

**Identifizierung und Charakterisierung von  
infektionsassoziierten Genen bei oralen Infektionen  
mit *Candida albicans***

**Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
des Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

**eingereicht im  
Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie  
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von  
Katherina Zakikhany  
aus Ostfildern-Ruit**

**Berlin, Januar 2007**

- 1. Gutachter: Prof. Dr. Bernhard Hube**
- 2. Gutachter: Prof. Dr. Rupert Mutzel**

Disputation am: 30.03.2007

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 <i>Candida albicans</i></b> .....	<b>8</b>
1.1.1 Humanpathogene Pilze der Gattung <i>Candida</i> .....	8
1.1.2 Wachstum und Genetik von <i>C. albicans</i> .....	9
<b>1.2 Klinik von <i>C. albicans</i> Infektionen</b> .....	<b>10</b>
1.2.1 Orale <i>C. albicans</i> Infektionen .....	10
1.2.2 Vaginale <i>C. albicans</i> Infektionen.....	13
1.2.3 Systemische <i>C. albicans</i> Infektionen.....	13
1.2.4 Biofilmbildung.....	14
<b>1.3 Pathogenität von <i>C. albicans</i> (Virulenzfaktoren)</b> .....	<b>15</b>
1.3.1 Polymorphismus.....	16
1.3.1.1 Regulationen des Dimorphismus.....	18
1.3.2 Adhäsionsfaktoren und Kontakt zu Oberflächen .....	20
1.3.3 Sekretierte hydrolytische Enzyme .....	20
1.3.4 Adaptation und Signaltransduktion.....	21
<b>1.4 Epithelgewebe und mukosale Immunität</b> .....	<b>23</b>
1.4.1 Orales Epithelgewebe .....	23
1.4.2 Mukosale Abwehrmechanismen, Immunität und HIV.....	25
1.4.2.1 Unspezifische Abwehrmechanismen.....	26
1.4.2.2 Spezifische mukosale Abwehrmechanismen in gesunden Probanden und HIV <sup>+</sup> Patienten .....	27
<b>1.5 Experimentelle Infektionsbiologie</b> .....	<b>31</b>
1.5.1 Infektionsmodelle .....	31
1.5.1.1 Interaktion mit oralen Epithelzellen: Induzierte Endozytose .....	32
1.5.1.2 Orale Infektionsmodelle.....	32
<b>1.6 Ziele dieser Arbeit</b> .....	<b>33</b>

<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>35</b>
<b>2.1 Material.....</b>	<b>35</b>
2.1.1 Organismen, Zelllinien, Epithelgewebe und Patientenproben.....	35
2.1.2 Plasmide und Primer.....	38
2.1.3 Reagenzien und Kulturmedien.....	45
2.1.4 Puffer .....	46
<b>2.2 Methoden.....</b>	<b>46</b>
2.2.1 Anzucht von <i>E. coli</i> .....	46
2.2.1.1 Herstellung kompetenter <i>E. coli</i> Zellen .....	46
2.2.2 Anzucht von <i>C. albicans</i> .....	47
2.2.2.1 Spezielle Anzuchtmethoden von <i>C. albicans</i> .....	47
2.2.2.1.1 Quorum sensing (transiente Hypheninduktion).....	47
2.2.2.1.2 Induktion von Chlamydosporen in <i>C. albicans</i> .....	47
2.2.2.1.3 Matrixinvasion .....	47
2.2.3 Kultivierung von Säugetierzelllinien.....	48
2.2.4 <i>C. albicans</i> Adhärenzassay.....	48
2.2.5 RHE Infektion mit <i>C. albicans</i> .....	49
2.2.5.1 Unterstützende RHE-Experimente.....	50
2.2.5.2 LDH-Bestimmungen.....	50
2.2.5.3 RHE Versuche mit humanem Speichel.....	51
2.2.6 Endozytose Assay.....	51
2.2.7 Aktin-Anfärbung .....	52
2.2.8 Arbeiten mit RNA .....	52
2.2.8.1 Isolierung von RNA aus <i>C. albicans</i> .....	52
2.2.8.2 Lineare Amplifikation und Markierung von cRNA.....	53
2.2.8.3 Qualitätskontrolle der RNA .....	53
2.2.8.3.1 Gelelektrophorese mit RNA .....	53
2.2.8.3.2 RNA 6000 Nano Assay (Agilent).....	54
2.2.9 Arbeiten mit Mikroarrays .....	54
2.2.9.1 Grundlagen der Mikroarray-Technologie .....	54
2.2.9.2 In dieser Arbeit verwendete Mikroarrays.....	55
2.2.9.3 Hybridisierung von Mikroarrays.....	56

2.2.9.4	Waschen von Mikroarrays .....	56
2.2.9.5	Scannen von Mikroarrays .....	56
2.2.9.6	Analyse der Mikroarray Daten.....	56
2.2.9.6.1	Einführung .....	56
2.2.9.6.2	Normalisierung und Datenfilterung.....	57
2.2.10	Arbeiten mit cDNA.....	58
2.2.10.1	RT-PCR .....	58
2.2.10.2	Determination des Pilz/Wirt-RNA Verhältnisses in den RHE-Proben .....	59
2.2.10.3	Real Time PCR.....	60
2.2.11	Arbeiten mit DNA.....	61
2.2.11.1	Isolierung von Plasmid DNA aus <i>E. coli</i> .....	61
2.2.11.2	Isolierung von genomischer DNA aus <i>C. albicans</i> .....	62
2.2.11.3	Aufreinigung und Fällung von DNA.....	62
2.2.11.4	Agarosegelelektrophorese .....	63
2.2.11.5	Polymerasekettenreaktion (PCR).....	63
2.2.11.6	Verdau von DNA durch Restriktionsendonukleasen .....	64
2.2.11.7	Modifikationen von Vektoren.....	64
2.2.11.8	Transformation von <i>E. coli</i> .....	64
2.2.11.9	Herstellung von Deletionsmutanten in <i>C. albicans</i> .....	65
2.2.11.10	FOA Behandlung.....	70
2.2.11.11	Southern Blot.....	70
2.2.12	Phänotypische Untersuchungen in <i>C. albicans</i> .....	72
2.2.12.1	Wachstumsversuche.....	72
2.2.12.2	Tropftestanalysen .....	72
2.2.13	Mikroskopische Analysen .....	74
2.2.13.1	Licht- und Fluoreszenzmikroskopie.....	74
2.2.13.2	Elektronenmikroskopie.....	74
2.2.13.2.1	Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	74
2.2.13.2.2	Transmissionselektronenmikroskopie (TEM).....	75
2.2.13.2.3	Paraffineinbettung .....	75
2.2.14	Datenbanken, <i>in silico</i> Datenverarbeitung, Statistik.....	75

<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>77</b>
<b>3.1</b>	<b>Interaktionen von <i>C. albicans</i> mit oralem Epithelgewebe</b> .....	<b>77</b>
3.1.1	Interaktionen mit oralem Epithelgewebe (RHE) .....	77
3.1.2	<i>S. cerevisiae</i> interagiert nicht mit oralen Epithelgewebe .....	84
3.1.3	Die Interaktionen von <i>C. albicans</i> mit oralem Epithelgewebe sind unabhängig von umgebenden Medien .....	86
3.1.4	Speichel bietet dem Epithelgewebe Schutz vor <i>C. albicans</i> .....	87
3.1.5	Kontakt zu Epithel induziert Hyphenbildung bei <i>C. albicans</i> .....	87
3.1.6	<i>C. albicans</i> adhäriert an Epithelzellen .....	89
3.1.7	<i>C. albicans</i> induziert Aktinakkumulation in Epithelzellen.....	90
<b>3.2</b>	<b>Transkriptionsprofile und infektionsassoziierte Gene</b> .....	<b>92</b>
3.2.1	Transkriptionsprofile bei RHE-Infektionen .....	92
3.2.1.1	Analyse der Transkriptionsprofile der experimentellen RHE-Infektionen .....	93
3.2.1.2	Phasenspezifische Genexpression in den experimentellen RHE-Infektionen .....	96
3.2.1.3	Unterstützende RHE-Experimente .....	98
3.2.1.4	Das Transkriptionsprofil spiegelt Anpassung an das orale Epithelgewebe wider .....	99
3.2.2	Patientenproben.....	104
3.2.2.1	Analyse der Transkriptionsprofile der Patientenproben .....	106
3.2.3	Die <i>in vivo</i> und die <i>in vitro</i> Proben zeigen Übereinstimmungen in ihren Transkriptionsprofilen .....	108
3.2.4	Auswahl neuer, potentiell infektionsassoziiertes Gene .....	110
<b>3.3</b>	<b>Charakterisierung potentiell infektionsassoziiertes Gene</b> .....	<b>113</b>
3.3.1	Erstellung von Deletionsmutanten.....	113
3.3.2	Charakterisierung der Deletionsmutanten.....	117
3.3.2.1	Virulenzscreening der Deletionsmutanten im RHE-Modell .....	117
3.3.2.2	Phänotypische Untersuchungen der Deletionsmutanten.....	118
3.3.2.2.1	Phänotypische Untersuchungen der Mutante <i>Δipf946 (Δeed1)</i> (I) ...	119
3.3.2.2.2	Phänotypische Untersuchungen der <i>Δipf14895</i> Mutante.....	119
3.3.2.2.3	Phänotypische Untersuchungen der Mutante <i>Δipf6758</i> .....	121

3.3.2.2.4 Phänotypische Untersuchungen der Mutanten <i>Δipf2147</i> , <i>Δipf12297</i> , <i>Δmal31</i> , <i>Δipf2830</i> und <i>Δipf14155</i> .....	121
<b>3.4 Charakterisierung der Mutante <i>Δipf946 (Δeed1)</i> .....</b>	<b>122</b>
3.4.1 Expression von <i>IPF946 (EED1)</i> .....	122
3.4.2 Erstellung der <i>EED1</i> Retransformationsstämme.....	123
3.4.2.1 Konstruktion der Retransformationsplasmide und -stämme .....	124
3.4.3 Die <i>Δeed1</i> Mutante ist avirulent im RHE-Gewebemodell .....	126
3.4.4 Charakterisierung der <i>Δeed1</i> Mutante <i>in vitro</i> .....	127
3.4.4.1 Morphologie und Wachstum der <i>Δeed1</i> Mutante in flüssigem Kulturmedium .....	127
3.4.4.2 Morphologische Anomalien der <i>Δeed1</i> Mutante unter hypheninduzierenden Bedingungen (Fest- und Flüssigmedien).....	128
3.4.4.3 <i>Δeed1</i> Zellen können keine Chlamydosporen bilden.....	128
3.4.4.4 Defekte Zellelongation der <i>Δeed1</i> Mutante ( <i>Quorum sensing</i> -Protokoll .....	130
3.4.4.5 Untersuchung der Zellelongation in der <i>Δeed1</i> Mutante (Kombinierte Induktionsprotokolle) .....	132
3.4.4.6 <i>Δeed1</i> Zellen zeigen ein defektes invasives Wachstum .....	135
<b>3.4.5 Interaktion der <i>Δeed1</i> Mutante mit Epithelzellen und -gewebe .....</b>	<b>138</b>
3.4.5.1 Transiente Elongation der <i>Δeed1</i> Zellen bei Interaktionen mit oralen TR146 Epithelzellen.....	138
3.4.5.2 Mikroskopische Analyse der Interaktion der <i>Δeed1</i> Mutante mit dem RHE-Gewebemodell.....	140
<b>3.4.6 In silico Analysen der Aminosäuresequenz von Eed1p.....</b>	<b>144</b>
3.4.6.1 Sequenzhomologien von Eed1p zu Def1p in <i>S. cerevisiae</i> .....	144
3.4.6.2 Untersuchung der <i>Δeed1</i> Mutante auf <i>ScΔdef1</i> assoziierte Phänotypen .....	146

<b>3.4.7 Analyse der Transkriptionsprofile der <math>\Delta</math>eed1 Mutante während der experimentellen RHE Infektion .....</b>	<b>147</b>
3.4.7.1 Clusteranalyse der Interaktionen der $\Delta$ eed1 Mutante mit dem oralen Epithelgewebe (RHE) .....	148
3.4.7.2 Die $\Delta$ eed1 Mutante exprimiert hyphenassoziierte Gene.....	150
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>154</b>
<b>4.1 Interaktion von <i>C. albicans</i> mit oralem Epithelgewebe (RHE) .....</b>	<b>154</b>
4.1.1 Initiation der experimentellen Infektion: Hyphenbildung und Adhärenz	155
4.1.2 Späte Phase der experimentellen Infektion: Invasion und Gewebeschädigung .....	157
<b>4.2 Mikroarray basierte Analyse der Interaktionen von <i>C. albicans</i> mit oralem Epithelgewebe <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> .....</b>	<b>161</b>
4.2.1 Mikroarrayanalysen <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> .....	161
4.2.2 Analyse des Transkriptionsprofils der experimentellen RHE Infektion: Interaktionen von <i>C. albicans</i> mit oralem Epithelgewebe <i>in vitro</i> .....	163
4.2.2.1 Phasenspezifische Anpassung an das orale Epithelgewebe.....	163
4.2.2.2 Induktion des Hyphenwachstums .....	166
4.2.2.3 Stress und zelluläre Abwehrmechanismen.....	166
4.2.2.4 pH-Wert abhängige Genregulation .....	167
4.2.3 Vergleichende Analyse der Transkriptionsprofile: experimentelle RHE Infektion vs. Patientenproben .....	169
<b>4.3 Molekularbiologische Charakterisierung der potentiell infektionsassoziierten Gene in <i>C. albicans</i> .....</b>	<b>173</b>
4.3.1 Herstellung von Deletionsmutanten in <i>C. albicans</i> .....	173
4.3.2 Die Mutanten $\Delta$ ipf14895 und $\Delta$ ipf6758 zeigen eine erhöhte Sensitivität gegenüber zellwand-destabilisierender Agenzien.....	175
4.3.3 Die Mutanten $\Delta$ ipf2147, $\Delta$ ipf12297, $\Delta$ ipf2830, $\Delta$ ipf14155 und $\Delta$ mal31 zeigen kaum verminderte Virulenz bei den Interaktionen mit dem oralen Epithelgewebe (RHE).....	176



<b>4.4</b>	<b>Ein neu identifiziertes, potentiell an der Regulation des Hyphenwachstums beteiligtes Gen in <i>C. albicans</i>: <i>EED1</i> .....</b>	<b>177</b>
4.4.1	Die $\Delta$ <i>eed1</i> Mutante zeigt Defekte in der Hyphenbildung <i>in vitro</i> .....	177
4.4.2	Transiente Elongation der $\Delta$ <i>eed1</i> Mutante <i>in vitro</i> .....	181
4.4.3	Nicht-invasives Wachstum der $\Delta$ <i>eed1</i> Mutante auf Agar .....	183
4.4.4	Transiente Zellelongationen der $\Delta$ <i>eed1</i> Mutante ermöglichen eine Invasion in orale Epithelzellen.....	184
4.4.5	Die $\Delta$ <i>eed1</i> Mutante exprimiert hyphenspezifische Gene bei der Interaktion mit oralem Epithelgewebe .....	186
4.4.6	Anmerkung zu den homozygoten und heterozygoten Stämmen der $\Delta$ <i>eed1</i> Mutante.....	189
4.4.7	Strukturelle Ähnlichkeiten des Proteins Eed1p zu Proteinen aus anderen Organismen.....	190
<b>4.5</b>	<b>Weiterführende Arbeiten .....</b>	<b>193</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>195</b>
<b>6.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>197</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>199</b>
<b>8.</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>212</b>
<b>8.1</b>	<b>Genlisten der Mikroarrayexperimente .....</b>	<b>212</b>
<b>8.2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis &amp; Nomenklatur.....</b>	<b>222</b>
<b>9.</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNGEN.....</b>	<b>224</b>
<b>10.</b>	<b>CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>225</b>
<b>11.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>226</b>

## 8. Anhang

### 8.1 Genlisten der Mikroarrayexperimente

#### Genliste Nr. 1     Statistisch signifikant stark exprimierte Gene (> 2-fach) nur während des frühen Zeitpunktes (1 h) der experimentellen RHE-Infektion (n = 32)

Name		Beschreibung	normalisierte Expression	t-test P-Wert
systematisch	allgemein			
orf19.6534.3	CRN1.53F	actin-binding protein	2.27	0.0503360670
orf19.5735	CDC50	cell division cycle mutant	2.06	0.0290528700
orf19.2088	DPB4	DNA-directed DNA polymerase	2.27	0.0238087010
orf19.5013	PCM1	phosphoacetylglucosamine mutase	2.08	0.0364190500
orf19.6908	IPF2216	putative folypolyglutamate synthetase	2.05	0.0254345400
orf19.477	FIL1	Putative mitochondrial ribosome recycling factor	2.61	0.0147032940
orf19.6629	IPF2542	putative Phospholipase C	2.28	0.0458312800
orf19.5420	RML2	Ribosomal L2 protein, mitochondrial	2.64	0.0132074890
orf19.4896	IPF8952	putative Rpa34p nonessential component of RNA	2.33	0.0459705850
orf19.2873	TOP2	Topoisomerase II	2.51	0.0579603600
orf19.2077	IPF324.3	unknown function	2.36	0.0309329650
orf19.7545	IPF6890	unknown function / putative transcription factor	2.35	0.0419993330
orf19.7507	IPF1196	Hypothetical Zn(2)-Cys(6) zinc-finger protein	2.21	0.0378244300
orf6.3291	IPF404.3F	unknown function	2.50	0.0206847120
orf19.7494	IPF5180.3EOC	unknown function	2.12	0.0408112150
orf19.6662	IPF423	unknown function	2.06	0.0374681350
orf19.10405	IPF2287	unknown function	3.58	0.0112563160
orf19.10876	IPF10429	unknown function	2.20	0.0209834330
orf6.7351	IPF10404	unknown function	2.18	0.0265229250
orf19.7300	IPF12253	unknown function	2.27	0.0219759870
orf19.7194	IPF2830*	unknown function	2.40	0.0205561740
orf19.2674	IPF2147*	unknown function	3.48	0.0046264170
orf19.4388	IPF3283	unknown function	2.20	0.0228097440
orf19.281	IPF3831	unknown function	2.98	0.0078788930
orf19.6681	IFJ4	unknown function	2.01	0.0319598300
orf19.1150	IPF11716	unknown function	2.26	0.0273860250
orf19.5602	IPF19772	unknown function	2.10	0.0373853100
orf19.5019	IPF3043	unknown function	2.06	0.0570568500
orf19.5773	IPF6695	unknown function	2.04	0.0459008850
orf19.3661	IPF11332	unknown function	2.14	0.0253643320
orf19.4273	IPF16549	unknown function	2.24	0.0239980780
orf19.4518	IPF11424	unknown function	2.09	0.0372146100

\* in dieser Arbeit disruptierte Gene

**Genliste Nr. 2**      **Statistisch signifikant stark exprimierte Gene (> 2-fach)**  
**während der Zeitpunkte 12 h und/oder 24 h p.i. (n = 85)**

**2A) Expressionsdaten für den Zeitpunkt 12 h**

Name		Beschreibung	12 h normalisierte Expression	t-test P-Wert
systematisch	allgemein			
orf19.6126	KGD2	2-oxoglutarate dehydrogenase	2.14	0.006541674
orf19.5565	IPF5389	3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase	9.71	0.026387243
orf19.1064	ACS2	acetyl-coenzyme-A synthetase	2.22	0.006564688
orf19.3934	CAR1	arginase	9.63	0.001565066
orf19.11416	CAR1.3EOC	arginase	8.49	0.041665815
orf19.6928	SAP9	aspartyl proteinase 9	2.19	0.007931227
orf19.7635	DRS1	ATP dependent RNA helicase	2.92	0.023815753
CA2738	STF2	ATP synthase regulatory factor	2.77	0.005502097
orf19.2593	BIO2	biotin synthetase	2.69	0.01820989
orf19.539	IPF4292	bleomycin Hydrolase	1.95	0.17490268
orf19.4591	CAT2	carnitine O-acetyltransferase	2.13	0.006610957
orf19.4393	CIT1	Citrate synthase	4.19	0.043795392
CA2575	SEC31	Component of the COPII coat of ER-golgi vesicles	2.62	0.05099666
orf19.2942	DIP51.3F	dicarboxylic amino acid permease	2.62	0.05311485
orf19.2943	DIP51.5F	dicarboxylic amino acid permease	2.18	0.00924399
orf19.7056	DIP53	dicarboxylic amino acid permease	3.38	0.014055703
orf19.10676	IPF3174	Farnesyl transferase	2.02	0.020347321
orf19.5949	FAS2.3F	fatty-acyl-CoA synthase	2.08	0.04852383
orf19.3710	YHB3	flavo-hemoglobin	2.30	0.016607104
orf19.638	FDH12	Formate dehydrogenase	4.04	0.09162883
CA0636	FDH4.3F	Formate dehydrogenase	2.85	0.11884193
orf19.6724	FUM12.5F	Fumarate hydratase	2.17	0.009962526
orf19.1978	IFN3	glycerophosphoinositol transporter	2.19	0.036822658
orf19.7566	GNP1	high affinity glutamine permease	5.85	0.03915024
orf19.1809	FOX2	hydratase-dehydrogenase-epimerase	2.63	0.016329667
orf19.3590	IPP1	inorganic pyrophosphatase	2.06	0.007741662
CA4540	SMP2	respiration and cell proliferation	2.87	0.060902223
orf19.7624	BFR2	involved in protein transport	2.52	0.0474923
orf19.3733	IDP2	isocitrate dehydrogenase, cytosolic	6.44	0.06638878
orf19.7500	PXA1	long chain fatty acid ABC transporter	1.74	0.16882412
orf19.13562	IPF9238	long chain fatty alcohol oxidase	3.10	0.05668709
orf19.4833	MLS1	malate synthase	8.81	0.00196438
orf19.12021	HOL4	superfamily multidrug-resistance protein subfamily	2.23	0.011708267
orf19.6544	LPI9	Microtubule-associated protein	2.14	0.028272232
orf19.6621	MHP1	Microtubule-associated protein	2.27	0.04122071
orf19.3058	COQ6	monooxygenase	2.20	0.006842564
orf19.9738	GDH2	NAD-specific glutamate dehydrogenase	5.84	3.18E-04
orf19.5641	CAR2	ornithine aminotransferase	6.00	0.061325997
orf19.5005	OSM2	Osmotic growth protein	1.80	0.025333358
orf19.5640	PEX5	peroxisomal targeting signal receptor	2.11	0.014674043
orf19.7520	POT11	peroxysomal 3-ketoacyl-CoA thiolase A	1.48	0.14436418
orf19.4885	MIR1	phosphate transport protein, mitochondrial (MCF)	2.82	0.013333393
orf19.3111	PRA1	pH-regulated antigen	3.64	0.012795936
orf19.11980	ADH4	probable alcohol dehydrogenase	1.58	0.10411794
orf19.7288	IPF2852	putative acetyl-coenzyme-A dehydrogenase	2.67	0.008209754
CA5524	IPF2861	putative pyruvate dehydrogenase kinase	2.08	0.0656805
orf19.8427	DEP1.3F	Regulator of phospholipid metabolism, 3-prime end	2.06	0.018719867
orf19.4736	PHO8.5	repressible alkaline phosphatase	1.64	0.046730038
orf19.4585	TFG1	RNA pol.II transcription initiation factor TFIIIF	2.20	0.031078676
orf19.5162	BCK1	serine/threonine protein kinase of the MEKK family	2.23	0.049598206
orf19.3865	IPF6593	similar to S. cerevisiae Rfx p DNA-binding protein	2.02	0.10843481

orf19.980	IPF1615	similar to <i>S. cerevisiae</i> Vip	2.05	0.008639771
orf19.4034	RPN5.5F	subunit of the regulatory particle of the proteasome	2.29	0.005338337
orf19.3931	ACR1	Succinate-fumarate transporter	2.49	0.14332838
orf19.3794	SUR1	Suppressor of ROK	3.00	0.013860295
CA5387	CTA24.3	transcriptional activator, 3-prime end	2.09	0.004077145
CA5285	HBS1.3F	Translation elongation factor eEF- alpha chain	2.19	0.06659379
orf19.6376	PTC5	Type 2C Protein Phosphatase by homology	2.12	0.015232698
orf19.10842	ABC1	ubiquinol--cytochrome-c reductase	2.15	0.04384967
orf19.1585	ZRT2	zinc transport protein	3.38	0.022574315
orf19.7398	IPF3309.3	unknown function	2.13	0.019237075
orf19.1414.2	IPF6712.3F	unknown function	2.02	0.009185621
orf19.3936	IPF10184	unknown function	2.40	0.023071269
orf19.7184	IPF2163	unknown function	3.71	0.025147079
orf19.1562	IPF7141	unknown function	2.01	0.0473221
orf19.3401	IPF12951	unknown function	2.07	0.011065778
orf19.3902	IPF11503	unknown function	2.06	0.08650156
orf19.1124	IPF2326	unknown function	2.77	0.035586383
orf19.499	IPF20015	unknown function	1.57	0.18064472
orf19.6784	IPF8930	unknown function	2.05	0.017059913
orf19.5288	IFE2	unknown function	2.10	0.06647224
orf19.3233	IPF195	unknown function	2.19	0.004868947
orf19.3029	IPF3690	unknown function	2.27	0.02419562
orf19.4988	IPF1770	unknown function	2.09	0.058614545
orf19.10239	IPF6339	unknown function	1.95	0.02064693
orf19.5692	IPF5453	unknown function	2.28	0.03653659
orf19.5368	IPF714	unknown function	2.03	0.07841489
orf19.4445	IPF3092	unknown function	7.12	0.074570805
orf19.6578	IPF1634	unknown function	1.78	0.081640914
orf19.9283	IPF11363	unknown function	2.36	0.026122635
orf19.5238	IPF12577	unknown function	2.86	0.008692197
orf19.2730	IPF15357	unknown function	2.34	0.014749647
orf19.7552	IPF966	unknown function	2.33	0.02948829
orf19.730	IPF20142	unknown function	2.07	0.05325081
orf19.7670	IPF4949	unknown function	3.87	0.007425731

**Genliste Nr. 2**      **Statistisch signifikant stark exprimierte Gene (> 2-fach)**  
**während der Zeitpunkte 12 h und/oder 24 h p.i. (n = 85)**

**2B) Expressionsdaten für den Zeitpunkt 24 h**

Name		Beschreibung	24 h normalisierte Expression	t-test P-Wert
systematisch	allgemein			
orf19.6126	KGD2	2-oxoglutarate dehydrogenase	1.25	0.45379248
orf19.5565	IPF5389	3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase	3.74	0.0271568
orf19.1064	ACS2	acetyl-coenzyme-A synthetase	1.50	0.13755399
orf19.3934	CAR1	arginase	4.66	0.011635527
orf19.11416	CAR1	arginase	5.39	0.031181887
orf19.6928	SAP9	aspartyl proteinase 9	1.18	0.5284288
orf19.7635	DRS1	ATP dependent RNA helicase	1.42	0.057860285
CA2738	STF2	ATP synthase regulatory factor	4.55	0.01454779
orf19.2593	BIO2	biotin synthetase	1.46	0.4094073
orf19.539	IPF4292	bleomycin Hydrolase	3.26	0.002423876
orf19.4591	CAT2	carnitine O-acetyltransferase	2.09	0.13219379
orf19.4393	CIT1	Citrate synthase	3.31	0.0741854
CA2575	SEC31	Component of the COPII coat of ER-golgi vesicles	1.77	0.09582911
orf19.2942	DIP51.3F	dicarboxylic amino acid permease	3.76	0.09747427
orf19.2943	DIP51.5F	dicarboxylic amino acid permease	3.64	0.063910104
orf19.7056	DIP53	dicarboxylic amino acid permease	6.73	0.004008372
orf19.10676	IPF3174	Farnesyl transferase	1.47	0.46427393
orf19.5949	FAS2.3F	fatty-acyl-CoA synthase	1.55	0.33959612
orf19.3710	YHB3	flavo-hemoglobin	1.60	0.29269361
orf19.638	FDH12	Formate dehydrogenase	8.23	0.02750941
CA0636	FDH4.3F	Formate dehydrogenase	6.25	0.01896306
orf19.6724	FUM12.5F	Fumarate hydratase	1.49	0.2611602
orf19.1978	IFN3	glycerophosphoinositol transporter	1.66	0.3561645
orf19.7566	GNP1	high affinity glutamine permease	4.34	0.016118905
orf19.1809	FOX2	hydratase-dehydrogenase-epimerase .	2.37	0.07215062
orf19.3590	IPP1	inorganic pyrophosphatase	1.12	0.42375037
CA4540	SMP2	Involved irespiration and cell proliferation	1.46	0.26590955
orf19.7624	BFR2	involved in protein transport	1.12	0.644672
orf19.3733	IDP2	isocitrate dehydrogenase, cytosolic	5.02	0.032345723
orf19.7500	PXA1	long chain fatty acid ABC transporter	2.19	0.004763801
orf19.13562	IPF9238	long chain fatty alcohol oxidase	1.52	0.44401664
orf19.4833	MLS1	malate synthase	4.49	0.04783456
orf19.12021	HOL4	facilitator superfamily multidrug-resistance	3.68	0.05552474
orf19.6544	LPI9	Microtubule-associated protein	2.37	0.036015525
orf19.6621	MHP1	Microtubule-associated protein	1.64	0.05975152
orf19.3058	COQ6	monooxygenase	1.02	0.88929373
orf19.9738	GDH2	NAD-specific glutamate dehydrogenase	2.75	0.121141
orf19.5641	CAR2	ornithine aminotransferase	2.00	0.045729566
orf19.5005	OSM2	Osmotic growth protein	3.10	0.03021112
orf19.5640	PEX5	peroxisomal targeting signal receptor	1.45	0.13626105
orf19.7520	POT11	peroxysomal 3-ketoacyl-CoA thiolase A	2.29	0.010347473
orf19.4885	MIR1	phosphate transport protein, mitochondrial (MCF)	1.26	0.19380474
orf19.3111	PRA1	pH-regulated antigen	9.67	0.06153822
orf19.11980	ADH4	probable alcohol dehydrogenase	2.16	0.027035495
orf19.7288	IPF2852	putative acetyl-coenzyme-A dehydrogenase	1.67	0.1632562
CA5524	IPF2861	putative pyruvate dehydrogenase kinase	1.70	0.26369214
orf19.8427	DEP1.3F	Regulator of phospholipid metabolism, 3-prime end	1.33	0.23173901
orf19.4736	PHO8.5	repressible alkaline phosphatase	2.07	0.08090384
orf19.4585	TFG1	RNA pol.II transcription initiation factor TFIIF	1.32	0.16337848
orf19.5162	BCK1	serine/threonine protein kinase of the MEKK family	1.14	0.7187375

orf19.3865	IPF6593	similar to <i>S. cerevisiae</i> Rfx p DNA-binding protein	1.93	0.01706014
orf19.980	IPF1615	similar to <i>S. cerevisiae</i> Vip	0.95	0.7945799
orf19.4034	RPN5.5F	subunit of the regulatory particle of the proteasome	1.34	0.052601274
orf19.3931	ACR1	Succinate-fumarate transporter	3.36	4.28E-05
orf19.3794	SUR1	Suppressor of ROK	2.06	0.15495807
CA5387	CTA24.3	transcriptional activator, 3-prime end	1.64	0.00917732
CA5285	HBS1.3F	Translation elongation factor eEF- alpha chain	1.24	0.40693665
orf19.6376	PTC5	Type 2C Protein Phosphatase by homology	1.35	0.30690223
orf19.10842	ABC1	ubiquinol--cytochrome-c reductase	0.82	0.5455155
orf19.1585	ZRT2	zinc transport protein	2.22	0.09529359
orf19.7398	IPF3309.3	unknown function	1.33	0.06399114
orf19.1414.2	IPF6712.3F	unknown function	1.50	0.014538343
orf19.3936	IPF10184	unknown function	1.14	0.73522097
orf19.7184	IPF2163	unknown function	1.00	0.9941523
orf19.1562	IPF7141	unknown function	4.56	0.018684816
orf19.3401	IPF12951	unknown function	1.80	0.0212623
orf19.3902	IPF11503	unknown function	4.33	0.033216737
orf19.1124	IPF2326	unknown function	3.80	0.005668459
orf19.499	IPF20015	unknown function	3.68	0.002720806
orf19.6784	IPF8930	unknown function	0.85	0.4584108
orf19.5288	IFE2	unknown function	0.98	0.9552226
orf19.3233	IPF195	unknown function	1.42	0.21674114
orf19.3029	IPF3690	unknown function	2.19	0.10152063
orf19.4988	IPF1770	unknown function	1.36	0.11656023
orf19.10239	IPF6339	unknown function	2.77	0.025012953
orf19.5692	IPF5453	unknown function	1.61	0.09020283
orf19.5368	IPF714	unknown function	1.53	0.039926574
orf19.4445	IPF3092	unknown function	5.92	0.060587645
orf19.6578	IPF1634	unknown function	2.40	0.039735664
orf19.9283	IPF11363	unknown function	1.61	0.19812503
orf19.5238	IPF12577	unknown function	1.93	0.15164933
orf19.2730	IPF15357	unknown function	1.27	0.47073817
orf19.7552	IPF966	unknown function	1.49	0.18887186
orf19.730	IPF20142	unknown function	1.67	0.20705105
orf19.7670	IPF4949	unknown function	1.96	0.012189292

**Genliste Nr. 3****Statistisch signifikant erhöht exprimierte Gene (>1,5-fach)  
während allen Zeitpunkten der experimentellen RHE  
Infektion (n = 38)**

Name		Beschreibung	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h
systematisch	allgemein						
orf19.6165	KGD1	2-oxoglutarate dehydrogenase	1.80	1.53	2.17	2.37	1.72
orf19.2355	ALS10	agglutinin like protein	2.04	2.40	5.76	14.76	3.00
orf19.3374	ECE1	Cell Elongation Protein	3.37	10.84	29.69	13.99	13.98
orf19.6987	DNM1	Dynamin-related protein	2.09	3.12	3.43	6.47	2.51
orf19.5653	ATP2	F1F0-ATPase complex, F1 beta subunit	2.36	2.29	2.41	3.27	2.18
orf19.5951	FAS2.5F	fatty-acyl-CoA synthase, alpha chain	1.52	2.83	5.13	20.11	1.95
orf19.5389	FKH2	Fork head protein type transcription factor;	2.55	1.90	3.13	2.07	1.79
orf19.1774	FDH3.3F	formate dehydrogenase	2.71	1.75	2.01	4.96	3.70
orf19.7115	SAC7	GAP for RHO1 by homology	2.01	1.89	2.10	2.43	2.51
orf19.655	PHO84	high-affinity inorganic phosphate/H+ symporter	1.54	1.50	2.91	3.62	1.51
orf19.1321	HWP1	Hyphal wall protein	3.47	3.17	13.87	14.96	8.79
orf19.581	NRD1	Involved in regulation of nuclear pre-mRNA abundance	1.91	1.73	2.37	2.68	1.66
orf19.7238	NPL3	nucleolar shuttling protein with an RNA recognition motif	3.59	2.63	5.48	2.72	1.62
orf19.7282	PEX13	Peroxisome import protein - peroxin	1.78	2.14	3.34	2.66	1.79
orf19.941	SEC14	phosphatidylinositol(PI)/phosphatidylcholine(PC)	2.01	2.19	3.62	4.95	2.54
orf19.7514	PCK1	phosphoenolpyruvate carboxykinase	2.39	3.74	10.02	8.73	3.31
orf19.5383	PMA1	plasma membrane H+-transporting ATPase	3.39	2.98	3.39	3.86	1.68
CA5278	CTA29	Protein with putative transcription activation domain	1.79	1.91	2.33	2.00	1.86
orf19.1553	ENT3.3F	putative endocytosis and cytoskeleton protein	1.76	2.17	2.65	2.51	1.58
orf19.4035	PGA4	putative GPI-anchored protein	2.09	1.69	2.50	4.86	2.15
orf19.7668	Mal2	similar to <i>S. cerevisiae</i> Mal32p alpha-glucosidase	2.88	4.40	2.32	13.24	3.28
orf19.2060	SOD5	Similar to superoxide dismutase	4.40	6.03	62.86	36.01	19.58
orf19.7136	SPT6	Transcription elongation protein	1.51	1.96	2.70	3.36	2.72
orf19.7680	CTA26	transcriptional activation	1.59	1.95	2.08	2.67	1.53
orf6.434	CTA27	transcriptional activation	1.79	1.79	2.47	2.19	1.56
CA5387	CTA24.3	transcriptional activator	1.50	1.67	1.62	2.09	1.64
orf19.4054	CTA24	transcriptional regulation	1.77	1.93	2.04	2.22	1.63
orf19.9009	TEF1	translation elongation factor eEF1	2.22	2.68	2.15	2.73	2.51
orf19.5459	IPF4160	unknown function	7.29	5.55	8.80	5.89	2.09
orf19.7116	IPF5644	unknown function	3.26	3.26	4.80	4.51	2.04
orf19.7342	IPF19813	unknown function	3.19	4.77	4.77	7.12	1.66
orf19.2893	IPF11153	unknown function	2.87	4.39	6.48	8.88	3.45
IPF4137.3f	IPF4137.3F	unknown function	2.55	1.75	3.54	1.93	3.00
orf19.1964	IPF6298	unknown function	2.38	1.88	2.09	1.83	1.75
CA6109	IPF89.3	unknown function	1.96	2.46	2.67	2.81	1.53
orf19.1414	IPF6712.5F	unknown function	1.82	2.64	2.46	2.98	1.61
orf19.2685	PGA54	unknown function	1.81	2.42	3.64	2.58	1.61
CA5184	IPF11090	weak similarity to glutenin	2.19	2.21	1.86	2.20	1.58

**Genliste Nr. 4. Statistisch signifikant erhöht exprimierte Gene  
(> 1,5-fach) in allen Patientenproben (n = 195)**

Name		Beschreibung	normalisierte Expression	t-test P-Wert
systematisch	allgemein			
orf19.6385	ACO1	aconitate hydratase	1.53	0.004364633
orf19.6598	LAS17	actin assembly factor	1.82	0.053011306
orf19.8545	PET9	ADP/ATP carrier protein	1.55	0.033110455
orf19.2355	ALS10	agglutinin like protein	2.40	0.01479417
orf19.2122	ALS12.3F	agglutinin-like protein	1.75	0.017947296
orf19.4556	ALS4.3F	agglutinin-like protein	1.90	0.019587157
orf19.7400	ALS7	agglutinin-like protein	1.55	0.028848948
orf19.3934	CAR1	arginase by homology	1.83	0.03705601
orf19.11416	CAR1	arginase, 3-prime end	1.58	0.059293263
orf19.7269	IPF5222	arylalkylamine n-acetyltransferase	1.52	0.001004039
CA2738	STF2	ATP synthase regulatory factor	2.13	0.003567739
orf19.2593	BIO2	biotin synthetase	2.68	0.010309017
CA3669	IPF19997	by homology to <i>S. cerevisiae</i>	1.62	0.046201993
orf19.4551	YAT1	carnitine acetyltransferase	2.83	0.009221107
orf19.6336	IPF5723	cell surface GPI-anchored protein	1.61	0.044717193
orf19.6217	SEC31	Component of the COPII coat of ER-golgi vesicles	1.72	0.001596655
orf19.4784	CRD1	Cu-transporting	1.82	0.038399335
orf19.10172	PCL1	cyclin, G1/S-specific	1.62	0.048196092
CA2135	COX9	CYTOCHROME C OXIDASE	1.54	0.002672809
orf19.6443	IPF1380	delta3-cis-delta2-trans-enoyl-CoA isomerase	1.61	0.002940494
orf19.2590	BIO4	dethiobiotin synthetase	2.45	0.003623873
orf19.7056	DIP53	dicarboxylic amino acid permease	3.38	0.009793325
orf19.5847	RET1	DNA-directed RNA polymerase III	1.51	0.014030391
orf19.395	ENO1	Enolase I	1.63	7.40E-04
orf19.5653	ATP2	F1F0-ATPase complex	1.53	8.46E-06
CA5852	ATP17.3	F1F0-ATPase complex,	1.75	0.009459676
orf19.1264	CFL2	ferric reductase	4.44	0.046429936
orf19.3707	YHB1	flavoheмоglobin	4.83	0.006468453
orf19.3710	YHB3	flavoheмоglobin	2.40	0.032483798
orf19.7115	SAC7	GAP for RHO1	2.40	5.50E-04
CA5400	KRE62.3F	Glucan synthase subunit	1.68	0.019748002
CA1506	HGT11	Glucose Transporter	13.41	0.00653936
CA4038	HGT12	Glucose Transporter	3.80	0.002118565
orf19.1843	ALG6	glucosyltransferase	1.54	0.04636282
orf19.3829	PHR1	GPI-anchored pH responsive glycosyl transferase	2.54	0.017820828
orf19.3617	GTR1	GTP-binding protein	2.36	1.93E-04
orf19.6367	SSB1	heat shock protein	1.57	1.19E-05
CA3914	IPF3282	hexose transporter, 3-prime end	2.40	9.17E-04
orf19.7566	GNP1	high affinity glutamine permease	3.28	0.001175616
orf19.6341	RIB7	HTP reductase	1.54	4.75E-04
orf19.1321	HWP1	Hyphal wall protein	2.34	8.30E-04
orf19.1231	CSE1.5F	Importin-beta-like protein	1.84	0.056536376
CA2034	SGD1.3F	Involved in HOG pathway	1.65	0.008004478
orf19.3733	IDP2	isocitrate dehydrogenase, cytosolic	1.57	0.01250844
orf19.6844	ICL1	Isocitrate lyase	6.25	0.023556728
orf19.3981	MAL31	maltose permease	17.01	0.004528869
orf19.12021	HOL4	me multidrug-resistance protein	1.81	0.03739649
orf19.12434	KEM1.3	multifunctional nuclease	1.89	6.60E-04
orf19.3117	IPF12297*	mycelial surface antigen	1.79	0.029152747
orf19.5989	HRP1	Nuclear polyadenylated RNA-binding protein	1.51	1.39E-04
orf19.6857	NSP49.5F	nuclear pore protein, 5-prime end	1.54	0.057168264
orf19.4219	IPF3147	Nuclear valosin-containing protein-like	1.53	0.044833373
orf19.1164	GAR1	Nucleolar rRNA processing protein	1.52	1.48E-04
orf19.7520	POT11	peroxysomal 3-ketoacyl-CoA thiolase A	1.61	0.023332287



orf19.941	SEC14	phosphatidylinositol(PI)/phosphatidylcholine(PC)	1.74	0.011550811
orf19.6594	PLB3	phospholipase B	1.67	0.03270035
orf19.8753	PLD1	phospholipase D	1.57	0.03342886
orf19.2706	CRH11	Probable membrane protein	1.58	0.005654786
orf19.6070	ENA22	P-type ATPase involved in Na <sup>+</sup> efflux	2.15	0.009932764
orf19.7140	IPF1912	putative catechol o-methyltransferase	3.22	0.001965329
orf19.4035	IPF8796	putative GPI-anchored protein r	1.77	1.17E-07
orf19.5698	IPF5446	putative ribosomal protein	2.15	0.001846081
orf19.2108	IPF15423	putative superoxide dismutase	1.54	0.002755845
orf19.3753	SEF1	Putative transcription factor1	1.66	0.019556401
orf19.1757	IPF6857	putative transcriptional regulator	3.00	0.005215233
orf19.13071	IPF15013	pyruvate decarboxylase regulatory protein	1.85	0.003602554
orf19.8298	IPF7711	related to Neurospora crassa AP-1	1.56	0.044364177
orf19.13583	RBT4	repressed by TUP1 protein	1.57	0.056434553
orf19.6105	MVD1.3	Required for vacuolar protein sorting	2.45	9.21E-05
orf19.603	IMP4	Ribonucleoprotein	1.53	0.002587545
CA2130	RPS27A	ribosomal protein S27	1.76	0.006413162
orf19.7097	IPF554	RNA binding protein	1.59	2.62E-04
orf19.1923	RRN3	RNA polymerase I specific transcription factor	1.74	0.001926162
orf19.5585	SAP5	secreted aspartyl proteinase	4.45	0.017730711
orf19.663	GIN4	ser/thr protein kinase	2.00	0.022573115
orf19.3415	PTK2	serine /threonine protein kinase i	1.52	0.030921642
orf19.7028	IPF18125	similar to glutenin and glutamine-rich proteins	1.61	0.00285041
orf19.3693	IPF10714	similar to pH-regulated (PHR) proteins	1.66	0.004847172
orf19.6100	IPF4641	similar to S. cerevisiae Crd1p cardiolipin synthase	2.30	2.51E-04
orf19.4523	IPF9973	similar to S. cerevisiae Fau1p	1.71	0.005243364
orf19.7661	IPF4929	similar to S. cerevisiae Hmi1p	1.52	0.03909461
orf19.7668	IPF4942	similar to S. cerevisiae Mal32p alpha-glucosidase	4.09	0.002662262
orf19.3431	IPF19795	similar to S. cerevisiae Mip1p	1.54	0.028791912
orf19.6790	IPF10735	similar to S. cerevisiae Ngr1p	1.51	0.00443298
orf19.886	IPF3687	similar to S. cerevisiae Pan1p	1.64	6.11E-04
orf19.3865	IPF6593	similar to S. cerevisiae Rfx1p DNA-binding protein	1.74	0.002364924
orf19.879	IPF9017	similar to S. cerevisiae She4p	1.60	0.034361646
orf19.696	IPF17255	similar to S. cerevisiae Ste2p	3.65	0.036768828
orf19.801	IPF19724	similar to S. cerevisiae Tbf1	1.55	0.002501027
orf19.5455	IPF4164	similar to S. cerevisiae Vtc1p	1.69	2.45E-04
orf19.3373	IPF14155*	similar to S. Rim4p	2.28	1.40E-04
orf19.7666	IPF4939	similar to Saccharomyces cerevisiae Seo1p	1.60	0.015111716
orf19.7313	SSU1	Sulfite sensitivity protein	1.83	0.012256674
orf19.2060	SOD5	superoxid Dismutase	4.60	0.002686783
orf19.1453	SPT5	Transcription elongation protein	1.62	0.001194863
orf19.7136	SPT6	Transcription elongation protein	2.18	0.003264675
orf19.12563	CAT8	transcription factor	1.57	0.022993216
orf19.9009	TEF1	translation elongation factor eEF1	2.17	3.27E-06
orf19.7263	IPF5234	unknown function	1.55	0.002650144
orf19.1204	APM3	unknown function	2.22	0.01261873
CA5278	CTA29.EXON2	unknown function	1.58	0.017666135
orf19.3102	CTA6.3	unknown function	1.53	0.021150084
CA3154	FUN34.5EOC	unknown function	1.84	0.007385571
orf19.7261	GDI1	unknown function	1.54	0.040209126
orf19.8257	IPF10168.3	unknown function	1.71	0.002963227
orf19.1835	IPF10333	unknown function	1.58	0.030780857
orf19.5760	IPF10662	unknown function	2.94	0.013559925
orf19.4763	IPF10916	unknown function	1.54	0.026322698
orf19.2893	IPF11153	unknown function	2.22	0.002331856
orf19.11659	IPF11897	unknown function	1.71	0.05794962
orf19.2907	IPF13135	unknown function	1.71	0.007165652
orf19.740	IPF13319	unknown function	1.53	0.054654613
orf19.3973	IPF13621	unknown function	1.66	0.05784767
orf19.6455	IPF13667	unknown function	3.25	0.052431233
orf19.5503	IPF13885	unknown function	3.11	1.21E-04
orf19.5924	IPF143	unknown function	1.62	0.043893527

orf19.1826	IPF14510	unknown function	1.51	0.024324322
orf19.1381	IPF14545	unknown function	1.75	7.56E-05
orf19.750	IPF15177	unknown function	1.53	0.04953241
orf19.952	IPF1551	unknown function	1.52	0.012403281
orf19.8652	IPF15638	unknown function	1.58	0.02348659
orf19.970	IPF1583	unknown function	1.53	0.01039237
orf19.4677	IPF15830	unknown function	2.17	0.051479522
orf19.3486	IPF15880	unknown function	1.65	6.46E-04
orf19.1525	IPF15983	unknown function	1.56	0.046708003
orf19.4508	IPF16173.3F	unknown function	1.53	0.019124508
orf19.4509	IPF16173.5F	unknown function	1.72	0.04519919
orf19.1913	IPF16231	unknown function	1.73	0.017814277
orf19.254	IPF16368.3F	unknown function	1.57	0.001658433
orf19.2778	IPF16466	unknown function	2.22	0.00776503
orf19.4273	IPF16549	unknown function	1.63	0.011166441
CA1916	IPF16566.3	unknown function	1.55	0.012696446
orf19.2534	IPF16624	unknown function	1.68	0.00949419
orf19.749	IPF17515	unknown function	1.56	0.0168671
orf6.1058	IPF18034	unknown function	1.72	0.00226177
orf19.9503	IPF18347	unknown function	1.57	0.009795512
orf19.8381	IPF18586	unknown function	1.79	0.052786518
orf19.7342	IPF19813	unknown function	3.38	0.045885924
orf19.6192	IPF19977	unknown function	1.94	6.22E-04
orf19.6918	IPF2200	unknown function	1.71	0.041975513
orf19.6656	IPF2277	unknown function	2.00	0.023255901
orf19.6662	IPF2287	unknown function	2.22	0.04603999
orf19.7480	IPF2489	unknown function	2.69	0.0425469
orf19.7460	IPF2522	unknown function	1.52	0.01775455
orf19.5474	IPF2690.3F	unknown function	1.61	0.00582753
orf19.6983	IPF2997	unknown function	1.70	7.73E-04
orf19.7029	IPF3050	unknown function	1.91	0.04813522
orf19.6183	IPF3445	unknown function	1.51	0.013702979
orf19.6187	IPF3454	unknown function	1.91	0.055623494
orf19.6189	IPF3456	unknown function	1.60	3.03E-04
orf19.4055	IPF3468	unknown function	1.90	1.28E-04
orf19.6759	IPF3481	unknown function	1.51	0.006594615
orf19.6838	IPF3537	unknown function	2.15	0.03249747
orf19.6713	IPF3624	unknown function	1.68	9.56E-05
orf19.6514	IPF3912	unknown function	2.76	0.01244362
CA5850	IPF404.3F	unknown function	1.66	1.51E-05
orf19.5459	IPF4160	unknown function	2.33	0.00111873
orf19.5446	IPF4182	unknown function	2.70	1.63E-04
CA5835	IPF429	unknown function	1.52	0.002937677
orf19.5967	IPF44	unknown function	1.68	0.031925097
orf19.6102	IPF4649	unknown function	1.99	0.001128071
orf19.7270	IPF5217	unknown function	1.50	0.003466619
orf19.2180	IPF5526	unknown function	1.51	0.013956932
orf19.7112	IPF5625	unknown function	1.52	0.014530207
orf19.7116	IPF5644	unknown function	1.94	0.001142315
orf19.6328	IPF5725	unknown function	1.62	0.004744855
CA3291	IPF5730	unknown function	1.75	0.002444844
orf19.7646	IPF585	unknown function	1.51	0.028311536
orf19.5213	IPF5866	unknown function	2.83	0.007008175
orf19.6797	IPF5960	unknown function	1.57	0.029546939
orf19.4812	IPF6106	unknown function	1.56	0.00431308
orf19.6310	IPF6263	unknown function	1.56	0.009102778
orf19.6311	IPF6266	unknown function	1.64	0.020378362
CA3280	IPF6269.3	unknown function	1.51	0.019775575
orf19.7601	IPF662	unknown function	1.51	0.020182544
orf19.8613	IPF6787	unknown function	1.55	0.010619707
orf19.5587	IPF6812	unknown function	2.41	0.016653184
orf19.5353	IPF743	unknown function	1.55	7.15E-05

orf19.1168	IPF7629	unknown function	1.68	9.22E-04
orf19.6606	IPF7943	unknown function	1.79	1.03E-05
orf19.6205	IPF8160	unknown function	1.64	0.044724185
orf19.5710	IPF8486	unknown function	1.70	0.007723645
orf19.7227	IPF857	unknown function	1.83	0.002920225
orf19.13121	IPF8573	unknown function	1.51	0.001593091
orf19.4636	IPF9000	unknown function	1.64	5.80E-04
orf19.7561	IPF946*	unknown function	2.02	0.011550692
orf19.8603	IPF9934	unknown function	3.01	0.03739566
orf19.7238	NPL3	unknown function	1.85	0.007111955
orf19.7538	PIF2	unknown function	1.53	0.011574211
orf19.6860	PIS1	unknown function	1.82	0.028222276
CA1072	SBH1	unknown function	1.82	0.007270319
CA5140	TIM10	unknown function	1.51	0.019674355
orf19.2135	TSM1.3F	unknown function	2.30	0.038810596
orf19.7277	ZORRO2	unknown function	1.56	0.016747642
orf19.7247	RIM101	Zn finger regulator of pH response	1.75	0.047362506

\*in dieser Arbeit disruptierte Gene

**Teile dieser Genlisten sind veröffentlicht in:**

***In vivo* transcript profiling of *Candida albicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination**

**Zakikhany K**, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, Holland G, Schaller M and Hube B  
*Cellular Mikrobiology, submitted*

## 8.2 Abkürzungsverzeichnis & Nomenklatur

Abb.	Abbildung
bp	Basenpaare
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
cAMP	zyklisches Adenosin-5'-monophosphat
cDNA	copy Desoxyribonukleinsäure
Da	Dalton
DEPC	Diethylpyrocarbonat
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EED1	<i>Epitheliale escape and dissemination</i>
FCS	fötales Kälberserum ( <i>fetal calf serum</i> )
ffw	Forward
g	Gramm
gDNA	genomische DNA
GlucNac	N-Acetylglukosamin
h	Stunde
HCL	Salzsäure
HIV <sup>+</sup>	mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) infizierte Patienten
HIV <sup>-</sup>	nicht mit HIV infizierte Patienten
k	Kilo
kb	Kilobasen
kDa	Kilodalton
l	Liter
LB	Luria-Bertani
LDH	Laktat-Dehydrogenase
μ	Mikro
m	Milli
M	Molar
min	Minute
MOPS	3-[N-morpholino]propansulfonat
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
NO <sup>•</sup>	Stickstoffmonoxid
OD <sub>600nm</sub>	optische Dichte bei einer Wellenlänge von 600 nm
ORF	offener Leserahmen ( <i>open reading frame</i> )
PBS Puffer	<i>phosphate buffered saline</i>
PCR	Polymerasekettenreaktion ( <i>polymerase chain reaction</i> )
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
Q	Glutamin
rev	Revers
RHE	<i>Reconstituted human oral epithelium</i>
RNA	Ribonukleinsäure
RNAPII	RNA Polymerase II
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde

SD Medium	<i>standard minimal medium</i>
SDS	<i>sodium dodecyl sulfate</i>
SSC	<i>saline sodium citrat buffer</i>
Tab.	Tabelle
TAE Puffer	Tris-Azetat-EDTA Puffer
TBE Puffer	Tris-Borat-EDTA Puffer
u.a.	unter anderem
U / min	Umdrehungen pro Minute
U / ml	Units pro Milliliter
UV	Ultraviolett
v/v	Volumen pro Volumen
w/v	Gewicht pro Volumen ( <i>weight per volume</i> )
x g	Erdbeschleunigung
YPD Medium	<i>yeast, peptone, dextrose</i>
z.T.	zum Teil

## Nomenklatur

Bezeichnung eines Gens:	<i>EED1</i>
Bezeichnung eines Proteins:	Eed1p
Bezeichnung einer Mutante:	$\Delta$ <i>eed1</i> oder <i>eed1</i>

## 9. Veröffentlichungen

- ***In vivo* transcript profiling of *Candida albicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination**

Zakikhany K, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, Holland G, Schaller M and Hube B  
*Cellular Microbiology, eingereicht*

- **Models of oral and vaginal candidiasis based on *in vitro* reconstituted human epithelia**

Schaller M, Zakikhany K, Naglik JR, Weindl G and Hube B  
*NATURE Protocols 2006, Volume1 No.6*

- ***PGA4*, a *GAS* homologue from *Candida albicans*, is up-regulated in infection processes**

Eckert E, Heinz WJ, Zakikhany K, Thewes S, Hube B and Mühlischlegel FA  
*Fungal Genetics and Biology, akzeptiert*

- **The pathway of dityrosine synthesis is active in fungal pathogens and contributes to virulence of *Candida albicans***

Bito A, Glaser AG, Costantino G, Briza P, Würzner R, Hube B, Zakikhany K, Vogl G, Müller M, Zeidler U, Mühlischlegel F, Primig M and Breitenbach M  
*Infection and Immunity, eingereicht*

## **10. Curriculum Vitae**

**Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.**

## 11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Hube für die Bereitstellung des Themas und des Arbeitsplatzes sowie der Finanzierung und der Betreuung dieser Arbeit. Ferner möchte ich mich für die Ermöglichung der Teilnahme an verschiedenen Tagungen und Workshops im In- und Ausland bedanken.

Herrn Prof. Dr. Rupert Mutzel möchte ich für die Übernahme des Gutachtens dieser Arbeit danken.

Bedanken möchte ich mich weiterhin beim Robert-Koch Institut für die Finanzierung dieser Arbeit sowie für die Bereitstellung der Infrastruktur, welche einen reibungslosen Ablauf des Laboralltags ermöglichte. Der DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) sowie der EU (Europäische Union, The EEC Galar Fungail Consortium) möchte ich ebenfalls für die Finanzierung dieser Arbeit danken.

Gudrun Holland und Mushin Özel (Berlin) danke ich ganz herzlich für die Erstellung der hervorragenden elektronenmikroskopischen Aufnahmen sowie für die große Hilfsbereitschaft. Johanna Laude (Tübingen) möchte ich für die außerordentlich zuverlässige Bestimmung der LDH-Werte danken und Martin Schaller (Tübingen) und Birgit Fehrenbacher (München) für die Erstellung der histologischen Schnitte. Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Al Brown (Aberdeen) für die freundliche Bereitstellung der Plasmide Clp10 und Clp30, bei Jürgen Wendland (Jena) für die Plasmide pFA-HIS1, pFA-URA3 und pFA-ARG4, bei Daniel Poullain (Lille) für die markierten Antikörper und bei dem Cancer Research Technology-Center (London) für die Bereitstellung der TR146 Zelllinie. Bedanken möchte ich mich weiterhin ganz herzlich bei Petra Dersch (ehem. NG6) sowie der Abteilung ZBS2 (insbesondere Andrea Jenzora) für die Möglichkeit, Zellkulturarbeiten durchführen zu können.

Ein besonderer Dank gilt auch Julian Naglik (London) und Sophie Goyard (Paris) für die anregenden fachlichen Diskussionen und die große Hilfsbereitschaft.



Bei allen Kollegen und ehemaligen Kollegen der NG4/FG16 (Abigail, Antje, Chantal, Wiebke, Oliver, Ricardo, Stefan B., Yannick, Sascha T., Sascha B., und Rebekka, sowie den „Neuen“) möchte ich mich für die gute und kollegiale Zusammenarbeit sowie die stete Hilfsbereitschaft bedanken.

Bedanken möchte ich mich weiterhin ganz herzlich bei Oli für die traditionellen MMMs (Morgendliche Milchschnitten Meetings) sowie bei Stefan B. & Oli für die gelegentlichen langen „kurzen“ Feierabendkaltgetränke, als wir noch junge Doktoranden waren....

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinen Schwestern, die mich immer unterstützt haben, meiner Mutter für das fleißige und schnelle Korrekturlesen und Stefan G., (m)einem großen Motivator und Unterstützer und dem besten Freund der Welt!