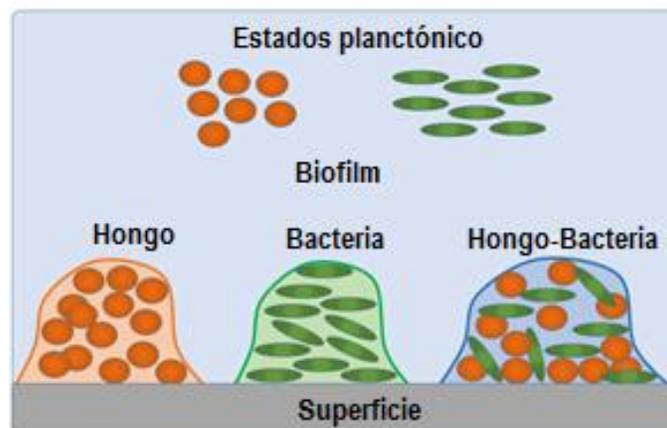


Sixta Palencia¹, Gisela Lagos¹, Apolinaria García^{1*}

¹Laboratorio de Patogenicidad Bacteriana, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

Corresponding author: apgarcia@udec.cl

Graphical abstract**Fungi-bacterium interactions: *Helicobacter pylori* - *Candida albicans*****Abstract**

Candida albicans is the most commonly fungus found on the surfaces of human mucosa, it is often associated with a variety of species of pathogenic bacteria such as *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Therefore, the presence of bacteria and fungi in the same environment suggests the existence of biotic interactions that may contribute to the prevalence of diseases and infections related to these microorganisms. It is important to note that, in the case of *Candida albicans* and *Helicobacter pylori*, the data concerning to the possible interactions, and their relationship with growth factors of the environment and effects on bacterial pathogenicity are scarce, not completely defined and understood. Therefore, the aim of this this review is to describe the main mechanisms of interactions between bacteria and yeast, and, in particular, between *Candida albicans* and *Helicobacter pylori*.

Keywords

Interaction mechanisms
Biofilm
Candida albicans
Helicobacter pylori

Interacciones entre hongos y bacteria: *Helicobacter pylori* – *Candida albicans*

Resumen

Candida albicans es el hongo más comúnmente detectado que se encuentra en las superficies de la mucosa humana y a menudo se asocia con una variedad de especies de bacterias patógenas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Por lo tanto, la presencia de bacterias y hongos en el mismo entorno sugiere la existencia de interacciones bióticas que pueden contribuir a la prevalencia de enfermedades o infecciones relacionadas con estos microorganismos. Es importante indicar que, en el caso particular de *Candida albicans* y *Helicobacter pylori*, los datos referentes a las distintas interacciones bióticas posibles, su relación con factores abióticos del entorno de crecimiento y su efecto sobre la patogenicidad bacteriana son escasos, no estando completamente definidos y entendidos. Por lo anterior esta revisión tiene como objetivo describir los principales mecanismos de interacciones entre bacterias y levaduras, y en particular, para *Candida albicans* y *Helicobacter pylori*.

Palabras claves

Mecanismos de interacción
Biopelícula
Candida albicans
Helicobacter pylori

Recived: 01-10-2016

Accepted: 13-10-2016

Publishing date: 15 - November - 2016

Revision Code: 20160908-MSPL [Pag. 53 - 69]

Corresponding author:

aggarcia@udec.cl



Fungi-bacterium interactions: *Helicobacter pylori* - *Candida albicans*

Sixta Palencia¹, Gisela Lagos¹, Apolinaria García^{1*}

¹Laboratorio de Patogenicidad Bacteriana, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

Corresponding author: apgarcia@udec.cl

Resumen

Candida albicans es el hongo más comúnmente detectado que se encuentra en las superficies de la mucosa humana y a menudo se asocia con una variedad de especies de bacterias patógenas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Por lo tanto, la presencia de bacterias y hongos en el mismo entorno sugiere la existencia de interacciones bióticas que pueden contribuir a la prevalencia de enfermedades o infecciones relacionadas con estos microorganismos. Es importante indicar que, en el caso particular de *Candida albicans* y *Helicobacter pylori*, los datos referentes a las distintas interacciones bióticas posibles, su relación con factores abióticos del entorno de crecimiento y su efecto sobre la patogenicidad bacteriana son escasos, no estando completamente definidos y entendidos. Por lo anterior esta revisión tiene como objetivo describir los principales mecanismos de interacciones entre bacterias y levaduras, y en particular, para *Candida albicans* y *Helicobacter pylori*.

Palabras Claves

Mecanismos de interacción
Biopelícula
Candida albicans
Helicobacter pylori

Contenido

1. Introducción
2. Interacciones entre bacterias y hongos
 - 2.1 Interacciones biológicas
 - 2.1.1 Comunidades mixtas de hongos y bacterias
 - 2.1.2 Interacciones tróficas
 - 2.1.3 Interacciones simbióticas
 - 2.2 Interacciones fisicoquímicas
 - 2.2.1 Interacciones de contacto y adhesión
 - 2.2.2 Modificación de las propiedades fisicoquímicas del entorno
 - 2.2.3 Coagregación
 - 2.3 Interacciones bioquímicas
 - 2.3.1 Interacción de antibiosis o química
 - 2.3.2 Interacciones mediadas por señales
 - 2.3.3 Interacciones mediante quimiotaxis
 - 2.3.4 Metabolismo cooperativo
 - 2.3.5 Interacciones mediadas por secreción de proteínas y transferencia de genes

- 2.4 Mecanismos de interacción por contacto
 - 2.4.1 Unión de lectina
 - 2.4.2 Unión proteína-proteína
- 3. *Candida albicans*
 - 3.1 Generalidades
 - 3.2 Interacción con otros microorganismos
- 4. *Helicobacter pylori*
 - 4.1 Generalidades
 - 4.2 Interacción con otros microorganismos
- 5. Interacción entre *C. albicans* y *H. pylori*
- 6. Conclusiones

Agradecimientos
Conflicto de interés
Referencias

1. Introducción

Comúnmente el estudio de los microorganismos, sean bacterias u hongos, se realiza mediante procedimientos axénicos, es decir, a partir de poblaciones de microorganismos aislados, provenientes de una sola célula. Sin embargo, es claro que este tipo de cultivo son muy extraños en la naturaleza ya que, el crecimiento de los microorganismos en ambientes naturales como aguas, suelos, o el cuerpo humano son de naturaleza mixta (es decir, diferentes poblaciones de microorganismos, de diferentes especies y con diferente origen comparten el mismo entorno de crecimiento) [1, 2]. Esta forma de realizar los estudios microbiológicos pasa por alto el hecho de que, en muchos ambientes, las bacterias y los hongos coexisten e interactúan. Se ha reportado que los hongos y las bacterias forman consorcio con propiedades diferentes respecto a la de las poblaciones de origen, siendo, las interacciones hongo-bacteria importantes en una variedad de campos que van desde la agricultura hasta la medicina y la biotecnología.

En términos generales, se puede afirmar que la combinación de asociaciones físicas e interacciones moleculares entre bacterias y hongos producen un amplio espectro de situaciones asociados con la patogenicidad, nutrición, adquisición de genes, transporte, construcción de nichos y estructuras comunitarias, entre otras [1].

Como resultado de las interacciones pueden tener lugar efectos sobre:

□ *El desarrollo del hongo:* Las bacterias pueden afectar, positiva o negativamente, la producción de esporas y el desarrollo del hongo. Esto puede ocurrir, por ejemplo, mediante la inhibición o incremento de la esporulación o por la producción de metabolitos que promuevan el crecimiento del hongo.

□ *La patogenicidad:* Este efecto puede ser tanto positivo como negativo. Varias moléculas de bajo peso molecular producidas por las bacterias han evidenciado tener efecto sobre las transiciones morfológicas de los hongos, de levadura a forma filamentosa, que es un aspecto crítico en el contexto de la patogenicidad del hongo, como, por ejemplo, Mutanobactin A y ácidos grasos derivados del ácido láctico).

□ *La fisiología tanto de la bacteria como del hongo:* Este efecto se puede apreciar principalmente a nivel de la formación de biopelícula que, debido al pequeño tamaño de las células bacterianas, la observación de los efectos del hongo sobre la bacteria tiene asociada gran dificultad. La formación de biopelícula lleva a la generación de diferentes nichos ecológicos dentro de los cuales la bacteria exhibe diferencias fisiológicas tales como resistencia a antibióticos, estrés y expresión alterada de virulencia de genes en comparación con la bacteria libre.

□ *Las características de supervivencia (Dispersión, colonización de los micro-organismos):* Este efecto que se ha observado de manera recíproca entre

hongos y bacterias. El hongo puede actuar como vector y de este modo se puede favorecer la colonización de sitios inaccesibles inicialmente para los microorganismos.

□ *Suministro de cambios heredables*: Este efecto no es muy entendido, y se sugiere que debe estar ligado a ciertas circunstancias especiales que conlleven a la transferencia de genes entre bacterias y hongos, o la presencia de bacterias intrahifales.

□ *La complejidad sobre los ciclos de vida*: Aunque requiere observaciones en períodos de tiempo prolongados se ha descrito para diferentes microorganismos.

Lo anterior muestra cómo las relaciones dinámicas entre bacterias y hongos, tanto benéficas como perjudiciales, dependen del ambiente como de las características propias de los microorganismos (ver

Tabla 1) [1]. Así, es claro que la identificación mecánica de los diferentes comportamientos resultantes de estas interacciones, representan el primer paso para el control y manipulación de los microorganismos en condiciones más reales a las existentes en diferentes campos, como, por ejemplo, la medicina.

2. Interacciones entre bacterias y hongos

Recientemente Frey-Klett y colaboradores (2011) [1], han efectuado una clasificación de las interacciones, entre hongos y bacterias, consistente en dos grandes categorías: (i) Complejos o agrupaciones físicas y (ii) Interacciones moleculares y de comunicación. Sin embargo, la clasificación de Frey-Klett y colaboradores se basa, en su forma más general, en las asociaciones entre los microorganismos y no en la naturaleza de la interacción.

Tabla 1. Ejemplos de los efectos resultantes de las interacciones hongo-bacteria [1]

Efecto	Microorganismo		Descripción
	Hongo	Bacteria	
Desarrollo del hongo	<i>Phytophthora alni</i>	No identificada	Estimulación de la germinación de esporas
	<i>Amanita muscaria</i>	<i>Streptomyces ssp.</i>	Efecto sobre la organización del citoesqueleto
	<i>Agaricus bisporus</i>	<i>Pseudomonas putida</i>	Inducción en la producción del hongo
Patogenicidad	<i>Fusarium oxysporum</i>	No identificada	Adopción de un crecimiento patógeno e invasivo
	<i>Botrytis cinerea</i>	Bacterias de las hojas de <i>Chrysanthemum</i>	Inhibición en la germinación de esporas
	<i>Botrytis cinerea</i>	Bacterias del suelo	La degradación de ácido oxálico inhibe la patogenicidad del hongo
	<i>Candida albicans</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Inhibición de la transición morfológica Inhibición de la formación de biofilm
Fisiología de los microorganismos	<i>Gigaspora margarita</i>	<i>Endobacterias</i>	Cambios fisiológicos del hongo
Dispersión y colonización de los microorganismos	<i>Candida hyphae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Potenciación de la formación de biofilm
Suministro de cambios heredables	<i>Rhizopus microsporus</i>	Endobacterias	Resistencia a la toxina rhizoxin endobacterial
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	alphaproteobacterias	Transferencia de genes codificadores de sulfatasa
	<i>Saccharomyces bayanus</i>	alphaproteobacterias	Transferencia de genes codificadores de sulfatasa
Complejidad sobre los ciclos de vida	<i>Agaricus bisporus</i>	<i>Pseudomonas putida</i>	La producción del hongo es dependiente de la presencia de la bacteria

En aras de un enfoque más mecanístico, en la presente revisión se plantea otra clasificación basada en la naturaleza de la interacción: Interacciones biológicas, fisicoquímicas y bioquímicas. Sin embargo, las categorías específicas de ambas clasificaciones es la misma. En el primer caso, *Complejos o Agrupaciones Físicas*, se incluyen aquellas interacciones donde existe contacto entre los microorganismos, por ejemplo, fenómenos de adhesión, formación de biopelícula naturaleza mixta, interacciones ecto-simbióticas (es decir, donde la bacteria permanece en el exterior de la membrana plasmática del hongo) y endosimbióticas (es decir, la bacteria es localizada en el interior de la célula del hongo) [1]. Este tipo de agrupaciones se encuentran en una variedad de ambientes muy diversos tales como los pulmones de pacientes con fibrosis quística, la cavidad oral humana, quesos, vinos, ambientes agrícolas y bosques [3-7].

En el segundo caso, *Interacciones Moleculares y de Comunicación*, se incluyen: Interacciones vía antibiosis, interacciones mediante señales, interacciones mediante modulación del ambiente fisicoquímico, interacciones mediante quimiotaxis y contacto celular, interacciones tróficas, interacciones basadas en un metabolismo cooperativo, interacciones mediante la secreción de proteínas e interacciones mediante transferencia de genes [1].

2.1. Interacciones biológicas

Las bacterias y los hongos pueden llevar a cabo agrupaciones que pueden ir desde comunidades polimicrobiales desordenadas hasta asociaciones simbióticas específicas [1]. En esta categoría se incluyen la formación de comunidades mixtas, interacciones tróficas y simbiosis (interacciones ecto- y endosimbióticas). Estas son descritas brevemente a continuación:

2.1.1 Comunidades mixtas de hongos y bacterias

Se han reportado biopelícula mixtas, formadas por bacterias y hongos, las cuales han sido consideradas como un nivel más íntimo de asociación, donde se han constituido comunidades mediante una matriz extracelular de macromoléculas derivadas de los microorganismos que tienen propiedades físicas y fisiológicas distintas a las observadas para las células individuales [1]. En este sentido, se ha

concluido que dos o más hongos pueden actuar como soporte biótico para el establecimiento de una biopelícula bacteriana [8-10]. Claramente, la formación de estas comunidades implica la ocurrencia de procesos físicos y químicos que llevan a la consecución de este tipo de comunidades (Figura 1).

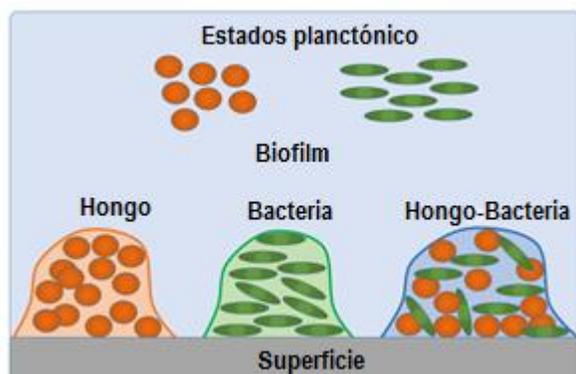


Figura 1. Ilustración de la interacción mediante la formación de comunidades mixtas

2.1.2 Interacciones simbióticas

Las interacciones ectosimbióticas, donde la bacteria permanece en el exterior de la membrana plasmática del hongo, y endosimbióticas, en la cual la bacteria es localizada en el interior de la célula del hongo son un claro ejemplo de situaciones simbióticas entre hongos y bacterias [16-21]. Estas interacciones, al igual que en el caso de comunidades mixtas, implican la ocurrencia de procesos físicos y químicos que se enmarcan en otro tipo de interacciones (ver Figura 2).

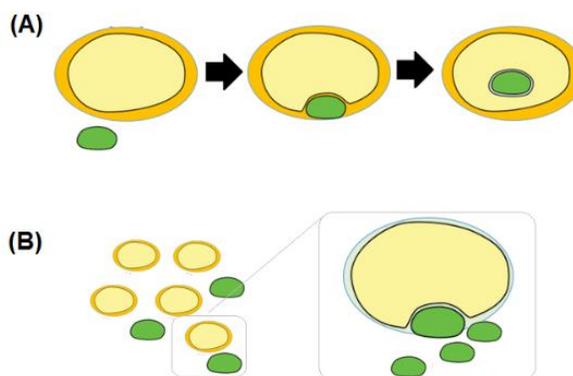


Figura 2. Ilustración de interacciones simbióticas: Endo- y ectosimbiosis (A y B, respectivamente)

2.1.3 Interacciones tróficas

Las interacciones nutricionales entre hongos y bacterias son muy importantes. La competencia trófica entre hongos y bacterias ha sido bien documentada en el ambiente rizosférico, donde la competición por nutrientes como carbono, nitrógeno e hierro pueden ser un mecanismo de control efectivo contra hongos patógenos de las raíces [7, 11-15].

2.2 Interacciones fisicoquímicas

En este tipo de interacciones se encuentran aquellas que se asocian con fenómenos físicos (como el contacto y la adhesión) y fisicoquímicos (como los cambios en el pH y la viscosidad). En este tipo de interacciones se incluyen: Interacciones de contacto y adhesión e interacciones mediadas por la modificación de las propiedades fisicoquímicas del entorno.

2.2.1 Interacciones de contacto y adhesión

El contacto entre las células de los hongos y las bacterias y los fenómenos de adhesión son los aspectos más importantes en el proceso de formación de biopelícula mixtas de bacterias y hongos, también, el contacto es una primera etapa de las interacciones ecto- y endosimbióticas. Se ha identificado un grado de especificidad en este tipo de interacciones, por ejemplo, *Pseudomona aeruginosa* es capaz de colonizar las hifas, pero no la forma levaduriforme de *Candida albicans*. En el ambiente clínico, este tipo de interacción es de gran importancia ya que se asocia con la prevalencia de ciertas infecciones, así como también la colonización de catéteres, prótesis y otros dispositivos biomédicos [8, 22-23]. Así, por ejemplo, la presencia de *C. albicans* es favorecida por la formación de biopelícula de *Staphylococcus aureus*. La adhesión de los microorganismos sobre superficies suele describirse en función de diferentes regímenes de interacción, y se describen mediante dos modelos: uno termodinámico y uno fisicoquímico [24, 25] (ver Figura 3).

Por otro lado, el contacto celular entre hongos y bacterias puede resultar en cambios importantes en su fisiología e interacciones. Estas interacciones pueden también ser moduladas por el ambiente, por ejemplo, se ha identificado que las condiciones nu-

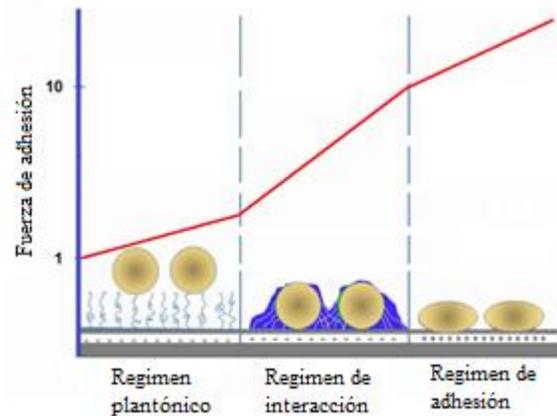


Figura 3. Regímenes de adhesión bacteriana: (1) Régimen planctónico (fuerzas extremadamente débiles), (2) Régimen de interacción (la respuesta microbiana a su adherencia aumenta con el aumento de su fuerza de adhesión y (3) régimen de adhesión (las fuerzas de adhesión son muy fuertes, ocurre comúnmente con superficies cargadas positivamente, y puede llevar a la adherencia bacteriana o la muerte [24, 25].

tricionales pueden modular la coadhesión entre *C. albicans* y bacterias orales [26]. Sin embargo, la naturaleza molecular del contacto entre hongos y bacterias ha sido estudiada en muy pocos sistemas, donde se ha concluido, la importancia de las membranas. Por ejemplo, el anclaje de *Acinetobacter baumannii* sobre *C. albicans* es mediada por las principales proteínas de membranas OmpA, mientras que el contacto entre *Streptococcus gordonii* y *C. albicans* es mediado parcialmente mediante las proteínas de la pared celular bacteriana (SspA y SspB) y las proteínas de las hifas (Als3) [27]. Cabe aclarar que, las interacciones basadas en el contacto entre bacterias y hongos no son solamente adhesivas. El contacto puede llevarse a través de la secreción de ciertas sustancias a nivel superficial, por ejemplo, una arginasa secretada por hongos se ha reportado para actuar como una lectina. Así, el enlace de la arginasa a un receptor poligalactosilado es análogo a la simbiosis formada entre algas y hongos [28].

2.2.2 Modificación de las propiedades fisicoquímicas del entorno

Uno de los efectos más comunes es la promoción de cambios de pH, ya que, algunos microorganismos como *Streptococcus*, *Lactobacillus* y *Candida*, pueden habitar en ambientes con un amplio espectro de acidez, la mayoría son susceptibles a pH

inferiores a 4. Por ende, los cambios en el pH pueden afectar las comunidades microbianas mediante la inhibición del crecimiento. Por ejemplo, el crecimiento de cepas bacterianas con menor tolerancia a la acidez puede verse favorecida por la producción de metabolitos alcalinos como resultado del metabolismo del lactato. De igual forma, la presencia de levaduras alcalinizantes como *Geotrichum candidum* realza el crecimiento de *Salmonella* en la superficie del tomate. Además de favorecer o inhibir el crecimiento, los cambios en el pH del medio pueden influenciar la cinética de la síntesis de metabolitos secundarios (por ej., la producción de aflotoxina por *Aspergillus parasiticus* es mayor en condiciones ácidas de crecimiento) [29, 30].

2.2.3 Coagregación

La coagregación se define como el proceso por el cual las bacterias genéticamente distintas [31] se unen una al lado de la otra a través de moléculas específicas. En los estudios de coagregación bacteriana se han descrito cuatro métodos microscópicos, turbidimetría, y ensayos radiactivos. Las interacciones adhesivas entre las levaduras y bacterias, hasta la fecha, no han sido ampliamente estudiadas en comparación con las interacciones adhesivas entre las bacterias, debido en parte a las dificultades experimentales [32]. Recientemente se ha hecho una clara distinción entre coagregación bacteriana y cohesión [33, 34]. Se ha propuesto que la palabra coagregación sea utilizada exclusivamente para la interacción entre dos pares microbianos cuando ambas partes son planctónicas, mientras cohesión es la expresión sugerida para la interacción sésil [32].

Investigaciones previas desarrolladas por Sandin *et al.* (1982) y Lee y King (1983), sugieren que el componente manosa presente en la superficie de *C. albicans* y las células epiteliales actúan como mediadores de adherencia al epitelio humano. La pre-incubación de las células epiteliales bucales y uroepiteliales con cepas que poseen fimbrias, como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aumentan la unión posterior de *C. albicans* a células epiteliales, todo este proceso se inhibe por acción de la manosa [35]. Estos datos sugieren que ciertas bacterias poseen ligandos que se unen a ambas células epiteliales y de *Candida*, mediando la adhesión de la levadura por una acción de "puente"

de unión intermicrobiana, importante en la formación de la placa dental [36].

2.3 Interacciones bioquímicas

Este tipo de interacciones se incluyen las interacciones asociadas a sustancias químicas generadas por el metabolismo de los microorganismos, las cuales pueden producir o desencadenar diferentes efectos. Entre estas se incluyen: Interacciones de antibiosis o químicas, interacciones mediadas por señales (quorum sensing), metabolismo cooperativo y quimiotaxis.

2.3.1 Interacción de antibiosis o químicas

Es una forma de interacción bioquímica que puede ser catalogada como una "guerra química" consistente en la difusión de moléculas, comúnmente químicamente complejas, entre los microorganismos. En términos más formales, la antibiosis es la asociación entre dos microorganismos en los cuales, al menos uno de ellos es afectado por la liberación de metabolitos o componentes secretados por la célula. En sitios específicos del cuerpo humano se localizan microorganismos patógenos oportunistas que inducen infecciones ante un estado deficiente del sistema inmunológico del huésped. La persistencia de cualquier especie en el sitio de la infección se determina tanto por su capacidad de interactuar con el anfitrión y su éxito en la competencia con otros microbios. La capacidad de participar en relaciones sinérgicas, como la co-degradación de sustratos complejos o alimentación cruzada de factores de crecimiento, e inhibir las interacciones antagónicas, incluyendo aquellas mediadas por los antibióticos y enzimas extracelulares, que contribuye a la supervivencia de un organismo dentro de una comunidad microbiana [37]. Un ejemplo de este mecanismo es la penicilina, la cual se desarrolló mediante la antibiosis de un molde de *Penicillium* contaminante de un cultivo de *Staphylococcus* [38]. Diferentes mecanismos están asociados a esta interacción: inhibición de las funciones celulares claves como lo son la respiración celular, los sistemas de transporte, afección de la integridad de las membranas celulares, entre otros.

Burns, *et al.*, demostraron que *P. aeruginosa* tiene la capacidad de limitar la instauración de infecciones causadas por *C. albicans*, inhibiendo su

forma filamentosa mediante la acción de moléculas como N-3-oxo-C12 homoserina lactona que permite la señalización célula-célula y compuestos que contienen una cadena principal de 12 carbonos, incluyendo dodecanol [4], los cuales reprimen la forma de filamentación del hongo sin alterar su tasa de crecimiento, a una concentración de 200 mM. *Klebsiella aerogenes* suministra dopamina, que puede ser utilizado para la melanización por *Cryptococcus neoformans* [39]. La pigmentación protege los microorganismos no sólo contra el estrés ambiental, sino también en contra de la defensa inmune [22].

Explicando de esta forma el mecanismo de transición de la morfología del hongo ante la presencia de determinadas moléculas secretadas por bacterias. Existen diferentes mecanismos de acción de los antibióticos en las interacciones establecidas entre hongos y bacterias. Entre ellas se encuentran la inhibición de funciones celulares clave tales como la respiración celular (por ejemplo, cianuro de hidrógeno y ácido fusárico), síntesis de la pared celular (por ejemplo, penicilina y ácido butírico) los sistemas de transporte, y (por ejemplo, β -feniletanol), mientras que otros pueden comprometer la integridad de las membranas celulares (por ejemplo, enzimas hidrolíticas, lipopéptidos cíclicos y la polimixina B) [40].

2.3.2 Interacciones mediadas por señales

Aunque también son el resultado de moléculas generadas por los microorganismos, estas no son generadas como armas químicas para procurar garantizar la prevalencia de la especie. Algunas moléculas son producidas, por los hongos o las bacterias, para actuar como sensores químicos. Por ejemplo, se ha informado que el peptidoglicán bacteriano induce el crecimiento de hifas de la *Candida albicans*, así mismo, la presencia de farnesol (metabolito de *C. albicans*) puede modular la expresión de genes de virulencia en la *Pseudomonas aeruginosa* mediante "quorum sensing" [41, 42].

2.3.3 Interacciones mediante quimiotaxis

Se entiende por quimiotaxis el movimiento, de bacterias y otras células de organismos uni- y pluricelulares, como respuesta a la concentración de ciertas sustancias químicas en su medio ambiente.

Este movimiento dirigido ha sido demostrado en diferentes instancias, por ejemplo, la respuesta quimiotáctica de la cepa de biocontrol *Pseudomonas fluorescens* WCS365, del ácido fusárico del *Fusarium oxysporum* se ha identificado como una importante señal quimiotáctica proveniente del hongo [43].

2.3.4 Metabolismo cooperativo

El metabolismo cooperativo es una extensión del concepto de utilización de metabolismos específicos. En este mecanismo, una de las especies ayuda a suplir los requisitos generales de crecimiento de la otra. En este escenario, el intercambio de metabolitos resulta en la formación o degradación de una molécula que ninguno puede producir individualmente. Ejemplos en la producción de alimentos son la fabricación de quesos y vinos, donde cada especie contribuye a la síntesis de sustancias que determinan las cualidades organolépticas del producto final. Por ejemplo, en la maduración del queso, la interacción entre *Kluyveromyces lactis* y *Brevibacterium linens* resulta en un perfil alterado de compuestos azufrados aromáticos volátiles.

2.3.5. Interacciones mediadas por secreción de proteínas y transferencia de genes

Además de la transferencia de metabolitos nutritivos, antibióticos y moléculas de señalización, el intercambio de otras biomoléculas entre bacterias y hongos puede también ocurrir. Así, muchas bacterias poseen sistemas de secreción de moléculas, tales como proteínas y ADN, en la vecindad de las células y en las cercanías extracelulares. En bacterias Gram-negativas, por ejemplo, estos sistemas de secreción pueden variar desde transportadores simples a complejos proteínicos multicomponentes. Estos se han clasificado en nueve sistemas de secreción que van desde T1SS a T9SS (ver Tabla 2).

2.4 Mecanismos de interacción por contacto

Entre los principales mecanismos de contacto entre bacterias y levaduras se encuentran unión de lectina (proteínas que se unen a azúcares con una elevada especificidad) y unión proteína-proteína.

Tabla 2. Descripción de los sistemas de secreción bacteriana [1]

Sistema de secreción	Tipo de sustancia secretada	Descripción
T1SS y T2SS	Lipasas Proteasas Beta-glucanasas	Producen actividad antifúngica en diferentes especies bacterianas, y en algunos casos, pueden actuar sinérgicamente con metabolitos secundarios de las bacterias
T3SS y T4SS	Liberación directa de proteínas bacterianas o ADN en el citoplasma del hospedero	Estos sistemas han sido estudiados en el contexto de la virulencia bacteriana hacia células eucariotas
T5SS y T6SS	Secreción de proteínas, toxinas y enzimas	En el caso de las T5SS las proteínas tienen la capacidad de insertarse en la membrana y permitir que el péptido alcance el exterior de la célula. Por otro lado, los sistemas T6SS implican un sistema de inyección de proteínas y factores de virulencia.

2.4.1 Unión de lectina

El principal rol de las lectinas es el de reconocimiento tanto a nivel celular como molecular, así, por ejemplo, algunas bacterias utilizan lectinas para acoplarse a las células del organismo hospedador durante la infección. Las lectinas de la superficie bacteriana reconocen un azúcar particular sobre la superficie de la célula fagocítica y median la fagocitosis de las bacterias. Las células con las que las bacterias interactúan a través de sus lectinas superficiales incluyen diferentes clases de fagocitos, tales como los leucocitos polimorfonucleares humanos [44-46] y macrófagos peritoneales de ratones [47-48], ratas [3], y seres humanos. Los hongos son reconocidos por una serie de receptores inmunes entre las que Dectin-1 se ha surgido, como clave para la fagocitosis y la destrucción por fagocitos mieloides. Dectin-1 es un receptor de lectina de tipo C que reconoce beta-1,3-glucanos que se encuentran en las paredes celulares de casi todos los hongos [49]. Dectin-1 activa señales intracelulares a través de CARD9 que conducen a la producción de citoquinas inflamatorias y la inducción de T helper 17 (Th17) en las respuestas inmunes [50-51].

Recientemente, Medina *et al.* (2014) han informado que el proceso de fijación de *Arcobacter butzleri* y *Acanthamoeba castellanii* implica la participación de proteínas de unión a la manosa y receptores asociados a la membrana de la glucosa y la galactosa presente en las amebas, mientras que, en su internalización, la polimerización de actina en el

protozoo desempeña un papel activo [52] en la interacción.

2.4.2 Unión proteína-proteína

Las proteínas son las responsables de la mayoría de los procesos biológicos que suceden en las células, ya sea de manera individual o en coordinación con otras macromoléculas. Fuera de las células, las proteínas y sus interacciones promueven la comunicación de célula a célula, se requieren millones de interacciones micro- y macromoleculares para mantener la arquitectura funcional y estructural normal de una célula en un momento dado [40]. Proteínas de adhesión funcionan en regiones confinadas entre las membranas celulares y la matriz extracelular o en las células adyacentes. Sin embargo, los mecanismos de unión de las proteínas de adhesión, afinidades asociadas, y las energías de adhesión se basan normalmente en las investigaciones de la unión entre los fragmentos solubles y proteínas recombinantes de membrana [53].

3. *Candida albicans*

3.1 Generalidades

Candida albicans es un hongo pleomórfico que existe comúnmente como un comensal de la piel y de los tejidos de la mucosa de la cavidad oral, urogenital, y gastrointestinal. Su patogénesis se ve facilitada por los cambios ambientales, incluidas las modificaciones de la microbiota residente, la modi-

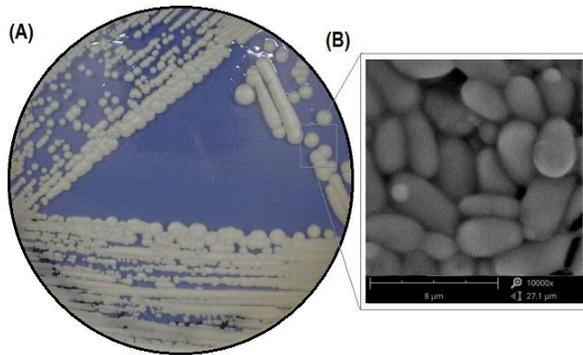


Figura 4. Foto de *Candida albicans* cultivada *in vitro* (A) y micrografía electrónica (B) (Cortesía del Grupo de Investigación en Ciencias con Aplicaciones Tecnológicas, GICAT, Universidad del Valle, Cali-Colombia).

ficación de la fisiología y alteraciones de la defensa inmune [54] (ver Figura 4).

De manera similar a *Saccharomyces cerevisiae*, la superficie celular de la levadura contiene cuatro componentes importantes (i) manoproteínas, (ii) β (1,6)-glucanos, (iii) β (1,3)-glucanos y (iv) quitina; sin embargo, la pared celular de *C. albicans* contiene considerablemente más β (1,6)-glucanos, lo que implica que las moléculas de β (1,6)-glucanos son más numerosas o contienen más residuos de glucosa o ambos.

Lo anterior sugiere que estas moléculas pueden influenciar fuertemente la interacción superficial de la levadura con cualquier sustancia o ente del entorno. Además, los mananos de las cadenas laterales de la pared celular contienen numerosos enlaces fosfodiéster lo que ocasiona que las células de *C. albicans* tengan un punto isoeléctrico entre 2-3 [55]. En este sentido, un punto isoeléctrico tan bajo sugiere que la superficie de la levadura en la mayoría de los entornos de su hábitat común se encontrará con una carga superficial negativa, conllevando a que estas se comporten como intercambiadores iónicos; en consecuencia, esta característica de intercambiador iónico sólo estaría ausente en medios extremadamente ácidos como el estómago [56]. La presencia de la densidad de carga superficial negativa hace que, en particular, la superficie de la levadura sea susceptible a la fuerza iónica del medio, así, cambios en la fuerza iónica se podrían asociar con una disminución de la capacidad de la levadura para adsorberse en tejidos u otras superficies, así como cambios en la hidratación superficial que esta pueda presentar.

Además, los mananos, un tipo de manoproteínas, forman una estructura de tipo cápsula, en la superficie celular de la levadura que puede ser desprendida durante la infección de tejidos. Se ha reportado que las bacterias pueden asociarse con los azúcares de esta capa en forma de cápsula, por medio de una actividad similar a la lectina [57]. Las manoproteínas de la levadura también están involucradas en interacciones de lectina con células epiteliales humanas mediante el reconocimiento molecular de azúcares de las células epiteliales. Así mismo, estas manoproteínas pueden servir como receptores para las interacciones proteína-proteína entre levaduras y bacterias; sin embargo, hasta la fecha hay pocos datos referentes a las interacciones proteína-proteína entre levaduras y bacterias [40]. Las proteínas de la pared celular pueden desempeñar un papel en el mantenimiento de la integridad estructural y en la mediación de la adherencia, ya sea para alojar microbios, o pueden tener funciones enzimáticas, por ejemplo, proteólisis. Los factores adicionales que pueden influir en estas proteínas son la morfología de las células de levadura, pseudohifas, e hifas y el mantenimiento, ya sea en un estado planctónico o en un estilo de vida sésil [58].

3.2 Interacción con otros microorganismos

Las bacterias y hongos pueden establecer un amplio rango de asociaciones físicas entre comunidades polimicrobianas o asociaciones simbióticas altamente específicas. Además, estas comunidades bacterianas y de hongos crean condiciones ambientales que promueven o controlan el crecimiento de otros microorganismos; estudios han demostrado que durante la respiración de *C. albicans* se reducen los niveles de tensión de oxígeno y proporciona factores estimulantes para *Streptococcus* en el entorno oral, mientras que el segundo microorganismo, proporciona nutrientes que promueven el crecimiento del hongo. Por el contrario, las bacterias comensales que habitan en el tracto reproductor femenino, tales como *Lactobacillus* spp, inhiben potencialmente el crecimiento y la virulencia de *C. albicans* a través de la secreción de ácidos orgánicos y la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Apoyando a estos hallazgos *in vitro*, se ha demostrado que 96% de las mujeres sanas generan especies de H_2O_2 de *Lactobacillus* como parte de su microbiota, por otra parte, estas

poblaciones bacterianas son más bajas en las mujeres que sufren de vaginosis [57].

Estas interacciones son dependientes del desarrollo fisiológico y celular; por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* es capaz de colonizar las hifas, pero no la forma de levadura de *C. albicans* [40]. Las simbiosis pueden clasificarse como una relación ectosimbiótica o endosimbiótica, las cuales se caracterizan porque las bacterias permanecen en la parte externa de la membrana plasmática del hongo o las bacterias se encuentran dentro de la célula fúngica, respectivamente. Además, se ha reportado que *C. albicans* tiene la capacidad de congregarse con varias especies de estreptococos orales [59]. Una descripción de las distintas interacciones de *C. albicans* con diferentes microorganismos se resume en la Tabla 3.

4. *Helicobacter pylori*

4.1 Generalidades

H. pylori es una bacteria Gram negativa, con forma de espiral, mide 2.5 a 5.0 de largo y de 0,5 a 1.0 mm

de ancho, posee de 4 a 6 flagelos, es de crecimiento lento y microaerofílica. Habita en el ambiente ácido del estómago humano [60, 61]. Para su colonización y supervivencia en dicho ambiente, expresa múltiples subunidades de la enzima ureasa [62, 63]. Por otra parte, *H. pylori* promueve el desarrollo de enfermedades gastrointestinales caracterizadas por infiltración de polimorfonucleares [64]; debido que, al ingresar la bacteria al organismo, se adhiere e inicia la colonización del epitelio gástrico, lo cual induce la activación de mecanismos de defensa para neutralizar la infección, como lo son la exfoliación celular, cambios regenerativos, respuesta inmune celular y humoral. Los productos bacterianos promueven la secreción de mediadores proinflamatorios y la secreción de IL-8, siendo este, un potente quimioatrayente de neutrófilos. En este proceso un pequeño porcentaje de individuos logra neutralizar la infección, pero otro gran número de la población permanece infectada por muchos años, lo que provoca daños y cambios en la morfología de las células del epitelio gástrico [65, 66].

En la actualidad no son de un todo conocidas las rutas metabólicas utilizadas por *H. pylori*,

Tabla 3. Descripción distintas interacciones entre *C. albicans* y diferentes bacterias [1]

Hongo	Bacteria	Descripción
<i>Candida albicans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Coloniza las hifas, pero no la forma de levadura Modulación de la expresión de virulencia de genes Muerte de las hifas dependiente del contacto mediada por glicanos Transformación de un metabolito secundario de origen bacterial (piocianina)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Realce de la infección individual (coinfeción) <i>C. albicans</i> realza la formación de biopelícula y la resistencia a vancomicina
	<i>Streptococcus mutans</i>	Realce de la infección individual (coinfeción) Inhibe la transición levadura-hifas de <i>C. albicans</i> Inhibición de la transición entre las formas levadura y filamentosa mediante ácidos grasos y mutanobactina A
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Se ancla a la superficie de <i>C. albicans</i> mediante proteínas (OmpA) de la membrana externa
	<i>Streptococcus gordonii</i>	Se ancla a la superficie de <i>C. albicans</i> mediante proteínas (SspA y SspB) de la membrana externa, y a las hifas mediante proteínas de la pared (Als3)
	<i>Escherichia coli</i>	Realce de la infección individual (coinfeción) Resistencia a antisépticos orales
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Formación de biopelícula mixtos

sin embargo, estudios realizados por Mendz y Hazell han permitido dilucidar las rutas metabólicas utilizadas por esta bacteria. Aislados de *H. pylori* presentan actividad glucosa kinasa que se asocia con la membrana celular bacteriana. Además, la actividad de la enzima es característica de la vía pentosa fosfato. Por lo tanto, *H. pylori* posiblemente puede ser capaz de catabolizar D-glucosa, lo que amerita la presencia de transportadores físicos de D-glucosa. Parece ser que algunas características de este sistema de transporte de glucosa son exclusivas para esta bacteria [68]. *H. pylori* presenta actividad del ciclo de la urea, así como la vía de Entner-Doudoroff. Fumarato reductasa es un componente esencial de su metabolismo y, como tal, constituye un posible objetivo para la intervención terapéutica. [69]. *H. pylori* puede metabolizar los aminoácidos por vías fermentativas similares a las bacterias anaerobias, además se ha reportado que el citocromo está involucrado en la terminación de su cadena respiratoria [68]. *H. pylori* contienen gránulos de polifosfato, que puede funcionar como una fuente de energía de reserva en bacterias asociadas con un epitelio degenerado, donde una fuente de energía exógena puede estar ausente, además necesita para su crecimiento *in vitro*, niveles elevados de CO₂, debido en parte a la actividad de la enzima acetil coenzima A carboxilasa [69]. Una fotografía de la *H. pylori* se muestra en la Figura 5.

4.2 Interacción con otros microorganismos

Recientemente Siavoshi *et al* (2013) reportaron que *H. pylori*, agente causal de infecciones bacterianas más común de todo el mundo y que afecta a un 50% de la población humana mundial. Presenta una relación simbiótica única con levadura del genero *Candida*. La cual protege a *H. pylori* ante condiciones ambientales adversas [70]. *H. pylori* penetra en la levadura y reside en una vacuola de *Candida*, donde puede sobrevivir al calor (100 ° C durante 15 minutos), deshidratación (37 ° C durante 3 meses) y cloración (2 ppm). Esta relación simbiótica puede prolongar la viabilidad de la bacteria [71].

5. Interacciones entre *C. albicans* y *H. pylori*

Varios estudios han sugerido que, tanto *C. albicans* y *H. pylori* son habitantes del estómago humano y que establecen una asociación, en la cual *H. pylori* se internaliza en la vacuola de *C. albicans* [72, 73, 74]. Cavalier-Smith (2002), describieron que las vacuolas de las células eucariotas representan un nicho único y sofisticado en el que las bacterias endosimbióticas podrían sobrevivir y promover una asociación persistente con la célula huésped. Sin embargo, la importancia de su interacción mutua en el desarrollo de las enfermedades gástricas, tales co-

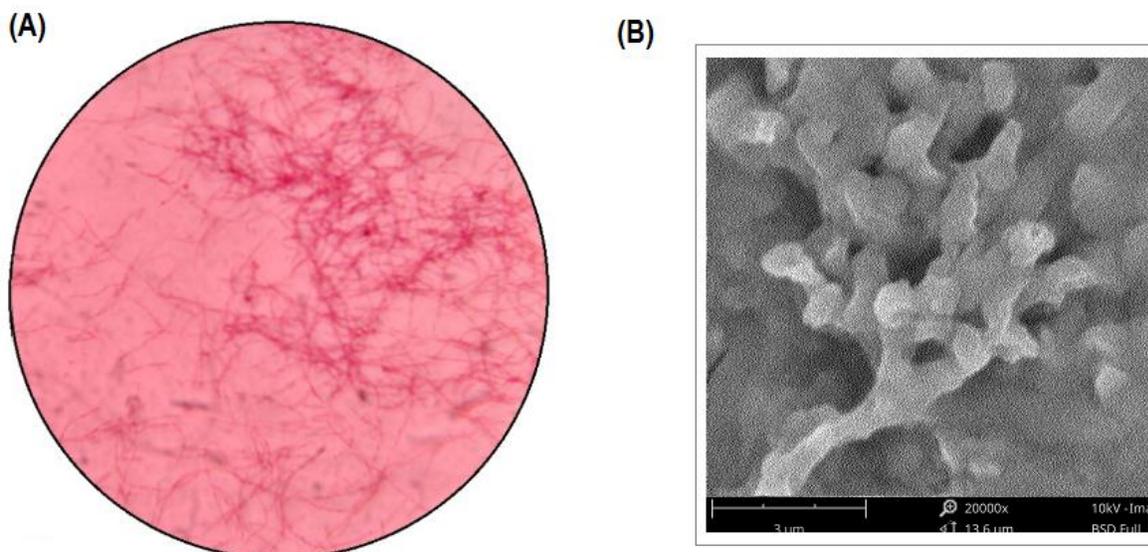


Figura 5. Foto de *Halicobacter pylori* cultivada *in vitro* (A) y micrografía electrónica del biopelícula de *H. pylori* sobre superficies poliméricas reactivas (Cortesía del Grupo de Investigación en Ciencias con Aplicaciones Tecnológicas, GI-CAT, Universidad del Valle, Cali-Colombia).

mo gastritis y úlceras pépticas no se entiende claramente. No se sabe si la infección concomitante de *C. albicans* y *H. pylori* en el estómago podría exacerbar el resultado clínico en comparación con la infección de un solo microorganismo [75]. De hecho, un número considerable de estudios han descrito la implicación de la levadura en las enfermedades gástricas a través de observaciones microscópicas de las células de levadura en muestras de histopatología teñidas en biopsias gástricas, especialmente en pacientes negativos para *H. pylori* [76, 77, 78].

El planteamiento de una interacción endosimbiótica entre *C. albicans* y *H. pylori* se basa en diferentes estudios que, indirectamente, han recopilado evidencia que sugiere la internalización de la *H. pylori* en las vacuolas de la *C. albicans* (Ver figura 6).

5. Conclusiones

Las interacciones entre levaduras y bacterias son de gran importancia para el entendimiento de los distintos procesos que se desencadenan entre estos microorganismos, en condiciones reales de hábitat y colonización. La complejidad que surge por la presencia de estas interacciones hace que sea necesario describir las interacciones en diferentes niveles (biológicos, fisicoquímicos y bioquímicos) que en muchas ocasiones son interdependientes. Además, es claro que las interacciones deben ser descritas en términos de cada par o grupo de especies. En el caso particular de las interacciones entre *C. albicans* y *H. pylori*, no se dispone de una descripción completa sobre las interacciones que pueden tener lugar; además, los mecanismos de interacción que se han reportado son débilmente entendidos y estas basados sólo en la descripción de observaciones experimentales de un número relativamente pequeño de autores. Finalmente, se concluye que se debe avanzar en el estudio de las interacciones, y el desarrollo de nuevas estrategias para dichos estudios, en lo posible de aplicabilidad general.

Agradecimientos

Al Dr. Manuel Palencia del Grupo de Investigación en Ciencias con Aplicaciones Tecnológicas (GI-CAT), del Departamento de Química de la Universidad del Valle

(Cali-Colombia), por el asesoramiento suministrado en la elaboración del documento.

Autores agradecen al Program for Scientific Knowledge Diffusion of Mindtech s.a.s. (PSKD 2016-2020) por los fondos asociados a los costos de publicación.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- [1] P. Frey-Klett, P. Burlinson, A. Deveau, M. Barret, M. Tarkka, A. Sarguinet. Bacterial-Fungal Interactions: Hyphens between Agricultural, Clinical, Environmental, and Food Microbiologists. *Microbiol. Molecular Biol. Rev.* 75 (2011) 583–609.
- [2] M. T. Tarkka, A. Sarniguet, P. Frey-Klett. Inter-kingdom encounters: recent advances in molecular bacterium-fungal interactions. *Curr. Genet.* 55 (2009) 233–243.
- [3] A. Bauernfeind, G. Hörl, R. Jungwirth, C. Petermüller, B. Przyklenk, C. Weisslein-Pfister, R. M. Bertele, K. Harms. Qualitative and quantitative microbiological analysis of sputa of 102 patients with cystic fibrosis. *Infection* 15 (1987) 270–277.
- [4] M. Avila, D. M. Ojcius, O. Yilmaz. The oral microbiota: living with a permanent guest. *DNA Cell Biol.* 28 (2009) 405–411.
- [5] B. J. B Wood. *Microbiology of fermented foods*, 2nd ed. Springer, Berlin, Germany. (1998).
- [6] P. Frey-Klett, J. Garbaye, M. Tarkka. The mycorrhiza helper bacteria revisited. *New Phytol.* 176 (2007) 22–36.
- [7] J. M. Whipps. Microbial interactions and biocontrol in the rhizosphere. *J. Exp. Bot.* 52 (2001) 487–511.
- [8] D. A. Hogan, M. J. Wargo, N. Beck. Bacterial biofilms on fungal surfaces. In S. Kjelleberg and M. Givskov (ed.), *The biopelliculamode of life: mechanisms and adaptations*. Horizon Scientific Press, Norfolk, United Kingdom. (2007) 235–245.
- [9] R. M. Donlan, J. W. Costerton. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin. Microbiol. Rev.* 15 (2002) 167–193.
- [10] G. Seneviratne, J. S. Zavahir, W. M. M. S. Bandara, M. L. M. A. W. Weerasekara. Fungal-bacterial biofilms: their development for novel biotechnological applications. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 24 (2008) 739–743.
- [11] Y. Elad, R. Baker. The role of competition for iron and carbón 602 Frey-Klett et al. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* in suppression of chlamyospore germination of *Fusarium* spp. by *Pseudomonas* spp. *Phytopathology* 75 (1985) 1053–1059.

- [12] M. S. Finstein, M. Alexander. Competition for carbon and nitrogen between *Fusarium* and bacteria. *Soil Sci.* 94 (1962) 334–339.
- [13] P. Lemanceau, P. A. Bakker, W. J. De Kogel, C. Alabouvette, B. Schippers. Antagonistic effect of nonpathogenic *Fusarium oxysporum* Fo47 and pseudobactin 358 upon pathogenic *Fusarium oxysporum* f. sp. dianthi. *Appl. Environ. Microbiol.* 59 (1993) 74–82.
- [14] K. C. Marshall, M. Alexander. Competition between soil bacteria and *fusarium*. *Plant Soil* 12 (1960) 143–153.
- [15] P. Lemanceau, P. A. Bakker, W. J. De Kogel, C. Alabouvette, B. Schippers. Effect of pseudobactin 358 production by *Pseudomonas putida* WCS358 on suppression of *fusarium* wilt of carnations by nonpathogenic *Fusarium oxysporum* Fo47. *Appl. Environ. Microbiol.* 58 (1992) 2978–2982.
- [16] M. Kluge. A fungus eats a *cyanobacterium*: the story of the *Geosiphon pyriformis* endocyanosis. *Biol. Environ.* 102 (2002) 11–14.
- [17] J. Rikkinen, I. Oksanen, K. Lohtander. Lichen guilds share related cyanobacterial symbionts. *Science* 297 (2002) 357.
- [18] A. A. Pinto-Tomas, M. A. Anderson, G. Suen, D. M. Stevenson, F. S. Chu, W. W. Cleland, P. J. Weimer, C. R. Currie. Symbiotic nitrogen fixation in the fungus gardens of leaf-cutter ants. *Science* 326 (2009) 1120–1123.
- [19] M. Grube, G. Berg. Microbial consortia of bacteria and fungi with focus on the lichen symbiosis. *Fungal Biol. Rev.* 23 (2009) 72–85.
- [20] M. Grube, M. Cardinale, J. V. de Castro, Jr., H. Muller, G. Berg. Species-specific structural and functional diversity of bacterial communities in lichen symbioses. *ISME J.* 3 (2009) 1105–1115.
- [21] M. Naumann, A. Schussler, P. Bonfante. The obligate endobacteria of arbuscular mycorrhizal fungi are ancient heritable components related to the Mollicutes. *ISME J.* 4 (2010) 862–871.
- [22] T. Baena-Monroy, V. Moreno-Maldonado, F. Martínez, B. Aldape-Barrios, G. Quindós, LO. Sánchez-Vargas. *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans* colonization in patients wearing dental prosthesis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* (2005) 10(Suppl. 1): E27–E39.
- [23] G. E. Pierce. *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, and devicerelated nosocomial infections: implications, trends, and potential approaches for control. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 32 (2005) 309–318.
- [24] H. Busscher, H. van der Mei. How Do Bacteria Know They Are on a Surface and Regulate Their Response to an Adhering State? *Plos Pathogens* 8 (2012) 1–3.
- [25] D. Absolom, F. Lamberti, Z. Policova, W. Zingg, C. van Oss, A. Wilhelm. Surface Thermodynamics of Bacterial Adhesion. *Appl. Environ. Microb.* 1 (1983) 90–97.
- [26] H. Nikawa. et al. Alteration of the coadherence of *Candida albicans* with oral bacteria by dietary sugars. *Oral Microbiol. Immunol.* 16 (2001) 279–283.
- [27] R. J. Silverman, A. H. Nobbs, M. M. Vickerman, M. E. Barbour, H. F. Jenkinson. Interaction of *Candida albicans* cell wall Als3 protein with *Streptococcus gordonii* SspB adhesin promotes development of mixed-species communities. *Infect. Immun.* 78 (2010) 4644–4652.
- [28] E. M. Diaz, M. Sacristan, M. E. Legaz, C. Vicente. Isolation and characterization of a cyanobacterium-binding protein and its cell wall receptor in the lichen *Peltigera canina*. *Plant Signal. Behav.* 4 (2009) 598–603.
- [29] A. M. Calvo, R. A. Wilson, J. W. Bok, and N. P. Keller. Relationship between secondary metabolism and fungal development. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 66 (2002) 447–459.
- [30] M. A. Penalva, H. N. Arst, Jr. Regulation of gene expression by ambient pH in filamentous fungi and yeasts. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 66 (2002) 426–446.
- [31] C. V. Bamford, A. d'Mello, A. H. Nobbs, L.C. Dutton, M. M. Vickerman, H. F. Jenkinson. *Streptococcus gordonii* modulates *Candida albicans* biopelículaformation through intergeneric communication. *Infect. Immun.* 77 (2009) 3696–3704.
- [32] W. M. Bandara, G. Seneviratne, S. A. Kulasoorya. Interactions among endophytic bacteria and fungi: effects and potentials. *J. Biosci.* 31 (2006) 645–650.
- [33] E. Barbieri, P. Ceccaroli, R. Saltarelli, C. Guidi, L. Potenza, M. Basaglia, F. Fontana, E. Baldan, S. Casella, O. Ryahi, A. Zambonelli, V. Stocchi. New evidence for nitrogen fixation within the Italian white truffle *Tuber magnatum*. *Fungal Biol.* 114 (2010) 936–942.
- [34] J. M. Barea, G. Andrade, V. Bianciotto, D. Dowling, S. Lohrke, P. Bonfante, F. O’Gara, C. Azcon-Aguilar. Impact on arbuscular mycorrhiza formation of *Pseudomonas* strains used as inoculants for biocontrol of soil-borne fungal plant pathogens. *Appl. Environ. Microbiol.* 64 (1998) 2304–2307.
- [35] J. M. Barea, R. Azcon, C. Azcon-Aguilar. Mycorrhizosphere interactions to improve plant fitness and soil quality. *Antonie Van Leeuwenhoek* 81 (2002) 343–351.
- [36] J. M. Barke, R. F. Seipke, S. Gruschow, D. Heavens, N. Drou, M. J. Bibb, R. JM. Goss, W. Yu. Douglas, M. I Hutchings. A mixed community of actinomycetes produce multiple antibiotics for the fungus farming ant *Acromyrmex octospinosus*. *BMC Biol.* 8:109. doi:10.1186/1741-7007-8-109. (2010).
- [37] T. J. Aspray, P. Frey-Klett, J. E. Jones, J. M. Whipps, J. Garbaye, G. D. Bending. Mycorrhization helper bacteria: a case of speci-ficity for altering ectomycorrhiza architecture but not ectomycorrhiza formation. *Mycorrhiza* 16 (2006) 533–541.

- [38] A. Fleming. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 10 (1929) 226–236.
- [39] P. A. Backman, R. A. Sikora. Endophytes: an emerging tool for biological control. *Biol. Control* 46 (2008) 1–3.
- [40] H. Alexandre, P. J. Costello, F. Remize, J. Guzzo, M. Guilloux-Benatier. *Saccharomyces cerevisiae-Oenococcus oeni* interactions in wine: current knowledge and perspectives. *Int. J. Food Microbiol.* 93 (2004) 141–154.
- [41] C. Cugini, M. W. Calfee, J. M. Farrow 3rd, D. K. Morales, E. C. Pesci, D. A. Hogan. Farnesol, a common sesquiterpene, inhibits PQS production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol. Microbiol.* 65 (2007) 896–906.
- [42] C. Cugini, D. K. Morales, D. A. Hogan. 2010. *Candida albicans* produced farnesol stimulates *Pseudomonas* quinolone signal production in LasR-defective *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Microbiology* 156 (2010) 3096–3107.
- [43] S. de Weert, I. Kuiper, E. L. Lagendijk, G. E. Lamers, B. J. Lugtenberg. Role of chemotaxis toward fusaric acid in colonization of hyphae of *Fusarium oxysporum* f. sp. *radicis-lycopersici* by *Pseudomonas fluorescens* WCS365. *Mol. Plant Microbe Interact.* 17 (2004) 1185–1191.
- [44] F. Bastian, C. Alabouvette. Lights and shadows on the conservation of a rock art cave: the case of Lascaux Cave. *Int. J. Speleol.* 38 (2009) 55–60.
- [45] F. Bastian, C. Alabouvette, V. Jurado, C. Saiz-Jimenez. Impact of biocide treatments on the bacterial communities of the Lascaux Cave. *Naturwissenschaften* 96 (2009) 863–868.
- [46] F. Bastian, V. Jurado, A. Novakova, C. Alabouvette, C. Saiz-Jimenez. The microbiology of Lascaux Cave. *Microbiology* 156 (2010) 644–652.
- [47] S. T. Bates, G. W. Cropsey, J. G. Caporaso, R. Knight, and N. Fierer. Bacterial communities associated with the lichen symbiosis. *Appl. Environ. Microbiol.* 77 (2011) 1309–1314.
- [48] T. Bauchop, D. O. Mountfort. Cellulose fermentation by a rumen anaerobic fungus in both the absence and the presence of rumen methanogens. *Appl. Environ. Microbiol.* 42 (1981) 1103–1110.
- [49] B. Baurhoo, F. Goldflus, X. Zhao. Purified cell wall of *Saccharomyces cerevisiae* increases protection against intestinal pathogens in broiler chickens. *Int. J. Poult. Sci.* 8 (2009) 133–137.
- [50] C. V. Benedict, J. A. Cameron, S. J. Huang. Polycaprolactone degradation by mixed and pure cultures of bacteria and a yeast. *J. Appl. Polym. Sci.* 28 (1983) 335–342.
- [51] G. Berg, Plant-microbe interactions promoting plant growth and health: perspectives for controlled use of microorganisms in agriculture. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 84 (2009) 11–18.
- [52] G. Berg, A. Krechel, M. Ditz, R. A. Sikora, A. Ulrich, J. Hallmann. Endophytic and ectophytic potato-associated bacterial communities differ in structure and antagonistic function against plant pathogenic fungi. *FEMS Microbiol. Ecol.* 51 (2005) 215–229.
- [53] A. Bernalier, G. Fonty, F. Bonnemoy, P. Gouet. Degradation and fermentation of cellulose by the rumen anaerobic fungi in axenic cultures or in association with cellulolytic bacteria. *Curr. Microbiol.* 25 (1992) 143–148.
- [54] A. S. Adams, C. R. Currie, Y. Cardoza, K. D. Klepzig, K. F. Raffa. Effects of symbiotic bacteria and tree chemistry on the growth and reproduction of bark beetle fungal symbionts. *Can. J. Forest Res.* 39 (2009) 1133–1147.
- [55] E. Addis, G. H. Fleet, J. M. Cox, D. Kolak, T. Leung. The growth, properties and interactions of yeasts and bacteria associated with the maturation of Camembert and blue-veined cheeses. *Int. J. Food Microbiol.* 69 (2001) 25–36.
- [56] M. F. Adesina, R. Grosch, A. Lembke, T. D. Vatchev, K. Smalla. In vitro antagonists of *Rhizoctonia solani* tested on lettuce: rhizosphere competence, biocontrol efficiency and rhizosphere microbial community response. *FEMS Microbiol. Ecol.* 69 (2009) 62–74.
- [57] P. E. Aho, R. J. Seidler, H. J. Evans, P. N. Raju. Distribution, enumeration, and identification of nitrogen-fixing bacteria associated with decay in living white fir trees. *Phytopathology* 64 (1974) 1413–1420.
- [58] M. A. Al-Fattani, L. J. Douglas. Penetration of *Candida* biofilms by antifungal agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48 (2004) 3291–3297.
- [59] M. Barret, P. Frey-Klett, M. Boutin, A. Y. Guillermer-Eckelboudt, F. Martin, L. Guillot, A. Sarniguet. The plant pathogenic fungus *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici* improves bacterial growth and triggers early gene regulations in the biocontrol strain *Pseudomonas fluorescens* Pf29Arp. *New Phytol.* 181 (2009) 435–447.
- [60] C. S. Goodwin, R. K. McCulloch, J. A. Armstrong, S. H. Wee. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J. Med. Microbiol.* 19 (1987) 257–267.
- [61] M. Rohder, J. Puls, R. Buhrdorf, W. Fischer, R. Haas, A. novel Sheathed surface organelle of the *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system, *Mol. Microbiol.* 49 (2003) 219–234.
- [62] A. Covacci, J. L. Telford, G. Del Giudice, J. Parsonnet, R. Rappuoli. *Helicobacter Pylori* virulence and genetic geography, *Science* 284 (1999) 13281–333.
- [63] H. L. Mobley, The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1 (1996) 576–4.

- [64] M. J. Blaser. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 102 (1992) 720–727.
- [65] B. J. Marshall, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for *pyloric Campylobacter*. *Med J Aust.* 142 8 (1985) 436–9.
- [66] J. R. Warren. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am.* 29 3 (2000) 705–751.
- [67] E. Bruce, Dunn, H. Cohem, M. J. Blaser. *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews.* (1997) 720–774.
- [68] G. L. Mendz, S. L. Hazell, S. Srinivasan. Fumarate reductase: a target for therapeutic intervention against *Helicobacter pylori*. *Arch. Biochem. Biophys.* 321 (1995) 153–159.
- [69] B. P. Burns, S. L. Hazell, G. L. Mendz. Acetyl-CoA carboxylase activity in *Helicobacter pylori* and the requirement of increased CO₂ for growth. *Microbiology* 1418 (1995) 3113–3118.
- [70] P. Saniee, F. Siavoshi, N. Broujeni, M. Khormali, A. Sarrafnejad, R. Malekzadeh. Localization of *H. pylori* within the Vacuole of *Candida* Yeast by Direct Immunofluorescence Technique. *Arch Iran Med.* 16 12 (2013) 705–710.
- [71] G. D. Eslick. *Helicobacter pylori* infection transmitted sexually via oral-genital contact: a hypothetical model. *Sex Transm Inf.* 76 (2000) 489–492.
- [72] C. E. Alvarez-Martinez, P. J. Christie. Biological diversity of prokaryotic type IV secretion systems. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 73 (2009) 775–808.
- [73] V. Ansanay, S. Dequin, C. Camarasa, V. Schaeffer, J. P. Grivet, B. Blondin, J. M. Salmon, P. Barre. Malolactic fermentation by engineered *Saccharomyces cerevisiae* as compared with engineered *Schizosaccharomyces pombe*. *Yeast* 12 (1996) 215–225.
- [74] W. L. Araujo, W. Jr. Maccheroni, C. L. Aguilar-Vildoso, P. A. Barroso, H. O. Saridakis, J. L. Azevedo. Variability and interactions between endophytic bacteria and fungi isolated from leaf tissues of citrus rootstocks. *Can. J. Microbiol.* 47 (2001) 229–236.
- [75] K. Arfi, M. N. Leclercq-Perlat, H. E. Spinnler, P. Bonnarme. Importance of curd-neutralising yeasts on the aromatic potential of *Brevibacterium linens* during cheese ripening. *Int. Dairy J.* 15 (2004) 883–891.
- [76] N. K. Arora, M. J. Kim, S. C. Kang, D. K. Maheshwari. Role of chitinase and beta-1,3-glucanase activities produced by a *fluorescent pseudomonad* and in vitro inhibition of *Phytophthora capsici* and *Rhizoctonia solani*. *Can. J. Microbiol.* 53 (2007) 207–212.
- [77] V. Artursson. Bacterial-fungal interactions highlighted using microbiomics: potential application for plant growth enhancement. Ph.D. thesis. Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden. (2005).
- [78] D. Aruscavage, K. Lee, S. Miller, J. T. LeJeune. Interactions affecting the proliferation and control of human pathogens on edible plants. *J. Food Sci.* 71 (2006) R89–R99.