

Current Classification of Dermatophytes and Their Pathogenic Factors

Fatemeh Zahra Ranjbar Golafshani^{1,2},
Saeid Mahdavi Omran^{2,3},
Mojtaba Taghizadeh Armaki^{2,4},
Tahereh Shokohi^{5,6},
Firoozeh Kermani^{2,4}

¹ MSc in Medical Mycology, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³ Professor, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁴ Associate professor, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁵ Invasive Fungi Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 13, 2024; Accepted August 27, 2024)

Abstract

The nomenclature of fungi has undergone significant changes in the last decade. Renaming of fungi has always occurred and will continue, largely due to the influence of molecular methods in taxonomy, diagnosis, and epidemiology. Recently, advancements in molecular techniques and genetic analysis have led to changes in the classification of dermatophytes that could potentially affect the clinical diagnosis and management of the disease. Fungal culture is still considered the "gold standard" for the diagnosing dermatophytosis; however, modern molecular assays have overcome the major drawbacks of culture and can be used in conjunction with it. Dermatophytes are one of the oldest groups of microorganisms known to cause disease in humans and animals. The ability of dermatophytes to secrete keratinolytic enzymes *in vitro* has led to the study of secretory proteases. Studies on the quantity and function of keratinolytic proteases produced by dermatophytes are increasing, and the enzymatic properties of these compounds have been investigated. Because of the importance of this group of fungi in public health, this review focuses on the new classification of dermatophytes, including the renaming of important medical species, as well as the pathogenic factors associated with them.

The search strategy used was a narrative review, using national and international sources such as PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus, and the country's periodicals database to collect information.

In the proposed new classification, *Arthroderma* includes 21 species, *Trichophyton* 16, *Nanzia* 9, *Microsporum* 3, *Paraphyton* 3, *Epidermophyton* and *Lophophyton* one each. However, more detailed studies are needed to determine the boundaries of these species. Based on previous studies, it can be concluded that the current classification of common anthropophilic dermatophytes is fairly stable and is unlikely to change drastically in the future. While the study of geophilic dermatophytes has been inadequate compared to many zoophilic species, further taxonomic innovation in these groups is expected. In addition, research into the pathogenic mechanisms of dermatophytes has shown that endopeptidases and exopeptidases play an important role in the pathogenesis of dermatophytes by degrading keratin and converting it into free peptides and smaller amino acids. The most important endopeptidases are from the fungilysin family (M36) and two genes encoding *MEP1* and *MEP5*, while the most important extracellular aminopeptidases are the leucine aminopeptidases Lap1 and Lap2 (M28A family) and the dipeptidyl peptidases DppIV and DppV, which are considered to be dermatophyte exopeptidases. The results of previous studies suggest that by identifying these major proteases, it is possible to isolate and identify dermatophyte species.

Based on the results of this study, many factors related to the classification and pathogenesis of dermatophytes remain inadequately expressed in existing research. However, the factors discussed in this study serve as a guide for the identification of relevant factors.

Keywords: dermatophytes, dermatophytosis, classification, exopeptidases, endopeptidases

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (237): 213-229 (Persian).

Corresponding Author: Firoozeh Kermani - Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. (E-mail: Kermani.f94@gmail.com)

جدیدترین طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها و بررسی فاکتورهای بیماری‌زایی آن‌ها

فاطمه زهرا رنجبر گل افشانی^{۲۰۱}سعید مهدوی عمران^{۲۰۲}مجتبی تقی زاده ارمکی^{۲۰۲}طاهره شکوهی^{۶۰۵}فیروزه کرمانی^{۲۰۲}

چکیده

نام‌گذاری قارچ‌ها بیش از یک دهه است که دستخوش تغییرات گسترده‌ای شده است. تغییر نام قارچ‌ها همیشه وجود داشته و خواهد داشت و این تا حد زیادی می‌تواند به نقش فناوری‌های مبتنی بر روش‌های مولکولی در طبقه‌بندی، تشخیص و اپیدمیولوژی نسبت داده شود. اخیراً با گسترش روش‌های مولکولی و تجزیه و تحلیل ژنتیکی در طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها تغییراتی حاصل شد که می‌تواند به‌طور بالقوه بر تشخیص بالینی و مدیریت بیماری تأثیر بگذارد. کشت قارچ هنوز به‌عنوان "استاندارد طلایی" برای تشخیص درماتوفیتوزیس در نظر گرفته می‌شود، با این حال سنجش‌های مولکولی مدرن بر معایب اصلی کشت غلبه کرده‌اند و امکان استفاده همراه با کشت را فراهم می‌کنند. درماتوفیت‌ها متعلق به قدیمی‌ترین گروه میکروارگانیسم‌ها هستند که به‌عنوان عوامل بیماری‌های انسانی و حیوانی شناخته شده‌اند. توانایی درماتوفیت‌ها در ترشح آنزیم‌های کراتینولیتیک در شرایط آزمایشگاهی منجر به تحقیقات روی پروتئازهای ترشحی گردید. مطالعات در مورد میزان و عملکرد پروتئازهای کراتینولیتیک تولید شونده توسط درماتوفیت‌ها در حال افزایش بوده و خواص آنزیماتیک ترکیبات موجود در این ارگانیسم‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. لذا با توجه به اهمیت این دسته از قارچ‌ها در بهداشت جامعه، در این بازنگری، طبقه‌بندی جدید درماتوفیت‌ها از جمله تغییر نام گونه‌های مهم پزشکی و هم‌چنین فاکتورهای بیماری‌زایی درماتوفیت‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است.

استراژی جستجو به‌صورت مروری روایتی بوده و جهت جمع‌آوری اطلاعات، منابع داخلی و بین‌المللی از جمله PubMed، Scopus، Google Scholar، Web of Science و بانک اطلاعات نشریات کشور مورد استفاده قرار گرفتند.

در طبقه‌بندی جدید پیشنهادی، آرترودرما شامل ۲۱ گونه، *تریکوفایتون* ۱۶ گونه، *نانزیا* ۹ گونه، میکروسپوروم ۳ گونه، پارافیتون ۳ گونه، *اپیدرموفایتون* و *لوفوفیتون* هر کدام یک گونه بوده است، اما همچنان مطالعات دقیق‌تری برای تعیین مرز گونه‌ها مورد نیاز است. از بررسی مطالعات گذشته این طور می‌توان استنباط نمود که طبقه‌بندی درماتوفیت‌های معمول انسان دوست که امروزه به رسمیت شناخته شده است، تا حدودی تثبیت شده و به احتمال زیاد در آینده نزدیک دستخوش تغییرات شدید نمی‌شود. در حالی که درماتوفیت‌های خاک دوست در مقایسه با تعداد زیادی از گونه‌های حیوان دوست به‌اندازه کافی مورد مطالعه قرار نگرفته و در این گروه‌ها می‌توان تعداد بیش‌تری از نوآوری‌های تاکسونومیک را انتظار داشت. هم‌چنین مطالعه مکانیسم‌های بیماری‌زایی درماتوفیت‌ها نشان داد که اندوپیتیدازها و آگزوپیتیدازها با تجزیه کراتین و تبدیل آن به پپتیدهای آزاد و در نهایت به اسید آمینه‌های کوچک تر نقش مهمی در پاتوژنز درماتوفیت‌ها بازی می‌کنند. از مهم‌ترین اندوپیتیدازها می‌توان خانواده فونگالیزین‌ها (M36) و دو ژن کدکننده *MEP1* و *MEP5* را نام برد و از مهم‌ترین آمینوپیتیدازهای خارج سلولی نیز باید به لوسین آمینوپیتیدازهای *Lap1* و *Lap2* (خانواده M28A) و دی پپتیدیل پپتیدازهای *DppIV* و *DppV* که جزء آگزوپیتیدازهای درماتوفیت‌ها محسوب می‌شوند، اشاره کرد. نتایج مطالعات گذشته نشان می‌دهد که با شناسایی پروتئازهای اصلی که در یک گونه شاخص است می‌توان به جداسازی و شناسایی گونه‌های درماتوفیتی پرداخت.

بر اساس یافته‌های این مطالعه، عوامل گسترده‌ای به رده‌بندی و بیماری‌زایی درماتوفیت‌ها مرتبط بوده و مطالعات موجود در بیان آن‌ها به‌اندازه کافی نیست؛ اما می‌توان از عواملی که در این مطالعه به آن‌ها پرداخته شد به‌عنوان راهنمایی در جهت شناخت عوامل مرتبط کمک گرفت.

واژه‌های کلیدی: درماتوفیت، درماتوفیتوزیس، رده بندی، آگزوپیتیداز، اندوپیتیداز

مؤلف مسئول: فیروزه کرمانی - بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و طب گرمسیری، پژوهشکده بهداشت E-mail: Kermani.f94@gmail.com

۱. کارشناسی ارشد قارچ‌شناسی پزشکی، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و طب گرمسیری، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳. استاد، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۴. دانشیار، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۵. مرکز تحقیقات قارچ‌های مهاجم، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. استاد، گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۱۱/۲۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۶/۶

مقدمه

نام گذاری قارچ‌ها بیش از یک دهه است که دستخوش تغییرات گسترده‌ای شده است. تغییر نام قارچ‌ها همیشه وجود داشته و خواهد داشت و این تا حد زیادی می‌تواند به نقش فناوری‌های مبتنی بر روش‌های مولکولی در طبقه‌بندی، تشخیص و اپیدمیولوژی نسبت داده شود (۱). مطالعات مولکولی روشی را که در آن گونه‌های قارچی تعریف و شناسایی می‌شوند، بهبود بخشیده و امکان اصلاح روابط فیلوژنتیکی بین گونه‌ای و درون گونه‌ای، تصحیح خطاهای طبقه‌بندی ناشی از طبقه‌بندی فنوتایپی و روش‌های شناسایی مورد استفاده در گذشته را فراهم می‌کند. به همین دلیل، نام گذاری گذشته گونه‌های قارچی که دو نام معتبر برای حالت‌های تلومورف (جنسی) و آنامورف (غیرجنسی) داشتند در سال ۲۰۱۳ کنار گذاشته شد (۲)؛ بنابراین برخی از نام‌های رایج حفظ شدند، در حالی که در موارد دیگر با نامی که کم‌تر استفاده می‌شد، جایگزین شدند. تغییرات در نام گونه‌های قارچی سریع‌تر از دهه‌های گذشته رخ داده است و این منجر به بحث‌های داغ و چالش‌های زیادی در مورد مزایا و معایب ناشی از چنین تغییراتی شده است (۳،۴). با توجه به اهمیت بالینی درماتوفیت‌ها و هم‌چنین رشد روزافزون بیماری‌های قارچی جلدی در سال‌های اخیر (۵،۶)، مطالعه حاضر به بررسی جدیدترین یافته‌ها در مورد طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها از جمله تغییر نام گونه‌های مهم پزشکی و هم‌چنین مطالعه فاکتورهای مهم در بیماری‌زایی درماتوفیت‌ها پرداخته است.

بحث

در این مطالعه استراتژی جستجو به صورت مروری روایتی از ترکیب مطالب مرتبط با جدیدترین طبقه‌بندی و فاکتورهای پاتوژن درماتوفیت‌ها بوده و جهت جمع‌آوری اطلاعات، منابع داخلی و بین‌المللی از جمله PubMed، Scopus، Google Scholar، Web of Science و بانک اطلاعات نشریات کشور مورد استفاده قرار گرفتند.

تمامی اطلاعات گردآوری شده، استخراج و مورد تجزیه و تحلیل گردید و موارد مرتبط مورد بحث قرار گرفتند.

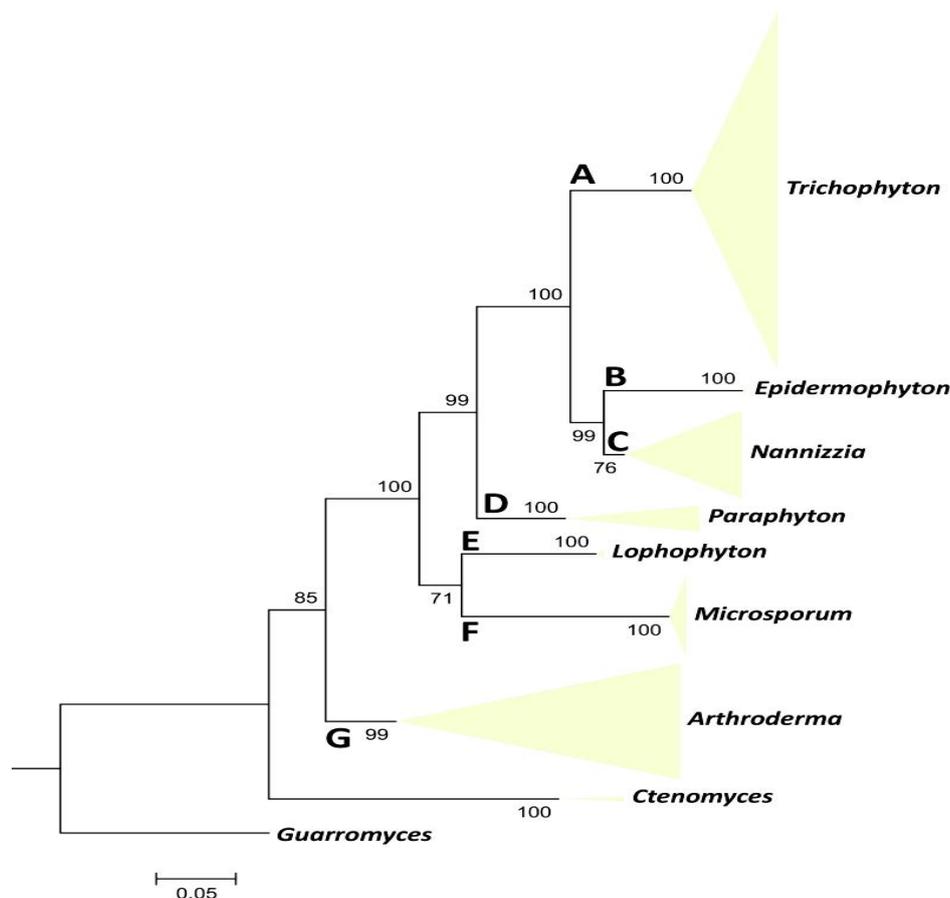
تکامل طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها

درماتوفیت‌ها متعلق به قدیمی‌ترین گروه میکروارگانیزم‌ها هستند که به‌عنوان عوامل بیماری‌های انسانی و حیوانی شناخته شده‌اند. طبقه‌بندی این قارچ‌ها در سال ۱۸۴۱ با مطالعات رابرت ریماک و دیوید گروبی آغاز شد (۷). بین سال‌های ۱۸۴۰ و ۱۸۷۵، پنج گونه از گونه‌های اصلی شناخته شده امروزی، شامل میکروسپوروم ادوئینی، اپیدرموفایتون فلوکوزوم، تریکوفایتون شون لاینی، تریکوفایتون تونسورنس و تریکوفایتون متاگروفایتس چند دهه قبل از کشف محیط کشت آکسینیک توسط پاستور نام گذاری شده بودند (۸). تنها درماتوفیت مدرن موجود، تریکوفایتون روبروم بوده که فرض بر این است که در قرن بیستم ظهور کرده است (۹،۱۰). پس از زمان پاستور، کشت درماتوفیت‌ها و توصیف گونه‌های جدید بسیار گسترش یافت و گونه‌ها براساس تصاویر بالینی و خصوصیات مورفولوژیکی در شرایط آزمایشگاهی تعریف شدند.

۱۶ گونه مرتبط با انسان نیز بین سال‌های ۱۸۷۰ تا ۱۹۲۰ توسط سابورو معرفی شد (۱۱). در طول دهه‌های بعدی، به‌کارگیری استاندارد روش‌شناختی جدید منجر به ظهور ناگهانی گونه‌های جدید و در نهایت تغییر نام مکرر با مجموع ۳۵۰ نام در حدود سال ۱۹۵۰ گردید. متعاقباً نام گذاری آنامورف با پذیرش گسترده اپیدرموفایتون، میکروسپوروم و تریکوفایتون به‌عنوان جنس‌هایی که همه درماتوفیت‌ها را پوشش می‌دهند، تثبیت شد. کشت و مورفولوژی میکروسکوپی به خوبی در تشخیص جدایه‌های جدید مورد استفاده قرار گرفتند، اما نگهداری و تکثیر جدایه‌ها دشوار بود؛ بنابراین به‌علت مشکلات استاندارد سازی با سویه‌های مرجع، گونه‌های متعددی معرفی شدند که اکنون به‌عنوان مترادف گونه‌های توصیف شده قبلی در نظر گرفته می‌شوند. در دهه‌های آخر قرن بیستم،

دریافتند که بسیاری از گونه‌های غیرجنسی شناخته شده را می‌توان با استفاده از واکنش جفت‌گیری شناسایی کرد و نشان داده شد که از یک جد مشترک منشأ می‌گیرند. از دهه ۱۹۸۰، تکنیک‌های مولکولی برای شناسایی سویه‌های قارچی مورد استفاده قرار گرفتند که بینش‌های ارزشمندی را در مورد طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها ارائه داد. تجزیه و تحلیل فیلوژنتیکی با استفاده از نشانگرهای مولکولی مختلف، بسیاری از طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها را روشن کرده است و عمدتاً ناحیه رونویسی داخلی (ITS) rDNA است. توانست اطلاعات مفیدی را به همراه داشته باشد (۱۵). پس از مطالعات بیش‌تر در زمینه ژنتیک قارچ‌ها و همچنین از آنجایی که ناحیه ژنومی ITS rDNA در کل مجموعه سویه‌ها قابل مقایسه و تراز بود، در سال ۲۰۱۷ درخت فیلوژنتیک با استفاده از این ناحیه ژنومی ترسیم و در نهایت ۷ کلاس برای درماتوفیت‌ها تعیین گردید (تصویر شماره ۱).

آشکار شد که مورفولوژی محدودیت‌هایی داشته و نمی‌توان از آن جهت طبقه‌بندی یا شناسایی استفاده کرد (۱۲). پس از پیشنهاد محیط *ترایکوفایتون* آگار با استفاده از توانایی سویه‌ها برای جذب گروهی از ویتامین‌های ضروری، مایع شدن ژلاتین و غیره، در طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها ترکیبی از مورفولوژی، ویژگی‌های کشت، نمای میکروسکوپی و فیزیولوژی در نظر گرفته می‌شد. با کشف تلمورف‌های درماتوفیتی توسط Dawson و Gentles (۱۳) و Stockdale (۱۴)، چندین درماتوفیت خاک‌دوست و حیوان‌دوست و هم‌چنین گونه‌های غیربیماری‌زای مرتبط مانند *ترایکوفایتون* آجلوئی و *ترایکوفایتون* ترستر برای ایجاد حالت‌های جنسی یافت شدند که جنس‌های *آرترودرما* و *نانزیا* برای آن‌ها در نظر گرفته شد. این یافته‌ها منجر به رونق جدیدی در تعداد نام‌ها شد و معرفی درماتوفیت‌ها با نام‌گذاری دوگانه را بنیان نهاد (۱۴). در نهایت محققان



تصویر شماره ۱: ۷ کلاس تعیین شده برای طبقه‌بندی درماتوفیت‌ها بر اساس آخرین اطلاعات حاصل از توالی‌های ITS (۱۶)

هرگاه گونه‌های نزدیک به هم به درستی تشخیص داده نشوند ممکن است به عنوان مجتمع‌های گونه‌ای "سری گونه‌ای" در نظر گرفته شوند که احتمالاً به دلیل تعداد زیادی از SNP (Single nucleotide polymorphism) می باشد. برای تعیین دقیق گونه‌ها، علاوه بر مطالعات مولکولی بایستی داده‌ها در میزبان‌های طبیعی، بیماری‌زایی در میزبان‌های مختلف، رشد و اسپورزایی، تولید متابولیت و رفتار جفت‌گیری مورد بررسی قرار گیرد (۱۶).

یک مشکل طبقه‌بندی که اغلب در قارچ‌های محیطی با آن مواجه می‌شویم، تنوع فیلوژنتیکی غیرمنتظره گروه‌هایی است که قبلاً به نظر می‌رسید از نظر فنوتیپی تک‌شکل هستند. گونه‌هایی با ظاهر میکروسکوپی مشابه که حتی گاهی ثابت می‌شود به راسته‌های کاملاً متفاوتی تعلق دارند. درماتوفیت‌ها به‌طور پیوسته به یک دودمان منفرد، یعنی خانواده آرترودوماتاسه تعلق دارند (۱۷). این فیلوژنی مشترک با ویژگی کراتینوفیلیک، یک خاصیت نادر در قلمرو قارچی است و تکامل درون خانواده، انسجام قوی تری را نشان می‌دهد (۱۸).

دومین مشکل طبقه‌بندی فعلی، مفهوم گونه‌های مولکولی است. تقریباً در بخش‌های مختلف قلمرو قارچی به نظر می‌رسد تعداد گونه‌های حاصل از بررسی‌های مولکولی بسیار بیش‌تر از آنچه قبلاً با روش‌های مرسوم تشخیص داده شده است، می‌باشد (۲۰، ۱۹). در طول ۱۵۰ سال مطالعات قارچ‌شناسی پزشکی که عمدتاً بر روی سفیدپوستان در اروپا متمرکز شده است، تنوع گسترده‌ای از بیماری‌های قسمت‌های مختلف بدن و تعداد زیادی از فنوتیپ‌ها و ژنوتیپ‌ها در نشریات متعدد مورد بررسی قرار گرفته است و حدود ۱۰ گونه به‌عنوان درماتوفیت‌های انسان‌دوست رایج در قاره‌های اوراسیا و آمریکای شمالی طبقه‌بندی شد. با این حال در اطلس قارچ‌های بالینی، ۱۰۳ نام پایه، با ۲۴۲ نام مترادف در مجموع جهت توصیف این ۱۰ گونه از مطالعات استخراج شده است و در نهایت شاید بتوان نتیجه گرفت که درماتوفیت‌های

جنس‌های متمایز شامل آرترودرما، میکروسپوروم، لوفوفایتون، نانزیلا، اپیدرموفایتون، پارافیتون و ترایکوفایتون می‌باشند که در این طبقه‌بندی بیش‌تر گونه‌های خاک‌دوست را می‌توان در جنس اجدادی آرترودرما یافت، درحالی‌که گونه‌های انسان‌دوست تقریباً به‌طور انحصاری در دو جنس اپیدرموفایتون و ترایکوفایتون قرار گرفتند. جنس ترایکوفایتون پر انشعاب‌ترین جنس در موقعیت درخت فیلوژنتیک است و سویه‌های زیادی را شامل می‌شود. این جنس شامل ۱۹ گونه نزدیک به هم است. در ترایکوفایتون شاخه A شامل گونه‌های انسان‌دوست و حیوان‌دوست و چهار سری قابل تشخیص می‌باشد (۱۶). در شاخه A سری (A-1) ترایکوفایتون متاگروفایتس و گونه‌های انسان‌دوست و حیوان‌دوست مرتبط از جمله برخی از شاخه‌های کلونال کاملاً انسان‌دوست، ترایکوفایتون اینتردیجیتال و ترایکوفایتون تونسورنس به‌عنوان رایج‌ترین گونه‌ها قرار گرفتند. در سری (A-2) ترایکوفایتون بن‌هامی، ترایکوفایتون شون لاینی و ترایکوفایتون وروکوزوم قرار گرفتند. در سری (A-3) تنها گونه‌های حیوان‌دوست ترایکوفایتون بلوسوم و در سری (A-4) ترایکوفایتون روبروم که در آن هیچ گونه‌ی قابل تشخیصی وجود نداشت (۱۶).

شاخه (B) شامل یک گونه منفرد به نام اپیدرموفایتون فلوکوزوم بوده و شاخه (C) نیز حاوی گونه‌های حیوان‌دوست و خاک‌دوستی بوده که میکروسپوروم جیپسوم از رایج‌ترین آن‌ها محسوب گردید. شاخه‌های (D) و (E) نیز شامل دو گروه از گونه‌های هتروتالیک با ماکروکونیدی بوده است. میکروسپوروم کنیس در شاخه (F) به چشم می‌خورد و بیش‌ترین تنوع نیز در شاخه (G) دیده شده است، به‌طوری‌که فقط شامل گونه‌های خاک‌دوست بوده که بسیاری از آن‌ها در حال حاضر به‌دلیل جفت‌گیری هتروتالیک تحت نام تلومورف آرترودرما شناخته می‌شوند. آنامورف‌ها با ماکروکونیدی‌های بزرگ، چند سلولی، ضخیم و دیواره خشن و میکروکونیدی‌های فراوان مشخص می‌شوند (۱۶).

انسان دوست و شاید هم حیوان دوست بیش از حد طبقه‌بندی شده‌اند (۲۰، ۱۹). طبقه‌بندی درماتوفیت‌های معمول انسان دوست که امروزه به رسمیت شناخته شده است، تا حدودی تثبیت شده و به احتمال زیاد در آینده نزدیک دستخوش تغییرات شدید نمی‌شود. ممکن است گونه‌های کمیاب مانند *ترایکوفایتون اریوترفون*، میکروسپوروم *آنگماتیکوم* و گونه‌هایی از مناطق دورافتاده جغرافیایی مانند *ترایکوفایتون کانستریکوم*، در حیطه گونه‌های انسان دوست اضافه گردند، در حالی که درماتوفیت‌های خاک دوست در مقایسه با تعداد زیادی از گونه‌های حیوان دوست به اندازه کافی مورد مطالعه قرار نگرفته و در این گروه‌ها می‌توان تعداد بیش تری از نوآوری‌های تاکسونومیک را انتظار داشت.

بر اساس مورفولوژی ماکروکونیدی‌ها جنس‌های اصلی فعلی شامل سه جنس *ایپیدرموفایتون*، میکروسپوروم و *ترایکوفایتون* می‌باشد. این تنها تا حدی با فیلوژنی مطابقت دارد که گونه‌هایی که معیارهای مورفولوژیکی *ترایکوفایتون* را برآورده می‌کنند در شاخه‌های انسان دوست مشتق شده و در شاخه‌های اجدادی گونه‌های غالب خاک دوست قرار داده می‌شوند (۲۱). از دیدگاه اکولوژیکی و کلینیکی، تفاوت بین این دو گروه بسیار زیاد است، زیرا گونه‌های انسان دوست به عنوان پاتوژن‌های واقعی در نظر گرفته می‌شوند و دارای مزیت تکاملی انتقال بین میزبان‌های انسانی هستند، در حالی که تعداد زیادی از گونه‌های خاک دوست فرصت طلب هستند و از یک زیستگاه طبیعی در منطقه به دست می‌آیند. در سری *ترایکوفایتون متاگروفایتیس*، سری (A-1)، *ترایکوفایتون اکوئینوم* هنوز نمی‌تواند از *ترایکوفایتون تونسونرس* متمایز شود، زیرا زوج‌های گونه به ترتیب به عنوان حیوان دوست و انسان دوست شناخته می‌شوند و اعتقاد بر این است که عفونت انسان توسط گونه‌های حیوان دوست نسبت به زمانی که هیچ تغییر میزبانی وجود ندارد، انتهایی تر است. این سؤالات در بررسی اجمالی حاضر به دلیل کمبود داده‌های بالینی

سویه‌های مورد بررسی قابل حل نیستند (۱۶). در سری (A-2) *ترایکوفایتون بن هاسمی*، *ترایکوفایتون کانستریکوم*، *ترایکوفایتون اریناسئی* و *ترایکوفایتون وروکوزوم* می‌توانند با داده‌های چند لوکوس جدا شوند. *ترایکوفایتون کوئینکیانوم* بسیار نزدیک به *ترایکوفایتون شون لاینسی* است (۱۶). در سری (A4) *ترایکوفایتون روبروم* تنوع ژنتیکی به چشم می‌خورد و این درحالیست که با تفاوت‌های مشاهده شده در فنوتیپ گونه‌ها مطابقت ندارد. در سری (F) نیز تشخیص میکروسپوروم کنیس، میکروسپوروم *اودوئینی* و میکروسپوروم *فروجینوم* دشوار است (۱۶). در فنوتایپ میکروسپوروم *دیستورتوم* کاهش تولید اسپور و سازگاری با میزبان انسان، مشاهده می‌شود (۲۲). گونه‌های حیوان دوست در ارتباط نزدیک با انسان بوده و انتقال به انسان معمولاً از طریق مخازن آن‌ها صورت می‌گیرد (۱۶). مخزن درماتوفیت‌های خاک دوست در خاک اطراف پستانداران خاص زمینی می‌باشد که از بقایای کراتینی آن‌ها تغذیه می‌کنند و ممکن است در پشم و موهای حیوانات حمل شوند (۲۳). از این رو، تفاوت بین درماتوفیت‌های خاک دوست و حیوان دوست همیشه واضح نیست و زمانی که این گونه‌ها به انسان منتقل شوند، باعث ایجاد حالت‌های حاد و التهابی می‌شوند. در مواردی، انسان آلوده شده توسط حیوانات وحشی، مسری باقی می‌ماند، که منجر به شیوع‌های کوچک و خود محدود شونده می‌شود، و این درحالیست که بیش تر عفونت‌ها توسط گونه‌های خاک دوست به سرعت برطرف می‌شوند (۲۴). برخی از ویژگی‌های درماتوفیت‌ها بر اساس پارامترهای اکولوژیکی و بالینی در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول شماره ۱: طبقه‌بندی گسترده درماتوفیت‌ها بر اساس پارامترهای اکولوژیکی و بالینی (۱۶)

پارامترها	خاک دوست	حیوان دوست	انسان دوست
عفونت‌زایی	عفونت زیاد	عفونت متوسط	بدون عفونت
سیر بیماری	سریعاً درمان شونده	درمان شونده، خود محدود شونده	مزمن
انتقال	از طریق محیط	از طریق حیوان و محیط (چرخه دوگانه)	از طریق میزبان

در جدول شماره ۲ و توزیع گونه‌های موجود در هر یک از جنس‌های درماتوفیت‌ها براساس طبقه‌بندی جدید در جدول شماره ۳ آورده شده است.

فاکتورهای بیماری‌زا در درماتوفیت‌ها

درماتوفیت‌ها توانایی هجوم به بافت‌های کراتین دار (پوست، مو و ناخن) را دارند، اما به دلیل ناتوانی در نفوذ به بافت زنده میزبان دارای ایمنی بدن، معمولاً محدود به لایه کورنیفیک غیرزنده اپیدرم هستند (۲۶). با این حال تهاجم به بافت میزبان می‌تواند پاسخ‌های گسترده‌ای از خفیف تا شدید را ایجاد کند (۲۷).

در مقایسه با دیگر بیماری‌های قارچی که قادرند در افراد با ایمنی تضعیف شده ایجاد بیماری کنند، درماتوفیت‌ها در افراد سالم از نظر ایمنی نیز قادر به ایجاد عفونت بوده و عموماً فقط به نواحی کراتینیزه سطحی حمله می‌کنند (۲۸). با این حال اختلالات گردش خون و سوخت‌وساز در بیماری دیابت، چاقی، پسوریازیس، هایپر هیپروزیس، ضعف سیستم ایمنی و هم‌چنین فاکتورهای ژنتیکی، عوامل مستعدکننده جهت ابتلا به درماتوفیتوزیس محسوب می‌شوند (۲۹).

در روند عفونت، درماتوفیت‌ها باید بر مکانیسم‌های دفاعی ذاتی غلبه کرده تا کلونیزاسیون در بافت صورت

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۹ توسط Baert و همکاران انجام شد، مجدداً سویه‌های درماتوفیتی ذخیره شده در مجموعه BCCM/IHEM براساس ویژگی‌های فیلوژنتیکی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که تجزیه و تحلیل مولتی لوکوس از مجموعه داده‌های به دست آمده، شاخه‌های جنس *آرترودرما*، میکروسپوروم، *لوفوفایتون*، *پارافایتون* و *ترایکوفایتون* را تأیید نمود. در حالی که رابطه بین *نانزیا* و *اپیدرموفایتون* حل نشده باقی ماند. در توپولوژی به دست آمده، *اپیدرموفایتون* در جنس *نانزیا*، در یک شاخه که پشتیبانی بوت استرپ بالایی را نشان می‌دهد، قرار گرفته است و ۶ شاخه جدا در این مطالعه گزارش گردید (۲۵).

مطالعات گذشته نشان داد که *اپیدرموفایتون* یک جنس کاملاً مشخص است و تنها نماینده آن *اپیدرموفایتون فلوکوزوم* است (۱۶). با این حال با تجزیه و تحلیل نواحی ژنی ITS و بتا توبولین، این گونه در شاخه *نانزیا* قرار گرفت (۲۵). تجزیه و تحلیل فیلوژنتیکی که صرفاً بر اساس منطقه ژن ITS انجام شد، *اپیدرموفایتون* را از *نانزیا* به عنوان یک شاخه جداگانه متمایز کرده، اما با افزوده شدن اطلاعات ژن بتا توبولین BT، این طبقه‌بندی مورد تردید قرار گرفته شد. طبقه‌بندی جدید گونه‌های درماتوفیتی با استفاده از تعیین توالی چندگانه

جدول شماره ۲: طبقه‌بندی جدید درماتوفیت‌ها

تارشاخه A: ترایکوفایتون	تارشاخه B: اپیدرموفایتون	تارشاخه C: نانزیا	تارشاخه D: پارافایتون	تارشاخه E: لوفوفایتون	تارشاخه F: میکروسپوروم	تارشاخه G: آرترودرما
<i>T. tonsurans</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>N. aenygmaticum</i>	<i>P. cookie</i>	<i>L. gallinae</i>	<i>M. audouinii</i>	<i>A. amazonicum</i>
<i>T. benhamiae</i>		<i>N. corniculata</i>	<i>P. cookiellum</i>		<i>M. canis</i>	<i>A. cijferrii</i>
<i>T. bullosum</i>		<i>N. duboisii</i>	<i>P. mirabile</i>		<i>M. ferrugineum</i>	<i>A. cuniculi</i>
<i>T. concentricum</i>		<i>N. fulva</i>				<i>A. curreyi</i>
<i>T. equinum</i>		<i>N. gypsea</i>				<i>A. eboreum</i>
<i>T. eriotrephon</i>		<i>N. incurvata</i>				<i>A. flavescens</i>
<i>T. erinacei</i>		<i>N. nana</i>				<i>A. gertleri</i>
<i>T. interdigitale</i>		<i>N. persicolor</i>				<i>A. gloriae</i>
<i>T. mentagrophytes</i>		<i>N. praecox</i>				<i>A. insingulare</i>
<i>T. quinckeum</i>						<i>A. lenticulare</i>
<i>T. schoenleinii</i>						<i>A. melis</i>
<i>T. simii</i>						<i>A. multifidum</i>
<i>T. soudanense</i>						<i>A. onychocola</i>
<i>T. verrucosum</i>						<i>A. phaseoliforme</i>
<i>T. violaceum</i>						<i>A. quadrifidum</i>
<i>T. rubrum</i>						<i>A. redellii</i>
						<i>A. silverae</i>
						<i>A. thuringiensis</i>
						<i>A. tuberculatum</i>
						<i>A. uncinatum</i>
						<i>A. vespertilii</i>

جدول شماره ۳: توزیع گونه‌های موجود در هر یک از جنس‌های

درماتوفیت‌ها براساس طبقه‌بندی جدید

درماتوفیت‌ها	گونه‌های انسان دوست	گونه‌های حیوان دوست	گونه‌های خاک دوست
ترایکوفایتون	<i>T. tonsurans</i> <i>T. concentricum</i> <i>T. eriotrephon</i> <i>T. interdigitale</i> <i>T. schoenleinii</i> <i>T. soudanense</i> <i>T. violaceum</i> <i>T. rubrum</i> <i>T. granulosum</i>	<i>T. bulbosum</i> <i>T. benhamiae</i> <i>T. equinum</i> <i>T. erinacei</i> <i>T. mentagrophytes</i> <i>T. quinckeanum</i> <i>T. simii</i> <i>T. verrucosum</i> <i>T. terrestre</i>	<i>T. gypseum</i>
ایدروموفایتون	<i>E. floccosum</i>		
نازیا	<i>N. aenyngaticum</i> <i>N. praecox</i> <i>N. duboisii</i>	<i>N. nana</i> <i>N. persicolor</i>	<i>N. corniculata</i> <i>N. fulva</i> <i>N. gypsea</i> <i>N. incurvata</i>
پارافیتون		<i>P. mirabile</i>	<i>P. cookie</i> <i>P. cookiellum</i>
لوئوفیتون		<i>L. gallinae</i>	
میکروسپوروم	<i>M. audouinii</i> <i>M. ferrugineum</i>	<i>M. canis</i> <i>M. distortum</i>	
آرترودرما	<i>A. eboeum</i> <i>A. onychocola</i>	<i>A. amazonicum</i> <i>A. flavescens</i> <i>A. redellii</i> <i>A. vespertili</i>	<i>A. cuniculi</i> <i>A. curreyi</i> <i>A. gertleri</i> <i>A. gloriae</i> <i>A. insingulare</i> <i>A. lenticularae</i> <i>A. phaseoliforme</i> <i>A. quadrifidum</i> <i>A. multifidum</i> <i>A. melis</i> <i>A. silverae</i> <i>A. thuringiensis</i> <i>A. tuberculatum</i> <i>A. uncinatum</i> <i>A. cijferrii</i>

بگیرد؛ بنابراین برای این که عفونت اتفاق بیافتد، درماتوفیت‌ها بسیار هوشمندانه با فاکتورهای بیماری‌زایی که دارند بر سیستم دفاعی غلبه کرده و خودشان را به جایگاه مورد نظر می‌رسانند (۳۰). از طرفی دیگر ساختار فیزیکی و شیمیایی پوست، در معرض قرار گرفتن مداوم نور ماوراءبنفش، دما، فقدان رطوبت، حضور فلور میکروبی، ریزش سلول‌های اپیتلیال استراتوم کورنئوم و فرآیند تجدید آن‌ها توسط کراتینوسیت‌ها منجر به حذف احتمالی قارچ در این لایه از پوست شده و رشد میکروارگانیزم‌های پاتوژن را با مشکل روبرو می‌کند (۳۱، ۳۲).

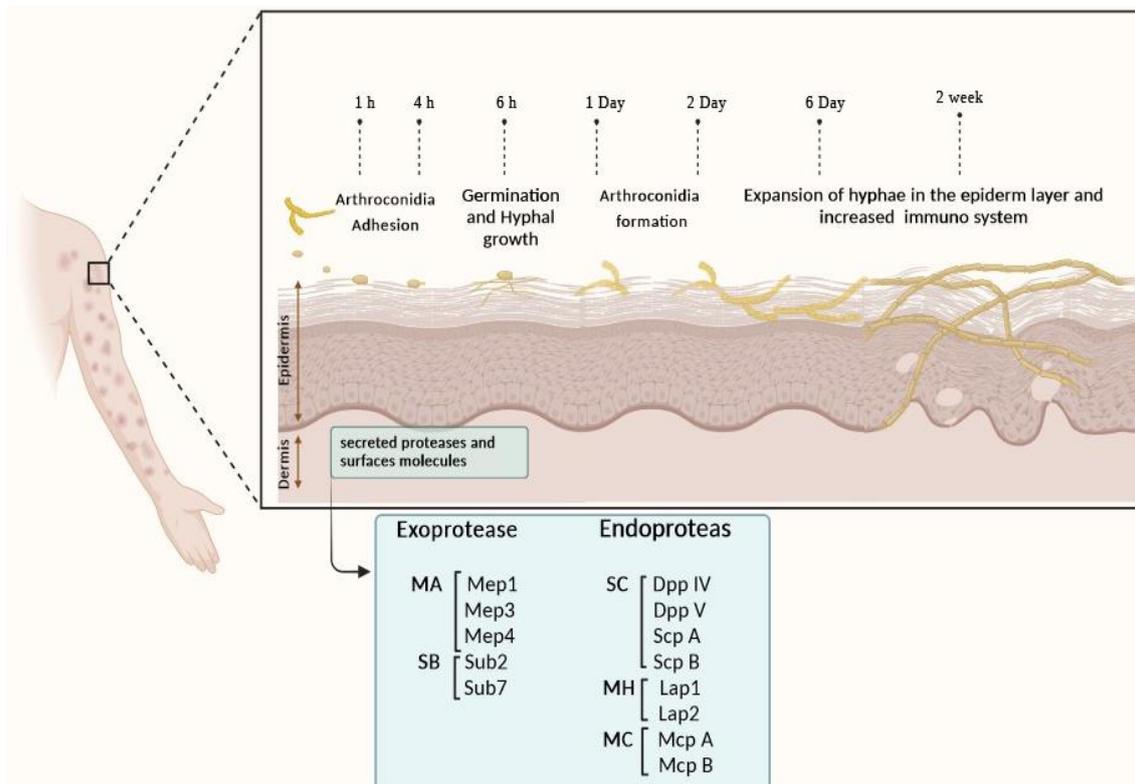
درک مکانیسم پاتوفیزیولوژیک عفونت، پایه‌ای است برای توسعه و درک بیش‌تر استراتژی‌های درمانی و پیشگیری‌کننده در مواردی که فقط بافت‌های کراتینیزه را مورد حمله قرار می‌دهند. توانایی درماتوفیت‌ها در ترشح آنزیم‌های کراتینولایتیک در *in vitro* منجر به تحقیقات روی پروتئازهای ترش‌حی گردید (۳۳). مطالعات

در مورد میزان و عملکرد پروتئازهای کراتینولایتیک تولید شونده توسط درماتوفیت‌ها در حال افزایش بوده و خواص آنزیماتیک ترکیبات موجود در این ارگانیزم‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است (۳۱، ۳۲).

هنگامی که یک آرتروکونیدی بر روی بافت (کراتین) میزبان قرار می‌گیرد، چه اتفاقی می‌افتد؟

چسبندگی آرتروکونیدی‌های قارچی به سطح سلول‌های میزبان، اولین مرحله شروع روند بیماری‌زایی در درماتوفیت‌هاست. مطالعات نشان می‌دهد که با افزایش زمان، تعداد اسپورهای در حال چسبیدن به سلول‌های میزبان نیز افزایش یافته و به دنبال چسبندگی، ژرمیناسیون (لوله‌زایی) و تهاجم به داخل سطح خارجی پوست (استراتوم کورنئوم) در جهات مختلف انجام می‌گیرد (تصویر شماره ۲). زمان انجام این مرحله بستگی به نوع درماتوفیت و محل درگیری می‌تواند متفاوت باشد. به طوری که در مطالعه‌ای که توسط Hay و Zurita انجام گرفت، مشاهده شد بیش‌ترین چسبندگی آرتروکونیدی‌های گونه‌های *ترایکوفایتون* به کراتینوسیت‌ها به مدت ۴-۳ ساعت اتفاق می‌افتد (۳۴). در حالی که در مطالعه Aljabre نشان داده شد که چسبندگی توسط آرتروکونیدی‌های *ترایکوفایتون* متناگروفایتس در بیش‌تر از ۶ ساعت و ژرمیناسیون پس از ۴ ساعت بعد از چسبندگی اتفاق می‌افتد (۳۵).

در بافت ضخیم ناخن نیز چسبندگی آرتروکونیدی‌ها در عرض ۶ ساعت ولی ژرمیناسیون تا ۱۶ ساعت بعد از استقرار به طول می‌انجامد (۳۶، ۳۷). توانایی *ترایکوفایتون* رویروم برای چسبندگی به یک سری مولکول‌های کربوهیدراتی که در سطح میکروکونیدی‌های آن وجود دارد، وابسته است (۳۸). *ترایکوفایتون* متناگروفایتس به یک سری فیبریل‌هایی در طول مراحل چسبندگی متصل می‌گردد که در سطح پوست به صورت کشیده و به تعداد کم‌تری وجود دارد، ولی در صورت نفوذ به قسمت‌های عمقی‌تر کوتاه شده و زوائد نازک در سطح آرتروکونیدی دیده می‌شود (۳۹، ۴۰). در پیشروی فرآیند



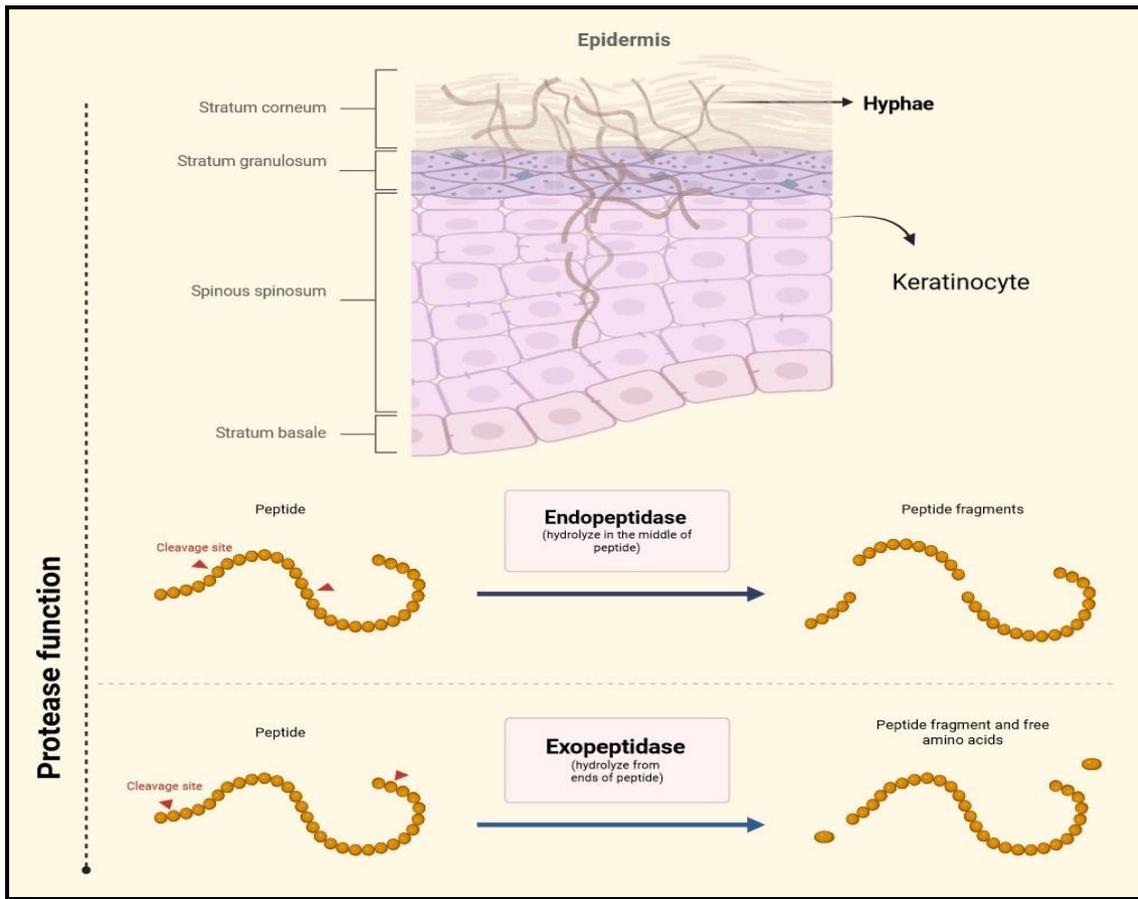
تصویر شماره ۲: استقرار آرتروکونییدی بر روی لایه‌های اپیدرم

می‌شود. پروتئازها بر اساس روش و محل فعالیتشان طبقه‌بندی می‌شوند. آسپارتیک، سیستین، گلوتامیک، متالو، سرین و ترئونین پروتئازها به‌عنوان پروتئازهایی با مکانیسم کاتالیتیک مشخص وجود دارند. دو نوع پروتئاز، اندوپروتئاز (اندوپپتیداز) و اگزوپروتئاز (اگزوپپتیداز) وجود دارد که اندوپپتیدازها باندهای پپتیدی را از درون زنجیره پلی پپتید می‌شکافند که منجر به تولید پپتیدهای بزرگ می‌گردد، درحالی‌که اگزوپپتیدازها باندهای پپتیدی را فقط از ناحیه N ترمینال و یا C ترمینال زنجیره پلی پپتید می‌شکافند و به تبدیل می‌کنند (تصویر شماره ۳) (۴۲، ۴۳).

در اندوپپتیدازها، خانواده فونگالیزین‌ها (M36) دو ژن *MEP1* و *MEP5* مسئول کد کردن پروتئازهای *Mep1, Mep3, Mep4* و در خانواده سوبتیلیزین‌ها (S8A) ژن‌های *SUB1-7* مسئول کد کردن پروتئازهای *Sub2-Sub7* می‌باشد (۴۷-۴۴).

چسبندگی، هرچه تماس میکروکونییدی‌های قارچی به کراتینوسیت‌ها بیشتر شود دیگر نیازی به این میکروفیبریل‌ها احساس نمی‌شود و حذف می‌گردد (۳۹). براساس یافته‌های موجود در مورد مکانیسم پاتوژن *کاندیدا آلیکنس* و کشف وجود پروتئازهای ترش‌چی به نام SAPs که نقش اساسی در چسبیدن *کاندیدا* به سطوح اپیتلیال دارند و موجب چسبندگی و تهاجم می‌گردند، در درماتوفیت‌ها نیز پروتئازهایی وجود دارد که در روند بیماری‌زایی موثر می‌باشد و شامل سوبتیلیزین‌ها (SUBs)، متالوپروتئازها (MP)، دی پپتیدیل پپتیدازها (DPP) می‌باشد (۴۱).

طبقه‌بندی پروتئازهای دخیل در پاتوژن درماتوفیت‌ها پروتئازها شامل تمام آنزیم‌هایی هستند که باندهای پپتیدی CO-NH را کاتالیز کرده و منجر به هضم پروتئین‌ها و تبدیل آن‌ها به پپتیدها و آمینو اسیدهای آزاد



تصویر شماره ۳: نقش آنزیم‌های گروه پروتئاز درماتوفیت‌ها در زمان تهاجم به لایه‌های مختلف پوست

اندوپروتئازهای ترش‌چی در درماتوفیت‌ها

درماتوفیت‌ها نیز مانند برخی دیگر از قارچ‌ها، زمانی که در محیط‌هایی با منبع پروتئینی (کراتین) قرار بگیرند دارای فعالیت پروتئولیتیک می‌باشند (۴۸). بافت‌های کراتینیزه شامل پوست، مو و ناخن علاوه بر کراتین شامل شبکه‌ای از پروتئین‌های نامحلول دیگر از جمله اینولوکرین، لوریکرین و پروتئین‌های غنی از پرولین‌های کوچک می‌باشد که پوشش سلول را می‌سازند و کراتینازهای قارچی علاوه بر کراتین بر این پروتئین‌ها هم اثر کرده تا بافت کراتینی موردتهاجم قرار بگیرد (۴۹-۵۱).

مطالعات نشان داده است که با استفاده از تفاوت در وزن مولکولی هریک از پروتئازها، می‌توان به شناسایی گونه‌های درماتوفیتی دست یافت (۵۲). با استفاده از روش SDS-PAGE در میکروسپوروم کنیس باندهای

جداگانه‌ای برای *SUB3* و *MEP3* نشان داده شد که باند ۳۴ کیلو دالتونی مربوط به *SUB3* و باند ۴۸ کیلو دالتونی مربوط به *MEP3* بوده است که تحت عنوان *Ekase* نامیده می‌شود (۴۴، ۵۳، ۵۴).

درماتوفیت‌ها دارای ژنومی هستند که مجموعه‌ای از پروتئین‌های ترش‌چی همانند *آسپرژیلوس*‌ها را کد می‌کنند با این تفاوت که در *ترایکوفایتون روبروم* و سایر درماتوفیت‌ها ۵ ژن *MEP* و ۷ ژن *SUB* به‌عنوان اندوپتیداز عمل می‌کنند، درحالی‌که در *آسپرژیلوس فومیگاتوس* تنها یک ژن *MEP* که فونگولیزین ترش‌چی را کد می‌کند و دو ژن *ALP1* و *ALP2* مسئول کد کردن سوبتیلیزین می‌باشد؛ بنابراین با این که *آسپرژیلوس*‌ها نیز قادر به ایجاد درماتوماپکوزیس هستند و می‌توانند کراتین را حذف کنند ولی به اندازه درماتوفیت‌ها قوی نیستند و تنها در

شرایط ویژه‌ای می‌توانند فعالیت کراتینازی داشته باشند. تجزیه و تحلیل فیلوژنتیکی توالی‌های ژنومی و پروتئینی متالوپروتئازهای خانواده قارچی، گروهی متشکل از پنج کلاس اصلی می‌باشند که هر کدام شامل یک نوع توالی *MEP* از هر گونه در ماتوفیت است (۳۲). *Sub7* پروتئاز اصلی ترشح شده توسط *ترایکوفایتون تونسورنس* است و در گونه‌های مختلف نیز ترشح می‌شود. در مقابل *Sub6* در سوپرناتانت‌های کشت *ترایکوفایتون سوداننس* به همراه سایر *Sub* ها بوده است (۲۷).

با شناسایی پروتئازهای اصلی که در یک گونه شاخص است می‌توان به جداسازی و شناسایی گونه‌های در ماتوفیتی پرداخت. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که سوبتیلیزین در ماتوفیت‌ها دارای جرم مولکولی حدود ۳۷-۳۰ کیلو دالتون و غیر گلیکولیزه بوده، در حالی که فونگولیزین‌ها دارای جرم مولکولی ۴۸-۴۰ کیلو دالتون و گلیکولیزه می‌باشد. نتایج SDS-PAGE نشان می‌دهد که جرم مولکولی *Sub6* ۲۰ کیلو دالتون می‌باشد. سوبتیلیزین‌های در ماتوفیت از پیش پروتئین‌های با ۱۰۰ اسید آمینه ساخته شده‌اند که در حین تکامل با فعالیت اتوپروتئولیتیک برداشته می‌شوند (۴۷). پروتئاز ترش‌حی اصلی در *ترایکوفایتون تونسورنس Sub7* است ولی این نوع سوبتیلیزین در *ترایکوفایتون سوداننس* دیده نشده است و یا در *ترایکوفایتون سوداننس Sub6* به عنوان عامل بیماری‌زایی شناخته شده است و این در حالی است *Lap2* پروتئاز اصلی *ترایکوفایتون بن‌هامی* در نظر گرفته شده است. لذا با توجه به مطالعات انجام شده در زمینه شناسایی و بررسی بیان ژن‌های دخیل در بیماری‌زایی در ماتوفیت‌ها، می‌توان چنین استنباط نمود که پروتئازهای اختصاصی هر گونه نیز می‌تواند در تمایز بین گونه‌های در ماتوفیتی مؤثر باشد.

اگزوپروتئازهای ترش‌حی در در ماتوفیت‌ها

در نتیجه‌ی اثر اندوپروتئازها بر روی بافت کراتین دار، پپتیدها آزاد شده و در مرحله بعد اگزوپروتئازها

ممکن است بر روی آن‌ها اثر بگذارند. آمینوپپتیدازهای خارج سلولی لوسین آمینوپپتیداز *Lap1* و *Lap2* (خانواده M28A) و دی پپتیدیل پپتیدازهای *DppIV* و *DppV* جزء اگزوپپتیدازهای در ماتوفیت‌ها محسوب می‌شوند (۵۵،۴۱). همانند *آسپرژیلوس*‌ها، در ماتوفیت‌ها نیز دارای ژن‌های کدکننده اگزوپپتیدازها هستند. *ترایکوفایتون روبروم* دارای دو لوسین آمینوپپتیداز *Lap1* و *Lap2* و دو دی پپتیدیل پپتیداز *Dpp IV* و *Dpp V* است و ساختار ژنومی این ژن‌ها بسیار شبیه به ژن‌های کدکننده ارتولوگ‌های *آسپرژیلوس اوریزه* و *آسپرژیلوس فومیگاتوس* می‌باشد. *Lap1* از نظر ساختاری به زیر خانواده M28E تعلق دارد و *Lap2* از نظر ساختاری به زیر خانواده M28A مانند پروتئاز واکوئلی ساکارومیسس سروسیسه و آمینوپپتیداز ترشح شده توسط *استریتوما یسس گریژئوس* تعلق دارد. *Lap1*، *Lap2* متالوپروتئازهایی هستند که در $pH = 6/5 - 10/5$ فعالیت دارند و اپتیمم فعالیتشان در pH حدود ۷-۵ است (۳۱).

ترایکوفایتون روبروم دارای *Dpp IV* و *Dpp V* بوده و همانند ارتولوگ‌هایی از گونه‌های *آسپرژیلوس*، پروتئازهای سه گانه و از اعضای خانواده *S9* هستند (۱۴). هر دو آنزیم گلیکوپروتئین‌هایی با حدود ۹۰ کیلو دالتون به همراه کربوهیدرات‌های حدود ۱۰ کیلو دالتونی مرتبط با N هستند که در $pH = 6/5 - 10/5$ فعالیت دارند و اپتیمم فعالیتشان در pH حدود ۹-۷ است و هیچ بازدارنده خاصی برای *DppV* های قارچی یافت نشده است (۴۳). هم چنین مشخص شد که در ماتوفیت‌ها قادر به ترشح آنزیم متالو کربوکسی پپتیداز (*McpA*) از زیر خانواده M14A می‌باشد که همولوگ با کربوکسی پپتیداز A پانکراس انسانی است (۴۲). در *ترایکوفایتون روبروم* علاوه بر *McpA*، دو کربوکسی پپتیداز سرینی از خانواده S10، *ScpA* و *ScpB* نیز تولید می‌شود که همانند آن در *آسپرژیلوس اوریزه* نیز ترشح می‌گردد. این دو کربوکسی پپتیداز به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول متصل هستند (۵۶). در جدول شماره ۴ اندو و اگزوپروتئازهای

درماتوفیت‌ها و در جدول شماره ۵ ژن‌های کدکننده پروتازها و عملکرد آن‌ها در گونه‌های مختلف درماتوفیت آورده شده است.

جدول شماره ۴: اندو و آگزوپروتازهای درماتوفیت‌ها (۲۸)

نوع پروتازها	خانواده یا زیرخانواده پروتاز	ژن‌ها	پروتازها
اندروپروتازها			
MA	M36 (Fungalysins)	MEP1_MEP5	Mep1, Mep3, Mep4
SB	S8A (Subtilisins)	SUB1, SUB2, SUB5 SUB3, SUB4 SUB6, SUB7	Sub2, Sub7
اگزوپروتازها			
SC	S9B (Dipeptidyl peptidases) S9C (Dipeptidyl peptidases)	DPPIV DPPV	DppIV Dpp V
MH	M28E M28A (Aminopeptidases)	LAP1 LAP2	Lap1 Lap2
MC	M14 (Carboxypeptidases)	MCPA, MCPB	McpA, McpB
SC	S10 (Carboxypeptidases)	SCPA, SCPB	ScpA, ScpB

سازگاری با تغییرات pH

pH پوست و ناخن‌های سالم کمی اسیدی است. با این حال، متابولیسم اسید آمینه در طی تجزیه کراتین باعث قلیایی شدن آن می‌شود (۶۴). بر این اساس، کراتینازهای آزاد شده در مراحل اولیه عفونت، فعالیت بهینه را در pH کمی اسیدی از خود نشان می‌دهند و سایر کراتینازهایی که در مراحل بعدی در طی تجزیه کراتین یافت می‌شوند، حداکثر فعالیت را در مقادیر pH بالاتر دارند، که نشان می‌دهد قارچ‌های بیماری‌زا می‌توانند pH محیطی را احساس کنند و به آن پاسخ دهند (۶۵). این پاسخ تطبیقی متکی بر مسیر انتقال سیگنال *PacC/Pal* است که شامل پروتئین فعال *PacC* به‌عنوان یک تنظیم‌کننده رونویسی سیگنالینگ pH است. *PacC* برای

رشد درماتوفیت‌ها در بافت‌های انسانی ضروری است، زیرا اختلال در ژن *PacC* باعث کاهش ترشح پروتاز کراتینولیتیک و توانایی سویه‌های جهش یافته برای حمله به لایه شاخی می‌شود (۶۶).

نام‌گذاری درماتوفیت‌ها یک فرآیند پیچیده و در حال تکامل است. پیشرفت‌های تکنولوژی مولکولی، منجر به تغییرات قابل توجهی در طبقه‌بندی این قارچ‌ها شده‌اند و چالش‌های جدیدی به وجود آورده‌اند. یکی از چالش‌های طبقه‌بندی، تنوع ژنتیکی غیرمنتظره در گروه‌هایی است که قبلاً از نظر فنوتیپی یکسان به نظر می‌رسیدند. طبقه‌بندی فعلی تا حدودی تثبیت شده است، اما انتظار می‌رود در آینده شاهد نوآوری‌های بیشتری در مورد درماتوفیت‌های خاک‌دوست و حیوان‌دوست باشیم. با توجه به گسترش روزافزون مقاومت دارویی در گونه‌های مختلف، درک صحیح روابط بین درماتوفیت‌ها و نیز مکانیسم‌های بیماری‌زایی آن‌ها برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی دقیق و توسعه استراتژی‌های پیشگیری‌کننده و گسترش درمان‌های جدید و مؤثرتر، ضروری خواهد بود.

سپاسگزاری

مقاله حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی با کد ۷۲۴۱۳۵۷۱۹ و دارای تأییدیه اخلاق (کد اخلاق: IR.MUBABOL.HRI.REC.1402.296) از دانشگاه علوم پزشکی بابل می‌باشد. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل تقدیر و تشکر نمایند.

جدول شماره ۵: ژن‌های کدکننده پروتازها و عملکرد آن‌ها در گونه‌های مختلف درماتوفیت

گونه‌های درماتوفیت	ژن	عملکرد	درفنس
<i>T. verrucosum</i>	<i>Mep3</i>	Elastinolytic, keratinolytic and collagenolytic activities	(۵۸، ۷۷)
<i>T. rubrum</i>	<i>Sub3, Sub4 Sub6, Sub7</i>	Keratinolytic activities Main allergen	(۶۱)
<i>T. mentagrophytes</i>	<i>Dpp-V, Sub3, Sub5 Mep3, Mep4, Mcp-A and Mcp-B Mep4, Mep5</i>	Protein digestion Invasion	(۶۰، ۲۸)
<i>A. benhamiae</i>	<i>(Sub3, Sub4) (Mep1, Mep3 and Mep4)</i>	Major classes endoprotease genes	(۶۰)
<i>T. tonsurans</i>	<i>Carbm14, Sub2, CER, URE, ASP, PBL, and LAC</i>	Encode enzymes related to virulence	(۶۱)
<i>T. schoenleinii</i>	<i>Sub4, Sub5</i>	Keratine-dependent aggravating factor	(۶۲)
<i>E. floccosum</i>	<i>Sub3 Sub6</i>	Keratinolytic activities Main allergen	(۶۳)
<i>M. canis</i>	<i>Sub1, Sub3 Sub1, Sub2 and Sub3</i>	Adhesion to keratinized structures Invasion of keratin	(۶۰، ۲۸)

References

- Hawksworth DL, Crous PW, Redhead SA, Reynolds DR, Samson RA, Seifert KA, et al. The Amsterdam declaration on fungal nomenclature. *IMA fungus* 2011; 2: 105-112. PMID: 22679594.
- Kidd SE, Abdolrasouli A, Hagen F. Fungal nomenclature: Managing change is the name of the game. *Open Forum Infect Dis* 2023; 10(1): ofac559. PMID: 36632423.
- Warnock DW. Name changes for fungi of medical importance, 2012 to 2015. *J Clin Microbiol* 2017; 55(1): 53-9. PMID: 27307456.
- Borman AM, Johnson EM. Reply to Kidd et al., "New names for fungi of medical importance: can we have our cake and eat it too?". *J Clin Microbiol* 2021; 59(3): e02896-20. PMID: 33268537.
- Kruithoff C, Gamal A, McCormick TS, Ghannoum MA. Dermatophyte Infections Worldwide: Increase in Incidence and Associated Antifungal Resistance. *Life* 2024; 14(1): 1. PMID: 38276250.
- Faeli L, Kermani F, Rezaei-Matehkolaei A, Ilkit M, Valadan R, Hosseini SA, et al. Molecular typing of a collection of Iranian clinical *Trichophyton tonsurans* isolates based on the non-transcribed spacer region of rDNA and antifungal susceptibility testing of the species. *Mycoses* 2024; 67(1): e13666. PMID: 37941162.
- Ajello L. Natural history of the dermatophytes and related fungi. *Mycopathol Mycol Appl* 1974; 53(1): 93-110. PMID: 4610379.
- Seeliger HP. The discovery of *Achorion schoenleinii*. Facts and stories (Johann Lucas Schoenlein and Robert Remak). *Mykosen* 1985; 28(4): 161-182. PMID: 3889638.
- Muskatblit E. Observations on *Epidermophyton rubrum* or *Trichophyton purpureum*. *Mycologia* 1933; 25(2): 109-116.
- Rippon JW. The changing epidemiology and emerging patterns of dermatophyte species. *Curr Top Med Mycol* 1985; 1: 208-234. PMID: 3916767.
- Gnat S, Nowakiewicz A, Zięba P. Taxonomy Of Dermatophytes-The Classification Systems May Change But The Identification Problems Remain The Same. *Advanc Microbiol* 2019; 58(1): 49-58.
- Weitzman I, Salkin IF, Rosenthal SA. Evaluation of trichophyton agars for identification of *Trichophyton soudanense*. *J Clin Microbiol* 1983; 18(1): 203-205. PMID: 6885989.
- Dawson CO, Gentles JC. The perfect states of *Keratinomyces ajelloi* Vanbreuseghem, *Trichophyton terrestre* Durie & Frey and *Microsporum nanum* Fuentes. *Sabouraudia* 1961; 1: 49-57. PMID: 13720313.
- Stockdale P. *Nannizzia incurvata* gen. nov., sp. nov., A perfect state of *Microsporum gypsum* (Bodin) Guiart et Grigorakis. *Sabouraudia* 2009; 1(1): 41-48.
- Makimura K, Tamura Y, Mochizuki T, Hasegawa A, Tajiri Y, Hanazawa R, et al. Phylogenetic classification and species identification of dermatophyte strains based on DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions. *J Clin Microbiol* 1999; 37(4): 920-924. PMID: 10074502.
- de Hoog GS, Dukik K, Monod M, Packeu A, Stubbe D, Hendrickx M, et al. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. *Mycopathologia* 2017; 182(1-2): 5-31. PMID: 27783317.

17. Dellière S, Jabet A, Abdolrasouli A. Current and emerging issues in dermatophyte infections. *PLoS Pathog* 2024; 20(6): e1012258. PMID: 38870096.
18. Currah RS. Taxonomy of the Onygenales: Arthrodermataceae, Gymnoascaceae, Myxotrichaceae and Onygenaceae. *Mycotaxon* 1985; 24: 1-216.
19. Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell* 2005; 4(3): 625-632. PMID: 15755924.
20. Diezmann S, Cox CJ, Schönian G, Vilgalys RJ, Mitchell TG. Phylogeny and evolution of medical species of *Candida* and related taxa: a multigenic analysis. *J Clin Microbiol* 2004; 42(12): 5624-5635. PMID: 15583292.
21. Gräser Y, Kuijpers AF, Presber W, De Hoog GS. Molecular taxonomy of *Trichophyton mentagrophytes* and *T. tonsurans*. *Med Mycol* 1999; 37(5): 315-330. PMID: 10520156.
22. Moriello KA, DeBoer DJ. Fungal flora of the coat of pet cats. *Am J Vet Res* 1991; 52(4): 602-606. PMID: 2053732.
23. Cabañes FJ, Abarca ML, Bragulat MR, Castellá G. Seasonal study of the fungal biota of the fur of dogs. *Mycopathologia* 1996; 133(1): 1-7. PMID: 8751821.
24. Subelj M, Marinko JS, Učakar V. An outbreak of *Microsporum canis* in two elementary schools in a rural area around the capital city of Slovenia, 2012. *Epidemiol Infect* 2014; 142(12): 2662-2666. PMID: 24512846.
25. Baert F, Stubbe D, D'hooge E, Packeu A, Hendrickx M. Updating the taxonomy of dermatophytes of the BCCM/IHEM collection according to the new standard: a phylogenetic approach. *Mycopathologia* 2020; 185(1): 161-168. PMID: 31093849.
26. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. *Microbiol Rev* 1995; 8(2): 240-259. PMID: 7621400.
27. Monod M. Secreted proteases from dermatophytes. *Mycopathologia* 2008; 166(5-6): 285-294. PMID: 18478360.
28. Rodwell GE, Bayles CL, Towersey L, Aly R. The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with human immunodeficiency virus. *Int J Dermatol* 2008; 47(4): 339-343. PMID: 18377595.
29. Nenoff P, Krüger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology—an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12(3): 188-210. PMID: 24533779.
30. Baumbach CM, Michler JK, Nenoff P, Uhrlaß S, Schrödl W. Visualising virulence factors: *Trichophyton benhamiae subtilisins* demonstrated in a guinea pig skin ex vivo model. *Mycoses* 2020; 63(9): 970-978. PMID: 32620041.
31. Monod M, Lechenne B, Jousson O, Grand D, Zaugg C, Stocklin R, et al. Aminopeptidases and dipeptidyl-peptidases secreted by the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *Microbiology* 2005; 151(1): 145-155. PMID: 15632434.
32. Jousson O, Lechenne B, Bontems O, Capoccia S, Mignon B, Barblan J, et al. Multiplication of an ancestral gene encoding secreted fungalysin preceded species differentiation in the dermatophytes *Trichophyton* and *Microsporum*. *Microbiology* 2004; 150(2): 301-310. PMID: 14766908.
33. Vite-Garín T, Estrada-Cruz NA, Hernández-Castro R, Fuentes-Venado CE, Zarate-Segura PB, Frías-De-León MG, et al. Remarkable Phenotypic Virulence Factors of *Microsporum canis* and Their Associated Genes: A

- Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2024; 25(5): 2533. PMID: 38473782.
34. Zurita J, Hay RJ. Adherence of dermatophyte microconidia and arthroconidia to human keratinocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1987; 89(5): 529-534. PMID: 3668298.
 35. Aljabre S, Richardson M, Scott E, Rashid A, Shankland G. Adherence of arthroconidia and germings of anthropophilic and zoophilic varieties of *Trichophyton mentagrophytes* to human corneocytes as an early event in the pathogenesis of dermatophytosis. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18(3): 231-235. PMID: 8348716.
 36. Mendez-Tovar LJ. Pathogenesis of dermatophytosis and tinea versicolor. *Clin Dermatol* 2010; 28(2): 185-189. PMID: 20347661.
 37. Rashid A, Scott E, Richardson M. Early events in the invasion of the human nail plate by *Trichophyton mentagrophytes*. *Br J Dermatol* 1995; 133(6): 932-940. PMID: 8547048.
 38. Esquenazi D, Alviano CS, de Souza W, Rozental S. The influence of surface carbohydrates during in vitro infection of mammalian cells by the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *Res Microbiol* 2004; 155(3): 144-153. PMID: 15059626.
 39. Kaufman G, Horwitz BA, Duek L, Ullman Y, Berdicevsky I. Infection stages of the dermatophyte pathogen *Trichophyton*: microscopic characterization and proteolytic enzymes. *Med Mycol* 2007; 45(2): 149-155. PMID: 17365651.
 40. Kong X, Tang C, Singh A, Ahmed SA, Al-Hatmi AM, Chowdhary A, et al. Antifungal susceptibility and mutations in the squalene epoxidase gene in dermatophytes of the *Trichophyton mentagrophytes* species complex. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65(8): 10. PMID: 33972254.
 41. Ollert M, Söhnchen R, Korting H, Ollert U, Bräutigam S, Bräutigam W. Mechanisms of adherence of *Candida albicans* to cultured human epidermal keratinocytes. *Infect Immun* 1993; 61(11): 4560-4568. PMID: 8406852.
 42. Barrett AJ, Woessner JF, Rawlings ND. *Handbook of Proteolytic Enzymes*, Vol 1. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2012.
 43. Brouta F, Descamps F, Fett T, Losson B, Gerday C, Mignon B. Purification and characterization of a 43· 5 kDa keratinolytic metalloprotease from *Microsporum canis*. *Med Mycol* 2001; 39(3): 269-275. PMID: 11446530.
 44. Brouta F, Descamps F, Monod M, Vermout S, Losson B, Mignon B. Secreted metalloprotease gene family of *Microsporum canis*. *Infect Immun* 2002; 70(10): 5676-5683. PMID: 12228297.
 45. Mignon B, Swinnen M, Bouchara J, Hofinger M, Nikkels A, Pierard G, et al. Purification and characterization of a 315 kDa keratinolytic subtilisin-like serine protease from *Microsporum canis* and evidence of its secretion in naturally infected cats. *Med Mycol* 1998; 36(6): 395-404. PMID: 10206750.
 46. Descamps F, Brouta F, Baar D, Losson B, Mignon B, Monod M, et al. Isolation of a *Microsporum canis* gene family encoding three subtilisin-like proteases expressed in vivo. *J Invest Dermatol* 2002; 119(4): 830-835. PMID: 12406327.
 47. Jousson O, Léchenne B, Bontems O, Mignon B, Reichard U, Barblan J, et al. Secreted subtilisin gene family in *Trichophyton rubrum*. *Gene* 2004; 339: 79-88. PMID: 15363848.
 48. Giddey K, Favre B, Quadroni M, Monod M. Closely related dermatophyte species produce

- different patterns of secreted proteins. *FEMS Microbiol Lett* 2007; 267(1): 95-101. PMID: 17156126.
49. Verma S, Vasani R, Reszke R, Matusiak L, Szepletowski J. The influence of superficial dermatophytoses epidemic in India on patients' quality of life. *Postepy Dermatol Alergol* 2021; 38(1): 102-125. PMID: 34408575.
 50. Simon M, Green H. Enzymatic cross-linking of involucrin and other proteins by keratinocyte particulates in vitro. *Cell* 1985; 40(3): 677-683. PMID: 2578890.
 51. Hohl D, de Viragh PA, Arniguet-Barras F, Gibbs S, Backendorf C, Huber M. The small proline-rich proteins constitute a multigene family of differentially regulated cornified cell envelope precursor proteins. *J Invest Dermatol* 1995; 104(6): 902-909. PMID: 7769256.
 52. Kalinin AE, Kajava AV, Steinert PM. Epithelial barrier function: assembly and structural features of the cornified cell envelope. *Bioessays* 2002; 24(9): 789-800. PMID: 12210515.
 53. Kenjar AR, Mohan Raj JR, Girisha BS, Karunasagar I. Diagnostic ability of Peptidase S8 gene in the Arthrodermataceae causing dermatophytoses: A metadata analysis. *PloS one* 2024; 19(7): e0306829. PMID: 38980893.
 54. Moskaluk AE, Darlington L, VandeWoude S. Subtilisin 3 production from *Microsporum canis* is independent of keratin substrate availability. Erratum in: *J Basic Microbiol* 2024; 64(1): 22-31. PMID: 37551993.
 55. Chen J, Gao Y, Xiong S, Peng Z, Zhan P. Expression Profiles of Protease in Onychomycosis-Related Pathogenic Trichophyton rubrum and Tinea Capitis-Related Pathogenic Trichophyton violaceum. *Mycopathologia* 2024; 189(1): 14. PMID: 38265566.
 56. Morita H, Tomita S, Maeda H, Okamoto A, Yamagata Y, Kusumoto K-I, et al. Serine-type carboxypeptidase KexA of *Aspergillus oryzae* has broader substrate specificity than *Saccharomyces cerevisiae* Kex1 and is required for normal hyphal growth and conidiation. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78(22): 8154-8157. PMID: 22961905.
 57. Tarabees R, Sabry M, Abdeen E. Incidence of fungalysin virulence genes (MEP1-5) in dermatophytes isolated from infected cases in Egypt. *Int J Microbiol Res* 2013; 4: 180-187.
 58. Łagowski D, Gnat S, Nowakiewicz A, Osińska M. Assessment of the subtilisin gene profile in *Trichophyton verrucosum* isolated from human and animal dermatophytoses in two-stage multiplex PCR. *J Appl Microbiol* 2021; 131(1): 300-306. PMID: 33245823.
 59. Chinnapun D. Virulence Factors Involved in Pathogenicity of Dermatophytes. *Walailak J Sci Tech* 2015; 12: 573-580.
 60. Datt S, Das S, Ahmad Ansari M, Sharma R, Datt T, Bhattacharya SN. Gene expression profiling of protease and non-protease genes in *Trichophyton mentagrophytes* isolates from dermatophytosis patients by qRT-PCR analysis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 403. PMID: 33432046.
 61. Sidrim JJC, Rocha MFG, Leite JGG, Maranhão FCdA, Lima RAC, Castelo-Branco DdSCM, et al. *Trichophyton tonsurans* strains from Brazil: phenotypic heterogeneity, genetic homology, and detection of virulence genes. *Can J Microbiol* 2013; 59(11): 754-760. PMID: 24206358.
 62. Ge L-Y, Liu J, Zheng H-L, Mei H, Liang G-Z, Liu W-D. Comprehensive genome and transcriptome analysis of the dermatophyte *Trichophyton schoenleinii* reveals the candidate pathogenic genes. *Mycoses*. 2021; 64(6): 624-633. PMID: 33586267.

63. Khedmati E, Hashemi Hazaveh, Seyed Jamal, Bayat M, Amini K. Molecular identification of subtilisin genes (SUB3 and SUB6) in *Epidermophyton floccosum*. *J compar pathobiol iran* 2020; 17(69): 3215-3226.
64. Lange L, Huang Y, Busk PK. Microbial decomposition of keratin in nature—a new hypothesis of industrial relevance. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016; 100(5): 2083-2096. PMID: 26754820.
65. Chen J, Blechert O, Xiong S, Zhan P. Differential deuterolysin expression with a peak at low pH in human pathogenic fungi *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes*. *Med Mycol* 2023; 61(4): myad034. PMID: 36965872.
66. Deng R, Wang X, Li R. Dermatophyte infection: from fungal pathogenicity to host immune responses. *Front Immunol* 2023; 14: 1285887. PMID: 38022599.