國內外新知

白色念珠菌 (*C. albicans*) 的基因雜合性藉由微調基因序列來調節其移生能力與致病力

【國衛院感染症與疫苗研究所台灣黴菌實驗中心 游雅琴/陳盈之/曾國鋆等 摘評】

微生物的物種多樣性在微生物群落中極其重要，透過特化出不同細胞類型調節代謝及分工，使微生物得以適應不同的環境，促進了波動條件下的生存，包括隨機表型轉換 (bet hedging)。而對於宿主來說，病原體的表型異質性通常與其移生 (colonization) 能力及致病力相關，不同的細胞狀態在宿主中會產生不同的交互作用，並涉及病原體多種遺傳和表觀遺傳機制。

其中，表型可塑性與伺機性黴菌病原體白色念珠菌 (*Candida albicans*) 特別相關，白色念珠菌為一種細胞染色體為成對狀態的雙倍體物種，是人類腸胃道與生殖道的共生黴菌，也是全球引起黴菌血流感染的主要致病菌之一，最初觀察到白色念珠菌有單細胞酵母菌型或菌絲型兩種主要型態。

1987 年 Slutsky 等人研究表明，白色念珠菌可高頻率靈活轉換在「白色型」(white) 和「混濁型」(opaque) 型態，這種表觀遺傳的轉換是受轉錄因子 (transcription factor, TF) 和類交配型因子 (mating-type like, *MTL*) 調節[1-2]。調控型態的轉錄因子不少，其中包括了 Efg1 和 Wor1。Efg1 可促進白色細胞形成，Wor1 則促進混濁型細胞形成。除白色型-混濁型轉換外，最近又觀察到有介於「白色型」和「混濁型」型態的「灰」(gray) 及「腸道型」(GUT) 型態[3-4]。

Efg1 是一種多效因子，白色念珠菌可藉由不同 Efg1 蛋白的量，調節菌絲形成、代謝及致病力。當 *MTL* 為同型對偶基因 a/a 時，細胞由白色型轉換到混濁型狀態比例大增。其中，作者最初觀察到白色念珠菌的白色-混濁型轉變是在 *EFG1* 雜和的菌株中，而後證實了許多來自病人共生、OPC (oropharyngeal candidiasis) 和傳播性感染的 *EFG1*$^{+/-}$ 臨床分離株

也具有同樣轉換過程，這說明白色念珠菌兩套染色體中有一套染色體的 *EFG1* 基因序列改變，導致異型對偶基因是調節 Efg1 蛋白量的機制之一[5]。

在本研究中，作者建立了白色念珠菌 SC5314 基因型為 *MTL* a/a 及 a / α 為背景條件下，*EFG1* 異型對偶基因和同型對偶基因對細胞表型之影響，以檢測 轉錄因子在細胞中的作用。實驗結果顯示，一個 *EFG1* 等位基因的缺失 ($EFG1^{+/-}$)，除了白色與混濁型的表型外，還會導致細胞轉變為不同此兩型態的中間型細胞 (intermediate, INT) 表型，但野生型 ($EFG1^{+/+}$) 細胞無法形成此型態，作者發現，*EFG1* 基因的缺失通常是因為 DNA 複製時滑移或重組，而產生三核苷酸 (trinucleotide) polyQ 的突變。作者更在此觀察到，細胞中間型狀態的形成主要取決於 *EFG1* 基因突變後 Efg1 蛋白量的程度，與 *MTL* 或 Wor1 比較無關。此外，如果 *MTL* 為同型合子，*efg1*/*efg1* 細胞則在中間型和混濁型狀態間進行可逆的轉換。

2014 年 Tao 等人的研究表示，的白色念珠菌 BJ1097 具有一種表觀遺傳的灰色細胞型態[4]，故作者在本次實驗中，以白色念珠菌 SC5314 $EFG1^{+/-}$ 進行比較，其實驗證實，腸道型和灰色狀態在表型及轉換頻率上相似，並且兩者都出現在 $EFG1^{+/-}$ 雜合的菌株中，所以腸道型與灰色狀態是因不同實驗室不同的命名，其實是屬同一狀態。

在進行完這些實驗比較後，因為介於目前還沒有直接的研究證實白色念珠菌灰色細胞在胃腸道內的情況，故作者分別使用無法轉變成混濁型細胞的 SC5314 *MTL* a/α 型 $EFG1^{+/-}$ 白色細胞與 $EFG1^{-/-}$ 灰色細胞進行胃腸道適應性與遺傳的可能性測試。結果顯示，兩種臨床分離株以 50：50 及 99：1 的比例混和植入小鼠胃腸道後，分別在胃腸道通過期間經歷了白色到灰色的頻繁轉換，隨後灰色細胞占了大多數 (> 90%)。更直接的比較此兩菌株的競爭狀態，作者發現，植入的 48 h 內兩種細胞的適應狀態是相似的，然而在 48 h 後 $EFG1^{+/-}$ 白色細胞開始大規模的轉變為灰色細胞，這些結果證明，在胃腸道中 $EFG1^{+/-}$ 菌株在複製增生時，很容易發生 *EFG1* 的損失，並且由此產生的灰色細胞 (*efg1*/*efg1* 突變株) 占了整個族群的多數。

綜上所述，*EFG1* 的雜合性使白色念珠菌擁有適應力較佳的優點，比起同型合子，異型合子 (雜合子) 在胃腸道的適應力較優良，且 *EFG1* 影響白色念珠菌白色細胞的遺傳和表觀遺傳的變異，結果表明，該基因在 DNA 複製時，隨機缺失經常發生，適合基因型出現後，即能讓白色念珠菌成功地在不同環境壓力下存活！

【譯者評】雖然不像啤酒酵母菌藉由進行有絲分裂的有性生殖形成

不同基因型的後代，來適應不同環境壓力，白色念珠菌演化出利用 DNA 複製時滑移或重組，產生不同的基因雜合性後代，來適應多變不可預期的挑戰！這種機制也是讓白色念珠菌在致病黴菌中成為最常見的菌種之一！

參考文獻

1. Hernday AD, Lohse MB, et al: Structure of the transcriptional network controlling white-opaque switching in Candida albicans. Mol Microbiol 2013;90:22-35.
2. Miller MG, Johnson AD: White-opaque switching in Candida albicans is controlled by mating-type locus homeodomain proteins and allows efficient mating. Cell 2002;110:293-302.
3. Pande K, Chen C, Noble SM: Passage through the mammalian gut triggers a phenotypic switch that promotes Candida albicans commensalism. Nat Genet 2013;45:1088-91.
4. Tao L, Du H, Guan G, et al: Discovery of a "white-gray-opaque" tristable phenotypic switching system in candida albicans: roles of non-genetic diversity in host adaptation. PLoS Biol 2014;12:e1001830.
5. Liang SH, Anderson MZ, et al: Hemizygosity Enables a Mutational Transition Governing Fungal Virulence and Commensalism. Cell Host & Microbe 2019;418-431:e6