

Abstrakt

Kvasinky rodu *Candida* jsou oportunní patogeny schopné vyvolat závažné systémové infekce u imunokompromitovaných pacientů. Virulence jednotlivých druhů kandid závisí mimo jiné na jejich odolnosti vůči proměnlivosti vnějšího prostředí. Udržování homeostáze kationtů alkalických kovů, čili na jedné straně schopnost akumulovat dostatečné množství draselných iontů a na straně druhé úspěšně čelit jejich vysoké extracelulární koncentraci, je nezbytné pro růst a virulenci kandid.

V rámci této práce jsme popsali souvislost mezi tolerancí k solím a rezistencí k flukonazolu u šesti druhů kandid a možný mechanismus této interakce. Flukonazol hyperpolarizuje plasmatickou membránu buněk kandid a zvyšuje tak nespecifický vstup kationtů alkalických kovů do buňky, čímž výrazně narůstá citlivost kandid k solím těchto kationtů. Popsaný mechanismus má obecnou platnost, neboť flukonazol zvyšuje senzitivitu kandid i k dalším kladně nabitým látkám, které vstupují do buňky v závislosti na velikosti membránového potenciálu.

Účinek flukonazolu na membránový potenciál a tedy i na vstup kationtů alkalických kovů do buňky obrátil naši pozornost k homeostázi draselných kationtů, jejichž relativně vysoká vnitrobuněčná koncentrace a tedy i jejich dostatečný import do buňky je zásadní pro růst a virulenci kandid. Navíc dosud známé kvasinkové importéry K^+ , které za zásobení buňky K^+ zodpovídají, nemají homolgy v lidském genomu a mohly by tak být slibnými cíli pro nová antimykotika.

Vyhledali jsme proto v genomech devíti druhů rodu *Candida* geny kódující potenciální importéry K^+ a predikovali jejich topologii. Následně jsme pak porovnali růst šesti druhů kandid na limitně nízké koncentraci K^+ . Zaznamenali jsme inhibici růstu všech šesti druhů kandid, jejíž míra se však u jednotlivých druhů liší. Nakonec jsme charakterizovali importéry K^+ , kterými disponuje *C. albicans*, za podmínek heterologní exprese v kmeni *S. cerevisiae* *trk1Δtrk2Δ* postrádajícím vlastní importéry K^+ . Všechny tři importéry K^+ patřící *C. albicans* jsou za těchto podmínek schopny zajistit dostatek K^+ pro růst a dělení buněk *S. cerevisiae* *trk1Δtrk2Δ* a všechny tak mají potenciál podílet se na importu K^+ v *C. albicans*.