

Fenotypowa plastyczność dimorficznych form *Candida albicans*

Phenotypic plasticity of dimorphic forms of *Candida albicans*

Dominika Trzaska, Monika Kocot-Warat, Zenon Czuba

STRESZCZENIE

Drożdże *Candida albicans* (*C. albicans*) stanowią nieszkodliwy element prawidłowej mikroflory powierzchni śluzowych większości zdrowych osób, ale mogą także powodować poważne oportunistyczne infekcje u pacjentów z zaburzeniami układu immunologicznego. *Candida albicans* rozwinął mechanizmy adaptacji do organizmu gospodarza, umożliwiające jego przemianę z komensalnego do skutecznego patogenu. Ekspresja genów wirulencji regulowana w odpowiedzi na sygnały środowiskowe, umożliwia optymalne dostosowanie się do nowych nisz, jakie stwarza organizm gospodarza podczas infekcji. Ponadto *C. albicans* wykazuje zdolność do morfologicznej przemiany między różnymi typami komórek (pączkujących drożdży, pseudostrzępek i wydłużonych form strzępek) w odwracalny i pozornie przypadkowy sposób. Wśród czynników wirulencji *C. albicans* istotne znaczenie ma zdolność do adhezji do komórek gospodarza przez adhezyny na ich powierzchni, następnie penetracji i kolonizacji komórek gospodarza, zdolność do morfologicznej transformacji komórek drożdży, dimorfizmu, modyfikowania antygenów powierzchniowych, antyfazogocytarnego działania ściany komórkowej, produkcji i wydzielania zewnątrzkomórkowych enzymów cytotoksycznych, takich jak: proteinyazy, lipazy, fosfatazy, fosfolipazy, które niszczą bariery ochronne w układzie odpornościowym gospodarza. Fenotypowa przemiana komórek *C. albicans* wymaga skoordynowanej regulacji genów fazowo-specyficznych, powodując generację wstępnie zaprogramowanych typów komórek, przez co może reprezentować dodatkową adaptacyjną strategię względem środowiska gospodarza.

SŁOWA KLUCZOWE

Candida albicans, dimorfizm, fenotypowa przemiana, czynniki wirulencji

ABSTRACT

The yeast *Candida albicans* (*C. albicans*) is a harmless member of the normal microflora on the mucosal surfaces of most healthy persons, but it

¹Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii
Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

mgr Dominika Trzaska
Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii
Wydziału Lekarskiego
z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym
w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Jordana 19
41-808 Zabrze
tel. 0 +48 509 538 335
e-mail: dominika.trzaska-saramak@wp.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 4, 83-89
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

can cause severe opportunistic infections in immunosuppressed patients. To become a successful human commensal and pathogen *C. albicans* has evolved host adaptation mechanisms on different levels. The regulated expression of virulence and other genes in response to environmental signals allows an optimal adaptation to new host niches during the course of an infection. Moreover, *C. albicans* is able to morphological switch between different cell types (budding yeast, pseudohyphal and elongated hyphal forms) in a reversible and apparently random fashion. Several attributes of *C. albicans* have been shown to be important for its pathogenicity. These include the abilities of *C. albicans* to adhere to host cell through adhesins on the cell surface, penetration, and colonization to host cell, dimorphism, phenotypic switching, modification antigens, changeability of colony, antiphagocytic activity of cell wall, production and secrete cytotoxic extracellular enzymes, like: proteinases, lipases, phosphatases, phospholipases, which can destroy protective barriers in host immune system. Phenotypic switching *C. albicans* cells involves the coordinated regulation of phase-specific genes, and the resulting generation of selected, pre-programmed cell types may represent an additional strategy to adopt to certain host environments.

KEY WORDS

Candida albicans, dimorphism, phenotypic switching, pathogenic factors

WPROWADZENIE

Candida albicans (*C. albicans*) jest grzybem o szczególnym znaczeniu w medycynie. W warunkach fizjologicznych może wchodzić w skład naturalnej mikroflory człowieka, ale jednocześnie uważany jest za jeden z najczęstszych czynników etiologicznych, oportunistycznych grzybic systemowych. Grzyby wywołujące stany chorobowe najczęściej wykazują zdolność aktywnego wnikania w głąb tkanek, co wiąże się z ich późniejszym niszczeniem, ale mogą przebiegać również w formie łagodnych, powierzchownych infekcji, które nie uszkadzają żywych tkanek. Pojawienie się symptomów chorobowych jest wynikiem odpowiedzi układu immunologicznego żywiciela na grzybicze antygeny. Groźne, potencjalnie śmiertelne grzybice głęboko wnikające w tkanki, związane są z rozsiewem i inwazją komórek grzyba w organizmie gospodarza. Wśród czynników usposabiających do rozwoju kandydozy wyróżnia się: defekty układu immunologicznego (zaburzenia komórkowej i humoralnej odpowiedzi oraz zaburzenia niespecyficznych mechanizmów obronnych), prowadzenie terapii immunosupresyjnej w chorobach nowotworowych, AIDS, neutropenia poniżej 500 komórek w mm³ występująca przy upośledzeniu funkcji granulocytów z powodu zabiegów chemio- i radioterapeutycznych, stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, a także leków przeciw drobnoustrojom o beztlenowych

wymaganiach wzrostowych [1,2,3,4]. *Candida albicans* jest grzybem potencjalnie chorobotwórczym, a stopień nasilenia wywoływanych przez drobnoustrój infekcji zależy zarówno od stanu układu immunologicznego żywiciela, jak i właściwości zakażającego grzyba. Z tego powodu w patogenezie kandydozy istotną rolę odgrywa zjawisko adherencji komórek grzyba do komórek gospodarza, następnie penetracja komórek grzyba przez bariery epithelialne i inwazja w głąb tkanek, która poprzedzona jest jego intensywnym namnażaniem. Ponadto mannan (dominujący antygen) obecny w ścianie drożdżaków zaburza czynność neutrofilii i działa niszcząco na tkanki gospodarza [3,5]. Można zatem stwierdzić, że patogenność *C. albicans* uwarunkowana jest przez drogi umożliwiające przeżycie grzyba oraz czynniki wirulencji. Przeżycie komórek grzyba związane jest z możliwością podziałów mikroorganizmu w środowisku żywiciela, natomiast szlaki wirulencji ułatwiają inwazję kolejnych zajmowanych tkanek, umożliwiają uniknięcie kontaktu z komórkami fagocytarnymi, ostatecznie stając się powodem infekcji. Wśród czynników wirulencji istotne znaczenie mają również zdolność wydzielania zewnątrzkomórkowych enzymów cytotoksycznych (jak proteinyazy, hydrolazy, fosfolipazy, fosfatazy, lipazy, które niszczą bariery ochronne w układzie odpornościowym gospodarza), a także zdolność do morfologicznej transformacji komórek drożdży (*phenotypic switching*), modyfikowania antygenów powierzchniowych, zmienności kolonii oraz

dimorfizmu [4,6,7,8,9]. Wiele grzybów patogennych dla ludzi cechuje się dimorfizmem, czyli zdolnością do morfologicznej przemiany między drożdżami a formami filamentarnymi. Natura zależności między grzybiczą morfogenezą a inwazją żywiciela stanowi istotny aspekt wiążący się z wirulencją grzyba. Każda forma morfologiczna grzyba cechuje się pewnymi właściwościami charakterystycznymi dla określonych stadiów wzrostowych komórek i miejsc, w których dochodzi do infekcji. Dowodzi to, że grzybicza morfogeneza jest tylko jedną z wielu składowych warunkujących skuteczną inwazję organizmu żywiciela i nie stanowi podstawy do całkowitego wyjaśnienia tego zjawiska [1,8].

MORFOLOGIA *CANDIDA ALBICANS*

Grzyby o szczególnym znaczeniu dzielą się na drożdżopodobne, pleśniowe i dwupostaciowe, czyli dimorficzne. Formy drożdżopodobne, zwane blastosporami, są jednokomórkowe i mają kształt sferyczny lub owalny, podczas gdy formy pleśniowe (mycelialne) są wielokomórkowe i mogą posiadać różne wyspecjalizowane struktury o określonych funkcjach. *Candida albicans* może rosnąć w formie komórek drożdżopodobnych (blastospor, *yeast cell*), dzielących się przez pączkowanie, tworząc boczne wybrzuszenia będące komórkami potomnymi. Większość grzybów drożdżopodobnych tworzy pseudostrzępki (*pseudohyphae*), czyli wydłużone łańcuchy nieoddzielających się komórek (z wyraźnymi zwężeniami w miejscach przegród), a tylko nieliczne gatunki rodzaju *Candida*, w tym *C. albicans*, dają początek strzępkom właściwym (*true hyphae*) [10,11]. Strzępki grzyba są morfologicznie nitkopodobnymi rurkami zawierającymi cytoplazmę grzybów wraz z organellami. Poszczególne komórki w obrębie strzępek rozdzielone są poprzecznymi ściankami, tzw. przegrodami, które nie powodują tak widocznego zwężenia, jak w przypadku pseudostrzępek. Przegrody mają pory umożliwiające przepływ cytoplazmy, a nawet organelli między poszczególnymi jednostkami komórkowymi w strzępce. Ostateczną formą grzyba, najbardziej inwazyjną, jest mycelium, czyli grzybnia, utworzona z masy strzępek wraz ze wszystkimi filamentarnymi rozgałęzieniami [8,10,11,12]. Dodatkowo *C. albicans* w sprzyjających warunkach środowiskowych wykazuje zdolność do tworzenia

chlamydospor, czyli grubościennych struktur podobnych do spor, powstających przez rozpad strzępek w części terminalnej grzybni [4].

DIMORFIZM *CANDIDA ALBICANS* – MORFOLOGICZNA PLASTYCZNOŚĆ

Dimorfizm, czyli dwupostaciowość, jest cechą charakterystyczną dla *C. albicans*, istotnie warunkującą patogenność grzyba. Określa zdolność do odwracalnej, morfologicznej transformacji komórek, w odpowiedzi na określone warunki środowiska ich bytowania i umożliwia zrozumienie, w jaki sposób szlaki sygnalizacyjne koordynują ich wzrost i rozwój [6,10,13]. Zdolność do wzrostu w formie dimorficznej związana jest z możliwością występowania w postaci dwóch form, różniących się morfologicznie, tj. jednokomórkowych blastospor oraz form filamentarnych, wśród których wyróżnić można pseudostrzępki, *germ-tube* oraz strzępki prawdziwe [14]. Jakkolwiek oba typy morfologiczne powszechnie odnajdywane są w miejscu infekcji, to najczęściej rozwija się forma strzępkowa, jako właściwa postać uczestnicząca w mechanizmie penetracji tkankowej [10]. Przechodzenie między różnymi fenotypami może być zaindukowane w odpowiedzi na różne czynniki środowiskowe, regulujące morfogenezę grzybów. Udowodniono, że proces filamentacji komórek grzyba zachodzi w obecności molekuł *quorum sensing*, takich jak tyrosol (20 µM) [15], w temperaturze powyżej 37°C, pH = 8 [16,17], a także w otoczeniu 5% CO₂ [18]. Ponadto dodatek do środowiska reakcji składników takich jak D-glukoza, L-prolina, L-cysteina, L-glutamina, glutation, N-acetyloglukozamina, w stężeniach odpowiednio 5 mM, 10 mM, 5 mM, 2 mM, 1 mM, i 1 mM, oraz induktory filamentacji jak surowica (10%) również wzmagają morfologiczną transformację komórek *C. albicans* na korzyść form filamentarnych [14,16,19,20,21,22]. Jakkolwiek wpływ czynników fizyko-chemicznych na proces filamentacji został dobrze zbadany, to wpływ stanu metabolicznego komórki na wymieniony proces wciąż pozostaje niejasny. Wykazano eksperymentalnie, że komórki *C. albicans* z nienaruszoną drogą oddechową preferują utrzymanie morfologii grzyba w formie jednokomórkowych, dzielących się blastospor, podczas gdy blokada oddechowa powiązana jest ze wzmożoną filamentacją [20]. Zahamowanie wzrostu w formie filamentarnej i zarazem promowanie wzrostu komórek

w formie drożdżowej (spoczynkowych struktur o grubych ścianach) może nastąpić wobec takich czynników, jak: niska temperatura (poniżej 37°C, zwykle 25°C), kwaśne lub neutralne pH (pH = 4-7), wysoka osmolarność środowiska, medium hodowlane bogate w składniki odżywcze, duża gęstość komórek w zawieszynie badanej, łatwo zużywalne źródło azotu oraz dostęp do powietrza czy obecność molekuł *quorum sensing* jak farnesol (30 μM) [14,16,19,20,21,23].

Przedstawione sygnały środowiskowe są głównymi stymulatorami transformacji morfologicznej komórek *C. albicans*, które zmieniają genetyczny program dotyczący ekspresji specyficznych genów oraz syntezy białek regulatorowych i enzymów, tworząc biochemiczną podstawę wzrostu dimorficznego *C. albicans*. Zmieniają równowagę enzymatyczną w komórce i powodują metaboliczną reorganizację, dostosowując w ten sposób odpowiednie warianty morfologiczne do istniejących warunków środowiska [24]. Zdolność przystosowania się mikroorganizmu do warunków otoczenia jest niezwykle istotna dla przetrwania i wynikającej z tego faktu patogeniczności, w stosunku do organizmu gospodarza. Jednokomórkowe blastospor są mniej inwazyjne w porównaniu z formami filamentarnymi, ponieważ poddają się mechanizmom obronnym żywiciela i zostają zniszczone przez makrofagi. Formy filamentarne natomiast, ze względu na swoją strukturę, łatwiej adherują, przez co zwiększa się zakres penetracji tkankowej, co jednocześnie skłania do wniosku, że proces filamentacji grzybów stanowi pewnego rodzaju mechanizm ochronny, wobec którego mechanizmy obronne gospodarza stają się niewystarczające [25]. Cechą, która umożliwia grzybom z rodzaju *Candida* przemianę z mikroorganizmu komensualnego do skutecznego patogenu, jest zdolność rozpoznawania złożonych sygnałów środowiskowych oraz odpowiadania na nie kontrolowanym wzrostem komórki, proliferacją i ekspresją czynników determinujących wirulencję, warunkując szybkie rozprzestrzenianie się komórek grzyba [26,27].

TRANSKRYPCYJNA KONTROLA DIMORFIZMU *CANDIDA ALBICANS*

Proces transformacji morfologicznej komórek *C. albicans* z formy jednokomórkowych blastospor do form filamentarnych kontro-

lowany jest przez kompleks sieci dróg sygnalizacyjnych, które pozytywnie lub negatywnie regulują wzrost grzyba poprzez czynniki transkrypcyjne, reagujące na środowiskowe stymulatory [8,28]. Badania molekularne prowadzone na komórkach *C. albicans* skupione są przede wszystkim na genach odpowiedzialnych za filamentację i genach regulatorowych. Geny regulujące filamentację wykazują większą ekspresję w komórkach filamentarnych w stosunku do form drożdży i obejmują czynniki transkrypcyjne oraz sygnały transdukcji szlaku komponentów, które promują strzępkową morfogenezę [25]. Za inicjację tworzenia form filamentarnych odpowiadają białka zlokalizowane w ścianie komórkowej: Int, Rsr1 i Bud2, które określając jej polarność wpływają na szlaki sygnalizacyjne, pośredniczące we wzroście. Pozytywną regulację wzrostu w formie filamentarnej zapewniają czynniki transkrypcyjne genów *Efg1*, *Rim101*, *Cph1*, *Tec1*, których ekspresja promuje strzępkową morfogenezę, natomiast za negatywną regulację odpowiada ekspresja genów tłumiących filamentację, tj. *Rbf1* oraz *Tup1* przez odpowiednio *Rfg1* i *Nrg1* [25,29]. Czynniki transkrypcyjne genu *Efg1* działa na drodze kinazy białkowej zależnej od cAMP, regulując ekspresję białek specyficznych dla strzępek, obecnych w ścianie komórkowej, tj. Als1, Als3, Ece1 i Hwp1. Udowodniono, że ekspresja *Efg1* dodatkowo związana jest z formowaniem biofilmu [24,30]. Gen *Cph1* działa przez kinazę białkową aktywowaną mitogenem (MAPK), natomiast *Rim101* przez odpowiedź na wartość współczynnika pH. Ponadto wykazano, że aktywacja kaskady kinazy MAP i drogi zależnej od cAMP w procesie transformacji strzępkowej, kontrolowana jest przez białko Ras [1,24].

Szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK)

Przemiana komórek drożdży w strzępki stanowi dobrze zbadany proces rozwojowy *C. albicans*, w który zaangażowanych jest kilka czynników transkrypcyjnych. Szlak sygnalizacyjny MAPK reaguje na szeroki zakres sygnałów indukcyjnych otoczenia i wykazuje możliwość odpowiedzi zarówno wobec słabych, jak i silnych sygnałów [16,25]. Szlak kinazy MAP zaangażowany jest we wzrost filamentarny u *C. albicans* na stałych podłożach i obejmuje *Cst20*, *Hst7*, *Cek1*, funkcjonujące

nadrzędnie w stosunku do kolejnego czynnika transkrypcyjnego genu *Cph1* [21]. Białko Ras, które kontroluje aktywację kaskady MAPK, ma jeden homolog Ras1. Zidentyfikowany homolog Ras1 nie jest białkiem niezbędnym do przeżycia grzyba. Pełni rolę kontrolującą proces morfologicznej przemiany na korzyść form filamentarnych i jest istotny dla wirulencji, ponieważ część jego aktywności jest pośredniczona przez szlak kinazy MAP. Wykazano, że istotną rolę we wzroście filamentarnym i wirulencji grzyba odgrywa czynnik transkrypcyjny genu *Tec1*, którego ekspresja jest indukowana przez nadekspresję *Cph1*. Oznacza to, że *Cph1* i *Tec1* mogą działać w sposób synergistyczny w transkrypcyjnej aktywacji genów specyficznych dla strzępek. Dodatkowo szlak kinazy MAP reguluje proces kojarzenia w pary komórek *C. albicans*, za który odpowiada locus MTL (*mating type-like*). Loci MTL koduje transkrypcyjne regulatory procesu kojarzenia komórek, który jest naturalną częścią cyklu życiowego *C. albicans* i wymaga *Cst20*, *Hst7*, *Cph1* oraz pary funkcjonalnie zazębiających się kinaz MAP, tj. *Cek1* i *Cek2* [8,13,28,31].

Szlak białkowej kinazy A (PKA) zależnej od cAMP

Drugim, konserwatywnym szlakiem sygnalizacyjnym, który funkcjonuje równolegle do szlaku kinazy MAP, jest szlak cAMP/PKA, wrażliwy na składniki odżywcze. Szlak PKA odgrywa decydującą i najistotniejszą rolę w filamentacji i patogenezie grzyba [13]. *C. albicans* ma gen cyklazy adenylowej (*CDC35/CYR1*), który nie jest niezbędny do wzrostu, ale całkowicie odpowiedzialny za rozwój strzępek we wszystkich przyjętych warunkach prowadzonych *in vitro*, także podczas stymulacji surowicą oraz po poddaniu komórek fagocytozie przez makrofagi. Zidentyfikowane białko *Cap1* skojarzone z cyklazą adenylową również zaangażowane jest w rozwój strzępek w wyżej wymienionych warunkach *in vitro*. W genomie *C. albicans* zidentyfikowano także nowe geny podobne do *Grp1* i *Gpa2*, występujące u *Saccharomyces cerevisiae*, a przyszłe badania powinny określić ich potencjalną rolę w rozwoju strzępek [28]. Dodatkowo u *C. albicans* określono dwa geny kodujące podjednostki katalityczne PKA, tj. *Tpk1* i *Tpk2*, odpowiedzialne za wzrost i odpowiedź na stres. Obie podjednostki uczestniczą w pozytywnej regulacji morfogenezy strzępkowej,

jednak charakteryzują się różnorodnym działaniem wobec tego procesu, za co odpowiadają domeny katalityczne. *Tpk1* odpowiada głównie za filamentację podczas hodowli na stałym podłożu, natomiast *Tpk2* determinuje filamentację w płynnym medium lub podczas hodowli na stałym podłożu, ale prowadzonej w warunkach niskiej temperatury [13,28]. Podstawowym białkiem działającym jako czynnik transkrypcyjny szlaku cAMP jest *Efg1*, zawierający motyw heliks-pętla-heliks (bHLH), który odgrywa decydującą rolę w morfogenezie strzępek indukowanej tym szlakiem [8, 13, 21]. Aktywacja kinazy białkowej A jest kontrolowana przez cAMP przez rozdział katalityczny i regulację podjednostek. Białko Ras zidentyfikowano jako białko regulatorowe cyklazy adenylowej u *C. albicans*, natomiast Ras1 jest istotnym regulatorem morfogenezy strzępkowej i funkcjonuje nadrzędnie w szlaku cAMP [31].

Dwuskładnikowy szlak sygnałowy

Dwuskładnikowe szlaki sygnalizacyjne powszechnie występują w bakteryjnych systemach regulacji aktywności w zakresie m.in. zjawiska chemotaksji. Elementy sygnalizacyjne tego szlaku są mniej powszechne u eukariota, ale zostały zidentyfikowane u grzybów. W przypadku *C. albicans* zidentyfikowano 3 dwuskładnikowe kinazy histydyny, tj. *CaSl-1p*, *CaNik1p/Cos1p*, *Chk1p*. *CaSl-1p* ma charakterystyczny, błonowy sensor kinazy, podczas gdy *CaNik1p* i *Chk1p* figurują jako kinazy cytoplazmatyczne. Dwuskładnikowy szlak sygnałowy, podobnie jak poprzednie szlaki, również pełni funkcję regulującą formowanie strzępek [31].

Szlak *Rim* odpowiedzi na wartość pH

Szlak *Rim* reagujący na wartość pH środowiska pośredniczony jest przez czynnik transkrypcyjny *Rim101*, odpowiedzialny za filamentację indukowaną zasadowym pH, za ekspresję genów *PHR1* wrażliwych na alkaliczne pH i represję genu *PHR2* tłumiącego odpowiedź na zasadowe pH. Czynnikiem transkrypcyjnym genu *Efg1* odpowiada za filamentację indukowaną *Rim101*, ale nie za ekspresję genów indukowanych alkalicznym pH, dlatego też *Efg1* najczęściej funkcjonuje podrzędnie w stosunku do *Rim101* albo oba czynniki działają równolegle w regulacji procesu filamentacji [13,28].

Szlak Czf1 pośredniczący w odpowiedzi na matrix

Pewne czynniki transkrypcyjne regulujące wzrost w formie strzępek zostały zidentyfikowane jako unikatowe dla *C. albicans*. Czf1 jest białkiem zawierającym palec cynkowy, istotny w rozwoju strzępek, kiedy komórki wzrastają w obecności otaczającego matrix, np. w agarze. Ponadto Czf1 może wspomagać represję filamentacji pośredniczoną przez *Efg1* [13,28,31].

KONTROLA POLARNOŚCI KOMÓRKI PODCZAS ROZWOJU STRZĘPEK

Podczas rozwoju strzępek powierzchnia rozrostu komórki jest wysoce ograniczona do miejsca na jej wierzchu, gdzie dochodzi do formowania wypustki filamentarnej. Za wierzchołkowy wzrost odpowiada cytoszkielet aktynowy, wykazujący wysoką polarność w stosunku do powstającej wypustki. W przeciwieństwie do strzępek, drożdżowe, okrągłe komórki *C. albicans* wykazują jedynie częściowe zmia-

ny w organizacji cytoszkieletu w przebiegu cyklu komórkowego [13]. Za morfogenezę komórek *C. albicans* (zarówno pączkowanie, jak i wzrost strzępek) oraz prawdopodobnie za określenie polarności cytoszkieletu aktynowego podczas indukcji filamentacji przez zewnątrzkomórkowe stymulatory, odpowiada mała GTPaza Cdc42. W przypadku drożdży lokalizacja Cdc42 dotyczy głównie rejonu, gdzie podczas pączkowania powstaje komórka potomna, natomiast w komórkach strzępkowych Cdc42 umiejscowione jest w miejscu wydłużania, a dokładnie na szczycie wydłużającej się wypustki. Z powodu tak nietypowej lokalizacji aktywność Cdc42 jest regulowana prawdopodobnie podczas morfologicznej transformacji komórek drożdży w strzępki. Jakkolwiek nie do końca jest jasne, jak *Efg1* i inne regulatory strzępek kontrolują aktywność Cdc42 i polarność komórki, to z pewnością proces wydłużania strzępek nie jest pośredniczony przez zmiany przebiegu cyklu komórkowego [11,13,28].

PIŚMIENICTWO

- Gow N.A.R., Brown A.J.P., Odds F.C. Fungal morphogenesis and host invasion. *Curr. Opin. Microbiol.* 2002; 5: 366–371.
- Wansley D.L., Banerjee S., McGeady P. Separation of filamentous and cellular yeast forms of *C. albicans* following serum induction. *J. Microbiol. Methods.* 2003; 55: 321–323.
- Chybicka A. Kandydoza jako problem w onkologii i hematologii dziecięcej. *Zakażenia* 2008; 4: 73–77.
- Sullivan D.J., Moran G.P., Pinjon E. i wsp. Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 2004; 4: 369–376.
- Birse C.E., Irwin M.Y., Fonzi W.A., Sypberd P.S. Cloning and characterization of ECE1, a gene expressed in association with cell elongation of the dimorphic pathogen *Candida albicans*. *Infect. Immun.* 1993; 61: 3648–3655.
- Mitchell A.P. Dimorphism and virulence in *Candida albicans*. *Curr. Opin. Microbiol.* 1998; 1: 687–692.
- Drago L., Mombelli B., Vecchi E., Bonaccorso C., Fassina M.C., Gismondo M.R. *Candida albicans* cellular internalization: a new pathogenic factor? *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000; 16: 545–547.
- Whiteway M., Oberholzer U. *Candida* morphogenesis and host-pathogen interactions. *Curr. Opin. Microbiol.* 2004; 7: 350–357.
- McCullough M.J., Ross B.C., Reade P.C. *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1996; 25: 136–144.
- Soll D.R. *Candida* commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity. *Acta Trop.* 2002; 81: 101–110.
- Momany M. Polarity in filamentous fungi: establishment, maintenance and new axes. *Curr. Opin. Microbiol.* 2002; 5: 580–585.
- Berman J. Morphogenesis and cell cycle progression in *Candida albicans*. *Curr. Opin. Microbiol.* 2006; 9: 595–601.
- Liu H. Transcriptional control of dimorphism in *Candida albicans*. *Curr. Opin. Microbiol.* 2001; 4: 728–735.
- McDonough J.A., Bhattacharjee V., Sadlon T., Hostetter M.K. Involvement of *Candida albicans* NADH dehydrogenase complex in filamentation. *Fungal Genet. Biol.* 2002; 36: 117–127.
- Alem M.A.S., Oteef M.D.Y., Flowers T.H., Douglas L.J. Production of Tyrosol by *Candida albicans* Biofilms and Its Role in Quorum Sensing and Biofilm Development. *Eukaryot. Cell.* 2006; 5: 1770–1779.
- Sánchez-Martínez C., Pérez-Martín J. Dimorphism in fungal pathogens: *Candida albicans* and *Ustilago maydis* – similar inputs, different outputs. *Curr. Opin. Microbiol.* 2001; 4: 214–221.
- Kurzai O., Schmitt C., Bröcker E.B., Frosch M., Kolb-Mäurer A. Polymorphism of *Candida albicans* is a major factor in the interaction with human dendritic cells. *Int. J. Med. Microbiol.* 2005; 295: 121–127.
- Innocenti A., Hall R.A., Scozzafava A., Mühlischlegel F.A., Supuran C. Carbonic anhydrase activators: Activation of the β -carbonic anhydrases from the pathogenic fungi *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* with amines and amino acids. *Bioorg. Med. Chem.* 2010; 18: 1034–1037.
- Soll D.R., Mitchell L.H. Filament Ring Formation in the Dimorphic Yeast *Candida albicans*. *J. Cell. Biol.* 1983; 96: 486–493.
- Vellucci V.F., Gygas S.E., Hostetter M.K. Involvement of *Candida albicans* pyruvate dehydrogenase complex protein X (Pdx1) in filamentation. *Fungal Genet. Biol.* 2007; 44: 979–990.
- Huang H., Harcus D., Whiteway M. Transcript profiling of a MAP kinase pathway in *C. albicans*. *Microbiol. Res.* 2008; 163: 380–393.
- González-Párraga P., Marín F.R., Argüelles J.C., Hernández J.A. Correlation between the intracellular content of glutathione and the formation of germ-tube induced by human serum in *Candida albicans*. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1722: 324–330.
- Nickerson K.W., Atkin A.L., Hornby J.M. Quorum Sensing in Dimorphic Fungi: Farnesol and Beyond. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72: 3805–3813.
- Ghalehnoo Z.R., Rashki A., Najimi M., Dominguez A. The role of diclofenac sodium in the dimorphic transition in *Can-*

- Candida albicans*. Microb. Pathog. 2010; 48: 110–115.
25. Mitchell A.P. Dimorphism and virulence in *Candida albicans*. Curr. Opin. Microbiol. 1998; 1: 687–692.
26. Tsao C.C., Chen Y.T., Lan C.Y. A small G protein Rhb1 and a GTPase-activating protein Tsc2 involved in nitrogen starvation-induced morphogenesis and cell wall integrity of *Candida albicans*. Fungal Genet. Biol. 2009; 46: 126–136.
27. Kriznik A., Bouillot M., Coulon J., Gaboriaud F. Morphological specificity of yeast and filamentous *Candida albicans* forms on surface properties. CR Biol. 2005; 328: 928–935.
28. Liu H. Co-regulation of pathogenesis with dimorphism and phenotypic switching in *Candida albicans*, a commensal and a pathogen. Int. J. Med. Microbiol. 2002; 292: 299–311.
29. Cleary I.A., Saville S.P. An analysis of the impact of NGR1 overexpression on the *Candida albicans* response to specific environmental stimuli. Mycopathologia 2010; 170: 1–10.
30. Watamoto T., Samaranayake L.P., Jayatilake J.A., Egusa H., Yatani H., Seneviratne C.J. Effect of filamentation and mode of growth on antifungal susceptibility of *Candida albicans*. Int. J. Antimicrob. Agents 2009; 34: 333–339.
31. Whiteway M. Transcriptional control of cell type and morphogenesis in *Candida albicans*. Curr. Opin. Microbiol. 2000; 3: 582–588.