REVIEW ARTICLE

A New Approach to Virulence Factors of Candida albicans: From Gene to Function

Amirhossein Davari[1],
Fardin Ahmadkhani[1],
Jalal Jafarzadeh[1],
Roghayeh Mirzakhani[1],
Somayeh Roodgari[1],
Soghra Bagheri[1],
Mojtaba Nabili[2],
Maryam Moazeni[3,4]

[1] MSc Student in Medical Mycology, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Faculty of Medicine, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Medical Mycology and Parasitology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Invasive Fungi Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 10, 2019 ; Accepted September 22, 2019)

Abstract

Recently, there is an increasing trend in the diversity of pathogenic yeasts isolated from clinical samples. However, *Candida albicans* is even now the major cause of yeast infections. *Candida albicans* is one of the members of the mucosal microbiota which can cause cutaneous, mucosal, and disseminated invasive infections in susceptible individuals. For persistence in the host, the yeast must have the ability to adhere to both biotic and abiotic surfaces following host tissue invasion, and obtain iron. One of the important properties of this pathogenic yeast is dimorphism which is its ability to switch from a unicellular to a hyphal mode of growth. Dimorphism is triggered in response to certain environmental conditions, such as pH alternation, temperature, or serum availability. These changes which allow the yeast to invade are associated with the expression of several genes involving in its pathogenesis, including *SAP* genes family encoding the secreted aspartic proteinases (Saps), the agglutinin-like sequence (*ALS*) family encoding the adhesive proteins, and phenotypic and morphologic switching systems. This review aimed at summarizing recent data on the regulation and relevant signal transduction of some important essential genes associated with virulence factors in *Candid albican*s. Surely, understanding the genetic of the virulence factors would be of great benefit in effective combating the yeast and also in designing new antifungal agents.

Keywords: *Candida albicans*, virulence, gene expression regulation

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (178): 181-196 (Persian).

* **Corresponding Author: Maryam Moazeni -** Invasive Fungi Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: Moazeni.maryam@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره ۱۷۸ آبان سال ۱۳۹۸ (۱۹۶-۱۸۱)

نگرشی جدید به فاکتور های بیماریزای *کاندیدا آلبیکنس*: از ژن تا عملکرد

امیرحسین داوری[۱]
فردین احمدخانی[۱]
جلال جعفرزاده[۱]
رقیه میرزاخانی[۱]
سمیه رودگری[۱]
صغری باقری[۱]
مجتبی نبیلی[۲]
مریم موذنی[۳و۴]

چکیده

در سال های اخیر، افزایش تنوع مخمرهای بیماری زا جدا شده از نمونه‌های بالینی مشاهده شده است. با این حال *کاندیدا آلبیکنس* همچنان عامل اصلی عفونت‌های قارچی مخمری است. *کاندیدا آلبیکنس* به عنوان یکی از مخمرهای مهم فلور نرمال مخاط بدن انسان، می تواند موجب عفونت‌های جلدی، مخاطی و منتشره در افراد مستعد شود. برای القاء عفونت، مخمر باید توانایی چسبندگی به سطوح زنده و غیر زنده و به دنبال آن تهاجم به بافت میزبان و جذب آهن را داشته باشد. یکی از اصلی‌ترین خصوصیات ، قابلیت تغییر آن از حالت تک سلولی به حالت رشد هیفال است. دیمورفیسم در پاسخ به برخی از شرایط خاص مانند دما، pH یا در دسترس بودن سرم ایجاد می‌گردد و این تغییرات که به ارگانیسم اجازه می دهد تا به بافت ها حمله کند با افزایش بیان چندین ژن در ارتباط است. این ژن‌ها شامل، خانواده ژنی SAP که مسئول کد کردن آسپارتیک پروتئازهای ترشحی (Saps) است، خانواده ژنی شبه آگلوتینین (ALS) که مسئول کد کردن پروتئین‌های چسبنده است و سیستم تغییر فنوتیپی و مورفولوژیکی، می‌باشد. در این مطالعه مروری سعی شده است تا با تکیه بر نتایج مطالعات اخیر در خصوص تنظیم سیگنال‌های ترشحی، مهمترین و ضروری ترین ژن های مسئول فاکتورهای ویرولانس *کاندیدا آلبیکنس* جمع‌آوری و ارائه گردد. درک صحیح از فیزیولوژی و ژنتیک فاکتورهای بیماریزایی این مخمر مطمئنا می تواند محققین را در جهت مقابله بهتر و موثرتر و طراحی دارو های جدید یاری دهد.

واژه های کلیدی: *کاندیدا آلبیکنس*، ویرولانس، تنظیم بیان ژن

مقدمه

کاندیدا آلبیکنس به عنوان فلور نرمال مخاط بدن، از حفره دهانی، لوله گوارشی و واژن قابل جداسازی می‌باشد، جایی‌که در تعادل با فلور میکروبی و سیستم ایمنی میزبان قرار دارد. وضعیت فیزیولوژیک میزبان به عنوان فاکتور اولیه ابتلا به کاندیدیازیس می‌باشد. با این حال، تنها تغییرات جزئی در وضعیت فیزیولوژیک می‌تواند این مخمر بی‌ضرر را به یک پاتوژن تبدیل کند که موجب عفونت‌های مخاطی، سطحی و حتی عفونت‌های سیستمیک خطرناک در افراد با نقص سیستم ایمنی شود(۱). با افزایش تعداد افراد مبتلا به نقص در سیستم ایمنی از

مولف مسئول: مریم موذنی– ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی E-mail:Moazeni.maryam@gmail.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ شناسی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، دانشکده پزشکی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
۳. استادیار، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۷/۹/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۷/۱۰/۴ تاریخ تصویب : ۱۳۹۸/۶/۳۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

جمله ایدز، نـوتروپنی، بیمـاران بسـتری در بخـش ICU، احتمال ابتلا به کاندیدیازیس نیز افزایش می‌یابد. عـلاوه برآن، حدود ۷۵ درصد خانم‌های سالم حداقل یـک بـار عفونت مخمری واژن را تجربه می‌کنند(۳،۲). با ایـن کـه مرگ و میر بالای عفونت‌های سیسـتمیک باکتریـایی بـا تجویز اولیه آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف کـاهش یافتـه است، عفونت‌های سیستمیک قارچی به طـور فزاینـده‌ای باعث ایجـاد مـرگ و میـر در افـراد دارای نقـص ایمنـی می‌شوند(۱). در ایران، مهم‌ترین فاکتورهای خطر کاندیدمی در درجه اول جراحی وسپس سوختگی می‌باشد. کاندیدوری علامت‌دار اغلـب در بیمـارانی کـه دارای سیسـتم ایمنـی تضعیف شده می‌باشند و همچنـین بیمـاران دارای کـاتتر مثانه، رخ می‌دهد. بدخیمی‌های خونی و دستگاه ادراری تناسلی از مهمترین فاکتورهای خطر عفونت کاندیدیایی ادرار مـی‌باشـد(۴). در دهـه اخیـر شـیوع انـدوکاردیت کاندیدیایی رشد چشمگیری به خصوص در بیمـاران دارای بیماری دریچه قلبی زمینه‌ای، بیمـارانی کـه تعـویض دریچـه قلب انجام داده‌اند، بیماران آلوده به ویروس نقص ایمنی انسـانی و معتـادان تزریقـی، داشـته اسـت. انـدوکاردیت کاندیدیایی تهدیدکننده حیات نیز می‌باشد(۵).

کاندیدا آلبیکنس یک ارگانیسم دیپلوئید حـاوی ۸ کرومـوزوم اسـت کـه بـه صـورت کرومـوزوم 7-1 و کروموزوم R نیز نامیـده مـی‌شـود. در ایـن مخمـر، بیـان ژن‌های خاص که در مراحـل ویـژه‌ای از زنـدگی قـارچ نقش مهمی دارند، تحـت شـرایط خاصـی از متابولیسـم، استرس و تغذیه تقویت می‌شود و این در حالی است که برخی از ژن‌های دیگر مانند ژن‌هـای ریبـوزومی تمـایلی به بیان ندارند. بـا ایـن حـال، علی‌رغـم افـزایش اهمیـت عفونت‌های کاندیدایی در پزشکی، بسیاری از تعـاملات آن بـا میزبـان هنـوز درک نشـده اسـت. در ایـن مطالعـه مـروری سـعی شـده اسـت بـه رونـد تنظـیم ژنتیکـی فاکتورهای ویرولانس *کاندیدا آلبیکنس* پرداخته شود.

در ایـن مطالعـه مـروری، جسـتجوی مقـالات بـا اسـتفاده از کلیـد واژه هـای فارسـی، *کاندیدا آلبیکنس*، بیماریزایی، پاتوژنر، فاکتور ویرولانس، تنظیم ژنتیکـی و نیز با معادل های لاتین آن از بانک های اطلاعـاتی ملـی و بـین‌المللـی از قبیـل Magiran، SID، Irandoc، Scopus، PubMed و Science direct انجام شد. زمان جسـتجو از ۱ مرداد الـی ۳۱ مـرداد ۱۳۹۷ بـوده و مقـالات منتشـر شـده بین سال‌های ۱۹۸۵-۲۰۱۸ مورد استفاده قرار گرفته اسـت و جستجو توسط تمام پژوهشگران انجام شد.

فاکتور های ویرولانس کاندیدا آلبیکنس

اگرچـه *کاندیـدا آلبیکـنس* یـک ارگانیسـم بسـیار سازگار با بدن انسان مـی‌باشـد امـا دارای مجموعـه‌ای از فـاکتور هـای ویـرولانس بـرای کلـونیزه شـدن در بـدن میزبان، آسیب مستقیم یا اختلال در مکانیسم های دفاعی بدن میزبان می‌باشد. هدف اصـلی یـک میکروارگانیسـم مرگ یا حتی آسیب به میزبان نیست، بلکه طـی تکثیـر و فرار از مرگ منجر به آسیب‌های جانبی در بـدن میزبـان نیـز می‌گردد. در واقع به نظر می‌رسد در *کاندیدا آلبیکـنس*، تغییر حالت از هم زیست بی‌ضرر به پاتوژن بیماری‌زا در تعادل است و به یک مجموعه گسـترده‌ای از عوامـل تعیـین کننده ویرولانس منتهی می شود که به طـور انتخـابی در شـرایط مناسـب، مسـتعد بیـان مـی‌شـوند. فاکتورهـای ویرولانس بیان شده توسط *کاندیدا آلبیکـنس* در ایجـاد عفونت‌ها بر اساس نوع و محل عفونت و وضعیت سیستم ایمنی میزبـان متفـاوت مـی باشـد. از جملـه فاکتورهـای ویرولانس *کاندیدا آلبیکـنس* مـی‌تـوان بـه مورفولـوژی سلولی، فاکتورهای چسبندگی، تغییر فنوتیپی و فعالیت‌هـای پروتئولیتیک و لیپولیتیک خارج سـلولی اشـاره کـرد(۶). در این مطالعه مروری به چگـونگی تنظـیم بیـان ژن‌هـای کدکننده این فاکتورها و مسیر ژنومی آن پرداخته شد.

۱- تغییر مورفولوژی

یکی از خصوصیات *کاندیدا آلبیکنس* توانایی رشد به شکل مخمر جوانه زنی تک سلولی و یا فرم فیلامنتـی است. شکل هایفال نقش کلیدی در پروسه ایجاد عفونت دارد و می تواند نفوذ به داخل بافت را تقویت، و باعـث فرار از سیستم ایمنی میزبان شـود(۸،۷). فاکتورهـای بسـیاری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

بـر روی تغییـر مورفولـوژیکی در کاندیـدا تاثیرگـذار می‌باشند که شامل، محیط اسیدی یا بی‌هـوازی، ترشـح ایمونوگلوبـولین A (SIgA) در بـزاق یـا سـرم، شـرایط تغذیه ای، دمـای محـیط و یکسـری فاکتورهـای القـایی مثـل L پـرولین و N اسـتیل گلـوکز آمـین موجـود در سـرم، مـی‌باشـند(۱۰،۹). القـای تولیـد هـایف توسـط تنظیم‌کننـده‌هـای *HSG*، *UME6*، *HSG* و غیـره انجـام می‌شـود. مطالعـات انجـام شـده در مـورد *UME6* نشـان می‌دهد که سـودوهایفال در حالـت بینـابینی سـلول‌هـای مخمـری و هایفـا قـرار دارد(۱۱). ژن‌هـایی نظیـر *HWP*، *HSG*، *RBT5*، *ALS3* پروتئین‌های دیواره سلولی را کـد می کنند که نقش زیادی در چسبندگی به سـلول میزبـان و جذب آهن از میزبان را به عهده دارنـد(۱۵-۱۲). انتقـال از فاز مخمری به هایفا توسط بسیاری از عوامل تغذیه‌ای و محیطـی ایجـاد مـی‌شـودکه شـامل سـرم، N اسـتیل گلوکزآمین، pH خنثی، افـزایش دمـا، کمبـود اکسـیژن، وجود CO_2، چسبندگی و کمبود مواد غذایی می باشـند و تغییـر فـاز بـین شـکل مخمـری و هایفـال در *کاندیـدا آلبیکنس* به عنوان یک فـاکتور مهـم در ویـرولانس آن توسط بسیاری از مطالعات مورد تایید قرار گرفتـه اسـت. اما عملکرد توکسین قـارچی Ece1 مـی‌توانـد بـه عنـوان یک عامل کلیدی برای آسیب زدن به سلول‌های اپیتلیال به جای فرم هایفال *کاندیدا آلبیکنس* مطرح باشد، همان طور که موتانت‌های ژن *ECE1* باعث ایجاد هایف‌هـای یکسان از نظر مورفولوژیکی در مقایسه با تایـپ وحشـی ولی با همان ویژگی‌های تهاجمی می‌شود(۱۶). برخـی از فاکتورهای تنظیمی رونویسی از جمله Czf1، Tec1، Cph2 کـه در تغییـر فنـوتیپی *کاندیـدا آلبیکنـس* نقـش حیـاتی دارند شناسایی شـده‌انـد(۱۷،۹). ایـن فاکتورهـا در تنظـیم ژن‌هـای اختصاصـی هایفـا شـامل، *HGC1*، *EDE1*، *HWP1*، *ECE1*، *ALS3*، *RBT1* از دو مسیر اصلی نقـش دارنـد. مسـیر ادنـیلات سـیکلاز/پروتئین کینـاز (cAMP/PKA) توسـط تنظـیم کننـده Efg1 و مسـیر MAPK (Mitigen-activated protein kinase) توسط تنظیم‌کننده‌های Nfg1، Cph1 و مسیر مهاری وابسـته بـه Nrg1 تنظـیم مـی‌شـود. Rim101 در مسـیرهای القـایی توسط تغییر pH نقش دارد(۹).

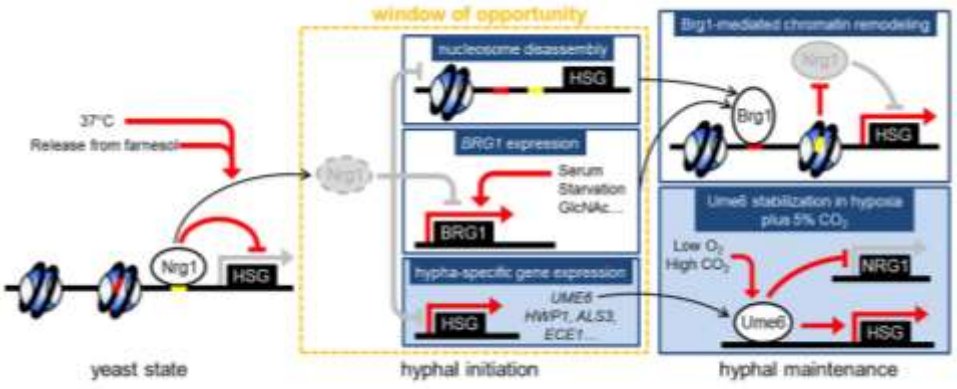
تنظـیم بیـان ژن‌هـای ویـژه هـایف (*HSG*) (Hypheal Specific Genes)، یک تنظیم منفی می‌باشد که توسط یک کمپلکس متشـکل از کمـک مهارکننـده رونویسی عمومی یعنـی Tup1 کـه بـا مهارکننـده Nrg1 مرتبط است، انجام می‌شود(۲۱-۱۸). در مخمرهای جوانـه زن، Tup1 به عنوان یک مهارکننده برای تنظیم بسیاری از ژن‌ها مطرح اسـت. در *کاندیـدا آلبیکنـس* مورفـوژنز، فنوتایپ سوئیچینگ و متابولیسم سلولی توسـط رپرسـور Tup1 تنظـیم مـی‌شـود. متعاقبـا تنظـیم بیـان بسـیاری از ژن‌های اختصاصی هایف توسط دو مهارکننـده Tup1 و Nrg1 انجام می‌گیرد و سلول‌هایی که هـیچ کـدام از دو تنظیم‌کننـده را ندارنـد لزومـا بـه صـورت سـودو هـایف طولانی رشد می‌کنند(۲۲). بیـان ژن *NRG1* باعـث مهـار رشد هـایفی در تمـام شـرایط رشـد in vitro و همچنـین کاهش قدرت ویـرولانس در مـدل عفونـت سیسـتمیک می‌شود، بنابراین از بین بردن سرکوب‌کننـده رونویسـی، یعنـی Nrg1، بایـد منجـر بـه انتقـال مرحلـه مخمـری بـه هایف در کاندیدا شـود(۲۴،۲۳). در حقیقـت Nrg1 روی پروموترهای ژن‌های خاص هایفا بـرای سـرکوب کـردن بیان این دسته ژن‌ها در طی رشد مخمری قرار می‌گیـرد. پس از القا هایف، Nrg1 بـه سـرعت از پروموترهـا جـدا می‌شود و در طول رشـد هـایفی در سـطح خیلـی پـایینی بیان می‌شود (تصویر شماره ۱). مقدار پـروتئین Nrg1 در طی ۳۰ دقیقه اول پس از القاء رشد هایفی در ۳۷ درجـه سانتی‌گـراد بـه شـدت کـاهش مـی‌یابـد کـه همزمـان بـا تشکیل لوله‌هـای جـرم تیـوب و جـدا شـدن از پرومـوتر ژن‌های اختصاصی هایف می‌باشد(۲۵).

جالب است که بعد از یک سـاعت از شـروع رشـد هایفی مقدار پروتئین Nrg1 جبران شـده امـا بـه صـورت کاهش یافته بـاقی مـی‌مانـد. ناپدیـد شـدن مـوقتی Nrg1 برای القاء هایفا ضروری می‌باشد زیرا تغییر درجه حرارت تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد و تلقیح مقدار کمی از سـلول‌هـای از یک محیط کشت غنی به محیط تازه برای از بین بردن

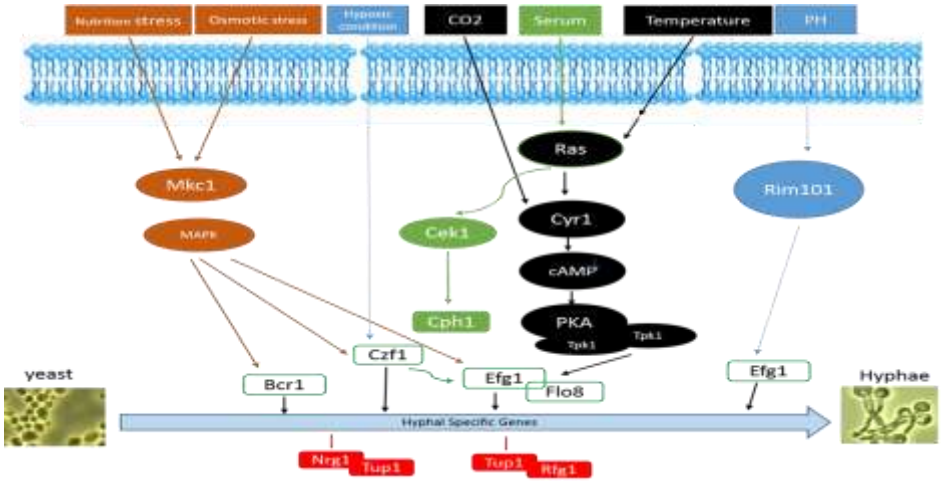
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

Nrg1 کافی است. دیگر شرایط القا هایف مانند سرم و گرسنگی برای ناپدید شدن Nrg1 در هنگام شروع هایفا ضروری است. بنابراین توسعه هایفال شامل ۲ مرحله حذف سریع Nrg1، مرحله اول برای شروع و مرحله دوم برای نگهداری، است. برای شروع نیاز به کاهش گذرا بیان ژن کدکننده پروتئین Nrg1 می باشد و در حالی که نگهداری رشد هایفی نیازمند تنظیم عدم اتصال Nrg1 به پروموترهای ژن‌های خاص هایفا می‌باشد(۲۵).

کاهش بیان ژن *NRG1* وابسته به مسیر cAMP-PKA است زیرا ادنیلیل سیکلاز Cyr1 یا TPK (یک واحد کاتالیزوری PKA) برای کاهش بیان *NRG1* در طول آغاز هایفا ضروری است(۲۶). Cyr1 در *کاندیدا آلبیکنس* برای تشکیل هایفا ضروری بوده و باعث تولید cAMP می‌شود و سپس پروتئین کیناز A را فعال می‌کند(۲۷). پروتئین PKA دارای دو زیر واحد کاتالیتی TPK2، TPK1 می‌باشد(۲۹،۲۸). نیاز به CYR1 و TPK2 برای رشد هایفا در تمامی محیط‌ها مطابق با ضرورت آن برای کاهش رونویسی NRG1 در هنگام شروع هایف است. در حقیقت عملکرد اصلی TPK2 در توسعه هایفا و کاهش تنظیمی NRG1 می‌باشد. به نظر می‌رسد عملکرد فاکتورهای رونویسی Efg1، Flo8 در توسعه فاز هایفا در قسمت پایین دست مسیر cAMP-PKA برای کاهش بیان NRG1 موردنیاز است(۲۶). تصویرشماره۲ مسیرهای درگیر در القای فاز هایفی را به صورت خلاصه نشان می‌دهد.



تصویر شماره ۱: ارتباط موقت بین آغاز و ادامه مرحله هایفا، ناپدید شدن موقتی Nrg1 در مرحله آغاز فرصت را برای رشد هایفا فراهم می کند. دایره سفید نشان‌دهنده فعال‌سازی پروتئین و دایره خاکستری نشان دهنده مهار است و نقطه چین نشان دهنده پروتئین تجزیه شده است. خطوط قرمز نشان دهنده‌ی ارتباط های تنظیمی است. خطوط خاکستری نشان دهنده ی مهار و خطوط مشکی نشان دهنده توسعه مراحل هایفی می‌باشد(۳۰).



تصویر شماره ۲: تنظیم ژن های اختصاصی هایف در *کاندیدا آلبیکنس*

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

۱-۲-ژن‌های ویژه هایف (Hypheal Specific Genes(HSG))

۱-۲-۱-ژن HGC1 (Hyphal G cyclin 1)

یک پروتئین درگیر در تنظیم رشد میسلیال را کدگذاری می‌کند، بیان این پروتئین با رشد و گسترش هایف در ارتباط است(۳۱). *HGC1* فقط در فاز میسلیال بیان شده و به عنوان ژنی تلقی می‌شود که بیانش وابسته به سیکل سلولی نمی‌باشد(۳۲). سطح بیان *HGC* با سیگنال القا شده توسط میسیلیوم تنظیم می‌شود. یعنی تا زمانی که شرایط مساعد باشد میسیلیوم می‌تواند به همان شکل وجود داشته باشد. تنظیم آن عمدتا وابسته به مسیر cAMP/ پروتئین کیناز Cyclic AMA/ A و توسط کانال‌های Tup1-Nrg1 مهار می‌شود. فاکتورهای رونویسی بیان این ژن شامل، Flo8، Tec1، Efg1، CDC35 می‌باشد(۳۴،۳۳). *HGC1* به تازگی به عنوان عامل ضروری برای مورفوژنز هایف شناخته شده است و توسط القا سیگنال هایف فعال می‌شود(۳۱). بدون Hgc1 گسترش رشد هایفی متوقف می‌شود و این در حالی است که بیان ژن *EFG1* در فاز مخمری و هایفی تغییری ندارد و بیان ژن *HGC1* در فاز هایفی به شدت افزایش می‌یابد، به طوری‌که در فاز مخمری اصلا بیان نمی‌شود. این پروتئین بیش‌تر در قسمت راس سلول یعنی جایی که جرم تیوب ایجاد می‌شود تجمع پیدا کرده و بدون وابستگی به سیکل سلولی تخریب و تجزیه می‌شود و تنظیم کننده UME6 در تنظیم بیان این ژن نقش دارد(۳۲). جدول شماره ۱ به بیان تنظیم کننده‌های مهمترین ژن‌های دخیل در بیماریزایی *کاندیدا آلبیکنس* پرداخته است.

جدول شماره ۱: تنظیم کننده‌های مهمترین ژن‌های دخیل در بیماریزایی *کاندیدا آلبیکنس*

ژن	Positive regulators	Negative regulators	Signaling pathway	Function
HGC	Efg1 ،Cdc35 ،Tec ،Flo8	Tup1 ،Nrg1	cAMP/PKA	آغاز ایجاد هایف
UME6	Efg1	Tup1 ،Nrg1	cAMP/PKA	طویل شدن هایف
ALS3	Efg1 ،Tec1 ،Bcr1 ،Cph1	Nrg1 ،Tup1 ،Rfg1	cAMP/PKA	طویل شدن هایف
ECE1	Efg1 ،Cph1 ،Hog1	Rfg1 ،Nrg1 ،Tup1	cAMP/PKA	طویل شدن هایف
HWP1	Efg1	Nrg1 ،Tup1	cAMP/PKA	طویل شدن هایف
SAP	Wor2	Tup1	cAMP/PKA	تجزیه پروتئین ها
WOR1	Efg1 ،Czf1 ،Wor1 ،Wor3	Tup1	cAMP/PKA	تغیر مورفولوژی

۲-۲-۱-ژن *UME6*

یک تنظیم‌کننده خاص فیلامنتی جدید در گسترش فاز هایفال و افزایش ویرولانس *کاندیدا آلبیکنس* می‌باشد و به عنوان یک تنظیم‌کننده برای بیان ژن *TUP1* نیز مطرح است که نقش تنظیمی خود را در ناحیه پایین دست *TUP1* اعمال می‌کند(۳۵). مطالعات نشان داده است که تحت شرایط خاص، نظیر رشد در حضور سرم، pH خنثی تا قلیایی، فقر غذایی و N استیل گلوکز آمین، استرین‌هایی از *کاندیدا آلبیکنس* که در *UME6* دچار جهش شده‌اند، فاز هایفی به‌طور کامل دچار نقص می‌باشند(۳۶). پس از القا هایف، بیان ژن *HGC* در عرض ۵ دقیقه افزایش می‌یابد در حالی که *UME6* تا ۱۵ دقیقه اول شناسایی نشده است(۳۵،۱۱). همچنین تنظیم منفی *UME6* بر عهده Tup1، Nrg1 می‌باشد. Ume6 و Nrg1 با همکاری هم و ایجاد یک فیدبک منفی سطح و زمان بیان ژن‌های اختصاصی فیلامنتی را در پاسخ به شرایط القایی کنترل می‌کنند(۳۵).

۳-۲-۱-ژن *ALS3*

یکی از پروتئین‌های خانواده آگلوتینین، Als3 می‌باشد که مختص هایف بوده و در فاز مخمری بیان نمی‌شود(۳۷). این پروتئین در بسیاری از فرایندهای داخل سلولی، مانند چسبندگی به سطوح اپیتلیال و اندوتلیال و پروتئین‌های ماتریکس، در تشکیل بیوفیلم دخالت دارد و همچنین یکی از عوامل تهاجم در *کاندیدا آلبیکنس* می‌باشد(۳۸). اگر چه موتانت‌های *ALS3* به طور معمول میسیلیوم تشکیل می‌دهند اما نقص‌های در تشکیل بیوفیلم نشان می‌دهند و از دیگر نقش‌های آن می‌توان به اتصال به رسپتورهای سلول میزبان مانند E -کادهرین و یا N –کادهرین که موجب القای آندوسیتوز و اتصال به فریتین سلول میزبان می‌شود، اشاره کرد(۳۹،۱۳). این ژن بر اساس تشابه ژنی با ژن *SAG1* قارچ *ساکارومیسس سرویزیه* که آلفا آگلوتینین را کد می‌کند کشف شد(۴۰). این خانواده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

دارای ۱۱ عضـو اسـت (*ALS1-ALS7*، *ALS9*-12). بخـش تنظیمی شامل دو ناحیه مهارکننده R1 و R2 و دو ناحیـه فعال کننده A1 و A2 می‌باشد. پـروتین‌هـای مهارکننـده Tup1، Nrg1 و Rfg1 رونویســی ژن *ALS3* را توســط اتصال به دو ناحیه مهاری کـاهش مـی‌دهنـد. دو فـاکتور رونویسـی Efg1 و Cph1 کـه در تشـکیل هـایف نقـش دارنـد بـه دو ناحیـه فعـال‌کننـده متصـل شـده و موجـب افـزایش رونویسـی ژن مـی‌شـوند. Tec1 یـک فـاکتور رونویسـی اسـت کـه در تشـکیل هـایف نقـش دارد و از طریق فاکتور Bcr1 به صورت غیر مستقیم *ALS3* را فعال می‌کند(۴۲،۴۱). در شرایط افزایش مـواد غـذایی Tor1 از طریـق مسـیر پـروتئین کینـاز باعـث القـای بیـان Nrg1 و Tup1 و کـاهش بیـان Efg1 و Bcr1 مـی‌شـود کـه در نهایت موجب کاهش سطح *ALS3* می‌گردد(۴۳).

۴-۲-۱-ژن *HWP 1*

ژن *HWP1* دارای خاصیت آنتی‌ژنی است که یـک مانوز پروتئین را کدگذاری می‌کند که برای رشد طبیعی میسیلیوم ضروری است. Hwp1 یک فاکتور چسـبندگی مهـم بـرای تنظیـم تمـایز اسـت. موتانـت‌هـای ژن *HWP* می‌توانند در مدل‌هـای موشـی ایجـاد عفونـت کننـد امـا دارای ویرولانس کم‌تر و زمان عملکرد کوتـاهتر مـی‌باشـند که درمدت زمان‌کوتاهی توسط سلول‌های فاگوسیت‌کننده جمع‌آوری و بلعیده می‌شوند(۴۴). بنـابراین موتانـت‌هـای این ژن نمی‌توانند به سلول‌های مخـاطی بـه طـور پایـدار متصـل شـوند(۴۴). تشـکیل بیـوفیلم توسـط *کاندیـدا آلبیکـنس* متکـی بـه پـروتئین Hwp1 و Als اسـت کـه مکمل یکدیگر در تشکیل بیوفیلم هستند و جهش در هر یک از این دو باعث تشکیل بیوفیلم ناقص می‌شود(۴۵).

۵-۲-۱-ژن *ECE1*

محصـول ژن (Extend of Cell Elongation) *ECE1* در تخریب سلولی و تولید سایتوتوکسین‌های ایمنی ذاتی در مـدل کاندیـدیازیس از وفارنژیـال موشـی ضـروری است. ژن *ECE1* ژنی است با نرخ بیان بالا در سلول کـه ارتبـاط مسـتقیمی بـا تولیـد هـایف دارد. محصـول ژن، پروتئین Ecp1p است که به ۸ پپتید مجزا منقسم شده بـه طـوری کـه امینـو اسـید ۹۲-۶۲ آن یـک نـوع توکسـین قارچی بـه نـام کاندیـدا لیـزین را تولیـد مـی‌نمایـد. ایـن توکسین فعالیت لیتیک برای سلول‌های اپی تلیال دارد(۴۶). *ECE1* یک ژن خاص هـایف اسـت کـه یـک پـروتئین غشایی وابسته به مسیر cAMP را کـد مـی‌کنـد و ماننـد *HWP1* توسط Efg1 تنظیم می‌شود(۴۷). گسترش هایف در ارتباط مستقیم با بیان این ژن است اما درآغاز تبـدیل فاز مخمری به هـایفی نقشـی نـدارد. ایـن پـروتئین بـرای تشکیل اولیه میسیلیوم حیاتی نمی‌باشد و در شکل‌دهی و عملکرد میسیلیوم نقش کمی دارد اما در حفظ فاز هایفی نقش عمده‌ای را بازی می‌کند (جدول شماره ۱) (۴۸).

۲-*خانواده ژنی SAP*

خانواده ژنی SAP منحصر به گونه‌های بیمـاری‌زای کاندیدا از جمله *کاندیدا آلبیکـنس*، *کاندیـدا دابلینیسـیس*، *کاندیـــدا تروپیکـــالیس* و *کاندیـــدا پاراپســـیلوزیس* مـی‌باشـد(۵۲-۴۹). تنهـا یـک ایزوآنـزیم Sap2، بـرای رشـد سریع *کاندیدا آلبیکنس* در محیط حاوی پروتئین بـه عنـوان تنهـا منبـع نیتـروژن کـافی اسـت(۵۳،۵۲). در ابتـدایی‌تـرین سطح، یکی از نقش‌های آسپارتیک پروتئازهای ترشحی *کاندیدا آلبیکنس* ممکن است هضم پروتئین های میزبان برای تامین نیتروژن مورد نیاز سلول ها باشد. از آن‌جـایی که فعالیت Sap2، قارچ را قادر بـه رشـد در محیط‌هـای حاوی آلبومین سرم یا پروتئین‌های دیگر به عنـوان منبـع نیتروژن می‌سازد، بنابراین جـذب و تـأمین مـواد مغـذی، یکی از عملکردهای این پروتئیناز هاسـت. از مهـم‌تـرین عملکردهای آسپارتیک پروتئازهای ترشحی، چسبیدن و تهـاجم بـه بافـت میزبـان از طریـق تخریـب سـاختارهای سطحی سلول و مواد بین سلولی یـا تخریـب سـلول‌هـا و مولکول‌های سیستم ایمنی میزبان می‌باشد. پـروتئین‌هـای ماتریکس خارج سلولی و سـطح میزبـان ماننـد کـراتین،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

کـلاژن، لامینـین، فیبـرونکتین و موسـین توسـط Sap2 تخریب می‌شوند. برخی پـروتئین‌هـای دفـاعی میزبـان از جمله لاکتوفرین بزاق، آلفـا مـاکروگلوبولین مهارکننـده پروتئیناز،آنزیم‌های انفجار تنفسـی ماکروفاژهـا و تقریبـا همه ایمونوگلوبولین‌ها مثل IgA ترشحی کـه معمـولا بـه پروتئینازهـای باکتریـایی مقـاوم هسـتند، توسـط Sap2 هیدرولیز می‌شوند. حضور ده ژن *SAP* نشان می‌دهد که پروتئینازهای مختلفی می‌توانند در طول پروسه عفونـت، انواع سـلول‌هـای میزبـان را هـدف قـرار دهنـد. اعضـای مختلـف خـانواده *SAP* بـه‌طـور متفـاوتی تحـت شـرایط آزمایشگاهی و در طی عفونت‌های *کاندیدا آلبیکنس* در بدن بیان می‌شوند(۵۴).

در شرایط آزمایشـگاهی القاکننـده پروتئینازهـا، ژن *SAP2* می‌باشد که توسط یـک مکانیسـم خـود تنظیمـی مثبت تنظیم می‌گردد(۵۲). *SAP1* و *SAP3* در استرین‌های خـاص طـی تغییـر فنـوتیپی بـه شـکل متفـاوتی بیـان می‌شوند(۵۶،۵۵). تنظیم بیان *SAP8* به واسطه دما بـوده، و *SAP9* و *SAP10* بیشتر در شرایط محیطی در هر دو فرم مخمری و هایفال بیان می‌شوند(۵۷). از آن‌جایی‌که بیشتر آسپارتیک پروتئینازها تنها تحـت شـرایط اسـیدی فعـال می‌شوند، باید اشاره نمـود کـه ژن‌هـای *SAP4-6* در pH خنثی حتی در محیط‌های پروتئینی بیان می‌شـوند(۵۳،۵۲). این مطالعات نشان دادنـد کـه اعضـای خـانواده *SAP* در شرایط آزمایشگاهی به‌طور متفاوتی بیان می‌شـوند و نیـز بر خلاف *SAP2*، بیان دیگر ژن‌های این خانواده وابسـته به پروتئین اگزوژن و پپتیدها نیست. شواهد آزمایشگاهی الگوهـای متمـایز بیـان *SAP* هـا در حالـت مخمـری و رشته‌ای نشان داد، بیـان پروتئینازهـا یـک پروسـه کـاملا کنترل شده و تنظیم شده است.

مدل‌های آزمایشگاهی از عفونت‌های دهانی، جلـدی ناشـی از *کاندیـدا آلبیکـنس*، نشـان دادنـد کـه *SAP1-3* پروتئینازهای اصلی بیان شده طـی عفونـت‌هـای سـطحی هستند و در مدل‌های عفونت منتشره *کاندیدا آلبیکـنس*، ژن‌های *SAP4-6* نقش دارنـد(۶۰-۵۸). بـا ایـن وجـود در مراحـل انتهـایی عفونـت سیسـتمیک، *SAP2* نیـز بیـان می‌شود(۱۴). اگر چه شـباهت کلـی ژن‌هـای *SAP* بسـیار بالاست، تفاوت در توالی پروموتر آن‌ها نشـان مـی‌دهـد که بیان ژن‌های مختلف *SAP* توسـط تنظیم‌کننـده‌هـای رونویسی خاص کنترل می‌شود.

۳-تغییر فنوتیپی

تبدیل به تیپ آمیزشـی (mating type) مخـالف و تغییر شکل از حالت مخمری به حالت رشـته‌ای (هـایف یا سودوهایف) نمونه هایی از تمایز سلول‌هـای مخمـری می‌باشند. یکی از علل مهم این تمـایزات، افـزایش بقـا و پاتوژنیسـیته مـی‌باشـد. *کاندیـدا آلبیکـنس* نیـز در ایـن خصوص، مکانیسم ویژه‌ای تحت عنوان تغییر فنوتیپی بـه کـار مـی گیـرد. تغییـر فنـوتیپی بـه عنـوان یـک پدیـده برگشت پذیر با تغییر مرفولوژی سلولی و کلنی به میـزان بالا در مقایسه بـا جهـش‌هـای سـوماتیکی تعریـف شـده است(۶۲،۶۱). این استراتژی مرموزانه به *کاندیدا آلبیکنس* اجازه مـی‌دهـد تـا در برابـر تغییـرات شـرایط محیطـی از جمله بدن انسان که ممکن است در دما و pH نسـبت بـه محیط قبلی تفاوت داشته باشـد، سـازگاری سـریع یابـد. توانایی رشد در اشکال مرفولوژیکی مختلـف در حالـت کومنسال و پاتوژن، امری حیاتی می‌باشـد(۶۵-۶۳). تغییـر حالت «سفید- اوپک» یک سیستم تغییر فنوتیپی شـناخته شـده در *کاندیـدا آلبیکـنس* اسـت(۶۶). از ویژگـی‌هـای سلول‌های سفید و اوپک می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- سلول‌های سفید گرد با کلنـی‌هـای خمـره‌ای شـکل صاف هستند در حالی که سلول‌های اوپک لوبیایی شکل با کلنی‌های مسطح کدر می‌باشند(۶۸،۶۷).

- تعامل سلول‌های سفید و اوپک بـا سیسـتم ایمنـی متفاوت است. بـه عنـوان مثـال، سـلول‌هـای سـفید مـواد جاذب برای لکوسیت‌ها ترشح می‌کنند در حالی کـه در سلول‌های اوپک این گونـه نمـی‌باشـد، بـه عـلاوه تغییـر فنوتیپی یک مکانیسم سازگاری می‌باشـد تـا سـلول‌هـای *کاندیدا آلبیکنس* از سیستم ایمنی فرار کنند(۶۷).

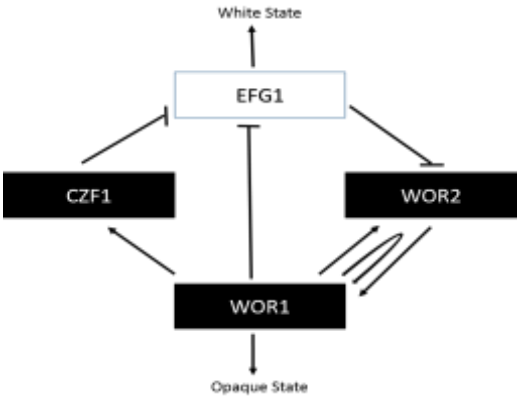
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

– سـلول‌هـای اوپـک در حساسـیت نسـبت بـه نوتروفیل‌ها و گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن، چسبندگی به سلول‌های انسان و مواد پلاستیکی، ترشح پروتئین‌ها و مقاومت به ضـد قـارچ‌هـا از سـلول‌هـای سـفید متفـاوت هستند(۶۷).

– یکی از جالب‌ترین تفـاوت‌هـای بـین سـلول‌هـای سفید و اوپک، بیان ژن‌های متابولیسم گلوکز مـی‌باشـد. سلول‌های سفید به طور خاص ژن‌هایی که در متابولیسـم تخمیری نقش دارند را فعال کرده در حالی کـه سـلول‌هـای اوپک، ژن های مسیر اکسـیداتیو را بیـان مـی‌کننـد. ایـن اختلاف در دو حالت هوازی و بی‌هوازی رخ می‌دهد(۶۷).

– سلول های سفید و اوپک در پروفایل‌های بیان ژن و ویـرولانس فاکتورهـا بـاهم تفـاوت دارنـد(۷۰،۶۹). سلول‌های اوپک در عفونـت‌هـای جلـدی و سـلول‌هـای سفید در عفونت های سیستمیک برتری دارند(۷۱،۷۰).

کنتـرل بیـان ژن در سیسـتم تغییـر فنـوتیپی توسـط ژن‌هـای خـانواده *SAP* (*SAP1* و *SAP3*)، ژن تنظیمـی لیپیـد–گلـوکز *WH11*، ژن پـروتئین غشـایی *OP4*، ژن *CaNIK1*، ژن *EFG1* و ژن ترانسـپورتر *CDR3* انجـام می‌گیرد(۷۲-۷۸،۵۶،۵۵،۵۲). یکی از ویژگی‌هـای کلیـدی سلول‌های سفید و اوپـک، پایـداری آن‌هـا طـی هـزاران سال در شرایط آزمایشگاهی معمول است که بـر اسـاس تقسیم سلولی، سلول‌های سفید همیشه به سلول‌های سفید و سلول‌های اوپک همیشه به سـلول‌هـای اوپـک تبـدیل می‌شوند. این رفتار در نتیجه توپولوژی چرخه رونویسـی آن‌ها پیش‌بینی می‌شود(۷۹). در هسته ایـن چرخـه، یـک پروتئین به نام Wor1 است که اولین تنظیم کننده عمـده حالت اوپک می‌باشد(۸۲-۸۰). برای تبدیل حالـت سـفید به اوپک، بیان ژن *WOR1* مورد نیاز اسـت، در صـورتی کـه بیـان نابجـای ایـن پـروتئین مـی‌توانـد کـل جمعیـت سلول‌هـای سـفید را بـه حالـت اوپـک تغییـر دهـد. بیـان *WOR1*، یک حلقه خود تنظیمی مثبت به واسطه اتصـال پروموتر خود و شروع بیان خود ایجـاد مـی‌کنـد(۸۲-۸۰). فعال شـدن ایـن حلقـه خـود تنظیمـی باعـث افـزایش ۴۰ برابری رونویسی *WOR1* در سلول‌های اوپک نسبت بـه سلول‌های سفید می‌شـود. پرومـوتر ژن *WOR1* بـه طـور مستقیم توسط هترودایمر a1-α2 سرکوب شده است که بیانگر ناتوانی تغییر سـلول هـای a/α از حالـت سـفید بـه اوپک می‌باشد(۸۱). از دیگر تنظیم کننده‌های رونویسـی در فراینـد تغییـر فنـوتیپی، *WOR2*، *EFG1* و *CZF1*، WOR3 می باشند (تصویر شماره ۳) (۸۴،۸۳،۷۸،۷۷).



تصویر شماره ۳: مـدل تغییـر فنـوتیپی سـلول‌هـای سـفید–اوپـک در *کاندیدا آلبیکنس*، باکس‌های سیاه نشان‌دهنده فاکتورهایی هستند کـه در سلول‌های اوپک بیان می‌شوند و باکس سفید نمایـانگر فاکتورهـای مهم در سلول‌های سفید است(۶۹).

با توجه به این مدل، چرخه در حالت سفید غیر فعال بوده و به عنوان حالت پیش فرض در نظر گرفته می‌شود. تغییرحالت (switching) به هنگام برانگیخته شدن چرخه در اثر مجموعه‌ای از حلقه‌های خود تنظیمی مثبت اتفاق می‌افتد که می‌تواند برای چندین نسـل بـه همـین حالـت باقی بماند. وراثت حالت اوپـک ناشـی از مولکـول‌هـای تنظیم کننده می‌باشد که طی تقسیم سلولی به سلول‌هـای دختری منتقل می‌شـود، غلظـت ایـن تنظـیم‌کننـده‌هـا در سلول‌های دختری برای تهییج دوباره این چرخه و حفظ حالت اوپک کافی مـی‌باشـد. فرآینـد معکـوس (تبـدیل حالت اوپک به سفید) هنگامی رخ می‌دهـد کـه تنظـیم کننده‌ها به مقدار کم به سلول‌های دختری منتقل شـده و چرخـه خـاموش گـردد. در ایـن چرخـه، چنـدین عامـل اصلاح کننده کروماتین وجود دارد که حضور آن‌ها نیز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

بر تغییر حالت (switching) تاثیر می‌گذارد. برای مثال، حذف هیستون داستیلاز *HDA1* تغییر حالت از سفید به اوپک را کمی افزایش می‌دهد در حالی که حذف هیستون داستیلاز دیگری به نام *RPD3*، تغییر حالت در هر دو مسیر را افزایش می‌دهد(۸۵). به تازگی مشخص شده است که استیل ترانسفراز *NAT4*، هیستون داستیلاز *HST2*، *SET3* و *HOS2* در این چرخه، نقش تنظیمی دارند. حذف هر یک از این ژن‌ها موجب کاهش میزان تغییر حالت سفید به اوپک شده و همگی این ژن ها به جز *HST2*، میزان تغییر حالت از اوپک به سفید را افزایش می‌دهند(۸۳). با این حال، هنوز به طور دقیق میزان نقش عوامل بازسازی کروماتین در تغییر فنوتیپی معلوم نیست.

بحث

انتقال فاز مخمری به رشته‌ای در *کاندیدا* به تعدادی از ویژگی‌های مهم برای تعامل با میزبان در ارتباط است که از جمله آن‌ها می‌توان به چسبندگی به سلول‌های اپیتلیال و اندوتلیال، تهاجم اولیه و بین سلولی از طریق اندوسیتوز القا شده، نفوذ فعال، فرار از فاگوسیت‌ها و فرار از سیستم ایمنی میزبان اشاره نمود. در حال حاضر اطلاعات زیادی در خصوص تغییر فنوتیپی، مورفولوژی و سایر فاکتورهای بیماری‌زایی *کاندیدا آلبیکنس* از جمله حضور احتمالی فاکتورهای رونویسی کشف نشده، مکانیسم دقیق عملکرد آن‌ها و جزئیات مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی، مبهم باقی مانده است که نیازمند انجام مطالعات بیش‌تر در آینده می‌باشد. یافته‌های اخیر، اطلاعاتی در مورد بررسی مکانیسم‌های مولکولی برای پلی‌مورفیسم در *کاندیدا آلبیکنس* را ارئه می‌دهند، اما متاسفانه علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر اطلاعات در مورد زمان‌بندی پلی‌مورفیسم *کاندیدا* در میزبان محدود است. طبق مطالعات اخیر، ژن *ERG3* و *ERG11* علاوه بر نقش اصلی خود در سنتز ارگوسترول، که به عنوان یک فاکتور ویرولانس در مدل‌های موشی مورد بررسی قرار گرفته است، به نظر می‌رسد این ژن برای ایجاد عفونت کاندیدیازیس ازوفارنژیال در مدل موشی ضروری است. همان‌طورکه در موتانت‌های این دو ژن شاهد کاهش بیان ژن‌های *HWP1*، *ALS1* و *SAP6* هستیم، این دو ژن به همراه ژن *ECE1* به عنوان ژن‌های (missing-link) در تخریب سلولی و تولید هایف مطرح هستند. ژن‌هایی که حذف آن‌ها باعث عدم تخریب سلول‌های اپیتلیال در فقدان تولید هایف می‌شود. بنابراین (missing link genes) احتمالاً شامل ژن‌ها یا مسیرهایی مرتبط با ویرولانس و سیستم ایمنی می‌شوند که می‌توانند به عنوان اهداف جدید دارویی مورد بررسی قرار گیرند(۱۶).

درک صحیح عملکرد ژن‌های دخیل در شکل‌گیری یا مهار یک فاکتور بیماری‌زا می‌تواند به عنوان یک رویکرد جدید در ممانعت از کلونیزاسیون و عفونت کاندیدایی و همچنین طراحی داروهای جدید ضد کاندیدایی مورد استفاده قرار گیرد. مطالعات آینده برای تعیین مورفولوژی‌های کاندیدا در طول کلونیزاسیون و عفونت، ضروری می‌باشد. همچنین مطالعات بیش‌تر برای ادغام مسیرهای سیگنالینگ جدید با مسیرهای تازه شناخته شده که *NRG1* را برای کنترل پلی‌مورفیسم به کار می‌گیرد، باید مورد توجه قرار گیرد. علاوه بر ژن‌های ذکر شده در *کاندیدا آلبیکنس*، ژن‌های دیگری نیز وجود دارند که در مسیرهای تنظیم فاکتورهای بیماریزایی سهیم هستند که به طور خلاصه به برخی از آن‌ها اشاره می‌شود: ژن *TOP1* که در تکثیر DNA به عنوان توپومراز نقش ایفا می‌کند، *RBT4* مسئول کدکردن یک پروتئین ترشحی می‌باشد ومشابه پروتئین‌های مرتبط با پاتوژنز در گیاهان، عفونت قارچی را القا می‌کنند، *TUP1* در رونویسی و در تشکیل هایفال نقش مهمی دارد، *WH11* که یک ژن اختصاصی فاز وایت و مسئول کد کردن یک شبه پروتئین شوک حرارتی می‌باشد و در نتیجه بیان نابجا در فاز اوپک سبب کاهش ویرولانس می‌شود، *CEK1* در تشکیل هایفال از طریق مسیر MAP کیناز نقش دارد، *CPH1* به عنوان فاکتور

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

رونویسی و همچنین در تشکیل هایفال نقش ایفا می‌کند و *INT1* از خانواده اینتگرین‌ها می‌باشد که در چسبندگی نقش دارد و باعث کاهش چسبندگی در سلول‌های اپیتلیال می‌شود، می‌باشد(۹۱-۸۶). علی‌رغم این که اخیرا مطالعات بیش‌تری در زمینه ژنتیک و ویرولانس *کاندیدا آلبیکنس* صورت گرفته ولی همچنان نیاز به مطالعات بیش‌تر جهت شناسایی بیش‌تر ژن‌ها، عملکرد آن‌ها و درک بهتر از ویرولانس کاندیدا آلبیکنس وجود دارد.

References

1. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison toC. albicans. Clin Microbiol Rev 1999; 12(1): 80-96.
2. Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 1985; 152(7): 924-935.
3. Yazdanparast SA, Khodavaisy S, Fakhim H, Shokohi T, Haghani I, Nabili M, et al. Molecular Characterization of Highly Susceptible Candida africana from Vulvovaginal Candidiasis. Mycopathologia 2015; 180(5-6): 317-323.
4. Rezai MS, Vaezi A, Fakhim H, Soleimani A, Mohammad Jafari H, Mohseni S, et al. Successful treatment with caspofungin of candiduria in a child with Wilms tumor; review of literature. J Mycol Med 2017; 27(2): 261-265.
5. Fesharaki SH, Haghani I, Mousavi B, Kargar ML, Boroumand M, Anvari MS, et al. Endocarditis due to a co-infection of Candida albicans and Candida tropicalis in a drug abuser. J Med Microbiol 2013; 62(Pt 11): 1763-1767.
6. Odds F. Candida species and virulence. ASM News 1994; 60: 313-318.
7. Calderone RA, Braun PC. Adherence and receptor relationships of Candida albicans. Microbiol Rev 1991; 55(1): 1-20.
8. McKenzie C, Koser U, Lewis L, Bain J, Mora-Montes H, Barker R, et al. Contribution of Candida albicans cell wall components to recognition by and escape from murine macrophages. Infect Immun 2010; 78(4): 1650-1658.
9. Fan Y, He H, Dong Y, Pan H. Hyphae-specific genes HGC1, ALS3, HWP1, and ECE1 and relevant signaling pathways in Candida albicans. Mycopathologia 2013; 176(5-6): 329-335.
10. Biswas S, Van Dijck P, Datta A. Environmental sensing and signal transduction pathways regulating morphopathogenic determinants of Candida albicans. Microbiol Mol Biol Rev 2007; 71(2): 348-376.
11. Carlisle PL, Banerjee M, Lazzell A, Monteagudo C, López-Ribot JL, Kadosh D. Expression levels of a filament-specific transcriptional regulator are sufficient to determine Candida albicans morphology and virulence. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106(2): 599-604.
12. Almeida RS, Brunke S, Albrecht A, Thewes S, Laue M, Edwards Jr JE, et al. The hyphal-associated adhesin and invasin Als3 of Candida albicans mediates iron acquisition from host ferritin. PLoS Pathogens 2008; 4(11): e1000217.
13. Phan QT, Myers CL, Fu Y, Sheppard DC, Yeaman MR, Welch WH, et al. Als3 is a Candida albicans invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells. PLoS Biol 2007; 5(3): e64.
14. Staib P, Kretschmar M, Nichterlein T, Köhler G, Michel S, Hof H, et al. Host induced,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

stage specific virulence gene activation in Candida albicans during infection. Mol Microbiol 1999; 32(3): 533-546.

15. Weissman Z, Kornitzer D. A family of Candida cell surface haem binding proteins involved in haemin and haemoglobin iron utilization. Mol Microbiol 2004; 53(4): 1209-1220.
16. Zhou Y, Liao M, Zhu C, Hu Y, Tong T, Peng X, et al. ERG3 and ERG11 genes are critical for the pathogenesis of Candida albicans during the oral mucosal infection. International Journal of Oral Science 2018; 10(2): 9.
17. Brown Jr DH, Giusani AD, Chen X, Kumamoto CA. Filamentous growth of Candida albicans in response to physical environmental cues and its regulation by the unique CZF1 gene. Mol Microbiol 1999; 34(4): 651-662.
18. Braun BR, Johnson AD. Control of filament formation in Candida albicans by the transcriptional repressor TUP1. Science 1997; 277(5322): 105-109.
19. Braun BR, Kadosh D, Johnson AD. NRG1, a repressor of filamentous growth in C. albicans, is down regulated during filament induction. EMBO 2001; 20(17): 4753-4761.
20. Kadosh D, Johnson AD. Induction of the Candida albicans filamentous growth program by relief of transcriptional repression: a genome-wide analysis. Mol Biol Cell 2005; 16(6): 2903-2912.
21. Murad AMA, Leng P, Straffon M, Wishart J, Macaskill S, MacCallum D, et al. NRG1 represses yeast–hypha morphogenesis and hypha specific gene expression in Candida albicans. EMBO 2001; 20(17): 4742-4752.
22. Garcia-Sanchez S, Mavor AL, Russell CL, Argimon S, Dennison P, Enjalbert B, et al. Global roles of Ssn6 in Tup1- and Nrg1-dependent gene regulation in the fungal pathogen, Candida albicans. Mol Biol Cell 2005; 16(6): 2913-2925.
23. Park YN, Morschhäuser J. Tetracycline-inducible gene expression and gene deletion in Candida albicans. Eukaryot Cell 2005; 4(8): 1328-1342.
24. Saville SP, Lazzell AL, Bryant AP, Fretzen A, Monreal A, Solberg EO, et al. Inhibition of filamentation can be used to treat disseminated candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(10): 3312-3316.
25. Lu Y, Su C, Wang A, Liu H. Hyphal development in Candida albicans requires two temporally linked changes in promoter chromatin for initiation and maintenance. PLoS Biol 2011; 9(7): e1001105.
26. Lu Y, Su C, Unoje O, Liu H. Quorum sensing controls hyphal initiation in Candida albicans through Ubr1-mediated protein degradation. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111(5): 1975-1980.
27. Hogan DA, Sundstrom P. The Ras/cAMP/PKA signaling pathway and virulence in Candida albicans. Future Microbiol 2009; 4(10): 1263-1270.
28. Bockmühl DP, Krishnamurthy S, Gerads M, Sonneborn A, Ernst JF. Distinct and redundant roles of the two protein kinase A isoforms Tpk1p and Tpk2p in morphogenesis and growth of Candida albicans. Mol Microbiol 2001; 42(5): 1243-1257.
29. Cloutier M, Castilla Ro, Bolduc N, Zelada A, Martineau P, Bouillon M, et al. The two isoforms of the cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit are involved in the control of dimorphism in the human fungal pathogen Candida albicans. Fungal Genet Biol 2003; 38(1): 133-141.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

30. Lu Y, Su C, Liu H. Candida albicans hyphal initiation and elongation. Trends Microbiol 2014; 22(12): 707-714.
31. Zheng X, Wang Y, Wang Y. Hgc1, a novel hypha specific G1 cyclin related protein regulates Candida albicans hyphal morphogenesis. EMBO 2004; 23(8): 1845-1856.
32. Wang A, Lane S, Tian Z, Sharon A, Hazan I, Liu H. Temporal and spatial control of HGC1 expression results in Hgc1 localization to the apical cells of hyphae in Candida albicans. Eukaryot Cell 2007; 6(2): 253-261.
33. Bassilana M, Hopkins J, Arkowitz RA. Regulation of the Cdc42/Cdc24 GTPase module during Candida albicans hyphal growth. Eukaryot Cell 2005; 4(3): 588-603.
34. Cao F, Lane S, Raniga PP, Lu Y, Zhou Z, Ramon K, et al. The Flo8 transcription factor is essential for hyphal development and virulence in Candida albicans. Mol Biol Cell 2006; 17(1): 295-307.
35. Carlisle PL, Kadosh D. Candida albicans Ume6, a filament-specific transcriptional regulator, directs hyphal growth via a pathway involving Hgc1 cyclin-related protein. Eukaryot Cell 2010; 9(9): 1320-1328.
36. Zeidler U, Lettner T, Lassnig C, Müller M, Lajko R, Hintner H, et al. UME6 is a crucial downstream target of other transcriptional regulators of true hyphal development in Candida albicans. FEMS Yeast Res 2009; 9(1): 126-142.
37. Klotz SA, Gaur NK, De Armond R, Sheppard D, Khardori N, Edwards Jr JE, et al. Candida albicans Als proteins mediate aggregation with bacteria and yeasts. Med Mycol 2007; 45(4): 363-370.
38. Hoyer L, Payne T, Hecht J. Identification of Candida albicans ALS2 andALS4 and Localization of Als Proteins to the Fungal Cell Surface. J Bacteriol 1998; 180(20): 5334-5343.
39. Cleary IA, Reinhard SM, Miller CL, Murdoch C, Thornhill MH, Lazzell AL, et al. Candida albicans adhesin Als3p is dispensable for virulence in the mouse model of disseminated candidiasis. Microbiology 2011; 157(6): 1806-1815.
40. Hoyer L, Scherer S, Shatzman A, Livi G. Candida albicans ALS1: domains related to a Saccharomyces cerevisiae sexual agglutinin separated by a repeating motif. Mol Microbiol 1995; 15(1): 39-54.
41. Argimón S, Wishart JA, Leng R, Macaskill S, Mavor A, Alexandris T, et al. Developmental regulation of an adhesin gene during cellular morphogenesis in the fungal pathogen Candida albicans. Eukaryot Cell 2007; 6(4): 682-692.
42. Nobile CJ, Mitchell AP. Regulation of cell-surface genes and biofilm formation by the C. albicans transcription factor Bcr1p. Curr Biol 2005; 15(12): 1150-1155.
43. Bastidas RJ, Heitman J, Cardenas ME. The protein kinase Tor1 regulates adhesin gene expression in Candida albicans. PLoS Pathog 2009; 5(2): e1000294.
44. Tsuchimori N, Sharkey LL, Fonzi WA, French SW, Edwards JE, Filler SG. Reduced virulence of HWP1-deficient mutants of Candida albicans and their interactions with host cells. Infect Immun 2000; 68(4): 1997-2002.
45. Monroy Pérez E, Sáinz Espuñes T, Paniagua Contreras G, Negrete Abascal E, Rodríguez Moctezuma JR, Vaca S. Frequency and expression of ALS and HWP1 genotypes in Candida albicans strains isolated from Mexican patients suffering from vaginal candidosis. Mycoses 2012; 55(3): e151-e157.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

46. Richardson JP, Willems HME, Moyes DL, Shoaie S, Barker KS, Tan SL, et al. Candidalysin Drives Epithelial Signaling, Neutrophil Recruitment, and Immunopathology at the Vaginal Mucosa. Infect Immun 2018; 86(2): e00645-00617
47. Miwa T, Takagi Y, Shinozaki M, Yun C-W, Schell WA, Perfect JR, et al. Gpr1, a putative G-protein-coupled receptor, regulates morphogenesis and hypha formation in the pathogenic fungus Candida albicans. Eukaryot Cell 2004; 3(4): 919-931.
48. Birse C, Irwin M, Fonzi W, Sypherd P. Cloning and characterization of ECE1, a gene expressed in association with cell elongation of the dimorphic pathogen Candida albicans. Infect Immun 1993; 61(9): 3648-3655.
49. Magee BB, Hube B, Wright RJ, Sullivan P, Magee P. The genes encoding the secreted aspartyl proteinases of Candida albicans constitute a family with at least three members. Infect Immun 1993; 61(8): 3240-3243.
50. Gilfillan GD, Sullivan DJ, Haynes K, Parkinson T, Coleman DC, Gow NA. Candida dubliniensis: phylogeny and putative virulence factors. Microbiology 1998; 144(4): 829-838.
51. Zaugg C, Borg-von Zepelin M, Reichard U, Sanglard D, Monod M. Secreted Aspartic Proteinase Family ofCandida tropicalis. Infect Immun 2001; 69(1): 405-412.
52. Hube B, Monod M, Schofield D, Brown A, Gow N. Expression of seven members of the gene family encoding secretory aspartyl proteinases in Candida albicans. Mol Microbiol 1994; 14(1): 87-99.
53. White TC, Agabian N. Candida albicans secreted aspartyl proteinases: isoenzyme pattern is determined by cell type, and levels are determined by environmental factors. J Bacteriol 1995; 177(18): 5215-5221.
54. Hube B. Extracellular proteinases of human pathogenic fungi. Dimorphism in Human Pathogenic and Apathogenic Yeasts. Switzerland, Karger Publishers; 2000.
55. Morrow B, Srikantha T, Soll DR. Transcription of the gene for a pepsinogen, PEP1, is regulated by white-opaque switching in Candida albicans. Mol Cell Biol 1992; 12(7): 2997-3005.
56. White TC, Miyasaki SH, Agabian N. Three distinct secreted aspartyl proteinases in Candida albicans. J Bacteriol 1993; 175(19): 6126-6133.
57. Monod M, Hube B, Hess D, Sanglard D. Differential regulation of SAP8 and SAPS, which encode two new members of the secreted aspartic proteinase family in Candida albicans. Microbiology 1998; 144(10): 2731-2737.
58. Schaller M, Schäfer W, Korting HC, Hube B. Differential expression of secreted aspartyl proteinases in a model of human oral candidosis and in patient samples from the oral cavity. Mol Microbiol 1998; 29(2): 605-615.
59. Schaller M, Schackert C, Korting HC, Januschke E, Hube B. Invasion of Candida albicans correlates with expression of secreted aspartic proteinases during experimental infection of human epidermis. J Invest Dermatol 2000; 114(4): 712-717.
60. Staib P, Kretschmar M, Nichterlein T, Hof H, Morschhäuser J. Differential activation of a Candida albicans virulence gene family during infection. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97(11): 6102-6107.
61. Soll DR, Morrow B, Srikantha T. High-frequency phenotypic switching in Candida albicans. Trends Genet 1993; 9(2): 61-65.
62. Xie J, Tao L, Nobile CJ, Tong Y, Guan G, Sun Y, et al. White-opaque switching in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

natural MTLa/α isolates of Candida albicans: evolutionary implications for roles in host adaptation, pathogenesis, and sex. PLoS Biol 2013; 11(3):e1001525.

63. Pande K, Chen C, Noble SM. Passage through the mammalian gut triggers a phenotypic switch that promotes Candida albicans commensalism. Nat Genet 2013; 45(9): 1088-1091
64. Tao L, Du H, Guan G, Dai Y, Nobile CJ, Liang W, et al. Discovery of a "white-gray-opaque" tristable phenotypic switching system in Candida albicans: roles of non-genetic diversity in host adaptation. PLoS Biol 2014; 12(4): e1001830.
65. Whiteway M, Bachewich C. Morphogenesis in Candida albicans. Annu Rev Microbiol 2007; 61: 529-553.
66. Slutsky B, Staebell M, Anderson J, Risen L, Pfaller Mt, Soll D. "White-opaque transition": a second high-frequency switching system in Candida albicans. J Bacteriol 1987; 169(1): 189-197.
67. Alby K, Bennett RJ. Stress-induced phenotypic switching in Candida albicans. Mol Biol Cell 2009; 20(14): 3178-3191.
68. Anderson JM, Soll DR. Unique phenotype of opaque cells in the white-opaque transition of Candida albicans. J Bacteriol 1987; 169(12): 5579-5588.
69. Miller MG, Johnson AD. White-opaque switching in Candida albicans is controlled by mating-type locus homeodomain proteins and allows efficient mating. Cell 2002; 110(3): 293-302.
70. Soll DR. Why does Candida albicans switch? FEMS Yeast Research 2009; 9(7): 973-989.
71. Bennett R, Johnson A. Mating in Candida albicans and the search for a sexual cycle. Annu Rev Microbiol 2005; 59: 233-255.
72. Morrow B, Ramsey H, Soll D. Regulation of phase-specific genes in the more general switching system of Candida albicans strain 3153A. J Med Vet Mycol 1994; 32(4): 287-294.
73. Morrow B, Srikantha T, Anderson J, Soll DR. Coordinate regulation of two opaque-phase-specific genes during white-opaque switching in Candida albicans. Infect Immun 1993; 61(5): 1823-1828.
74. Kvaal CA, Srikantha T, Soll DR. Misexpression of the white-phase-specific gene WH11 in the opaque phase of Candida albicans affects switching and virulence. Infect Immun 1997; 65(11): 4468-4475.
75. Srikantha T, Soll D. A white-specific gene in the white-opaque switching system of Candida albicans. Gene 1993; 131(1): 53-60.
76. Srikantha T, Tsai L, Daniels K, Enger L, Highley K, Soll DR. The two-component hybrid kinase regulator CaNIKl of Candida albicans. Microbiology 1998; 144(10): 2715-2729.
77. Sonneborn A, Tebarth B, Ernst JF. Control of White-Opaque Phenotypic Switching in Candida albicans by the Efg1p Morphogenetic Regulator. Infect Immun 1999; 67(9): 4655-4660.
78. Srikantha T, Tsai LK, Daniels K, Soll DR. EFG1 Null Mutants of Candida albicans Switch but Cannot Express the Complete Phenotype of White-Phase Budding Cells. J Bacteriol 2000; 182(6): 1580-1591
79. Zordan RE, Miller MG, Galgoczy DJ, Tuch BB, Johnson AD. Interlocking transcriptional feedback loops control white-opaque switching in Candida albicans. PLoS Biol 2007; 5(10): e256.
80. Huang G, Wang H, Chou S, Nie X, Chen J, Liu H. Bistable expression of WOR1, a

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

master regulator of white–opaque switching in Candida albicans. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(34): 12813-12818.

81. Srikantha T, Borneman AR, Daniels KJ, Pujol C, Wu W, Seringhaus MR, et al. TOS9 regulates white-opaque switching in Candida albicans. Eukaryot Cell 2006; 5(10): 1674-1687.
82. Zordan RE, Galgoczy DJ, Johnson AD. Epigenetic properties of white–opaque switching in Candida albicans are based on a self-sustaining transcriptional feedback loop. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(34): 12807-12812.
83. Hnisz D, Schwarzmüller T, Kuchler K. Transcriptional loops meet chromatin: a dual layer network controls white–opaque switching in Candida albicans. Mol Microbiol 2009; 74(1): 1-15.
84. Vinces MD, Kumamoto CA. The morphogenetic regulator Czf1p is a DNA-binding protein that regulates white–opaque switching in Candida albicans. Microbiology 2007; 153(9): 2877-2884.
85. Srikantha T, Tsai L, Daniels K, Klar A, Soll D. The Histone Deacetylase Genes HDA1 andRPD3 Play Distinct Roles in Regulation of High-Frequency Phenotypic Switching in Candida albicans. J Bacteriol 2001; 183(15): 4614-4625.
86. Jiang W, Gerhold D, Kmiec EB, Hauser M, Becker JM, Koltin Y. The topoisomerase I gene from Candida albicans. Microbiology 1997; 143(Pt 2): 377-386.
87. Braun BR, Head WS, Wang MX, Johnson AD. Identification and characterization of TUP1-regulated genes in Candida albicans. Genetics 2000; 156(1): 31-44.
88. Kvaal CA, Srikantha T, Soll DR. Misexpression of the white-phase-specific gene WH11 in the opaque phase of Candida albicans affects switching and virulence. Infect Immun 1997; 65(11): 4468-4475.
89. Csank C, Schroppel K, Leberer E, Harcus D, Mohamed O, Meloche S, et al. Roles of the Candida albicans mitogen-activated protein kinase homolog, Cek1p, in hyphal development and systemic candidiasis. Infect Immun 1998; 66(6): 2713-2721.
90. Lo HJ, Kohler JR, DiDomenico B, Loebenberg D, Cacciapuoti A, Fink GR. Nonfilamentous C. albicans mutants are avirulent. Cell 1997; 90(5): 939-949.
91. Gale CA, Bendel CM, McClellan M, Hauser M, Becker JM, Berman J, et al. Linkage of adhesion, filamentous growth, and virulence in Candida albicans to a single gene, INT1. Science 1998; 279(5355): 1355-1358.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]