真菌药物与卡泊芬净或氟康唑联合用药可作为治疗白色念珠菌感染的新策略。

此外,稻瘟病菌(*Magnaporthe oryzae*)是水稻中常见的病原真菌,可引起稻瘟病,使稻谷产量和质量造成损失。缺失 PP2A 催化亚基可导致稻瘟病菌营养菌丝生长与分生孢子形成出现严重缺陷,并且使其无法穿透进入植物细胞,无法对水稻叶片产

生致病作用^[47]。由此可见, PP2A 在植物病原真菌的致病过程中同样发挥着重要功能。

4 总结与展望

蛋白质可逆的磷酸化修饰是调控真菌细胞生命活动过程的主要修饰手段。蛋白激酶与蛋白磷酸酶之间的相互协调是调控生命活动过程所必需的。一直以来, 大多研究集中于真菌细胞中蛋白激酶上。近年来, 蛋白磷酸酶的研究领域同样进展迅速, 尽管已揭示了 PP2A 参与调控真菌细胞的生长、形态以及致病性等过程, 但仍然存在很多问题有待进一步研究: (1) PP2A 通过调控哪些信号通路或关键因子影响真菌细胞相关的表型; (2) PP2A 的活性与定位受哪些信号通路或关键因子的调节; (3) PP2A 对相关因子的去磷酸化作用位点有哪些, 这些磷酸化作用位点对应的蛋白激酶有哪些, 它们如何相互协调调控真菌细胞的生命活动过程。

为了进一步探索蛋白磷酸酶在细胞内的调控机制, 可从以下几个方面进行探究: (1) 探寻参与调节 PP2A 活性的调节蛋白及 PP2A 的磷酸化位点, 明确 PP2A 活性调节位点, 探索参与 PP2A 活性调控的机制和信号通路; (2) 筛选白色念珠菌中 PP2A 作用的靶蛋白及靶蛋白去磷酸化的作用位点, 探究信号通路和调节机制, 明确 PP2A 参与的具体信号调节过程; (3) 筛选 PP2A 对靶蛋白去磷酸化作用位点相对应的蛋白激酶, 探究蛋白质可逆磷酸化在白色念珠菌生长调节中发挥的重要作用; (4) 类比与 PP2A 同源的类 PP2A 蛋白磷酸酶, 探索不同蛋白磷酸酶在白色念珠菌生长增殖、形态发生过程中功能的异同。对这些问题的研究不仅可以揭示 PP2A 在模式真菌中的功能, 为理解其他生物体相关生命活动的分子机制提供理论基础, 而且可以揭示病原真菌的致病机理, 为新型抗真菌药物的研发提供新思路。

REFERENCES

- [1] Reiner S, Micolod D, Schneiter R. *Saccharomyces cerevisiae*, a model to study sterol uptake and transport in eukaryotes[J]. Biochemical Society Transactions, 2005, 33(5): 1186-1188
- [2] Zhao YQ, Lieberman HB. *Schizosaccharomyces pombe*: a model for molecular studies of eukaryotic genes[J]. DNA and Cell Biology, 1995, 14(5): 359-371
- [3] Hebecker B, Naglik JR, Hube B, Jacobsen ID. Pathogenicity mechanisms and host response during oral *Candida albicans* infections[J]. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 2014, 12(7): 867-879
- [4] Lai CC, Tan CK, Huang YT, Shao PL, Hsueh PR. Current challenges in the management of invasive fungal infections[J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2008, 14(2): 77-85
- [5] Seshacharyulu P, Pandey P, Datta K, Batra SK. Phosphatase: PP2A structural importance, regulation and its aberrant expression in cancer[J]. Cancer Letters, 2013, 335(1): 9-18
- [6] Kurimchak A, Graña X. PP2A holoenzymes negatively and positively regulate cell cycle progression by dephosphorylating pocket proteins and multiple CDK substrates[J]. Gene, 2012, 499(1): 1-7
- [7] Barford D, Das AK, Egloff MP. The structure and mechanism of protein phosphatases: insights into catalysis and regulation[J]. Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure, 1998, 27: 133-164
- [8] Olsen JV, Blagoev B, Gnäd F, Macek B, Kumar C, Mortensen P, Mann M. Global, *in vivo*, and site-specific phosphorylation dynamics in signaling networks[J]. Cell, 2006, 127(3): 635-648
- [9] Cohen PTW, Brewis ND, Hughes V, Mann DJ. Protein serine/threonine phosphatases; an expanding family[J]. FEBS Letters, 1990, 268(2): 355-359
- [10] Kamibayashi C, Estes R, Lickteig RL, Yang SI, Craft C, Mumby MC. Comparison of heterotrimeric protein phosphatase 2A containing different B subunits[J]. Journal of Biological Chemistry, 1994, 269(31): 20139-20148
- [11] Sneddon AA, Cohen PT, Stark MJ. *Saccharomyces cerevisiae* protein phosphatase 2A performs an essential cellular function and is encoded by two genes[J]. The EMBO Journal, 1990, 9(13): 4339-4346
- [12] Kinoshita N, Ohkura H, Yanagida M. Distinct, essential roles of type 1 and 2A protein phosphatases in the control of the fission yeast cell division cycle[J]. Cell, 1990, 63(2): 405-415
- [13] Liu QZ, Han Q, Wang N, Yao GY, Zeng GS, Wang YM, Huang ZX, Sang JL, Wang Y. Tpd3-Pph21 phosphatase plays a direct role in Sep7 dephosphorylation in *Candida albicans*[J]. Molecular Microbiology, 2016, 101(1): 109-121
- [14] Healy AM, Zolnierowicz S, Stapleton AE, Goebel M, DePaoli-Roach AA, Pringle JR. CDC55, a *Saccharomyces cerevisiae* gene involved in cellular morphogenesis: identification, characterization, and homology to the B subunit of mammalian type 2A protein phosphatase[J]. Molecular and Cellular Biology, 1991, 11(11): 5767-5780

- [15] Kinoshita K, Nemoto T, Nabeshima K, Kondoh H, Niwa H, Yanagida M. The regulatory subunits of fission yeast protein phosphatase 2A (PP2A) affect cell morphogenesis, cell wall synthesis and cytokinesis[J]. *Genes to Cells*, 1996, 1(1): 29-45
- [16] Jiang W, Hallberg RL. Isolation and characterization of par1(+) and par2(+): two *Schizosaccharomyces pombe* genes encoding B' subunits of protein phosphatase 2A[J]. *Genetics*, 2000, 154(3): 1025-1038
- [17] Han Q, Pan CY, Wang YQ, Wang N, Wang Y, Sang JL. The PP2A regulatory subunits, Cdc55 and Rts1, play distinct roles in *Candida albicans*' growth, morphogenesis, and virulence[J]. *Fungal Genetics and Biology*, 2019, 131: 103240
- [18] Van Zyl W, Huang W, Sneddon AA, Stark M, Camier S, Werner M, Marck C, Sentenac A, Broach JR. Inactivation of the protein phosphatase 2A regulatory subunit A results in morphological and transcriptional defects in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1992, 12(11): 4946-4959
- [19] Ronne H, Carlberg M, Hu GZ, Nehlin JO. Protein phosphatase 2A in *Saccharomyces cerevisiae*: effects on cell growth and bud morphogenesis[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1991, 11(10): 4876-4884
- [20] Shu Y, Yang H, Hallberg E, Hallberg R. Molecular genetic analysis of Rts1p, a B' regulatory subunit of *Saccharomyces cerevisiae* protein phosphatase 2A[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1997, 17(6): 3242-3253
- [21] Artiles K, Anastasia S, McCusker D, Kellogg DR. The Rts1 regulatory subunit of protein phosphatase 2A is required for control of G1 cyclin transcription and nutrient modulation of cell size[J]. *PLoS Genetics*, 2009, 5(11): e1000727
- [22] Moyano-Rodriguez Y, Queralt E. PP2A functions during mitosis and cytokinesis in yeasts[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 21(1): 264
- [23] Queralt E, Lehane C, Novak B, Uhlmann F. Downregulation of PP2A^{Cdc55} phosphatase by separase initiates mitotic exit in budding yeast[J]. *Cell*, 2006, 125(4): 719-732
- [24] Lianga N, Williams EC, Kennedy EK, Doré C, Pilon S, Girard SL, Deneault JS, Rudner AD. A Wee1 checkpoint inhibits anaphase onset[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2013, 201(6): 843-862
- [25] Dobbelaere J, Gentry MS, Hallberg RL, Barral Y. Phosphorylation-dependent regulation of septin dynamics during the cell cycle[J]. *Developmental Cell*, 2003, 4(3): 345-357
- [26] Parnell EJ, Yu YX, Lucena R, Yoon Y, Bai L, Kellogg DR, Stillman DJ. The Rts1 regulatory subunit of PP2A phosphatase controls expression of the *HO* endonuclease via localization of the Ace2 transcription factor[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(51): 35431-35437
- [27] Yeasmin AM, Waliullah TM, Kondo A, Kaneko A, Koike N, Ushimaru T. Orchestrated action of PP2A antagonizes Atg13 phosphorylation and promotes autophagy after the inactivation of TORC1[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0166636
- [28] Baharians Z, Schöenthal AH. Autoregulation of protein phosphatase type 2A expression[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273(30): 19019-19024
- [29] Gentry MS, Li YK, Wei HJ, Syed FF, Patel SH, Hallberg RL, Pallas DC. A novel assay for protein phosphatase 2A (PP2A) complexes *in vivo* reveals differential effects of covalent modifications on different *Saccharomyces cerevisiae* PP2A heterotrimers[J]. *Eukaryotic Cell*, 2005, 4(6): 1029-1040
- [30] Wei HJ, Ashby DG, Moreno CS, Ogris E, Yeong FM, Corbett AH, Pallas DC. Carboxymethylation of the PP2A catalytic subunit in *Saccharomyces cerevisiae* is required for efficient interaction with the B-type subunits Cdc55p and Rts1p[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(2): 1570-1577
- [31] Leulliot N, Quevillon-Cheruel S, Sorel I, De La Sierra-Gallay IL, Collinet B, Graille M, Blondeau K, Bettache N, Poupon A, Janin J, et al. Structure of protein phosphatase methyltransferase 1 (PPM1), A leucine carboxyl methyltransferase involved in the regulation of protein phosphatase 2A activity[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(9): 8351-8358
- [32] Ariño J, Velázquez D, Casamayor A. Ser/Thr protein phosphatases in fungi: structure, regulation and function[J]. *Microbial Cell*, 2019, 6(5): 217-256
- [33] Holt LJ, Tuch BB, Villén J, Johnson AD, Gygi SP, Morgan DO. Global analysis of Cdk1 substrate phosphorylation sites provides insights into evolution[J]. *Science*, 2009, 325(5948): 1682-1686
- [34] Rossio V, Kazatskaya A, Hirabayashi M, Yoshida S. Comparative genetic analysis of PP2A-Cdc55 regulators in budding yeast[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(13): 2073-2083
- [35] Kinoshita N, Yamano H, Niwa H, Yoshida T, Yanagida M. Negative regulation of mitosis by the fission yeast protein phosphatase ppa2[J]. *Genes & Development*, 1993, 7(6): 1059-1071
- [36] Lahoz A, Alcaide-Gavilán M, Daga RR, Jimenez J. Antagonistic roles of PP2A-Pab1 and Etd1 in the control of cytokinesis in fission yeast[J]. *Genetics*, 2010, 186(4): 1261-1270
- [37] Nie MH, Arner E, Prudden J, Schaffer L, Head S, Boddy MN. Functional crosstalk between the PP2A and SUMO pathways revealed by analysis of STUbL suppressor, *razor 1-1*[J]. *PLoS Genetics*, 2016, 12(7): e1006165
- [38] Tanabe O, Hirata D, Usui H, Nishito Y, Miyakawa T, Igarashi K, Takeda M. Fission yeast homologues of the B' subunit of protein phosphatase 2A: multiple roles in mitotic cell division and functional interaction with calcineurin[J]. *Genes to Cells*, 2001, 6(5): 455-473
- [39] Beier A, Teichert I, Krisp C, Wolters DA, Kück U. Catalytic

- subunit 1 of protein phosphatase 2A is a subunit of the STRIPAK complex and governs fungal sexual development[J]. *mBio*, 2016, 7(3): e00870-16
- [40] Kück U, Beier AM, Teichert I. The composition and function of the striatin-interacting phosphatases and kinases (STRIPAK) complex in fungi[J]. *Fungal Genetics and Biology*, 2016, 90: 31-38
- [41] Sinha I, Wang YM, Philp R, Li CR, Yap WH, Wang Y. Cyclin-dependent kinases control septin phosphorylation in *Candida albicans* hyphal development[J]. *Developmental Cell*, 2007, 13(3): 421-432
- [42] Sudbery P, Gow N, Berman J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*[J]. *Trends in Microbiology*, 2004, 12(7): 317-324
- [43] Erwig LP, Gow NAR. Interactions of fungal pathogens with phagocytes[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14(3): 163-176
- [44] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347(25): 2020-2029
- [45] Walker LA, Munro CA, De Bruijn I, Lenardon MD, McKinnon A, Gow NAR. Stimulation of chitin synthesis rescues *Candida albicans* from echinocandins[J]. *PLoS Pathogens*, 2008, 4(4): e1000040
- [46] Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective[J]. *Infection and Drug Resistance*, 2017, 10: 237-245
- [47] Du YX, Shi Y, Yang J, Chen XL, Xue MF, Zhou W, Peng YL. A serine/threonine-protein phosphatase PP2A catalytic subunit is essential for asexual development and plant infection in *Magnaporthe oryzae*[J]. *Current Genetics*, 2013, 59(1/2): 33-41

征订启事**欢迎订阅《微生物学通报》**

《微生物学通报》创刊于 1974 年,月刊,是中国科学院微生物研究所和中国微生物学会主办,国内外公开发行,以微生物学应用基础研究及技术创新与应用为主的综合性学术期刊。刊登内容包括:工业、海洋、环境、基础、农业、食品、兽医、水生、药物、医学微生物学和微生物蛋白质组学、功能基因组、工程与药物等领域的最新研究成果、产业化新技术和新进展,以及微生物学教学研究改革等。

本刊为中文核心期刊, CSCD 核心期刊, 中国科技核心期刊, 曾获国家优秀科技期刊三等奖, 中国科学院优秀科技期刊三等奖, 北京优秀科技期刊奖, 被选入新闻出版总署设立的“中国期刊方阵”并被列为“双效”期刊。

据中国科学技术信息研究所信息统计, 本刊 2012 年至今以国内“微生物、病毒学类期刊”综合评价总分第一而蝉联“百种中国杰出学术期刊奖”, 并入选“中国精品科技期刊”, 成为“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊。

欢迎广大读者到邮局订阅或直接与本刊编辑部联系购买, 2021 年每册定价 130 元, 全年 1560 元, 我们免邮费寄刊。

邮购地址: (100101)北京朝阳区北辰西路 1 号院 3 号中国科学院微生物研究所《微生物学通报》编辑部

Tel: 010-64807511; E-mail: bjb@im.ac.cn, tongbao@im.ac.cn

网址: <http://journals.im.ac.cn/WSWXTBCN>

国内邮发代号: 2-817; 国外发行代号: M413