

## مروری بر تکامل بیماری‌زایی در قارچ‌های پاتوژن انسانی

مهدی ارزنلو (PhD)<sup>۱</sup>، رزیتا صمدی (MSc)<sup>۱</sup>، سیدمحمدحسین افسریان (MSc)<sup>۲</sup>، حمید بدلی (PhD)<sup>۳\*</sup>

۱- گروه گیاه پزشکی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه تبریز  
۲- گروه میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی فسا  
۳- مرکز تحقیقات قارچ‌های مهاجم، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

دریافت: ۹۲/۹/۸، اصلاح: ۹۲/۱۲/۱۶، پذیرش: ۹۳/۲/۱۱

### خلاصه

**سابقه و هدف:** تعداد گونه‌های قارچی موجود در کره زمین حدود یک و نیم میلیون گونه تخمین زده شده است که از این تعداد حدود ۴۰۰ گونه متعلق به عوامل بیماری‌زای حیوانی و انسانی می‌باشند. گونه‌های قارچی بیماری‌زای انسانی به صورت عمده از میزبان‌های گیاهی جداسازی شده‌اند. بررسی‌های انجام شده در زمینه قارچ‌های چند میزبانه بیان می‌کنند که این قارچ‌ها با تغییراتی که در فیزیولوژی بیماری‌زایی خود ایجاد می‌کنند، بنا به شرایطی که در آن قرار می‌گیرند قادرند میزبان خود را تغییر دهند. در این بین انتقال افقی ژن در تکامل بیماری‌زایی این عوامل قارچی به سمت میزبان انسانی می‌تواند نقش مهمی را ایفا کند.

**مواد و روشها:** در این مطالعه مروری از بانک‌های اطلاعاتی Irandoc, Elsevier databases, Google Scholar, Scopus, Pubmed Medline, SID, Magiran, Iranmedex و MEDLIB استفاده شد. واژه‌های کلیدی MeSH بکار گرفته شده در جستجوی مقالات شامل تکامل بیماری‌زایی، قارچ‌های بیماری‌زا، قارچ‌های پاتوژن انسانی، قارچ‌های پاتوژن گیاهی، انتقال افقی ژن و میزبان‌های گیاهی محدود شده در مقالات مرتبط منتشر شده طی سال‌های ۲۰۱۰-۱۹۹۲ بودند که استخراج و مطالعه مروری بر آن انجام گرفت.

**یافته‌ها:** بررسی‌های مولکولی انجام گرفته در مورد این قارچ‌های چند میزبانه فرضیه تکامل بیماری‌زایی عوامل قارچی از میزبان گیاهی به میزبان انسانی را تصدیق می‌کند. مقاله حاضر یافته‌های اخیر در زمینه منشأ قارچ‌های بیماری‌زای انسان و تغییر میزبانی از میزبان‌های گیاهی به میزبان انسان را بررسی می‌نماید. **نتیجه‌گیری:** بنابراین با مقایسه محتوی و ساختار ژنوم و ژن‌ها در قارچ‌های بیماری‌زا که از دامنه میزبانی، راه‌کارهای نفوذ و ایجاد بیماری متفاوت برخوردار می‌باشند منجر به فهم بهتر ما از ژن‌های بیماری‌زایی و فرایندهای دخیل در تکامل بیماری‌زایی خواهد داشت.

**واژه‌های کلیدی:** تکامل بیماری‌زایی، قارچ‌های بیماری‌زا، قارچ‌های پاتوژن انسانی، قارچ‌های پاتوژن گیاهی، انتقال افقی ژن، میزبان‌های گیاهی.

### مقدمه

عاملین این بیماری‌ها دارای ویژگی‌های منحصر به فردی هستند که آنها را قادر به بقا در انسان ساخته است. کاندیدا، عامل کاندیدیازیس که به صورت کامنسال (همزیست) روده انسان بقا می‌یابد؛ به دلیل داشتن ویژگی‌هایی از جمله مورفولوژی سلولی متغیر، قابلیت تعویض مکرر فنوتیپ کلونی، تنوع ژنتیکی، واکنش با باکتری‌های مختلف موجود در بدن قادر به بقا و آلوده سازی انسان شده است (۷). از طرفی عمده پاتوژن‌های قارچی انسانی به صورت گونه‌های ساکن در خاک ظاهر می‌شوند. کریپتوکوکوس نئوفورمنس قارچ خاک‌زادی است که به دلیل داشتن قابلیت تحمل دامنه دمایی گسترده، از دمای محیط تا دمای فیزیولوژی بدن پستانداران، توانایی تولید ملاتین و کپسول پلی‌ساکاریدی، بیان لوکاز، ترشح فسفولیپاز، قابلیت استفاده از انواع منابع کربنی قادر به آلوده سازی انسان و ایجاد بیماری کریپتوکوکوزیس در انسان شده است (۱۰-۸).

از بین یک و نیم میلیون گونه قارچی که تاکنون تخمین زده شده است (۱) حدود چهارصد گونه آنها متعلق به عوامل بیماری‌زای حیوانی هستند. از این بین تعدادی به عنوان عاملین بیماری‌زا در انسان شناخته شده‌اند. با این وجود برخلاف گیاهان که قارچ‌ها به عنوان عاملین عمده بیماری‌زا در آنها مطرح می‌باشند، در جانوران بیماری‌های باکتریایی و ویروسی دارای اهمیت بیشتری نسبت به بیماری‌های قارچی می‌باشند (۲). عوامل قارچی گاهی سبب ایجاد آسیب‌های شدید و مرگبار در جانوران می‌گردند، به گونه‌ای که تهاجم قارچی عامل عمده مرگ در بسیاری از افراد با سیستم ایمنی تضعیف شده است. از بین این بیماری‌ها می‌توان به آبسه مغزی، پتومونیا، کاندیدیازیس، کوکسیدیوئیدومایکوزیس، کریپتوکوکوزیس، بیماری‌های پوستی مانند تینه آ نیگرا و کروموبلاستومایکوزیس و آلودگی‌های چشمی از جمله کراتیت اشاره کرد (۳-۶).

\* مسئول مقاله: دکتر حمید بدلی

کوکسیدیوئیدس ایمی تبس عامل کوکسیدیوئیدومایکوزیس در انسان، قارچ دوشکلی است که به صورت ساپروفیت رشته‌ای در خاک بقا می‌یابد. این قارچ با تغییر در مورفولوژی به صورت پاتوژن سیستمیک سلولی در ۳۷ درجه سانتی‌گراد قادر به آلوده‌سازی انسان می‌گردد. انتقال عوامل قارچی نه تنها از خاک به عنوان یک محیط غیرزنده بلکه از موجودات زنده مثل گیاهان به انسان نیز گزارش شده است. به نحوی که گیاهان به عنوان مهمترین منبع آلودگی در بیماری قارچی التهاب قرنیه یا کراتیت در انسان ذکر شده اند (۱۱).

در نگاه جامع‌تر حضور عوامل مشترک بیماری‌زای انسان و گیاه در تمام شاخه‌های قارچی و شبه قارچی مشاهده می‌شود. از شاخه آسکومایکوتا، اسپریولوس فلاووس قادر به آلوده‌سازی حیوانات، حشرات و گیاهان به ویژه دانه ذرت، بادام زمینی، پنبه و درخت فندق می‌باشد؛ این گونه، مشابه چندین گونه دیگر قادر به تولید آفاتوکسین‌های سرطان‌زا و بسیار سمی برای انسان و احشام به شمار می‌رود (۱۲و۶). از شاخه بازیدیومایکوتا، اوستیلاگو میدیس عامل سیاهک ذرت، سبب ایجاد زخم‌های پوستی در انسان می‌شود (۱۳). جنس شیروفیلوم کامپونه از این راسته به عنوان عامل پوسیدگی چوب مطرح است و قابلیت رشد بر روی ناخن و انگشتان پای انسان را دارد. رایزوپوس اوریزه متعلق به شاخه زیگومایکوتا از عوامل عمده پوسیدگی در برنج، رایج ترین عامل بیماری موکومایکوزیس در انسان به شمار می‌رود، از قارچ‌های شبه مخمری (مخمرهای سیاه) در راسته کتوتریال هم می‌توان به گونه‌های مختلف کلادوفیالوفورا، فونسکا، اگزوفیالا اشاره نمود که به صورت ساپروفیت در برگ و درختان پوسیده زندگی می‌کنند و قادرند در شرایط ایده‌ال در انسان و حیوان بیماری‌های قارچی از فرم آرام تا انسفالیت مغزی کشنده را ایجاد نمایند (۱۶-۱۴). در نهایت از شاخه شبه قارچی اوومایکوتا، پیتیوم اینسیدیوزوم عامل عمده پوسیدگی بذر، ریشه، اندام های گوشتی، مرگ گیاهچه را می‌توان نام برد که قادر به ایجاد بیماری پیتیوزیس در انسان می‌باشد (۱۷و۱۸) هرچند بیان شده که بیشتر آلودگی‌های قارچی، ناشی از قارچ‌های فرصت طلب پارازیت اختیاری می‌باشند، اما داشتن میزبان‌هایی از دو سلسله مختلف گیاهی و انسانی می‌تواند حکایت از وجود احتمالی نوعی رابطه در جهت تکامل تغذیه‌ای این عوامل داشته باشد.

## مواد و روشها

در مطالعه مروری حاضر از بانک‌های اطلاعاتی Pubmed Medline، Scopus، Elsevier databases، Google Scholar، Magiran، Iranmedex، SID و MEDLIB استفاده شد. واژه‌های کلیدی MeSH بکار گرفته شده در جستجوی مقالات شامل تکامل بیماری زایی، قارچ‌های بیماری‌زا، قارچ‌های پاتوژن انسانی، قارچ‌های پاتوژن گیاهی، انتقال افقی ژن و میزبان‌های گیاهی محدود شده در مقالات مرتبط منتشر شده طی سالهای ۲۰۱۰-۱۹۹۲ بودند که استخراج و مطالعه مروری بر آن انجام گرفت.

**آلوده سازی دو میزبان از دو سلسله متفاوت:** پیکسیدیوفورا نمونه‌ای است که نشان می‌دهد نزدیکی بین دو میزبان انتشاری "حشرات" و میزبان اصلی "قارچ" منجر به پارازیسم میزبان انتشاری می‌گردد. مطالعات نشان داده است که این جنس می‌تواند جد احتمالی اعضاء دیگر لابلینال‌ها باشد که پارازیت اجباری حشرات‌اند. عکس این حالت در جنس کوردیسیپس از راسته هیپوکریال مشاهده

شده است. حضور یک گونه پارازیت قارچی در بین اعضای این جنس که به صورت عمده به عنوان پارازیتوئید حشرات مطرح می‌باشند بیانگر حالتی است که عادت زندگی خاکی میزبان " لارو زنجره " امکان تکامل تغذیه‌ای به سمت پارازیت‌ه کردن کلیستوتسیوم‌های زمینی قارچ الافومایسس را می‌دهد (۱۹). این جنس در خانواده کلاویسی پیتاسه واقع شده است. طی بررسی‌های جامع تکاملی، خانواده کلاویسی پیتاسه به سه خوشه تقسیم شده است که در هر سه خوشه جهش بین میزبانی دیده می‌شود. در این بین خوشه A منحصر به اعضای است که جهش بین سلسله‌ای از میزبان حیوانی به میزبان گیاهی را نشان می‌دهند. به نحوی که بررسی‌های فیلوژنتیک بیانگر وجود ارتباط نزدیک اجداد معمول قارچ‌های همزیست گونه‌های گیاهی علفی با پاتوژن‌های قارچی حشرات است. در این راستا حضور برخی صفات در قارچ‌های همزیست از جمله پتانسیل بیوشیمیایی تولید ترکیبات بیولوژیکی فعال در مقابل حیوانات بویژه حشرات به عنوان یک ویژگی به ارث رسیده از پاتوژن حیوانی، ناتوانی اغلب گونه‌ها در حمله به سلول‌های گیاهی، عدم پاسخ دفاعی تیپیک میزبان به قارچ همزیست و تولید متابولیت‌های ثانویه، تأیید کننده این ارتباط است. با این وجود بررسی‌های فیلوژنتیک نشان می‌دهد اجداد احتمالی پاتوژن‌های حیوانی نیز به صورت نامعلوم به پاتوژن‌های گیاهی نکتریاسه بر می‌گردد. در واقع همزیست‌های علفی یک بازگشت تغذیه‌ای را از تغذیه حیوانی به تغذیه گیاهی به دلیل تامین اکثریت نیازهای کربنی توسط میزبان گیاهی نشان می‌دهند (۲۰). قارچ خاکزی کتومیوم گلوبوزوم، اندوفیت ریشه گیاهان، نمونه‌ای دیگر از قارچ‌های همزیست گیاهی است که اسپورهای هوازی این قارچ قادر به ایجاد بیماری‌هایی مثل پنومونی‌های ریوی و حتی عفونتهای مغزی در افراد دچار نقص سیستم ایمنی هستند (۲۲و۲۱). کروموبلاستومیوکوزیس سندرمی است که توسط اعضای راسته کتوتریال ایجاد می‌شود. این راسته به همراه گروه خواهری وروکاریال از اجداد صخره‌زی پیرنولال تکامل یافته‌اند. اعضای این سه راسته به عنوان خویشاوندان نزدیک شناخته شده‌اند که داده‌های فیلوژنتیک نیز نتایج را تأیید کرده است (۲۳). مطالعات نشان داده مسیر تکامل اعضای وروکاریال از اجداد صخره‌زی به سمت قارچ‌های گل‌سنگ ساز مستقل از افراد گل‌سنگی دیگر و به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد این قارچ‌ها است. اعضاء راسته کتوتریال نیز به دلیل داشتن فاکتورهای مثل هیف‌های ملانیزه، تحمل درجه حرارت‌های بالا و رشد مرستمی، توانایی زندگی در محیط‌های فرارمال را کسب کرده و به دو گروه بیماری‌زای گیاهی و انسانی تکامل یافته اند (۲۴). خانواده هرپوتیشیاسه از این راسته قادر به آلوده سازی انسان و حیوان می‌باشند. برخلاف دو راسته دیگر، افراد راسته کتوتریال عمدتاً به فرم غیرجنسی، در جنس کلادوفیالوفورا یافت می‌شوند. کلادوفیالوفوراها رنج میزبانی گسترده‌ای شامل پاتوژن‌های برگی مانند کلادوفیالوفورا هوستای، کلادوفیالوفورا پروت‌آ، اندوفیت کاکتوس مانند کلادوفیالوفورا یگرستی و گونه‌های بیماری‌زای انسانی مثل کلادوفیالوفورا کاریونی و کلادوفیالوفورابانتیاناست. کلادوفیالوفورا عامل ایجاد کننده کروموبلاستومیوکوزیس و یا فتوهایفو مایکوزیس از فرم آرام تا آنسفالیت کشنده در انسان است (۲۵و۲۶). قارچ اندوفیت کلادوفیالوفورا یگرستی به عنوان گروه خواهری کلادوفیالوفورا کاریونی مطرح شده است (۲۴). بنابراین فاصله فیلوژنتیکی قابل توجه و شباهت بالای فنوتیپی این دو گونه، حضور کلادوفیالوفورا یگرستی به عنوان اندوفیت کاکتوسهایی که در مجاورت بقایای

قارچی، قادر به آلوده سازی میزبان گیاهی است. در حالی که آلوده سازی میزبان حیوانی نیازمند حضور تراکم بالا از قارچ عامل می باشد، بنابراین شاید بتوان گفت حیوانات نمی توانند به عنوان میزبان اجدادی در این قارچ مطرح باشند و تکامل تغذیه ای در شرایط فرارنمال آنها را به سمت پارازیته کردن میزبان حیوانی سوق داده است و طی این تکامل تغییراتی در جهت سازش با محیط جدید در فیزیولوژی بیماریزایی آنها رخ داده است. چندین استرین قارچ آسپرژیلوس فلاووس از حیوانات و حشرات جداسازی شده است که قادر به ایجاد بیماری در ذرت می باشند. بیان شده که ایجاد اختلاف در مسیرهای غذایی ممکن است در بیماری زایی این استرینها روی میزبانهای مختلف تأثیر داشته باشد به گونه ای که آگزوتروف های سیستمین و متیونین سبب کاهش کنیدی زایی در شرایط آزمایشگاهی و روی گیاه میزبان می شوند در حالی که از عوامل کامل کننده سیکل بیماری در میزبان حشره ای می باشند (۳۰).

**فیزیولوژی بیماریزایی عوامل قارچی در میزبان گیاهی و حیوانی:** جذب عوامل قارچی به سمت میزبان و اتصال به آن آغازگر سیکل بیماری زایی بر روی میزبانهای مختلف است. راه انداز مربوط به شناسایی سطح مثل کیتین در پاتوژن حیوانی کوردیپسپ باسیانس (۳) و آلکالوئیدهای چرب سطح میوه آواکادو در مورد پاتوژن گیاهی کولتوتریکوم گلسپوریدس، از جمله عوامل موثر در اتصال به سطح میزبان می باشند. عموماً موارد تأثیرگذار در اتصال به سطح میزبان در جوانه زنی اسپورهای قارچی نیز به عنوان مرحله بعدی آلودگی نقش به سزائی دارند. در حالت کلی اساس جوانه زنی پاتوژنهای قارچی گیاهی و حیوانی مشابه بوده و نیازمند یک سری شرایط خاص از جمله رطوبت، تغییرات مورفولوژیکی و متابولیکی، مواد غذایی و ترکیبات ویژه است. یکی از این ترکیبات هیدروفوبین ها، پروتئین های غنی از سیستمین می باشند که سطح اسپورهای قارچی را فرا می گیرند. این ترکیب دارای ساختار مشابه در پاتوژنهای قارچی حیوانی و گیاهی است؛ با این حال عملکرد متنوعی را در این دو میزبان مختلف نشان می دهد. در پاتوژنهای گیاهی مثل مادورلا گریزه آ این پروتئین در جوانه زنی، کنیدی زایی، تشکیل اپروسوریوم و توسعه آلودگی نقش دارد. در حالیکه در پاتوژنهای حیوانی از جمله آسپرژیلوس فومیگاتوس سبب حفاظت از کنیدی در برابر ماکروفاژها و دهیدراسیون در محیط طی تهاجم داخلی می گردد. پروتئین Ras، پروتئین دیگری است که از طریق تنظیم جوانه زنی اسپور و توسعه آلودگی در میزبان گیاهی ایفای نقش می کند. این ترکیب در پاتوژن گیاهی مثل کاندیدا تریفولی توسط ژن Cdc42 کد می شود. حضور ژن Cdc42 در پاتوژنهای حیوانی از جمله کاندیدا آلبیکس اثبات شده است. این ژن در شکل دهی لوله تندشی و رشد هیفی تهاجمی در این پاتوژن درگیر می شود به گونه ای که عدم وجود آن سبب کاهش آلودگی در موش "به عنوان مدل آزمایشی انسان" می گردد (۳۱-۳۳). اما جوانه زنی در صورتی در آلودگی موثر واقع خواهد شد که منتهی به نفوذ به داخل بافت میزبان گردد. نفوذ در پاتوژنهای گیاهی و حیوانی دارای تفاوت های عمده می باشد. در حالی که نفوذ از طریق رستپور و به کمک ماکروفاژهای میزبان فقط در پاتوژنهای حیوانی دیده می شود؛ نفوذ مستقیم مختص پاتوژنهای گیاهی است. نفوذ مستقیم به دو نوع مکانیکی و شیمیایی تقسیم می شود. نفوذ مکانیکی در میزبان گیاهی از طریق تولید اپرسوریوم انجام می گیرد. تولید اپرسوریوم در ارتباط با نوعی پروتئین بنام تتراسپانین می باشد که در نفوذ عوامل بیماری زای گیاهی مثل بوتریتس سینرا و مگناپرته گریزه آ به داخل بافت میزبان به دلیل

کاکتوسهای آلوده به کلادوفیالوفورا کاریونی، ردیابی کلادوفیالوفورا کاریونی در ناحیه خارهای غنی از تانن بقایای کاکتوس، سازگاری کمتر آن برای رشد در کاکتوس های سالم و مبتلا شدن کارگران روستایی که در مجاورت این گیاهان زندگی می کنند به بیماری باعامل کلادوفیالوفورا کاریونی را به صورت فرضیه ای در جهت تکامل قارچهای مرتبط با میزبان گیاهی به سمت پاتوژن انسانی مطرح می کند. در این بین خارهای بقایای گیاهی به عنوان مسیر انتقال عامل قارچی از میزبان گیاهی به انسانی به عنوان دو محیط اکولوژیکی مختلف مطرح می باشند. یکی از عوامل عمده سازگاری افراد این راسته به میزبان انسانی قابلیت رشد و بقا در مونوآروماتیک الکیل بنزن به عنوان تنها منبع کربن می باشد به نحوی که افراد این راسته را قادر به بقا در محیطهای اکولوژیکی مختلف مثل خاک آلوده به ترکیبات شیمیایی با منشأ خارجی، محیطهای طبیعی مثل دانه، چوب و مواد گیاهی، سطوح راکد، بافت زنده پستانداران ساخته است، پیشنهاد شده جذب الکیل بنزن عامل تقویت کننده بیماری زایی است. از طرفی تشابهات اکولوژیکی عمده مثل دمای بالا، فشار اسمزی و فعالیت اکسیژنی در سازگاری به این محیط ها و تکامل تغذیه ای این قارچ به سمت میزبان انسانی تأثیر به سزائی داشته است (۲۷ و ۲۶ و ۲۵ و ۲۳). هر چند تمایل این قارچ به حضور در بقایای گیاهی و انتقال از بقایا به میزبان انسانی می تواند نشانگر کاهش تمایل قارچ به بقا در میزبان گیاهی و تکامل تغذیه ای به میزبان انسانی باشد اما باعث شده که برخی محققین با در نظر گرفتن انتقال بیماری از طریق بقایا اظهار کنند که گیاهان فقط دارای نقش انتشار دهنده هستند (۲۵).

در این رابطه جداسازی فونسکا پدروژوئی، عامل دیگر کروموبلاستو مایکوزیس عامل دیگر سازی نقش انتشار دهنده قین با در نظر گرفتن انتقال بیماری از طریق بقایا اظهار کرده به تأیید میدر انسان، از نزدیکی کوتیکول خارهای گیاه زنده میموزا پودیکا به عنوان منبع اولیه آلودگی توسط کودس و همکاران (۲۸) تأییدی بر نظریه تکامل تغذیه ای میزبان گیاهی به میزبان انسانی است. کشت دو نمونه بدست آمده از زخم بیمار و خارهای محل آلودگی این گیاه، کلونی های قارچی را نشان می دهند که کاملاً از لحاظ مورفولوژیکی مشابه هستند (۲۸). با این وجود رشد مریستمی قارچ در منطقه خارهای گیاه و غالبیت سلولهای توتی شکل این نوع قارچهای سازگار با محیطهای فرا نرمال نسبت به فرم ریشه ای در انسان این نظریه تکاملی را تضعیف می نماید. به این معنی که انسان نمی تواند به عنوان نگهدارنده طبیعی چنین قارچهایی مطرح باشد. با این وجود می توان تغییر مورفولوژی را به عنوان یکی از استراتژی های تکاملی در جهت سازگاری با میزبان جدید دانست (۲۵). جنس پنی سیلیوم، از معمولترین عوامل پوسیدگی در طبیعت و از عوامل مهم بیماری زای گیاهی و انسانی، نمونه ای بارز جهت تأیید این استراتژی تکاملی است. گونه پنی سیلیوم مارنه فئی از عوامل آلودگی ریوی، پوست و کبد در انسان است که به دلیل قابلیت تغییر از فرم رشته ای به مخمری در بدن انسان، مشابه کوکسیدیوئیدس ایمی تیس، قابلیت تحمل رنج دمایی گسترده مانند کریپتوکوکوس نیوفورمنس و دارا بودن تقسیم سلولی مشابه شیزوساکارومایسس نوعی سازگاری تکاملی را به سمت پارازیته کردن میزبان انسانی نشان می دهد (۲۹ و ۱۸ و ۱۷ و ۱۰ و ۹ و ۴). نکته قابل توجه این است که با وجود این که بسیاری از قارچهای مرتبط با میزبان گیاهی توانایی سازگار ساختن خود به ایجاد بیماری در میزبان انسانی را نشان می دهند اما در یک عامل مشترک بیماری زای انسان و گیاه عموماً تراکم بسیار پائین از اسپورهای

برخی ویژگیهای پاتوژن قارچی طی پیشروی روند تکامل پاتوژن‌های قارچی گیاهی به سمت پاتوژن‌های قارچی انسانی باشد.

**نقش انتقال افقی ژن در تکامل:** انتقال افقی ژن از طریق اثر بر روی ساختار جمعیتی به وسیله آمیزش، سنتز مولکول‌های کوچکتر و انتقال فاکتورهای بیماری‌زا، سبب افزایش ظرفیت بیماری‌زایی، افزایش گسترده میزبانی و حتی تغییر در نوع میزبان می‌گردد. انتقال افقی ژن در ژنوم یوکاریوت‌ها بویژه قارچ‌ها به اندازه ژنوم باکتریایی گسترده نیست. انتقال افقی ژن در قارچ‌ها در سطح داخل سلسله‌ای و داخل جنسی گزارش شده است؛ با این وجود مدارک اندکی در مورد نقش این پدیده در تکامل پاتوژن‌های قارچی انسانی وجود دارد که این می‌تواند ناشی از وجود میزان نسبتاً اندک ژنوم قارچی در دسترس برای آنالیز، اجدادی بودن این ویژگی و شناسایی سخت این پدیده باشد. از انتقال افقی ژن در قارچ‌ها می‌توان به دریافت ژن URA1 توسط ساکارومایسس سرویسیه از گونه‌های لاکتوباسیلوس، انتقال ناحیه ژنومی درگیر در متابولیسم ثانویه از پاتوژن گیاهی مگنارپته گریزه آ به آسپرژیلوس کلاواتوس و انتقال افقی ژن در آسپرژیلوس اوریزه و کاندیدا و فوزاریوم اشاره کرد. آنالیز گسترده ژنومی بر روی سه گونه فوزاریوم انتقال کروموزوم کامل با توانایی ایجاد آلودگی را بین استرپنیهای قارچی مختلف نشان داده است. انتقال افقی ژن در مکان ژنی بیماری‌زایی گونه در بین افراد گونه فوزاریوم اکسی سپورم فرم مخصوص لایکوپرسیسی گزارش شده است. بررسی‌های انجام شده در زمینه قارچ چندمیزبانه فوزاریوم اکسی سپورم یک ارتباط تکاملی را از میزبان گیاهی به سمت میزبان انسانی نشان می‌دهد.

### یافته‌ها

از سال ۱۹۷۳ فوزاریوم به عنوان عامل عمده مسمومیت، آلودگی‌های سطحی و موضعی در تعداد زیادی از افراد مبتلا به نقص ایمنی گزارش شده است. عمده گونه‌های فوزاریوم وابسته با آلودگی‌های انسانی متعلق به دو گروه مرکب فوزاریوم اکسی سپورم و فوزاریوم سولانی است (۴۶). این دو گونه به همراه فوزاریوم ورتیسلیوئیدس توانایی دوگانه‌ای را در جهت ایجاد بیماری در دو میزبان گیاهی و حیوانی نشان می‌دهند (۴۷). در واقع دارا بودن چندین ویژگی سلولی و مولکولی آنها را قادر به کلونیزه کردن و آلوده‌سازی دو میزبان گیاهی و حیوانی ساخته است (۴۷). فوزاریوم اکسی سپورم دارای بیماری‌زایی کمتری نسبت به فوزاریوم سولانی است؛ با این حال یک الگوی عمومی را از گونه‌های فوزاریومی فرصت طلب نشان می‌دهد و به عنوان سیستم مدل در مطالعه قارچ‌های بیماری‌زای حیوانی مطرح است (۴۷). این گونه ساپروفیت عمده در خاک، مواد آلی و عامل عمده ایجاد پژمردگی آوندی، پوسیدگی پیاز و اندام‌های ذخیره‌ای، ریشه و بوته میری گیاه می‌باشد و در سراسر جهان در ریزوسفر بسیاری از گونه‌های گیاهی یافت می‌شود و دارای فرم‌های تخصص یافته (فرم مخصوص)‌های متعددی می‌باشد که از نظر دامنه میزبانی با هم متفاوت هستند (۱۷). فوزاریوم عامل پژمردگی آوندی گوجه فرنگی، بهترین مثال از جدایی‌های قارچی بیماری‌زای گیاهی و انسانی است که قادر به کشتن موش‌های دارای نقص ایمنی است (۲). جدایه ۴۲۷۸ این گونه دارای توانایی بقا و تکثیر در موش‌های دارای نقص ایمنی، کلونیزه کردن اندام‌های متعدد و مرگ میزبان می‌باشد. این توانایی به دلیل دارا بودن ویژگی‌های بنیادی است که برای ایجاد بیماری در پستانداران

نقش آنها در تولید میخ رخنه ضروری است. هر چند نفوذ مکانیکی در نتیجه تولید اپرسوریوم در پاتوژن‌های حیوانی دیده نمی‌شود اما تتراسپاین در انواع آلودگی‌های قارچی حیوانی در تمایز و سست شدن سلول‌های بافت میزبان درگیر می‌شود (۳۶-۳۴). ملانین دیگر ترکیب دیواره سلولی است که از طریق ملانیزه کردن میخ رخنه‌ای اپرسوریوم در پاتوژن‌های قارچی گیاهی مثل پیریکولاریا اوریزه، کولتوتریکوم لازی‌ناریوم و ریسه در گائونوماپسیس گرامینیس نقش مهمی را در نفوذ به سلول میزبان ایفا می‌کند (۳۷ و ۱۰). هر چند نقش ملانین در نفوذ عوامل قارچی بیماری‌زای انسان تا حال اثبات نشده اما این ترکیب در دیواره سلولی قارچ‌های بیماری‌زای انسان که دارای هیف‌های تیره می‌باشند، مشاهده شده است. ملانین در پاتوژن‌های انسانی به عنوان فاکتور بیماری‌زا در جهت براندازی سیستم دفاعی میزبان عمل می‌کند و از طریق خاصیت حفاظتی در برابر انفجار اکسیداتیوی پاسخ دفاعی میزبان، مقاومت در برابر هضم آنزیمی، پپتیدهای میکروبی میزبان و باند شدن با آنزیم‌های هیدرولیتیک ایفا نقش می‌کند (۳۹ و ۳۸ و ۱۱). نفوذ شیمیایی یکی دیگر از انواع نفوذ مستقیم است که در پاتوژن‌های قارچی گیاهی از طریق آنزیم‌های هیدرولیتیک مثل کوتیناز، پکتیناز و سلولاز انجام می‌گیرد. یکی دیگر از آنزیم‌های هیدرولیتیک آسپاراتیل پروتئیناز می‌باشد که در پاتوژن‌های گیاهی مثل اسکروپتینیا اسکروتیوروم و بوتریتیس سینرا مشاهده شده است اما نقش آن هنوز مشخص نیست. آسپاراتیل پروتئیناز در آسکومیست‌های بیماری‌زای انسان و حیوان نیز سنتز می‌شود. این آنزیم در کاندیدا آلیبکس طی پروسه آلودگی در سست شدن چسبندگی بافت و تخریب مولکول‌های سطح میزبان در زمان تغذیه نقش دارد، یکی دیگر از ترکیبات موثر در آلودگی توکسین‌ها می‌باشند. این ترکیبات در کلونیزه کردن بافت میزبان موثر بوده، سبب مرگ میزبان شده و مواد غذایی را در اختیار پاتوژن قرار می‌دهند. توکسین‌ها به دو نوع اختصاصی و غیراختصاصی تقسیم می‌شوند. پاتوژن‌های گیاهی قادر به تولید هر دو نوع توکسین‌های اختصاصی و غیراختصاصی می‌باشند در حالی که تاکنون تولید توکسین‌های اختصاصی از پاتوژن‌های حیوانی گزارش نشده است (۴۰).

در این بین دما نقش مهمی را به عنوان راه انداز در جوانه‌زنی و آلوده سازی میزبان به ویژه در پاتوژن‌های حیوانی ایفا می‌کند به گونه‌ای که در پنی سیلیوم مارنه فئی تنها با تبدیل حالت میسلیومی در ۲۵ درجه سانتی گراد به حالت مخمری در ۳۷ درجه سانتی‌گراد، قارچ قادر به ایجاد آلودگی است (۴۱). این تغییر مورفولوژی یک مکانیسم مهم بیماری‌زایی در برابر پاسخ ایمنی میزبان و برقراری آلودگی است. قارچ دوشکلی کاندیدا آلیبکس تنها با تبدیل از حالت مخمری به میسلیومی قادر به ایجاد آلودگی می‌باشد. دلیل این امر، عدم شناسایی بتا گلوکان قارچ توسط رسپتور میزبان در حالت رشته‌ای است. این نوع تغییر حالت دو شکلی عموماً در پاتوژن‌های گیاهی اتفاق نمی‌افتد (۴۳ و ۴۲). تکثیر مرحله آخر بیماری‌زایی است که در جهت انتشار و بقا پاتوژن صورت می‌گیرد. پاتوژن‌های قارچی حیوانی برخلاف پاتوژن‌های گیاهی سطح موفقیت تولیدمثل شان بسیار پائین بوده و عموماً فاقد مرحله جنسی اند. با این وجود گزارشات اخیر در مورد آسپرژیلوس فومیگاتوس، مسئول آسپرژیلوسوزیس در افراد دارای نقص ایمنی، بیانگر وجود فرمون و ژن‌های تیپ آمیزشی در این قارچ به عنوان یک پاتوژن مشترک گیاهی و جانوری است (۴۵ و ۴۴). این امر می‌تواند بیانگر از دست دادن

مورد نیاز می‌باشد. مطالعه این قارچ، اختلافات و تشابهات روشنی را در مکانیسم بیماری‌زایی روی میزبان گیاهی و حیوانی نشان داده است (۴۶). بررسی‌های انجام شده روی ژنوم گروه‌های مختلف قارچی، بیانگر متفاوت بودن الگوی بیماری‌زایی در دو مدل حیوانی و گیاهی است. ژن Fmk1 که برای بیماری‌زایی در گیاهان ضروری است؛ در بیماری‌زایی در میزبان حیوانی نقش قابل توجهی ندارد. ژن Chsv در میزبان گیاهی به دلیل سنتز کتین سنتاز طی بیماری‌زایی سبب مقاومت عامل قارچی به ترکیبات ضدقارچی می‌شود؛ درحالی که در میزبان حیوانی سبب عارضه مرگ تدریجی در افراد وحشی، در مقابل موجب مرگ سریع در افراد موتانت می‌گردد. دلیل این رخداد، تغییرات مورفولوژیکی در میکروکنیدی‌های عامل بیماری در افراد جهش یافته می‌باشد. Pac.C نیز قسمتی از سیستم علامت دهی درون سلولی در چندین قارچ رشته‌ای است که نسبت به محدوده pH پاسخ می‌دهد. این ژن در محدوده قلیایی از طریق آنزیم پروتولیز فعال می‌شود و برای بیماری‌زایی در موش ضروری می‌باشد در حالی که دارای اثر منفی در بیماری‌زایی روی میزبان گیاهی است. این تفاوت در فیزیولوژی بیماری‌زایی به اختلاف در محدوده pH در دو میزبان برمی‌گردد (۴۶). بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد الگوی بیماری‌زایی این قارچ در دو مدل موش و گوجه فرنگی متفاوت بوده و در مورد میزبان حیوانی مشابه با دو قارچ کاندیدا آلبیکس و کریپتوکوکوس نئوفورمانس می‌باشد. در کاندیدا آلبیکس قارچ گونه عامل کراتیتس انسانی، فعالیت proteolytic ژن RiM101pi، هومولوگ فاکتور ترجمه PacC، سبب تقویت شکل‌گیری ریشه و تهاجم قارچی می‌گردد (۴۷). آلودگی‌های قرنیه یا کراتیتس احتمالا معمولترین فرم آلودگی‌های سطحی است. التهاب قرنیه ایجاد شده توسط فوزاریوم مشابه دیگر جنس‌ها اما وخیم‌تر می‌باشد و پوست اندازی سریع قرنیه و ظهور ضایعات بینایی را به همراه دارد. گونه فوزاریوم اکسی سپروم فرم مخصوص لایکوپرسیسی به عنوان یکی از عوامل عمده این بیماری به راحتی قادر به حمله به قرنیه نیست و برای نفوذ نیازمند زخم یا بافت مرده می‌باشد (۴۸). این درحالی است که نفوذ این قارچ در پژمردگی آوندی گوجه فرنگی از طریق زخم موجود در محل انشعاب ریشه و یا مستقیما از انتهای ریشه انجام می‌گیرد (۴۹). بعد نفوذ ژن تنظیم کننده PacC در سازگاری این قارچ به محیط چشمی، رشد رشته‌ای و حمله به درون بافت چشم درگیر می‌شود. بیماری‌های چشمی فوزاریومی به دلیل تمایل به حمله و مسدودسازی رگهای داخل چشمی سبب انفارکتوس ثانویه، خونریزی و بافت مردگی می‌شوند؛ گزارش شده است که انسداد شریان فرعی سرخرگ پیوندی توسط فوزاریوم اوکسی سپروم نیز در افراد مبتلا به نقص ایمنی سبب عارضه اندوکاردیت می‌گردد (۴۸). این در حالی است که در گیاهان مبتلا به پژمردگی آوندی به دلیل انتقال میکروکنیدی‌ها از طریق آوند و جوانه‌زنی در زمان رسیدن به مانع، انسداد آوند توسط میسلیم، اسپور، انگوم، تیلوز و در هم ریختگی آوندی بر اثر افزایش یاخته‌های پارانثیم مجاور از عوامل عمده فروپاشی و نارسایی انتقال شیر خام در گیاهان می‌باشد (۴۹). علاوه بر اختلال ایجاد شده در میزبان توسط اندامهای قارچی، پاتوژنهای قارچی جهت غلبه بر میزبان یکسری ترکیبات مانند توکسین‌ها را تولید می‌کنند. فوزاریک اسید یکی از توکسین‌های تولید شده توسط فوزاریوم اوکسی سپروم می‌باشد که تولید کننده عمده آن فوزاریوم اکسی سپروم فرم مخصوص لایکوپرسیسی است. تجمع زیاد این توکسین سبب کاهش رشد ریشه و ریشه‌های موئین و عارضه هیپرپلاسمی موقتی در گیاه می‌گردد. این

توکسین به عنوان عامل پوسیدگی در غدد سبب زمینی و پژمردگی در فلفل و ذرت مطرح شده است (۵۰). فوزاریک اسید برای حیوانات نیز سمی بوده و دارای فعالیت تومورزایی در افراد مبتلا به کارسینوما در سلولهای اسکوموس ناحیه سر و گردن (HNSCC) می‌باشد. سموم تولید شده در افراد با نقص ایمنی سبب کاهش فعالیت لنفوسیت B و T شده؛ بدین ترتیب مانع مرگ طبیعی سلولها شده و حفاظت در برابر توسعه تومور تضعیف می‌شود (۵۱و۵۰). بررسی‌های انجام شده بر روی اپیدمیولوژی این قارچ نشان داده است که اپیدمیولوژی کراتیت‌های قارچی به اقلیم بستگی دارد به گونه‌ای که فوزاریوم عامل عمده بیماری در آمریکای جنوبی است در حالی که در نقاط دیگر جهان کاندیدا و اسپریلوس به عنوان عامل این بیماری مطرح می‌باشند (۴۸). این قابل قیاس با پژمردگی آوندی گوجه فرنگی با عامل مشترک می‌باشد. بیشترین خسارت پژمردگی آوندی در مناطقی است که دمای خاک و هوا بیشتر فصول زراعی بالا است؛ به گونه‌ای که شدت بیماری در ایالات متحده در نواحی جنوبی و ایالت مرکزی بیشتر است (۴۹). در نگاه کلی‌تر به گستره میزبانی این قارچ " خاک، میزبان گیاهی و حیوانی " و مطالب بیان شده می‌توان خاک را به عنوان رابط انتقالی عامل قارچی از میزبان گیاهی به انسانی دانست. در این حالت عامل قارچی با یک‌سری تغییرات در فیزیولوژی، خود را جهت بقا در میزبان انسانی سازگار می‌سازد. فوزاریوم سلولانی عامل دیگر بیماری چشمی " کراتیت " می‌باشد که به فراوانی از خاک، بقایای گیاهی، بیماران نقص ایمنی و افراد پیوندی جداسازی شده است. تاکنون ۴۵ گونه فیلوژنتیک و بیولوژیک از این قارچ به عنوان پارازیت محصولات کشاورزی گزارش شده است. بر اساس داده‌های فیلوژنتیک این گونه به سه خوشه تقسیم می‌شود که جدایه‌های خوشه ۱ و خوشه ۲ منحصر به گیاهان مرده و خاک می‌باشند و تمامی جدایه‌های بیماری‌زای انسانی، حیوانی و بیمارستانی در خوشه ۳ قرار می‌گیرند. اعضای این خوشه به فراوانی از خاک جدا شده است و نسبت به اعضای خوشه ۲ دارای نرخ رشد سریعتر و پروپاگول‌های غیرجنسی بیشتری می‌باشد. دو مورد ذکر شده از عوامل عمده در سازگاری عوامل بیماری‌زای قارچی به میزبان حیوانی می‌باشند (۴۶).

جدایه‌های آلوده کننده انسان در چهار گروه عمده قرار می‌گیرند که گروه‌های یک و دو قابلیت آلوده سازی انسان و گیاه را دارند. گروه یک به صورت یک گروه مستقل دارای جدایه‌هایی مثل نژاد شماره ۲ گونه فوزاریوم سلولانی فرم مخصوص کوکوربیته است که به عنوان عامل بیماری‌زا در کدوئیان مطرح می‌باشد. در منابع از این گروه تحت عنوان دودمان شماره ۱ گونه مرکب فوزاریوم سلولانی یاد می‌شود. اعضای این گروه اولین گزارش از جدایه‌های بیماری‌زای گیاهی است که از نمونه‌های پزشکی نیز جداسازی شده است. آزمون‌های بیماری‌زایی جدایه‌های کلینیکی روی کدو نشان داد که این جدایه‌ها از قدرت ایجاد بیماری روی گونه‌های گیاهی برخوردار می‌باشند. این موضوع قابل توجه است چرا که پاتوژن‌های قارچی با قابلیت آلوده سازی دو میزبان انسانی و گیاهی بسیار نادر بوده و برخلاف بیماری‌های قارچی که عمدتا در افراد دارای نقص ایمنی دیده می‌شود ۹۳ درصد افراد مبتلا به کراتیتس دچار نقص ایمنی نیستند. مطالعات فیزیولوژیک عدم تأثیرپذیری بیماری‌زایی، جوانه‌زنی، رشد و تولید کنیدی و سازگاری جنسی را به نوع میزبان تأیید می‌کند. از نظر بیولوژیکی نیز جدایه‌های جمع‌آوری شده از منابع انسانی دارای سازگاری جنسی با تیپ آمیزشی کدوئیان بوده و تولید آسکوسپورهایی با قابلیت جوانه‌زنی را می-

### نتیجه‌گیری

به طور کلی نتایج این بررسی فرضیه تکامل قارچ‌های بیماری‌زای انسان از میزبان‌های گیاهی را تایید می‌کند. در این بین یافته‌های مربوط به گونه‌های جنس فوزاریوم که از پتانسیل توام ایجاد آلودگی روی گونه‌های گیاهی و انسان برخوردار می‌باشند جالب توجه می‌باشد. با توجه به پیشرفت‌های اخیر در زیست شناسی مولکولی و تبع آن تکنیک‌های مولکولی در راستای توالی‌یابی ژنوم و مقایسه ژنوم گونه‌های قارچی مختلف، امکان بررسی‌های جامع و دقیق در این خصوص فراهم خواهد شد. ژنومیکس مقایسه‌ای به عنوان یک ابزار قدرتمند در مطالعات مربوط به بیماری‌زایی قارچ‌ها و تکامل بیماری‌زایی مطرح می‌باشد. مقایسه محتوی و سازماندهی ژنوم و ژن‌ها در قارچ‌های بیماری‌زا که از دامنه میزبانی، راه‌کارهای نفوذ و ایجاد بیماری متفاوت برخوردار می‌باشند منجر به فهم بهتر ما از ژنهای بیماری‌زایی و فرآیندهای دخیل در تکامل بیماری‌زایی خواهد شد.

کنند. تنها عامل تمایز در دو میزبان دما می‌باشد؛ کاهش جوانه‌زنی، رشد و تولید کنیدی در ۳۷ درجه سانتیگراد نسبت به ۲۵ درجه سانتیگراد دیده می‌شود. به علاوه میکروکنیدی‌ها از فرم سوسپسی، بیضوی در ۲۵ درجه سانتی‌گراد به بیضوی، کروی در ۳۷ درجه سانتی‌گراد درجه تغییر شکل داده و فرم غالب کنیدی در ۳۷ درجه سانتی‌گراد می‌باشند. نتایج تحقیقات مولکولی انجام شده بر اساس توالی نوکلئوتیدی چندین ناحیه ژنومی عنوان تائیدی بر بررسی‌های قبلی انجام شده اثبات کرد که جدایه‌های پزشکی FSSC1 از جدایه‌های بیماری‌زای کدوئیان غیرقابل تشخیص می‌باشند (۵۱و۵۲). بنابراین می‌توان بیان کرد جدایه‌های بیماری‌زای انسانی به صورت عمده پاتوژن‌های بیماری‌زای گیاهی، ساپروفیت اختیاری و اکسترموفیل‌اند که تحت تاثیر شرایط خاص با ایجاد تغییراتی در فیزیولوژی خود قادر به بقا در میزبان انسانی می‌باشند. در این بین منابعی مثل خاک، محیط بیمارستانی و غیره به عنوان واسط انتقالی این عوامل بیماری‌زا از محیط گیاهی به انسانی عمل می‌کنند.



# An Overview of the Evolution of Pathogenicity in Human Pathogenic Fungi

M. Arzanlou (PhD)<sup>1</sup>, R. Samadi (MSc)<sup>1</sup>, M.H. Afsarian (MSc)<sup>2</sup>, H. Badali (PhD)<sup>\*3</sup>

1. Department of Plant Protection, Faculty of Agriculture, University of Tabriz, Tabriz, I.R. Iran

2. Departments of Microbiology, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, I.R. Iran

3. Invasive Fungi Research Center (IFRC), School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(2); Feb 2015; PP:71-80

Received: Nov 29<sup>th</sup> 2013, Revised: Mar 7<sup>th</sup> 2014, Accepted: May 1<sup>st</sup> 2014.

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** The number of fungal species on earth is estimated at about 1.5 million species, among which about 400 species belong to animal and human pathogens. Human pathogenic fungal species are mainly isolated from plant hosts. Studies on multi-host fungi have shown that with changes in physiological pathogenicity, these fungi are able to change their host according to the circumstances they are in. Horizontal gene transfer may play an important role in the evolution of fungal virulence in human hosts.

**METHODS:** In this retrospective study, Pubmed, Medline, Scopus, Google Scholar, Elsevier, Irandoc, Iranmedex, Magiran, SID, and MEDLIB databases were searched thoroughly. MeSH keywords in our search included the evolution of virulence, pathogenic fungi, human pathogenic fungi, pathogenic plant fungi, horizontal gene transfer, and limited host plants. The related articles, published during 1992-2010, were extracted and retrospectively studied.

**FINDINGS:** Molecular studies on multi-host fungi confirm the hypothesis of pathogenic fungal evolution from plant hosts to human hosts. The present study evaluated the recent findings on the origin of human pathogenic fungi and host changes from plant to human hosts.

**CONCLUSION:** By comparing the content and structure of genomes and genes in pathogenic fungi, with different host ranges, penetration methods, and pathogenicity, we will have a better understanding of pathogenic genes and the processes involved in the evolution of the disease.

**KEY WORDS:** *Evolution of Pathogenicity, Pathogenic Fungi, Human Pathogenic Fungi, Plant Pathogenic Fungi, Horizontal Gene Transfer, Host Plant.*

## Please cite this article as follows:

Arzanlou M, Samadi R, Afsarian MH, Badali H. An Overview of the Evolution of Pathogenicity in Human Pathogenic Fungi. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(2):71-80.

**\*Corresponding Author; H. Badali (PhD)**

**Address:** Department of Medical Mycology & Parasitology, Mazandaran University of Medical Sciences, 18 Km of Khazar Abad Road, Sari, I.R.Iran

**Tel:** +98 151 3543081

**E-mail:** badalii@yahoo.com

## References

1. Webster J, Weber R. Introduction to fungi. 3rd ed. USA: Cambridge University, Cambridge University Press, Cambridge, UK 2007; p: 450.
2. Sexton AC, Howlett BJ. Parallels in fungal pathogenesis on plant and animal hosts. Eukaryot Cell 2006;5 (12):1941-9.
3. Brakhage AA, Zipfel PF. The mycota: Human and animal relationships. 2nd ed. UK: Friedrich Schiller University 2008; p:296.
4. Bowman BH, Taylor JW, White TJ. Molecular evolution of the fungi: human pathogens. Mol Biol Evol 1992;9(5): 893-904.
5. Bonifaz A, Badali H, de Hoog GS, et al. Tinea Nigra by Hortaea Werneckii, a report of 22 cases from Mexico. Stud Mycol 2008;61:77-82.
6. Badali HU, Bonifaz A, Barron-Tapia T, et al. Rhinocladiella aquaspersa, proven agent of verrucous skin infection and a novel type of chromoblastomycosis. Med Mycol 2010;48(5):696-703.
7. Calderone R, Odds FC, Boekhout T. Candida albicans: fundamental research on an opportunistic human pathogen. FEMS Yeast Res 2009;9(7):971-2.
8. Steenbergen JN, Casadevall A. The origin and maintenance of virulence for the human pathogenic fungus Cryptococcus neoformans. Microbes Infect 2003;5(7):667-75.
9. Rodrigues ML, Alviano CS, Travassos LR. Pathogenicity of Cryptococcus neoformans: virulence factors and immunological mechanisms. Microb Infect 1999;1(4):293-301.
10. Casadevall A, Rosas AL, Nosanchuk JD. Melanin and virulence in Cryptococcus neoformans. Curr Opin Microbiol 2000;3(4):354-8.
11. Revanker SG. Dematiaceous fungi. Mycoses 2007;50(2):91-101.
12. St Leger RJ, Screen SE, and Shams-Pirzadeh B. Lack of host specialization in Aspergillus flavus. Appl. Environ Microbiol 2000;66(1):320-4.
13. Feldbrugge M, Kamper J, Steinberg G, Kahmann R. Regulation of mating and pathogenic development in Ustilagomaydis. Curr Opin Microbiol 2004;7(6):666-72.
14. Badali H, de Hoog GS, Curfs-Breuker I, Klaassen CH, Meis JF. Use of amplified fragment length polymorphism to identify 42 Cladophialophora strains related to cerebral phaeohyphomycosis with In vitro antifungal susceptibility. J Clin Microbiol 2010;48(7):2350-6.
15. Badali H, Chander J, Bayat M, et al. Multiple subcutaneous cysts due to Exophiala spinifera in an immunocompetent patient. Med Mycol 2012;50(2):207-13.
16. Badali H, Najafzadeh MJ, van Esbroeck M, et al. The clinical spectrum of Exophiala jeikei, with a case report and in vitro antifungal susceptibility of the species. Med Mycol 2010;48(2):318-327.
17. Howard DH. Pathogenic fungi in humans and animals. 3rd ed. New York: Madison Avenue 2002; p: 791.
18. Taylor JW. Evolution of human pathogenic fungi: phylogenies and species. 4th ed. Washington, DC: ASM Press 2006; pp:113-32.
19. Berbee ML. The phylogeny of plant and animal pathogens in the Ascomycota. Physiol Mol Plant Pathol 2001;59: 165-87.
20. Spatafora JW, Sung GH, Sung JM, Hywel-Jones NL, White JF Jr. Phylogenetic evidence for an animal pathogen origin of ergot and the grass endophytes. Molecular Ecology 2007;16 (8):1701-11.
21. Park JH, Choi GJ, Jang KS, et al. Antifungal activity against plant pathogenic fungi of chaetoviridins isolated from Chaetomium globosum. FEMS Microbiol Lett 2005;252(2):309-13.



22. Paterson PJ, Seaton S, Yeghen T, et al. Molecular confirmation of invasive infection caused by *Chaetomium globosum*. *J Clin Pathol* 2005;58(3):334.
23. Badali H, Gueidan C, Najafzadeh MJ, Bonifaz A, van den Ende AH, de Hoog GS. Biodiversity of the genus *Cladophialophora*. *Stud Mycol* 2008; 61: 175-191.
24. Badali H. Biodiversity, pathogenicity and antifungal susceptibility of *Cladophialophora* and relatives 2010; 9-22. PhD Thesis submitted to University of Amsterdam 2010., Utrecht, The Netherlands; ISBN 978-90-70351-80-9
25. DeHoog GS, Nishikaku AS, Fernandez-Zeppenfeldt G, et al. Molecular analysis and pathogenicity of the *Cladophialophora carrionii* complex, with the description of a novel species. *Stud Mycol* 2007;58:219-34.
26. Afsarian MH, Shokohi T, Arzanlou M, Taheri M, Badali H. Phaeohyphomycosis due to Dematiaceous Fungi; a Review of the Literatures. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012;22(92):100-26.
27. Hoog GS de, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2nd ed. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands and Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain 2000.
28. Salgado CG, da Silva JP, Diniz JA, et al. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from thorns of *mimosa pudica*, a probable natural source of chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004;46(1):33-6.
29. Rosas AL, Casadevall A. Melanization affects susceptibility of *Cryptococcus neoformans* to heat and cold. *FEMS Microbiol Lett* 1997;153(2):265-72.
30. Scully L, Bidochka M. A cysteine/methionine auxotroph of the opportunistic fungus *Aspergillus flavus* is associated with host-range restriction: a model for emerging diseases. *Microbiology* 2006;152(1):223-32.
31. Basilana M, Blyth J, Arkowitz RA. Cdc24, the GDP-GTP exchange factor for Cdc42, is required for invasive hyphal growth of *Candida albicans*. *Eukaryot Cell* 2003;2(1):9-18.
32. Basilana M, Hopkins J, Arkowitz RA. Regulation of the Cdc42/Cdc24 GTPase module during *Candida albicans* hyphal growth. *Eukaryot Cell* 2005;4(3):588-603.
33. Chen C, Ha Y-S, Min J-Y, Memmott SD, Dickman MB. Cdc42 is required for proper growth and development in the fungal pathogen *Colletotrichum trifolii*. *Eukaryot Cell* 2006;5(1):155-66.
34. Veneault-Fourrey C, Lambou K, Lebrun M-H. Fungal Pls1 tetraspanins as key factors of penetration into host plants: a role in reestablishing polarized growth in the appressorium? *FEMS Microbiol Lett* 2006;256(2):179-84.
35. Viaud MC, Balhadere PV, Talbot NJ. A Magnaporthe grisea cyclophilin acts as a virulence determinant during plant infection. *Plant Cell* 2002;14(4):917-30.
36. Clergeot PH, Gourgues M, Cots J, et al. A gene encoding a tetraspanin-like protein, is required for penetration of rice leaf by the fungal pathogen *Magnaporthe grisea*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(12):6963-8.
37. Podila GK, Rogers LM, Kolattukudy PE. Chemical signals from avocado surface wax triggers germination and appressorium formation in *Colletotrichum gloeosporioides*. *Plant Physiol* 1993;103(1):267-72.
38. Schnitzler N, Peltroche-Llacsahuanga H, Bestier N, Zundorf J, Lutticken R, Haase G. Effect of melanin and carotenoids of *Exophiala (Wangiella) dermatitidis* on phagocytosis, oxidative burst, and killing by human neutrophils. *Infect Immun* 1999;67(1):94-101.
39. Zughaier SM, Ryley HC, Jackson SK. A melanin pigment purified from an epidemic strain of *Burkholderia cepacia* attenuates monocyte respiratory burst activity by scavenging superoxide anion. *Infect Immun* 1999;67(2):908-13.
40. Howlett BJ. Secondary metabolite toxins and nutrition of plant pathogenic fungi. *Curr Opin Plant Biol* 2006; 9(4):371-5.
41. Andrianopoulos A. Control of morphogenesis in the human fungal pathogen *Penicillium marneffei*. *Int J Med Microbiol* 2002;292(5-6):331-47.

42. Gantner BN, Simmons RM, Underhill D. Dectin-1 mediates macrophage recognition of *Candida albicans* yeast but not filaments. *EMBO J* 2005;24(6):1277-86.
43. Alinejad M, Nasrolahi Omran A, Hashemi SJ. Drug resistance of *Candida* species isolated from fungal peritonitis by PCR-RFLP method. *J Babol Univ Med Sci* 2012;14(1):52-63. [in Persian]
44. Paoletti M, Rydholm C, Schwier EU, et al. Evidence for sexuality in the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Curr Biol* 2005;15(13):1242-8.
45. Rajabnia R, Mahdavi Omran S, Majidian AR, Aghajani Pour SM, Kiakojori K. Comparison of fungal flora in patient with acute otitis external and healthy subjects. *J Babol Univ Med Sci* 2010;12(3):32-7. [in Persian]
46. Zhang N, O'Donnell K, Sutton DA, et al. Members of the *Fusarium solani* species complex that cause infections in both humans and plants are common in the environment. *J Clin Microbiol* 2006;44(6):2186-90.
47. Ortoneda M, Guarro J, Madrid MP, et al. *Fusarium oxysporum* as a multihost model for the genetic dissection of fungal virulence in plants and mammals. *Infect Immun* 2004;72(3):1760-6.
48. Hua X, Yuan X, Di Pietro A, Wilhelmus KR. The molecular pathogenicity of *Fusarium keratitis* a fungal transcriptional regulator promotes hyphal penetration of the cornea. *Cornea* 2010;29(12):1440-4.
49. Guarro J, Gene J. Opportunistic *Fusarial* infections in humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(9):741-54.
50. Agrios GN. Plant pathology. 5 ed. San Diego: Academic Press 2005; p: 922.
51. Rani TD, Rajan S, Lavanya L, Kamalalochani S. An overview of fusaric acid production. *Adv Biotech* 2009;8(10):18-22.
52. Mehl HL, Epstein L. *Fusarium solani* species complex isolates conspecific with *Fusarium solani* f. sp. *cucurbitae* race 2 from naturally infected human and plant tissue and environmental sources are equally virulent on plants, grow at 37°C and are interfertile. *Environ Microbiol* 2007;9(9): 2189-99.