

\* Anahtar kelimeler: Mannoproteinler, aderens, hidrofobluk, hemoliz, antifagositer özellik; Key words: Mannoproteins, adherence, hydrophobicity, haemolysis, anti-phagocytosis feature; Alındığı Tarih: 14 Nisan 2003; Dr (Ph.D). A.Serda Kantarcıoğlu, Prof. Dr. Ayhan Yücel: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; Yazışma adresi (Address): Dr (Ph.D). A. Serda Kantarcıoğlu, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

## **CANDIDA ALBICANS'DA MANNAN: ÇEŞİTLİ ÖZELLİKLERİ VE ÖNEMİ \***

A.Serda KANTARCIOĞLU, Ayhan YÜCEL

**Background.-** *Candida albicans* is both a commensal and opportunistic pathogen of humans. The outermost cellular structure, the cell wall play an essential role in the interactions with the host. Most of biological functions related to pathogenicity and virulence reside in the fungal cell wall. Mannoproteins, the major cell wall components of *Candida albicans* are a significant source of antigens. Both the carbohydrate and protein moieties are able to trigger immune response. The carbohydrate and/or protein parts may also be the candidal adhesin to bind host ligands and may contribute to hydrophobic interactions. Mannoprotein was demonstrated to cause haemolysis promoting the disruption of human red blood cells as well as to prevent phagocytosis. This review will adress the significanse features of *Candida albicans* cell wall mannoproteins.

Kantarcıoğlu A.S, Yücel A. Mannoproteins, adherence, hydrophobicity, haemolysis, anti-phagocytosis feature. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35:

### **Hücre duvarı mannan bileşikleri**

Mantarlar plazma zarının dışına yerleşmiş olup hücreyi ozmoz değişikliklerine karşı koruyan, besin alımında rol oynayan ve ortam ile mantar arasındaki ilişkileri düzenleyen bir hücre duvarına sahiptirler. Hücre duvarı mantar hücresinin biçimini, morfogenezi, virulansını, antijenleri yani mantar-konak etkileşimini ve mantarın antifungallere duyarlılığını belirleyen dinamik ve plastik, çok tabakalı bir yapıdır.<sup>1</sup> Maya veya hifli şekiller esasen kitin ve/veya selüloz içeren sert yapılı bu dış tabakada yaşam çevrimlerinin çeşitli aşamalarında mantarın gereksinimlerine uygun bileşim ve oranlarda glukanlar, peptidomannanlar, polisakkaritler ve glikoproteinler bulundurulur.<sup>2</sup>

*Candida albicans*'ın hücre duvarı %80-90 oranında karbonhidratlardan oluşur. Proteinler %6-25, lipidler %1-7 ve kitin %8.5-9 oranındadır.<sup>3</sup> Polisakkarit olarak mannan, gluklan ve kitin bulunur ve polisakkaritlerin %40-85'ini mannan oluşturur. Bunların göreceli miktarları morfolojiye göre değişir. Mannoz polimerleri, yapısal polimerler olan  $\beta$ -glukanlar ve kitinin içine gömüldüğü hücre duvarının amorf matrisini oluşturur.<sup>1</sup>

Mannan bir D-mannoz homopolimeridir ve proteinlerle kovalent bağlanarak duvardaki glikoproteinleri veya diğer bir deyişle mannoproteinleri; fosfat molekülleri ile de fosfomannoprotein veya fosfopeptidomannan bileşiklerini oluşturmaktadır. Bu bileşikler genel bir terim olarak mannan ile ifade edilebilmektedir.<sup>1</sup> Mannan hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık %30'unu oluştururken proteinler %7, fosfor %0.5 ve glukozamin %1.5 civarındadır.<sup>4,5</sup> Mannan ekstraktları değişik miktarlarda fosfat ve protein içerir.<sup>6</sup>

*C.albicans* konak dokusunda hem maya hem de hif şeklinde bulunabilmektedir, kolonizasyonun başlangıç aşamasında başat hücreler mayalardır. Maya hücresi ve çimlenme borusun benzer hücre duvarına sahiptir. Tomurcuklanan maya hücrelerinde mannan hif hücrelerinden daha fazladır.<sup>4</sup>

### **Mannoproteinler**

Mannoproteinler *Candida* hücre duvarında biri iç diğeri dış yüzeye yakın iki tabaka oluşturacak şekilde yerleşirler. Bunlar yapıca 260 kD'luk yüksek molekül ağırlıklı peptidomannanlar ve 50-66 kD'luk düşük molekül ağırlıklı mannoproteinler olarak ayrılırlar. Elektron mikroskobu çalışmaları mannoproteinlerin hücre duvarının çeşitli katmanlarında dağılım gösterdiğini, mikrofibrilli polisakkaritler, gluklan ve kitinin daha çok duvarın iç kısmında yoğunlaştığını, dış yüzeyde mannanın başat olduğunu ve bunların reseptör benzeri etkinliğe ve adezin özelliğine sahip olduğunu ortaya koymuştur.<sup>1</sup>

Dış yüzeyde yerleşen peptidomannan bileşikleri 260 kD'luk polimerler olup %1.5 protein ve %98.4 heksoz içerirler.<sup>7</sup> Mannoprotein 65 kD'luk kısmı ise *C.albicans*'ın gelişmekte olan hücrelerinde salınır. Konkavalin A ile bağlanır ve periferik kandaki monositlerde proliferasyon yapar.<sup>8-10</sup> Hücre yüzeyindeki 58 kD'luk bir mannoprotein (mp58) de infeksiyon sırasında immunodominant bir antijen olduğu tanımlanmıştır.<sup>11</sup> Hem maya hücresi hem de çimlenme borusu ekstraktlarında mp58 bulunmuş ve fibrinogen bağlayan ligand olarak işlediği gözlemlenmiş; infekte dokularda *in vivo* salgılandığı da belirlenmiş; bunun fibrinojen için özgül bir *Candida* reseptörü oluşturabileceği düşünülmüştür.<sup>12</sup>

Mannoproteinler endoplazmik retikulumda sentezlenip golgi aygıtı ve salgı vezikülleri aracılığı ile plazma zarından salgılanırlar. Mannoproteinler işlevleri açısından lektin benzeri proteinler, arginin-lizin-aspartik asit ligandını taşıyan proteinler olarak ayrılırlar. Bunlar ayrıca CR2/CR3 benzeri proteinler ve hücre dışı matris proteinleri bağlayan proteinler olarak da iki alt

gruba ayrılmaktadırlar. Mannoproteinlerin insan yanak epitel hücrelerine bağlanmayı sağladığı gösterilmiştir.<sup>7</sup>

## VİRULANSDAKİ ROLÜ

### 1. Adezin niteliği

Konak hücrelerine adezyonda rol oynayan hücre duvarının en dış tabakasıdır. *C.albicans*'ın yüzeyinde bulunan mannoprotein molekülleri epitel ve endotel hücrelerine bağlanmasında rol oynayan ligand olarak işler. Konak hücre zarı üzerindeki glikozid reseptörleri ile ilişkiye giren mannoprotein fibrilleri adezyonu sağlamaktadır.<sup>13</sup> Karbon kaynağı olarak yüksek konsantrasyonda şeker, özellikle galaktoz içeren besiyerlerinde üretilen *C.albicans* kökenlerinin epitel hücrelerine daha iyi bağlandığı ve bu kökenlerin farelerde daha virulan olduğu gösterilmiştir. Söz gelimi 50 mM galaktoz içeren besiyerinde üretilen kökenler göreceli olarak düşük yoğunlukta (50 mM) glukoz içeren besiyerinde üretilen kontrollardan on kat daha fazla aderans göstermişlerdir. Dolayısıyla mannoprotein molekülleri aderansı sağlamakta ve virulansda önemli rol oynamaktadır.<sup>4,14,15</sup> Yurdumuzda yapılan bir çalışmada da vajinit şikayeti olan hastaların izolatlarında *C.albicans* için %46.8 olarak saptanan aderans oranının ortama glukoz ilavesi ile %59.4'e yükseldiği gösterilmiştir.<sup>16</sup> Serolojik çalışmalar mantarın farklı karbon kaynakları içeren besiyerlerinde üretildikten sonra immunolojik olarak eşdeğer olduğunu, ancak 500 mM galaktoz içeren besiyerinde üretilen kökenlerin 50 mM glukoz içeren besiyerinde üretilenlerden daha iyi antigenik belirtilere sahip oldukları, bu koşullarda daha yoğun fibrilli tabaka geliştirdiklerini göstermiştir.<sup>4</sup>

*C.albicans*'ın yüzeyindeki mannoprotein fibriller taramalı elektron mikroskobu teknikleri ile incelenmiş ve bunun hücre yüzeyi hidrofobluğu ile ilişkisi ortaya konmuştur. Hücre yüzeyinde mannoprotein fibriller arttıkça hidrofobluk ve dolayısıyla aderans da artmaktadır.<sup>17</sup> Mikroorganizma hücreleri de memeli hücreleri gibi negatif yüzey potansiyeline sahiptir. Yaklaşmakta olan iki hücre aynı yüzey potansiyeline sahipse birbirlerini iterler. Mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan ve özgül olmayan hidrofobik moleküller, negatif yüklü iki yüzeyin itici gücüne karşı koyarlar ve mikroorganizmaların mukoza hücrelerine yaklaşmalarını sağlarlar. Böylece mikroorganizma hücresinin yüzeyinde bulunan ligandlar, mukoza hücresinde bulunan reseptörlere özgül ve geri dönüşümsüz olarak bağlanırlar. *C.albicans*'ın yüzey mannoprotein molekülleri mantarın epitel ve endotel hücrelerine bağlanmasında ligand olarak rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>18-20</sup>

Adezyon mekanizması yalnız mikropların adezinlerine değil, konak hücrenin reseptörlerine de bağlıdır. Mannoproteinlerin protein kısmının birçok bakterideki adezyon mekanizmasının işlevce benzeri olduğu ve proteinlerin konak hücresi yüzeyindeki glikozid (ya glikoprotein veya glikolipid) reseptörlerine bağlandıkları belirlenmiştir. Bu fibrillerin bakterilerdeki fimbriyaların analogu olduğu düşünülmektedir.<sup>4</sup>

Fare deneylerinde mannanın *C.albicans* hücrelerinin makrofajlara aderensinde de rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>1</sup> Hücre duvarındaki mannan ve gluklan makrofajların mannoz reseptörleri ve  $\beta$ -glukan reseptörleri ile etkileşirler. Mannoz reseptörleri opsonize olmamış mantarın fagositozunda önemlidir. Opsonize edilen mantar hücreleri ise mononükleer fagositlerin Fc reseptörleri ile etkileşerek içselleştirilirler.<sup>21</sup>

## 2. Fagositozu engelleyici özelliği

Mannoprotein fibrilleri, sferoplast oluşturmaya, fagositler tarafından içselleştirilerek hücre içinde öldürülmeye direnç yeteneğini de artırmakta ve böylece olasılıkla mantarın kolonizasyon ve infeksiyon potansiyelini de artırmaktadırlar.<sup>4</sup>

Yüksek şeker içeren besiyerinde üretilerek virulansı artırılmış kökenler tavşan periton nötrofilleriyle karşılaştıklarında kontrollardan 60 dakika fazla canlı kalabilmişlerdir. *C.albicans*'ın miyeloperoksidaza bağlı öldürülmesi enzimin hedef mayalara bağlanmasını gerektirir ve hücre duvarındaki çözünebilir mannan ile antagonizma göstermektedir. Fibrilli mannoprotein tabakası sentezlenmesi miyeloperoksidazın hücre duvarına bağlanmasını önleyerek kandidasidal etkinliğini baskılamaktadır. Bu olayın *Candida* infeksiyonlarının patogenezinde önem taşıdığı düşünülmektedir.

## 3.Hemolitik rolü

Mannoprotein'in şeker kısmının hemolizde önemli bir rolü olduğu da ortaya konmuştur. *C.albicans*'ın endotel hücrelerine aderensi fibronektine bağlandığı bilinen bir glikoprotein aracılığıyla olmaktadır ve aderens bir peptid tarafından bloke edilmektedir. *C.albicans* endotel hücreleri tarafından fagosite edildikten sonra hücreler hifli şekle dönüşür ve endotel hücrelerini tahrib eder. Proteaz ve fosfolipaz gibi hidrolitik enzimlerin kandidiyazın yayılmasında ve derinlere geçmesinde rolü olduğu bilinmektedir.<sup>22</sup> Birçok mikroorganizma demir kaynağı olarak hemin ve hemoglobulini kullanır.<sup>23</sup> *C.albicans*'ın hemoglobulini yıkarak demir kaynağı olarak kullanmasını sağlayan bir hemolitik faktör salgıladığı, bu faktörün kompleman aracılı hemolize yol açtığı ortaya konmuş<sup>9</sup> ve mantarın kültür süpernatantında bu hemolitik faktör tanımlanmış, flow cytometry analizleri ile mannanın insan alyuvarlarına bağlanması gösterilmiştir.<sup>24</sup> Bu hemolitik etkinlik *in vitro* olarak belirlenmiş bazı mannoproteinlerin *in vivo* lokal bölgelerde üretilebildiği öne sürülmüş, ancak kandidiyazlı hastalarda büyük miktarda mannoprotein belirlenmediği de vurgulanmıştır. Mannoproteinler sistemik hemolize sebep olmasa da, hemoglobin konakta *Candida* üremesi için önemli bir faktör olduğundan infeksiyon bölgesi civarında oluşan hemolizin *C.albicans*'ın gelişmesini artırabileceği belirtilmiştir.<sup>24</sup>

## Antijen niteliği

Mannan serolojik yanıtı oluşturan en önemli *Candida* antijenidir.<sup>5</sup> *C.albicans* mannoproteinlerine dayanarak A ve B olarak iki serotipe ayrılmıştır.<sup>25</sup> Serotip A faktör 5 ve 6 denen yapıları

bulunduran, serotip B ise sadece faktör 5 bulunduran olarak tanımlanır. Serotip A'nın antijen özgüllüğü kültür besiyerinin pH'sına bağlıdır ve serotip A kökenler pH 2'de hem faktör 5 hem 6'yı salamayıp serotip B gibi davranmaktadırlar.<sup>26,27</sup>

Antijen bakımından *C.albicans* A grubu ile *C.tropicalis*, ayrıca *C.albicans* B grubu ile *C.stellatoidea* birbirlerinden ayrılamamaktadır. *C.stellatoidea* ayrı bir tür olmayıp varyanttır. Klinik kökenler arasında serotip A serotip B'den daha fazladır. Ancak son yıllarda AIDS'liler ve diğer bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler arasında serotip B'nin insidansı artmıştır. Genelde serotip A flusitozine duyarlı iken serotip B dirençli bulunmaktadır.<sup>1,28</sup>

*Candida* türleri arasında mannan bakımından ısıya dayanıklı ve ısıya duyarlı özgül antijenler belirlenmiştir.<sup>28</sup>

Seroloji çalışmalarının çoğu tüm fosfopeptidomannan kompleksini antijen preparasyonu olarak kullanmakta, farklı antikolarla tek tek epitoplara tanımlanamamaktadır. Serolojik özgüllükle ilgili olduğu düşünülen hücre duvarında bulunan epitoplara belirlemek için özgül mannanın kimya yapısını belirlemeye yönelik çalışmalar da yapılmaktadır.<sup>1,5</sup> Yeni bir çalışmada, koruyucu olan, koruyucu olmayan ve bozucu (enfeksiyonu artırıcı) bağışık serumlar bulunmuş, *Candida*'ya antikor yanıtının karmaşık ve belki izotipe ve epitopa özgül olduğu öne sürülmüştür.<sup>29</sup>

Aynı araştırmada<sup>29</sup>, adezin kısmındaki farklı mannan epitoplara için özgül iki monoklonal antikor denenmiş, her ikisi de *Candida* hücreleri ile aglutine olmuş fakat yalnızca biri farelerde dissemine kandidiyaza karşı koruyucu etki göstermiştir. Koruyucu antikoların asit-labil adezin olduğu, koruyucu olmayanın adezindeki farklı bir epitopa özgül olduğu belirlenmiş ve antikoların maya hücrelerinin *in vivo* aderansını bozabileceği veya fagositozu artırabileceği öne sürülmüştür. Böylece liposomla kaplanmış hücre yüzeyi mannanlarının aşısı olarak kullanılabilirliği gündeme gelmiştir.<sup>1</sup>

Tür veya varyetelerin özgül antijenliği mannan molekülünün farklı yan zincirleriyle ilgilidir. *C.albicans* hücre duvarında proteinler dallanmış ve birbirine  $\alpha$ -1,6 ile bağlı mannoz birimlerinden oluşan bir polisakkarit gövdeye bağlanan ve N-asetil-glukoz-amin, asparagin gibi aminoasit türevleri ile birbirine tutunmuş bir yapı gösterirler. Mannoz birimleri ise bu yapıya  $\alpha$ -1,2 veya  $\alpha$ -1,3 bağlarıyla bağlanarak yan zincirler oluştururlar.<sup>30</sup>

Mannoproteinlerin hem karbonhidrat hem de protein kısımları bağışık yanıtı oluşturur. Kandidiyaza karşı konak savunmasında en önemli savunma hattının hücre aracılı bağışıklık olduğu düşünülse de hücre duvarının protein ve glikoprotein bileşikleri konakta bazı koruyucu antikolar da dahil olmak üzere güçlü bir humoral yanıt oluşturmaktadır. Mantar hücrelerinin konak antikoları ile kaplanmasının opsoninle artırılmış fagositoz ve mantar adezinlerinin konak ligandlarına bağlanmasının durdurulması gibi antikor aracılı işlevleri etkileyerek konak-parazit ilişkisinde etkili olur. Bu proteinlerin bir kısmı antikor yanıtını uyarmaktadır.<sup>1</sup> Invaziv kandidiyazın klinik kriterlerle belirlenmesi güç ve anti-*Candida* antikoları belirleyen standart immunolojik testlerin duyarlılığı

ve/veya özgüllüğü düşük olduğundan *C.albicans* hücre duvarı antijenlerine hümmoral yanıtın açıklığa kavuşturulmasının (i) dissemine kandidiyazın antijen ve antikor belirleyen seroloji deneyleriyle tanımı için etkili basit, güvenilir, uygulaması kolay deneylerin ve ayrıca (ii) yeni profilaktik ve terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkısı olacağı düşünülmektedir. Mannan hücre aracılı bağışıklık yanıtı için iyi bir antijendir ve özgül antikor oluşturabilir.<sup>1, 28, 31-34</sup> *Candida*'ya karşı oluşan hüresel bağışıklığın temel hedefi hücre duvarının 65 kD'luk mannopteinidir ve bu protein başlıca T hücre uyaranıdır. *C.albicans*'ın hücre duvarı polisakkariti mannan infeksiyon sırasında duvardan ayrılır, immunglobülin ile birleşir ve dolaşımdan uzaklaştırılır; fakat bağışık yanıt yetersizse mannan antijenemisi oluşur.<sup>28</sup> *Candida* spp hücre duvarı mannopteini veya mannan kararlı bir antijendir, kaynatmaya, proteazla muameleye ve asit pH'ya dirençlidir. Mannan serumda immun kompleksde bulunur ve kompleksin proteazla sindirilmesi gerekir. Enzim immun assay (EIA)'ler, özellikle çift antikor sandviç EIA kullanılabilir. Bu deneyin özgüllüğü hastanın altta yatan koşullarından ve serum örneğinin alınmış sıklığından etkilenir. Serumda *C.glabrata*'nın mannan antijeni belirlenememektedir. *C.krusei* de yalancı negatif sonuç vermektedir. Ancak deneyin en büyük kısıtlaması *Candida* mannanının geçici olmasıdır ve serum yarı ömrü tavşanda iki saat olarak saptanmıştır. Mannan kandan çabuk temizlendiğinden serum deneyi sık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Mannan lateks aglütinasyon deneyinin özgüllüğünü %0-%81 arasında bildiren değişik çalışmalar bulunmaktadır. Mannan ancak infeksiyonun geç aşamalarında güvenilirlikle saptanabilmektedir. Ölümden bir hafta önce incelenen serumların %50 kadarı pozitifdir.

Tanım amaçlı seroloji deneylerinde eğer hedef mukokutanöz yüzeylerin yüzeyel kolonizasyonu ile derine yerleşimli organ tutulumunu ayırdetmek ise mannan ve diğer (enolaz, 70 kD ısı şok proteini) hücre duvarı antijenlerinin kullanımının sitoplazma antijenlerine yeğlenmesi uygun görülmektedir. *Candida*'ların sitoplazma antijenlerinin ise infeksiyon sırasında ortaya çıkan ve ölçülebilir bir bağışık yanıtı araştırmak için kullanılması önerilmektedir.<sup>28</sup> Seroloji deneylerinin belirleyici değeri genellikle seri serum örnekleri alınmasına, birden fazla antijen veya antikor deneyi uygulanmasına bağlı görülmektedir. Ayrıca kolonizasyon ile infeksiyonu ayırdabilecek başarılı bir ticari test bulunmamaktadır.<sup>1, 28</sup> *C.albicans*'ın hücre duvarında reseptöre benzer karakteristikler gösteren birçok molekül bulunmaktadır; bunlar içinde en iyi karakterize edilmiş olan C3d reseptör mannoptein ve 58 kD fibrinojen bağlayan özgül mannoptein (mp58)'dir. Mantarın maya ve hif hücrelerinde mp58 bulunmakta ancak heterojen bir dağılım göstermektedir. Çeşitli tipte kandidiyazlı hastaların serumlarında mp58 için antikor bulunması immunblotting yöntemiyle araştırılmış; doğrulanmış sistemik kandidiyazlı tüm hastaların serumları bu antijen ile reaksiyon vermiş ancak kontrol grubunun ve yüzeyel kandidiyazlıların serumların hiç birinde mp58'e karşı belirlenebilecek düzeyde antikor bulunamamıştır.<sup>11</sup>

*C.albicans* ile hastaliksız kolonizasyonda da bağıklık sistemi uyarılabildiğinden insan serumunda antimannan antikorlar bol miktarda gösterilmiştir. Hücre duvarı mannanına karşı serumda pozitif presipitin testinin kandidiyaz tanımı için değeri sınırlıdır.<sup>28</sup> İnfeksiyon sırasında dolaşan mannanın veya anti-mannan antikorların belirlenmesinin dissemine kandidiyaz tanımında uygulanması için çift yönlü immunelektroforez, radyoimmun assay, enzime-bağılı immunosorbent assay (ELISA) ve lateks aglütinasyonu deneyleri bulunmaktadır. Ancak yakın zamanlarda hücre duvarının mannan dışındaki antijenleri ile sitoplazma antijenlerinin belirlenmesi ile ilgili deneyler geliştirilmiştir.<sup>33</sup> ELISA ile mannan belirlenmesinin duyarlılığı %23-100 ve özgüllüğü %92-100 olarak bildirilmektedir. Lateks aglütinasyon testinin duyarlılığı ve özgüllüğü iyi ise de maligniteli hastaların serumlarında daha azdır.1 Serumda mannan belirleyen ticari testler Cand-Tec sistem (Ramco Laboratories Inc., Houston, Texas) diğer metodlara kıyasla göreceli duyarlı (%30-%50) bulunmuştur. Bir diğer ticari sistem Pastorex Candida test (Sanofi Diagnostics Pasteur, Marnes-la-Coquette, France) ümit verici görülmektedir; ancak bir klinik çalışmada testin duyarlılığı %0 olarak bulunmuştur.<sup>1</sup> Diğer yandan allerjik kişilerde *C.albicans* hücre duvarı fosfomannoproteinlerine karşı özgül immunglobulin E antikorlar bulunduğu gösterilmiştir.<sup>36</sup>

#### **Yeni bir antifungal hedefi olarak mannan**

Bağıklık baskılanmış hastalarda sorun oluşturan fırsatçı bir infeksiyon olan sistemik kandidiyazın önlenmesinde ve tedavisinde kullanımda olan antifungallere dirençle karşılaşılması nedeniyle yeni ilaçlar geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır.<sup>37</sup> Mantarlar çevre etkilerine ve bu ara antifungal maddelere karşı hücre duvarı aracılığı ile korunurlar. *C.albicans* hücre duvarının başlıca makromolekülleri olan kitin, glukan ve mannandan ilk ikisi turgor basıncına karşı hücre duvarının sertliğini ve dayanıklılığını ve hücrenin biçimini sağlarlar. Ayrıca bu bileşikler memeli hücrelerinde bulunmamakla antifungallerin başlıca hedefini oluşturmaktadırlar.

Birçok mannoprotein patogeneizde rol oynadığından mannan sentezinin önlenmesi de potansiyel bir antifungal araştırma alanı olarak dikkat çekmektedir. Hücre yüzeyinin mannandan zengin olması mantarla konak arasındaki ilişkide konağın aleyhine olmaktadır. Mantar ve insan hücrelerinde mannozilasyonun farklı olup mantarlarda kısa mannoz zincirleri eklenmektedir. Ayrıca memeli hücrelerinde protein glikozilasyonu Golgi'de olmakta ve mannoz NDP mannoza dönüşmekte; mantarda ise endoplazmik retikulumda dolikol-P-mannoz'a çevirilmektedir. Dolayısıyla mantar hücrelerinde proteinlerin mannoz ile bağlanma prosesinin bozulması mantarda ve onun konakla etkileşiminde istenen olumsuz etkileri yapabilecektir. Mannosil transferaz enziminin etkinliğinin etkisizleştirilmesi avirulan kökenlerin ortaya çıkmasını sağlamakta ve bu durumun antifungal maddelerin gelecek jenerasyonları için potansiyel bir hedefe işaret edebileceği öne sürülmektedir.<sup>38</sup>

## ÖZET

*Candida albicans* insanda hem kommensal hem de patojen olarak bulunabilen bir mantardır. Hücre yapısının en dışında bulunan hücre duvarı konak ile ilişkide önemli bir rol oynar. Patojenlik ve virulans ile ilgili biyolojik fonksiyonların bir çoğu hücre duvarında yerleşiktir. *Candida albicans*'ın başlıca hücre duvarı bileşenleri olan mannopteinler önemli bir antijen kaynağıdır, hem karbonhidrat hem de protein kısımları bağışık yanıtı uyandırabilir. Karbonhidrat ve/veya protein kısımları *Candida*'yı konağın ligandlarına bağlayan adezinler olarak da işlev görebilirler ve hidrofobik etkileşime katılabilirler. Mannoproteinlerin insan kırmızı kan hücrelerini tahrip ederek hemolize yol açtıkları ve fagositozu önledikleri de gösterilmiştir. Bu yazıda *Candida albicans*'ın hücre duvarı mannopteinlerinin önemli özellikleri gözden geçirilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Martinez JP, Luisa Gil M, Lopez-Ribot JL, Chaffin WL. Serologic response to cell wall mannopteins of *Candida albicans*. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 121-141.
2. Marcilla A, Valentin E, Sentandreu R. The cell wall structure: development in diagnosis and treatment of candidiasis. Int Microbiol 1998; 1: 107-116.
3. Calderone RA, Braun PC. Adherence and receptor relationship of *Candida albicans*. Microbiol Rev 1991; 1-20.
4. Douglas JL. The surface layers of *Candida albicans* and their relevance to pathogenicity. E Schriener, MH Richmond, G Seibert, U Schwarz (Eds). Surface Structures of Microorganisms and their Interactions with the Mamalian Host. NewYork VHC 1988: 155-163.
5. Nelson RD, Shibata N, Podzorski RP, Herron MJ. *Candida* mannan: chemistry, supression of cell-mediated immunity and possible mechanisms of action. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 1-19.
6. Domer JE. *Candida* cell wall mannan: A polysaccharide with diverse immunologic properties. Microbiology 1989; 17: 33-51.
7. Fukazawa I, Kagaya K. Molecular bases of adhesion of *C.albicans*. J Med Vet Mycol 1997; 35: 87-89.
8. Torosantucci A, Bromuro C, Gomez MJ, Ausiello CM, Urbani F, Cassoni A. Identification of a 65 kD mannoptein as a main target of human cell-mediated immun responce to *C.albicans*. J Infect Dis 1993; 168: 427-435.
9. Watanabe T, Takano M, Murakami M, Tanaka H, Matsuhisa A, Nakao N, Mikami T, Suzuki M, Matsumoto T. Characterization of a haemolytic factor from *Candida albicans*. Microbiology 1999; 145: 689-694.



10. La Valle R, Sandini S, Gomez MJ, Mondello F, Romagnoli G, Nisini R, Cassone A. Generation of a recombinant 65-kilodalton mannoprotein, a major antigen target of cell-mediated immune response to *Candida albicans*. *Infect Immun* 2000; 68: 6777-6784.
11. Sepulveda P, Lopez-Ribot JL, Murgui A, Canton E, Navaro D, Martinez JP. *Candida albicans* fibrinogen binding mannoprotein: expression by clinical strains and immunogenicity in patients with candidiasis. *Int Microbiol* 1998; 1: 209-216.
12. Viudes A, Perea S, Lopez-Ribot JL. Identification of continuous B-cell epitopes on the protein moiety of the 58-kilodalton cell wall mannoprotein of *Candida albicans* belonging to a family of immunodominant fungal antigens. *Infect Immun* 2001; 69: 2909-2919.
13. Hostetter MK. Adhesins and ligands involved in the interaction of *Candida* spp with epithelial and endothelial surfaces. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 29-42.
14. Ener B. *Candida* infeksiyonlarının patogenezi: Etkenin rolü. *Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu* (Eskişehir, 21-22 Haziran 2002). Tutanaklar. OGÜ Basımevi, 202: 65-70.
15. Kuştimur S. *Candida*'da virulans faktörleri. Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş.(Ed). I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No. 36. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1999: 145-150.
16. Kalkancı A, Kuştimur S, Bozdayı G, Biri A. Vulvovaginit etkeni *Candida* suşlarında bazı virulans faktörleri. Kuştimur S, Kalkancı A (Ed). 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No. 39. Ankara Sistem Ofset, 2001: 239.
17. Masuoka J, Hazen KC. Cell wall protein mannosylation determines *Candida albicans* cell surface hydrophobicity. *Microbiology* 1997; 143: 3015-3021.
18. McCourtie J, Douglas JL. Extracellular polymers of *Candida albicans*: Isolation, analysis and role in adhesion. *J Gen Microbiol* 1985; 131: 495-499.
19. Critchley IA, Douglas JA. Isolation and partial characterization of an adhesin from *Candida albicans*. *J Gen Microbiol* 1987; 133: 629-632.
20. Calderone RA. Recognition between *Candida albicans* and host cells. *Trends Microbiol* 1993; 1: 55-58.
21. Lee SJ, Zheng NY, Clavijo M, Nussenzweig MC. Normal host defense during systemic candidiasis in mannose receptor-deficient mice. *Infect Immun* 2003; 71: 437-445.
22. Fallon K, Bausch K, Noonan J, Huguenel E, Tamburini P. Role of aspartic protease in disseminated *Candida albicans* infection in mice. *Infect Immun* 1997; 65: 551-556.
23. Otto BR, Verweij-van Vught AMJJ, Madaren DM. Transferrins and heme-compounds as iron source for pathogenic bacteria. *Crit Rev Microbiol* 1992; 18: 217-233.

24. Watanabe T, Tanaka H, Nakao N, Mikami T, Matsumoto T. Hemoglobin is utilized by *Candida albicans* in the hyphal form but not yeast form. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 350-353.
25. Hasenclever HF, Mitchel WO. Antigenic studies of *Candida albicans*. *J Bacteriol* 1961; 82: 572-573.
26. Kobayashi H, Giummelly P, Takahashi S, Ishida M, Sato J, Takaku M, Nishidate Y, Shibata N, Okawa I, Suzuki S. *Candida albicans* serotype A strains grow in yeast extract added Sabouraud liquid medium at pH 2.0, elaborating mannans without  $\beta$ -1,2 linkage and phosphate group. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 175: 1003-1009.
27. Barturen B, Bikandi J, San Milan R, Moragues MD, Régulez P, Quindos G, Ponton J. Variability in expression of antigens responsible for serotype specificity in *Candida albicans*. *Microbiology* 1995; 141: 1535-1543.
28. Matthews R, Burnie J. *Mycoserology*. Collier L, Balows A, Sussman M (Eds). Topley and Wilson's *Microbiology and Microbial Infections*. v.4 Ajello L, Hay RJ (v. Eds). *Medical Mycology*'de. 9<sup>th</sup> edition. London: 2000: 89-109.
29. Casadeval A. Antibody immunity and invazive fungal infections. *Infect Immun* 1995; 63: 4211-4218.
30. Shibata N, Ikuta K, Imai T, Satoh 1, Satoh R, Suzuki A, Kojima C, Kobayashi H, Hizamichi K, Suzuki S. Existence of branched side chains in the cell wall mannan of pathogenic yeast, *Candida albicans*. *J Biol Chem* 1995; 270: 1113-1122.
31. Tavares D, Ferreira P, Vilanova M, Videira A, Arala-Chaves M. Immunoprotection against systemic candidiasis in mice. *Int Immunol* 1995; 7: 785-796.
32. De Bernardis F, Boccanera M, Adriani D, Spreghini G, Santoni G, Cassone A. Protective role of antimannan and aspartyl proteinase antibodies in an experimental model of *Candida albicans* vaginitis in rats. *Infect Immun* 1997; 65: 3399-3405.
33. Dixon DM, Casadeval A, Klein B, Mendoza L, Travassos L, Deepe GS Jr. Development of vaccines and their use in the prevention of fungal infections. *Med Mycol* 1998; 36: 57-67.
34. Han I, Ulrich MA, Cutler JE. *Candida albicans* mannan extract-protein conjugates induce a protective immun response against experimental candidiasis. *J Infect Dis* 1999; 179: 1477-1484.
35. Reiss E, Morrison C. Nonculture methods for diagnostic of disseminated candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 311-323.
36. Kanbe T, Morishita M, Ito K, Tomita K, Utsunomiya K, Ishiguro A. Evidence for the presence of immunoglobulin E antibodies specific to the cell wall phosphomannoproteins of *Candida albicans* in patients with allergies. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 645-650.

37. Bachmann SP, Patterson TF, Lopez-Ribot L. In vitro activity of Caspofungin (MK-0991) against *Candida albicans* clinical isolates displaying different mechanisms of azole resistance. *J Clin Microbiol* 2002; 2228-2230.
38. Burman ET, Westwater C, Hube B, Brown AJP, Odds FC, Grow NAR. Molecular analysis of CaMnt1p, a mannosyl transferase important for adhesion and virulence of *Candida albicans*. *Microbiology* 1998; 13: 7670-7675.