

**ОПИСАНИЕ МЕДИАТОРОВ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА У
ВИДОВ РОДА CANDIDA.**

Еноктаева О. В. ¹

¹ ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава РФ.

**DESCRIPTION OF ENVIRONMENTAL STRESS MEDIATORS IN
CANDIDA SPECIES.**

Enoktaeva O. V. ^a

^a Tyumen State Medical University.

Резюме

Успешное распространение микромицетов рода *Candida* в различных нишах хозяина обусловлено их способностью избегать стресс, вызванный иммунной системой хозяина и другими факторами, направленными на блокирование процессов жизнедеятельности у этих грибов. Сбор, систематизация и интерпретирование полученных знаний о множественных регуляторных путях, контролирующих метаболизм в клетке, позволили по-иному взглянуть на процессы адаптации патогенных организмов к изменяющимся условиям среды. Этот обзор литературы посвящен изучению цинк-кластерных активаторов транскрипции Transcriptional activator of CDR и Multidrug resistance regulator, регулирующих сверхэкспрессию генов-мишеней, работа которых направлена на обеспечение резистентных свойств у видов рода *Candida* по отношению к триазольному антимикотическому препарату флуконазолу. Медиатор экологического стресса – это понятие, которое характеризует плеiotропный транскрипционный фактор как структуру, способную воспринимать влияние одного экологического фактора и трансформировать его в процесс повышения резистентности к лекарственному препарату у изучаемых микромицетов за счет стимулирования работы мембраносвязанных транспортеров. Точковые мутации в генах или изменение количества копий генов, ответственных за отток лекарств из клетки патогена, также повышают адаптивные возможности у грибов к антифугальному препарату, что в дальнейшем может давать селективное преимущество внутри популяции при определенных неблагоприятных условиях среды. Наличие генов-ортологов у представителей рода *Candida* объясняет сходные векторы развития механизмов резистентности к лекарственным препаратам. В статье приведено схематическое изображение механизма формирования адаптивного ответа у грибов рода *Candida* с помощью медиаторов экологического стресса к антимикотику флуконазолу, основанного на работе эффлюксных белков АТФ-связывающих кассет (ATP-binding cassette) и суперсемейства основных

фасилитаторов (Major-Facilitator superfamily). Изложенные положения, характеризующие работу активаторов транскрипции в качестве медиаторов экологического стресса, информируют о том, что один транскрипционный фактор может повышать экспрессию нескольких генов; один ген может активироваться несколькими факторами транскрипции; активацию описываемых в статье факторов транскрипции запускают окислительный и осмотический стресс; комбинаторный стресс может блокировать работу медиаторов экологического стресса. Зная генетический фон патогенных штаммов, можно моделировать комбинационный стресс, который будет оказывать негативное влияние на процессы жизнедеятельности микромицетов. Например, эффективность используемых антимикотиков в терапевтической практике можно повышать благодаря применению химиосенсибилизирующих агентов.

Ключевые слова: Candida, медиатор экологического стресса, лекарственная резистентность, цинк-кластерные факторы транскрипции TAC1 и MRR1, эффлюксные белки ABC и MFS, комбинаторный стресс.

Abstract

The successful spread of the genus *Candida* micromycetes in various host niches is accounted for by their ability to avoid stress caused by host immune system and other factors aimed at blocking fungal vital processes. The article studies the Transcriptional activator of CDR and the Multidrug resistance regulator controlling overexpression of target genes supposed to ensure resistant properties in genus *Candida* species against fluconazole. An environmental stress mediator is a term that characterizes a pleiotropic transcription factor as a structure capable of sensing an effect influence of a single environmental factor and transforming it into a process of increasing drug resistance in *Candida* micromycetes by promoting membrane-bound transporter activity. Gene point mutations or copy number alterations also increase fungal adaptive potential to fluconazole, which may further provide a selective populational advantage. The article schematically outlines a mechanism for developing adaptive response against genus *Candida* fungi involving environmental stress mediators to antimycotic fluconazole based on efflux proteins ATP-binding cassette and Major-Facilitator superfamily. Such premises describing activity of transcription activators mediating environmental stress suggest that a single transcription factor can upregulate expression of several genes; a single gene can be activated by several transcription factors; activation of the transcription factors described here is triggered by oxidative and osmotic stress; combination stress can block the functioning of environmental stress mediators. Knowing the genetic background of pathogenic strains may allow for simulating a combination stress able to negatively impact on micromycete life cycle.

Keywords: *Candida*, mediator of environmental stress, drug resistance, zinc-cluster transcription factors TAC1 and MRR1, efflux proteins ABC and MFS, combinatorial stress.

1 **1 Введение**

2 В литературе приведена колоссальная информация о различных факторах
3 активации транскрипции у грибов рода *Candida* [16, 26]. Но для более
4 подробного раскрытия сути понятия медиаторы экологического стресса
5 (МЭС), остановимся на изучении цинк-кластерных факторов транскрипции
6 Tac1 (Transcriptional activator of CDR) и Mrr1 (Multidrug resistance regulator),
7 одной из функций которых является регуляция оттока из клетки флуконазола
8 – широко используемого триазольного антифугального препарата в
9 терапевтической практике при лечении кандидозов. В статье будут
10 систематизированы полученные сведения по работе этих регуляторов
11 транскрипционной активности генов-мишеней CDR1, CDR2 (*Candida* drug
12 resistance) и MDR1 (Multidrug resistance) и описана их способность
13 воспринимать влияние одного экологического фактора, оказываемого на
14 клетки грибов, и трансформировать его в процесс повышения резистентности
15 к лекарственному препарату у изучаемых микромицетов за счет работы
16 эффлюксных белков двух суперсемейств: АТФ-связывающих кассет (АТР-
17 binding cassette (ABC) и основных фасилитаторов (Major-Facilitator superfamily
18 (MFS).

19 **Цель исследования** – описать роль цинк-кластерных факторов
20 транскрипции Tac1 и Mrr1 в процессе приобретения резистентных свойств
21 грибами рода *Candida* по отношению к флуконазолу и определить их
22 функциональное значение в качестве медиаторов экологического стресса.

23 **Роль цинк-кластерных факторов транскрипции Tac1 и Mrr1 в**
24 **формировании резистентных свойств у грибов рода *Candida*.**

25 Адаптация к широкому диапазону экологических ниш в организме
26 хозяина, способность переходить от комменсального к паразитическому
27 образу существования, приобретение резистентных свойств к антифугальным
28 препаратам и другие стойкие фенотипические изменения объясняются
29 наличием у видов рода *Candida* сложных программ регуляции транскрипции
30 генов. Благодаря РНК-секвенированию генома *Candida glabrata* было

31 установлено, что в состоянии стресса, вызванного флуконазолом, Mar1
32 контролирует работу 337 генов-мишеней [23].

33 Факторы транскрипции позволяют патогенным грибам должным образом
34 реагировать на изменения окружающей среды и перестраивать свои
35 физиологические процессы под новые условия. У вида *Candida albicans*
36 описано более 80 факторов транскрипции цинкового кластера – это
37 цинксодержащие белковые молекулы, характеризующиеся наличием
38 консервативных ДНК-связывающих мотивов – цинковых пальцев, которые
39 при воздействии с наследственным аппаратом клетки изменяют уровень
40 экспрессии генов-мишеней. Примером продуктов экспрессии таких генов
41 являются хорошо изученные эффлюксные белки двух суперсемейств ABC и
42 MFS, участвующие в транспорте веществ [2, 17].

43 Интегральные мембранные белки ABC-транспортеры, локализованные во
44 внешней плазматической мембране или в мембранах внутриклеточных
45 органелл, способны транспортировать широкий спектр агентов, включая
46 ионы, стероиды, сахара, аминокислоты, витамины и пептиды, используя в
47 качестве энергии для транспорта веществ молекулы аденозинтрифосфата
48 (АТФ).

49 Среди 28 предполагаемых ABC-транспортеров, описанных у *C. albicans*,
50 белок лекарственной устойчивости *Candida* (*Candida* drug resistance (Cdr1p))
51 является основным переносчиком лекарств. Установлено, что 28 ABC-
52 транспортеров у вида *Candida auris* участвуют в формировании клинически
53 значимых фенотипов благодаря возникновению резистентности к
54 многочисленным антифугальным препаратам. Следует отметить, что
55 мембранные транспортеры семейства ABC широко распространены в природе
56 и встречаются как в организме бактерий, так и человека.

57 Фасилитаторы MFS являются консервативными белками только бактерий
58 и грибов. Данный факт позволяет рассматривать эти мембранные
59 транспортеры в качестве мишени для разработки новых антифугальных

60 препаратов. Эффлюксные белки MFS для выполнения своих функций
61 используют протонный градиент плазматической мембраны [1, 6, 10, 24, 29].

62 Из огромного количества описанных механизмов лекарственной
63 устойчивости [3] одним из наиболее известных является нарушение
64 накопления лекарств внутри клетки грибов в результате усиления регуляции
65 мембраносвязанных транспортеров. Например, мутации усиления функции
66 (Gain-of-function mutations (GOF) в генах, кодирующих цинк-кластерные
67 факторы транскрипции Tac1 и Mrr1, приводят к конститутивной
68 сверхэкспрессии соответствующих генов-мишеней (CDR1, CDR2 и MDR1) и
69 повышают устойчивость к флуконазолу у представителей рода *Candida* за счет
70 усиления работы эффлюксных белков (ABC и MFS). Кроме того, каждый
71 активатор транскрипции способен изменять и свою собственную экспрессию,
72 регулируя количество белка в клетке [10]. Влияние флуконазола на уровень
73 экспрессии эффлюксных белков внутри клеток грибов рода *Candida*
74 схематически изображен в таблице 1.

75 Противогрибковая терапия может являться триггером для
76 микроэволюции патогенных штаммов, повышая их адаптационный потенциал
77 к используемым антимикотикам путем возникновения точковых мутаций в
78 генах, ответственных за лекарственную резистентность грибов, вследствие
79 чего происходит накопление этих мутаций в популяции [13, 14].

80 Анализ фенотипически нейтральных однонуклеотидных полиморфизмов
81 генов TAC1 и MRR1, полученных от популяций клинических изолятов *S.*
82 *albicans*, показал наличие большого пула несинонимичных мутаций, которые
83 в дальнейшем будут способствовать формированию резистентных штаммов.
84 При этом нужно понимать, что молекулярную модификацию белка,
85 вызванную заменой только одной аминокислоты, не всегда можно
86 классифицировать как мутацию устойчивости к антимикотикам. Поскольку *S.*
87 *albicans* является диплоидным организмом, то гомозиготное состояние генов,
88 ответственных за резистентность к флуконазолу, будет в большей степени

89 снижать эффективность применение данного лекарственного препарата, чем
90 гетерозиготное [6].

91 Длительное воздействие антимикотиков на клетки грибов так же
92 индуцирует образование изохромосом и анеуплоидий, благодаря чему можно
93 зафиксировать увеличенное или уменьшенное количество копий генов,
94 ответственных за отток лекарств из клетки, что в дальнейшем может давать
95 селективное преимущество при определенных неблагоприятных условиях
96 [17].

97 Так как филогенетически близкие виды обладают схожей генетической
98 информацией, у них можно обнаружить наличие параллельных векторов
99 развития механизмов резистентности к флуконазолу. Гены-ортологи у таких
100 видов впереди своего обозначения получают две дополнительные буквы от
101 родового и видового названия вида (Таблица 2).

102 **Понятие медиатор экологического стресса.**

103 Будучи пластичными организмами, приспособляющимися к различным
104 условиям внешней среды, представители рода *Candida* приобрели множество
105 защитных стратегий, позволяющих им выживать в организме хозяина и
106 демонстрировать высокий уровень устойчивости к многим стрессам.
107 Адаптивный ответ у клеток эукариот формируется за счет передачи сигналов
108 через пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) в ядро, где
109 запускаются такие процессы как активация факторов транскрипции,
110 регуляция клеточного цикла и активация киназы [11, 27].

111 Каждый регулятор транскрипционной активности гена специфически
112 реагирует на уникальные факторы окружающей среды, такие как доступность
113 питательных веществ и кислорода, температура, рН среды и другие.

114 Зачастую факторы транскрипции выступают в роли медиаторов
115 экологического стресса. **Медиатор экологического стресса** - это понятие,
116 характеризующее плейотропный транскрипционный фактор как структуру,
117 способную воспринимать влияние одного экологического фактора и
118 трансформировать его в процесс повышения резистентности к

119 лекарственному препарату у микромицетов за счет стимулирования работы
120 мембраносвязанных транспортеров (рисунок 1).

121 **Примеры функционирования МЭС внутри клеток грибов рода**
122 ***Candida*.**

123 У здоровых хозяев первой линией защиты от *C. albicans* является
124 фагоцитоз. Набор антифугальных механизмов фагоцитарных иммунных
125 клеток включает в себя образование токсичных активных форм кислорода
126 (синтез супероксида ($O_2^{\bullet-}$) и перекиси водорода), работу катионных потоков,
127 пищевую депривацию, поддержание экстремальных значений pH и
128 высвобождение антимикробных пептидов. Следовательно, существует
129 большой интерес к стратегиям, используемым *C. albicans* для уклонения от
130 уничтожения макрофагами и нейтрофилами.

131 Следует отметить, что комбинированное воздействие катионного и
132 окислительного стрессов снижает степень адаптивных возможностей вида *C.*
133 *albicans* к условиям внешней среды и повышает его чувствительность к
134 лекарственным препаратам в результате уменьшения биосинтеза каталазы, что
135 приводит к гипераккумуляции внутриклеточных активных форм кислорода и
136 разрушению клеток патогена. Эффективность уничтожения *C. albicans*
137 нейтрофилами в результате фагоцитоза обусловлена главным образом
138 синергическим эффектом окислительного взрыва и катионного потока, а не
139 воздействием каждого стресса по отдельности [12, 19].

140 Повышенную резистентность к флуконазолу можно наблюдать у *Candida*
141 *lusitaniae* при наличии в окружающей среде метилглиоксаля, вызывающего
142 окислительный стресс. Данное вещество запускает MRR1-зависимую
143 экспрессию не только MDR1, но и MGD1, MGD2, в которых зашифрована
144 информация о метилглиоксальредуктазах (Mgd1 и Mgd2). В качестве
145 медиаторов экологического стресса в этом случае выступают гены MRR1 и
146 CAP1 (Cyclase-Associated Protein 1). Было задокументировано, что
147 метилглиоксаль вызывает окислительный стресс, как и другие известные
148 индукторы транскрипционной активности MRR1, а именно: беномил,
Russian Journal of Infection and Immunity

149 метотрексат, 4-нитрохинолин-N-оксид, о-фенантролин, диэтилмалеат, диамид
150 и комплекс ремоделирования хроматина Swi/Snf. Паралогичные MG-
151 редуктазы стимулируют транскрипционный ответ у видов *C. albicans*, *C. auris*,
152 *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* и *C. glabrata*.

153 Можно смело утверждать, что диабет, уремия и сепсис являются
154 факторами риска развития кандидоза, вызванного *C. lusitaniae*, так как при
155 таких состояниях в организме хозяина наблюдается низкое содержание
156 углерода и/или фосфатов. Благодаря данному факту токсичный метаболит
157 метилглиоксаль способен необратимо модифицировать белки, липиды и
158 нуклеиновые кислоты в клетках хозяина. Одним из способов повышения
159 эффективности лечения кандидозной инфекции у пациентов,
160 предрасположенных к повышению уровня метилглиоксаля в сыворотке крови,
161 является модулирование процессов жизнедеятельности микромицетов за счет
162 потребления пищевой добавки карнозина, известного поглотителя
163 метилглиоксаля [7, 8].

164 Несмотря на то, что транскрипционный фактор Mrg1 является
165 центральным регулятором экспрессии MDR1, мутации усиления функции в
166 факторе транскрипции Cap1 могут также опосредовать сверхэкспрессию
167 эффлюксной помпы и лекарственную резистентность к флуконазолу. Стоит
168 отметить, что одна из основных ролей Cap1 – это регуляция устойчивости к
169 окислительному стрессу у *C. albicans*. Cap1, активируя биосинтез каталазы,
170 ингибирует негативное воздействие перекиси водорода на клетку. От наличия
171 данного фермента в клетке зависит скорость детоксикации данной молекулы.
172 Поэтому, именно, Cap1 является медиатором экологического стресса, так как
173 запускает экспрессию MDR1 в ответ на окислительный стресс, вызванный
174 перекисью водорода [19].

175 Для предотвращения развития кандидоза в ротовой полости организм
176 хозяина вместе со слюной выделяет антимикробный пептид гистатин 5 (Hst 5).
177 Данное белковое соединение обладает фунгицидным действием, так как
178 может влиять на функции митохондрий и вызывать окислительный стресс у

179 микромицетов, а также ингибировать рост клеток *C. albicans* и защищать
180 эпителий полости рта от инвазии; однако конечной причиной гибели клеток
181 грибов является нарушение ионного баланса и осмотический стресс.
182 Выведение данного пептида из цитоплазмы клеток *C. albicans* происходит
183 благодаря работе мембранного транспортера Flu1 (Fluconazole resistance).
184 Гиперактивный цинк-кластерный фактор транскрипции Mrr1 приводит к
185 конститутивной активации гены FLU1 и MDR1. Поэтому патогенные штаммы
186 *C. albicans* могут одновременно демонстрировать невосприимчивость к
187 антимикробному пептиду и обладать повышенной устойчивостью к
188 флуконазолу. Изучение Mrr1 в качестве медиатора экологического стресса в
189 данном случае осложняется тем, что гистатин 5 вырабатывается только у
190 приматов. Описанный пример подтверждает то, что работу факторов
191 транскрипции могут индуцировать окислительный и осмотический стресс [17,
192 25, 31].

193 Анализ литературных данных показал, что у представителей рода
194 *Candida* отсутствуют медиаторы экологического стресса, трансформирующие
195 пищевую депривацию в резистентность к лекарственным препаратам.
196 Поэтому при недостатке железа и/или кальция флуконазол оказывает
197 фунгицидное, а не фунгистатическое действие [18].

198 Но при этом следует учитывать, что эффективность медикаментозного
199 лечения флуконазолом зависит и от степени поражения организма хозяина
200 возбудителями кандидоза. Это объясняется тем, что потребность в железе у
201 патогенных микромицетов обычно наблюдается на начальной стадии развития
202 инфекции, поэтому экспрессия генов повышена из-за ограниченной
203 доступности данного микроэлемента. Но при обширном повреждении тканей
204 хозяина происходит ингибирование транскрипции из-за легкой усвояемости
205 металла [15].

206 Остановимся более подробно на роли комбинаторного стресса в
207 регулировании резистентных свойств у представителей рода *Candida*.

208 Если изолировано оценивать влияние внешних факторов на процессы
209 жизнедеятельности изучаемых микроорганизмов, то их можно
210 классифицировать как позитивные, нейтральные или негативные. Но, как и все
211 живые организмы, микромицеты в своей естественной среде обитания
212 одновременно испытывают на себе различные воздействия, по отношению к
213 которым в ходе эволюции у них могут формироваться адаптивные реакции.
214 Применяя термин комбинаторный стресс, нужно понимать, что вероятны
215 перекрестные помехи между сигнальными стрессовыми путями, в результате
216 которых одни факторы могут усиливать или ослаблять действие на клетку
217 других факторов. Поэтому одной из долгосрочных целей в терапевтической
218 практике является определение и прогнозирование потенциальных
219 адаптивных реакций, демонстрируемых представителями рода *Candida* при
220 клинически значимом комбинаторном стрессе, вызванном динамическими
221 колебаниями факторов окружающей среды.

222 Перспективным направлением в борьбе с возбудителями микозов во
223 врачебной практике является применение химиосенсибилизирующих агентов,
224 которые участвуют в формировании комбинированного стресса, оказываемого
225 на представителей рода *Candida*. При этом подавляется функциональная
226 значимость МЭС и повышается химическая чувствительность к азолам у
227 грибов. Применение питавастатина, способного вступать с флуконазолом и
228 вориконазолом в синергические взаимодействия, приводит не только к
229 повышению чувствительности к лекарственным препаратам у *C. albicans*, но и
230 препятствует образованию биопленок у этого вида.

231 Применение азолов вместе с цис-2-додеценевой кислотой также снижает
232 адаптивные возможности грибов и позволяет преодолеть устойчивость к
233 противогрибковым препаратам за счет подавления экспрессии генов MRR1 и
234 TAC1 [14, 30].

235 Учитывая клиническую важность азолов при борьбе с кандидозными
236 инфекциями, поиск и внедрение во врачебную практику

237 химиосенсибилизирующих агентов является одним из перспективных
238 направлений в современной медицине.

239 **Положения, характеризующие работу МЭС.**

240 Анализ литературных данных позволил сформулировать следующие
241 положения, характеризующие работу транскрипционных факторов в качестве
242 МЭС:

243 1. Один транскрипционный фактор может повышать экспрессию
244 нескольких генов.

245 2. Один ген может активироваться несколькими факторами
246 транскрипции.

247 3. Доказано, что активацию факторов транскрипции запускают
248 следующие экологические факторы: окислительный и осмотический стресс.
249 Другие экологические факторы или не запускают МЭС или их
250 функциональное значение еще предстоит уточнить.

251 4. Комбинаторный стресс может блокировать работу МЭС.

252 **2 Заключение**

253 В настоящее время во многих источниках литературы в качестве одной из
254 основных причин повышения устойчивости к азолам у грибов рода *Candida*
255 рассматривается высокая предрасположенность к мутациям у
256 рассматриваемых в этой работе цинк-кластерных факторов транскрипции.
257 Например, в 2020 г. изучали генотипическое разнообразия TAC1, MRR1 и
258 белков эффлюксной помпы у штаммов *C. tropicalis*. У изолятов *C. auris* клады
259 IV были зарегистрированы две ранее неизвестные мутации в гене TAC1 [5, 21].

260 Такой «поверхностный» подход не позволяет взглянуть на проблему
261 устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам со всех ракурсов
262 и представить активаторы транскрипции в роли посредников (МЭС) между
263 двумя и более экологическими факторами, оказывающих влияние на
264 патогенный организм. При назначении антифугальной терапии, учитывающей
265 только генетическую информацию, хранящуюся в микромицетах, не
266 формируется полная картина о последствиях лечения человека, пораженного

267 кандидозной инфекцией. В результате эффективность применения
268 зарекомендовавших себя антимикотиков снижается.

269 Для полного осмысления значения понятия медиаторы экологического
270 стресса нужно понимать, что любая клетка представляет собой открытую
271 систему, в которой происходят различные химические и физические
272 процессы, переплетающиеся между собой. Поэтому когда у определенного
273 штамма формируется резистентность к конкретному медикаментозному
274 препарату нужно учитывать не только его генетически обусловленные
275 антифугальные свойства, но и различные экологические факторы,
276 оказывающие влияние на его жизнедеятельность. Именно эти факторы могут
277 изменять работу генов, контролирующих биосинтез белковых молекул,
278 ответственных за резистентные свойства и развитие кандидозной инфекции
279 внутри организма хозяина.

280 Было экспериментально доказано, что негативное влияние на рост клеток
281 штаммов *C. albicans* в ротовой полости оказывает синтезированный пептид
282 0WHistatin 5 (аналог Hst 5), который содержит в своей последовательности
283 аминокислоту триптофан. Применение данного липосомального препарата в
284 терапевтической практике демонстрирует, как изменение экологического
285 фактора сдерживает развитие кандидозной инфекции [31].

286 У вида *C. albicans* и некоторых штаммов *Candida dubliniensis*, работу Tas1
287 также активирует фарнезол – молекула-автоиндуктор, эндогенное накопление
288 которой в матриксе клеточного конгломерата инициирует запуск фазы
289 дисперсии [22]. Поэтому можно предположить, что собственные метаболиты
290 грибов или метаболиты микроорганизмов, с которыми они образуют
291 гетеротипические ассоциации, микробиом и состояние здоровья хозяина
292 будут выступать в качестве триггеров МЭС или, наоборот, угнетать их работу.
293 Следует так же учитывать морфологические особенности клеток грибов,
294 стадии жизненного цикла и/или стадии формирования биопленки, влияющие
295 на процессы жизнедеятельности у представителей рода *Candida* и

296 синтезируемые ими вещества в результате многообразных химических
297 реакций [2, 4].

298 Дальнейшее изучение молекулярных механизмов повышения
299 лекарственной устойчивости у патогенных микроорганизмов с упором на
300 генетический и экологический аспекты позволит осознать эволюционное
301 предназначение МЭС в процессе жизнедеятельности грибов *Candida species* и
302 выявить видоспецифические адаптивные реакции, характерные для
303 представителей этого рода. Можно предположить, что МЭС будут описаны и
304 у других патогенных микроорганизмов, что даст возможность обнаружить
305 параллельные векторы развития инфекционного процесса. Благодаря этим
306 знаниям возникнут предполсылки для модифицирования современных
307 терапевтических схем борьбы с кандидозом, основанные на модуляции
308 метаболических путей в патогенном микроорганизме при введении
309 антимикотиков.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Путь передачи информации от факторов транскрипции к мембранным транспортерам при возникновении резистентности к флуконазолу у грибов рода *Candida*.

Table 1. A crasstalk between transcription factors and membrane transporters in fluconazole resistance emerging in genus *Candida* fungi.

1) Транскрипционные факторы Transcription factors	2) Гены-мишени Target genes	3) Целевые белки Target proteins
Tac1 → (ген TAC1 на 5 хромосоме) (TAC1 gene is located on chromosome 5)	CDR1 и CDR2 → (3 хромосома) (the genes are located on chromosome 3)	Эффлюксные белки ABC Efflux proteins ABC
Mrr1 → (ген MRR1 на 3 хромосоме) (the gene is located on chromosome 3)	MDR1 → (6 хромосома) (the gene is located on chromosome 6)	Эффлюксные белки MFS Efflux proteins MFS

Примечание: в таблице указано расположение генов на хромосомах в кариотипе *C. albicans* [20].

Note: gene location on chromosomes in *C. albicans* karyotype is shown [20].

Таблица 2. Обозначение гена CDR1 у различных представителей рода *Candida*.

Table 2. CDR1 gene designated in various genus *Candida* members.

Название вида Name of species	Обозначение гена Gene designation
<i>Candida albicans</i>	CaCDR1 [28]
<i>Candida auris</i>	CDR1 [28]
<i>Candida glabrata</i>	CgCDR1 [28]
<i>Candida lusitaniae</i>	ClCDR1 [9]
<i>Candida parapsilosis</i>	CpCDR1 [32]

РИСУНКИ

Рисунок 1. Схематическое изображение механизма формирования адаптивного ответа грибов рода *Candida* с помощью МЭС к антимикотику флуконазолу.

Figure 1. A schematic mechanism for developing adaptive anti-*Candida* response using environmental stress mediator against antimycotic fluconazole.

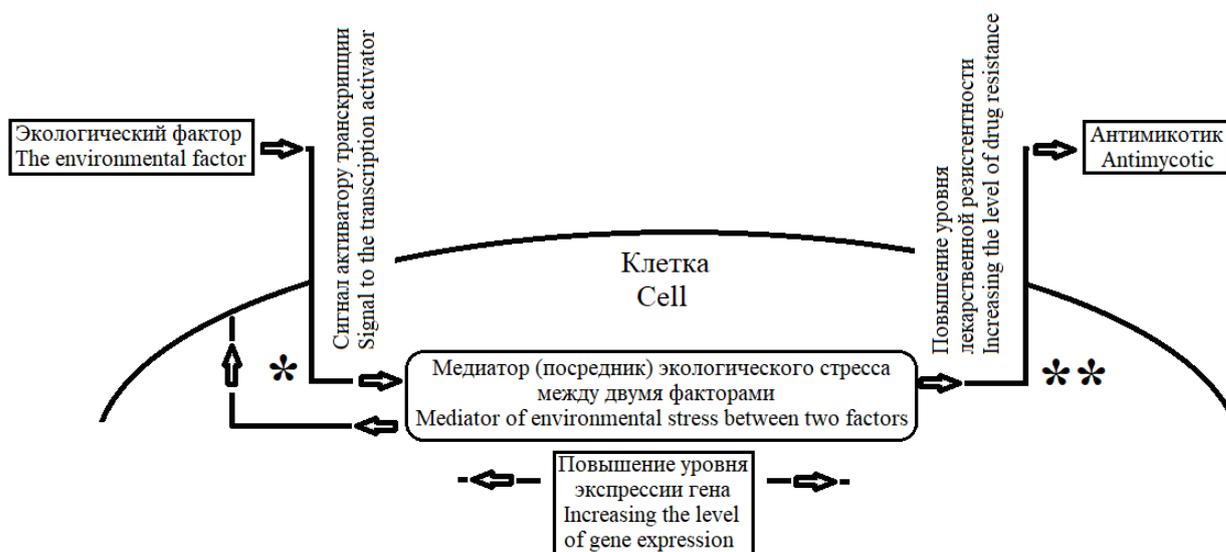


Рисунок 1. Схематическое изображение механизма формирования адаптивного ответа грибов рода *Candida* с помощью МЭС к антимикотику флуконазолу.

* - Формирование адаптивного ответа на действие экологического фактора с использованием MAPK и дальнейшей активации фактора транскрипции.

** - Активация фактора транскрипции, приводящая к нарушению накопления лекарств внутри клетки грибов в результате усиления экспрессии мембраносвязанных транспортеров, действующих как насосы для оттока антимикотика.

Figure 1. Schematic representation of the mechanism of formation of the adaptive response of fungi of the genus *Candida* using an environmental stress mediator to the antimycotic fluconazole.

* - Formation of an adaptive response to the action of an environmental factor using MAPK and further activation of the transcription factor.

** - Activation of the transcription factor, which leads to a violation of the accumulation of drugs inside the fungal cell as a result of increased expression of membrane-bound transporters acting as pumps for the outflow of antimycotic.

* - Формирование адаптивного ответа на действие экологического фактора с использованием MAPK и дальнейшей активации фактора транскрипции.

** - Активация фактора транскрипции, приводящая к нарушению накопления лекарств внутри клетки грибов в результате усиления экспрессии

мембраносвязанных транспортеров, действующих как насосы для оттока антимикотика.

* - Developing adaptive response against environmental factor involves MAPK pathway followed by transcription factor activation.

** - Transcription factor activation affecting subsequent drug accumulation inside fungal cell due to higher expression of membrane-bound transporters acting as pumps for antimycotic efflux.

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Еноктаева Ольга Викторовна, старший преподаватель;

ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава РФ;

адрес: 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, Тюменский
государственный медицинский университет, кафедра микробиологии;

телефон: 8(908)878-8746;

e-mail: pechkanova@mail.ru

Enoktaeva Olga Viktorovna, Senior Lecturer, Assistant Professor;

Tyumen State Medical University;

address: 625023, Russian Federation, Tyumen, Odesskaya str., 54, Tyumen State
Medical University, Department of Microbiology;

telephone: 8(908)878-8746;

e-mail: pechkanova@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ОПИСАНИЕ МЕДИАТОРОВ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА У ВИДОВ
РОДА CANDIDA

DESCRIPTION OF ENVIRONMENTAL STRESS MEDIATORS IN CANDIDA
SPECIES

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Медиаторы экологического стресса

Mediators of environmental stress

Ключевые слова: Candida, медиатор экологического стресса, лекарственная резистентность, цинк-кластерные факторы транскрипции TAC1 и MRR1, эффлюксные белки ABC и MFS, комбинаторный стресс.

Keywords: Candida, mediator of environmental stress, drug resistance, zinc-cluster transcription factors TAC1 and MRR1, efflux proteins ABC and MFS, combinatorial stress.

Обзоры.

Количество страниц текста – 11, количество таблиц – 2, количество рисунков – 1.

13.06.2024.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Воропаев А. Д., Екатеринчев Д. А., Урбан Ю. Н., Зверев В. В., Несвижский Ю. В., Воропаева Е. А., Лиханская Е.И., Афанасьев М.С., Афанасьев, С. С. Экспрессия CDR1, CDR2, MDR1 и ERG11 у устойчивых к	Voropaev A. D., Ekaterinchev D. A., Urban Yu. N., Zverev V. V., Nesvizhsky Yu. V., Voropaeva E. A., Likhanskaya E. I., Afanasyev M. S., Afanasyev S. S. Expression of CDR1, CDR2, MDR1 and ERG11 in azole-resistant <i>Candida albicans</i> strains isolated from HIV-infected patients in Moscow. <i>Infection and immunity</i> , 2022, vol. 12, no. 5, pp. 929-937. (in Russian)	https://iimmun.ru/iimm/article/view/1931
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>азолам штаммов Candida albicans, выделенных от ВИЧ- инфицированн ых пациентов в городе Москве // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, №. 5. С. 929-937.</p>		
2	<p>Еноктаева О. В., Николенко М. В., Трушников Д. Ю.,</p>	<p>Enoktaeva O.V., Nikolenko M.V., Trushnikov D.Yu., Baryshnikova N.V., Solovieva S.V. Formation's fungi's biofilms mechanism of the genus Candida in candidous</p>	<p>https://mycology.szgmu.ru/images/files/2022/4_2022.pdf</p>

<p>Барышникова Н. В., Соловьева С. В. Механизм формирования био пленок грибов рода Candida при кандидозной инфекции // Проблемы медицинской микологии. 2021. Т. 23, № 4. С.3-8.</p>	<p>infection. Problems of medical mycology, 2021, vol. 23, no. 4, pp. 3-8. (in Russian)</p>	
<p>3</p>	<p>Еноктаева О. В., Николенко М. В., Казакова</p> <p>Enoktaeva O.V., Nikolenko M.V., Kazakova A. V., Pokazan'eva L.E., Davidkina N.C. Classification of resistance mechanisms of Candida fungi to fluconazole</p>	<p>https://mycology.szgmu.ru/images/files/2022/42022. pdf</p>

<p>А. В., Показаньева Л. Е., Давыдкина Н. С. Классификация механизмов резистентности грибов рода Candida по отношению к флуконазолу (обзор литературы) // Проблемы медицинской микологии. 2022. Т. 24. №. 4. С. 4-9.</p>	<p>(literature review). Problems of medical mycology, 2022, vol. 24, no. 4, pp. 4-9. (in Russian)</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Лисовская С. А., Исаева Г. Ш., Николаева И. В., Гусева С. Е., Гайнатуллина Л. Р., Чумарев Н. С. Частота колонизации ротоглотки и резистентность к азолам грибов <i>Candida</i> <i>spp.</i>, выделенных у реанимационн ых пациентов с COVID-19 //</p>	<p>Lisovskaya S. A., Isaeva G. Sh., Nikolaeva I. V., Guseva S. E., Gainatullina L. R., Chumarev N. S. Frequency of colonization of the oropharynx and resistance to azoles of <i>Candida spp.</i> fungi isolated from intensive care patients with COVID-19. <i>Infection and immunity</i>. 2023. vol. 13, no. 2, pp. 351-358. (in Russian)</p>	<p>https://iimmun.ru/iimm/article/view/2059</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13. №. 2. С. 351-358.</p>		
5	<p>Arastehfar A., Daneshnia F., Hafez A., Khodavaisy S., Najafzadeh M. J., Charsizadeh A., Zarrinfar H., Salehi M., Shahrabadi Z. Z., Sasani E., Zomorodian K., Pan W., Hagen F., Ilkit M., Kostrzewa M.,</p>		<p>https://academic.oup.com/mmy/article/58/6/766/5673580?login=false</p>

	<p>Boekhout T. Antifungal susceptibility, genotyping, resistance mechanism, and clinical profile of <i>Candida</i> <i>tropicalis</i> blood isolates. <i>Medical Mycology</i>, 2020, vol. 58, no. 6, pp. 766- 773.</p>		
6	<p>Bhattacharya S., Sae-Tia S., Fries B. C. Candidiasis and</p>		<p>https://www.mdpi.com/2079-6382/9/6/312</p>

	mechanisms of antifungal resistance. Antibiotics, 2020, vol. 9, no. 6, pp. 312.		
7	Biermann A. R., Demers E. G., Hogan D. A. Mrr1 regulation of methylglyoxal catabolism and methylglyoxal-induced fluconazole resistance in Candida		https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/mmj.14604

	lusitaniae. Molecular microbiology, 2021, vol. 115, no. 1, pp. 116- 130.		
8	Biermann A. R., Hogan, D. A. Transcriptional response of Candida auris to the Mrr1 inducers methylglyoxal and benomyl. Msphere, 2022,		https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/msphere.00124-22

vol. 7, no. 3, pp. e00124-22.		
9 Borgeat V., Brandalise D., Grenouillet F., Sanglard D. Participation of the ABC Transporter CDR1 in Azole Resistance of Candida lusitaniae. Journal of Fungi, 2021, vol. 7, no. 9, pp. 760.		https://www.mdpi.com/2309-608X/7/9/760

1 0	<p>Cavalheiro M., Pais P., Galocha M., Teixeira M. C. Host- pathogen interactions mediated by MDR transporters in fungi: as pleiotropic as it gets! Genes, 2018, vol. 9, no. 7, pp. 332.</p>		<p>https://www.mdpi.com/2073-4425/9/7/332</p>
1 1	<p>Correia I., Prieto D., Román E., Wilson D., Hube</p>		<p>https://www.mdpi.com/2076-2607/8/1/48</p>

	<p>B., Alonso-Monge R., Pla J. Cooperative Role of MAPK Pathways in the Interaction of Candida albicans with the Host Epithelium. Microorganisms, 2019, vol. 8, no. 1. pp. 48.</p>		
1 2	<p>da Silva Dantas A., Day A., Ikeh M., Kos I., Achan B., Quinn J. Oxidative</p>		<p>https://www.mdpi.com/2218-273X/5/1/142</p>

<p>stress responses in the human fungal pathogen, Candida albicans. Biomolecules, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 142-165.</p>		
<p>1 3</p> <p>Doorley L. A., Rybak J. M., Berkow E. L., Zhang Q., Morschhäuser J., Rogers P. D. Doorley L. A. et al. Candida parapsilosis Mdr1B and</p>		<p>https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.00289-22</p>

	<p>Cdr1B are drivers of Mrr1-mediated clinical fluconazole resistance. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2022, vol. 66. no. 7, pp. e00289-22.</p>		
1 4	<p>Eldesouky H. E., Salama E. A., Li X., Hazbun T. R., Mayhoub A. S., Seleem M. N.</p>		<p>https://www.nature.com/articles/s41598-020-64571-7</p>

	<p>Repurposing approach identifies pitavastatin as a potent azole chemosensitizing agent effective against azole-resistant <i>Candida</i> species. Scientific reports, 2020, vol. 10, no.1, pp. 7525.</p>		
1 5	<p>Fourie R., Kuloyo O. O., Mochochoko B. M., Albertyn J.,</p>		<p>https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2018.00185/full</p>

	<p>Pohl C. H. Iron at the centre of Candida albicans interactions. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2018, vol. 8. pp. 185.</p>		
1 6	<p>Franconi I., Rizzato C., Poma N., Tavanti A., Lupetti A. Franconi I. Candida</p>		<p>https://www.mdpi.com/2309-608X/9/8/798</p>

	<p>parapsilosis sensu stricto antifungal resistance mechanisms and associated epidemiology. Journal of Fungi, 2023, vol. 9. no. 8. pp. 798.</p>		
1 7	<p>Hampe I. A., Friedman J., Edgerton M., Morschhäuser J. A. I. An acquired mechanism of</p>		<p>https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006655</p>

	<p>antifungal drug resistance simultaneously enables <i>Candida albicans</i> to escape from intrinsic host defenses. PLoS Pathogens, 2017, vol. 13, no. 9, pp. e1006655.</p>		
1 8	<p>Jia C., Zhang K., Yu Q., Zhang B., Xiao C., Dong Y., Zhang C., Xing B., Li M. Tfp1 is</p>		<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488915002670</p>

required for ion
homeostasis,
fluconazole
resistance and
N-
Acetylglucosami
ne utilization in
Candida
albicans.
Biochimica et
Biophysica Acta
(BBA)-
Molecular Cell
Research, 2015,
vol. 1853, no.10,
pp. 2731-2744.

Kaloriti D.,
Jacobsen M.,
Yin Z.,
Patterson M.,
Tillmann A.,
Smith D. A.,
Cook E., Brown
A. J.

Mechanisms
underlying the
exquisite
sensitivity of
Candida
albicans to
combinatorial
cationic and
oxidative stress
that enhances

1
9

<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mbio.01334-14>

<p>the potent fungicidal activity of phagocytes. MBio, 2014, vol. 5, no. 4, pp. e01334-14.</p>		
<p>2 0</p> <p>Lee Y., Puumala E., Robbins N., Cowen L. E. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in Candida albicans and beyond.</p>		<p>https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.0c00199</p>

	<p>Chemical reviews, 2020, vol. 121, no. 6, pp. 3390-3411.</p>		
2 1	<p>Li J., Coste A. T., Liechti M., Bachmann D., Sanglard D., Lamothe F. Novel ERG11 and TAC1b mutations associated with azole resistance in <i>Candida auris</i>. Antimicrobial Agents and Chemotherapy,</p>		<p>https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.02663-20</p>

2021, vol. 65, no.5, pp. e02663-20.		
Liu Z., Rossi J. M., Myers L. C. Candida albicans Zn cluster transcription factors Tac1 and Znc1 are activated by farnesol to upregulate a transcriptional program including the multidrug efflux		https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.00968-18

<p>pump CDR1. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2018, vol. 62, no. 11, pp. e00968-18.</p>		
<p>2 3</p> <p>Pais P., Galocha M., Califórnia R., Viana R., Ola M., Okamoto M., Chibana H., Butler G., Teixeira M. C. Characterization of the Candida glabrata</p>		<p>https://www.mdpi.com/2309-608X/8/1/61</p>

<p>Transcription Factor CgMar1: Role in Azole Susceptibility. Journal of Fungi, 2022, no. 8. no. 1. pp. 61.</p>		
<p>2 4</p> <p>Prasad R., Rawal M. K., Shah A. H. Candida efflux ATPases and antiporters in clinical drug resistance. Yeast Membrane Transport. Advances in</p>		<p>https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-25304-6_15</p>

	<p>Experimental Medicine and Biology, 2016, vol. 892, pp. 351-376.</p>		
2 5	<p>Puri S., Edgerton M. How does it kill?: understanding the candidacidal mechanism of salivary histatin 5. Eukaryotic cell, 2014, vol. 13, no. 8, pp. 958-964.</p>		<p>https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/ec.00095-14</p>

Rodriguez D.
L., Quail M. M.,
Hernday A. D.,
Nobile C. J.

Transcriptional
circuits
regulating
developmental
processes in
Candida
albicans.

Frontiers in
Cellular and
Infection
Microbiology,

2 2020, vol. 10,
6 pp. 605711.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.605711/full>

2 7	Román E., Correia I., Prieto D., Alonso R., Pla J. The HOG MAPK pathway in <i>Candida</i> <i>albicans</i> : More than an osmosensing pathway. International Microbiology, 2020, vol. 23. pp. 23-29.		https://link.springer.com/article/10.1007/s10123-019-00069-1
2 8	Rybak J. M., Muñoz J. F., Barker K. S., Parker J. E.,		https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mbio.00365-20

	<p>Esquivel B. D., Berkow E. L., Lockhart S. R.,Rogers P. D. Mutations in TAC1B: a novel genetic determinant of clinical fluconazole resistance in Candida auris. MBio, 2020, vol. 11, no. 3, pp. e00365-20.</p>		
2 9	<p>Wasi M., Khandelwal N. K., Moorhouse</p>		<p>https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.01445/full</p>

A. J., Nair R.,
Vishwakarma
P., Bravo Ruiz
G., Ross Z. K.,
Lorenz A.,
Rudramurthy S.
M., Chakrabarti
A., Lynn A. M.,
Mondall A. K.,
Gow N. A. R.,
Prasad R. ABC
transporter
genes show
upregulated
expression in
drug-resistant
clinical isolates
of Candida

auris: a genome-wide characterization of ATP-binding cassette (ABC) transporter genes. *Frontiers in microbiology*, 2019. vol. 10, pp. 1445.

Yang D. L., Hu Y. L., Yin Z. X., Zeng G. S., Dan L. I., Zhang Y. Q., Xu Z. H., Guan X. M., Weng L. X., Wang, L. H.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895398819300923>

Cis-2-dodecenoic acid mediates its synergistic effect with triazoles by interfering with efflux pumps in fluconazole-resistant *Candida albicans*.
Biomedical and Environmental Sciences, 2019, vol. 32, no. 3, pp. 199-209.

Zambom C. R.,
da Fonseca F.
H., Crusca Jr E.,
da Silva P. B.,
Pavan F. R.,
Chorilli M.,
Garrido S. S. A
novel antifungal
system with
potential for
prolonged
delivery of
histatin 5 to
limit growth of
Candida
albicans.
3
1
Frontiers in
Microbiology,

<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.01667/full>

2019, vol. 10. pp. 1667.		
3 2 Zoppo M., Poma N., Di Luca M., Bottai D., Tavanti A. Genetic manipulation as a tool to unravel Candida parapsilosis species complex virulence and drug resistance: state of the art. Journal of Fungi, 2021,		https://www.mdpi.com/2309-608X/7/6/459

vol. 7, no. 6, pp. 459.		
----------------------------	--	--