

***Staphylococcus aureus* Ekzotoksinleri**

Hamit Kaan MÜŞTAK¹, Ömer M. ESENDAL²

¹ Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Ankara, ² Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Ankara

Özet: *Staphylococcus aureus*, konakçılarında kolonize olabilmek ve hastalık oluşturabilmek için çok çeşitli ekzotoksinlere sahiptir. Bu ekzotoksinlerin esas görevi konakçı dokularını, bakterinin gelişmesine uygun hale getirmektir. Bu derlemede, *S. aureus* tarafından salgılanan ekzotoksinlerin ve hemolizinlerin yapılarından ve biyolojik fonksiyonlarından bahsedilmiştir.

Anahtar sözcükler: *Staphylococcus aureus*, ekzotoksin, hemolizin, yapı, biyolojik fonksiyon.

Exotoxins of *Staphylococcus aureus*

Summary: *Staphylococcus aureus* has a wide variety of exoproteins that contribute to its ability to colonize and cause disease in its hosts. The main function of these proteins are to convert local tissues into suitable condition for bacterial development. This review addresses the structure and biological functions of the exotoxins and hemolysins secreted by *S. aureus*.

Key words: *Staphylococcus aureus*, exotoxin, hemolysin, structure, biological function.

Giriş

Staphylococcus aureus'un neredeyse bütün suşları bir grup enzim ve sitokin üretir. Salgılanan bu enzim ve sitokinler arasında dört hemolizin (alfa, beta, gamma, ve delta), nükleazlar, proteazlar, lipazlar, hiyaluronidaz ve kollagenaz bulunmaktadır. Bu proteinlerin esas görevi konakçı dokularını, bakterinin gelişmesine uygun hale getirmektir. Diğer bazı suşlar da, toksik şok sendrom toksin-1 (TSST-1), stafilokokkal enterotoksinler (SEA, SEB, SEC, SED, SEE, SEH ve SEI), eksfoliyatif toksin ve lökositin gibi ek ekzoproteinlere sahiptirler. Bunlardan hemolizinler ve lökositin, eksfoliyatif toksin, TSST-1, stafilokokkal enterotoksinler, *S. aureus*'un toksinleridir. Bu toksinlerden, TSST-1 ve stafilokok enterotoksinleri, pirojenik toksin süperantijenleri (PTSAg'ler) olarak da bilinirler (DINGES ve ark., 2000).

1. Hemolizinler ve Lökositin

S. aureus birçok sitotoksik molekül üretir. Bunlar kendi aralarında dört gruba ayrılan hemolizinler (alfa, beta, delta ve gama) ile Panton-Valentin lökositin (PV-lökositin)'dir (DINGES ve ark., 2000).

Alfa-Hemolizin (Alfa-Toksin)

S. aureus suşlarının çoğu bu toksini üretir. Alfa hemolizin memeli hücrelerine; özellikle tavşan eritrositlerine karşı toksik olup, dermonekrotik ve nörotoksik özellikleri de bulunmaktadır. Alfa toksi-

nin 1 µg'ı tavşanlara intravenöz verildiğinde letal etki göstermektedir (DINGES ve ark., 2000).

Alfa hemolizini kodlayan gen (*hla*), ilk defa 1984 yılında Gray ve Kehoe tarafından *S. aureus*'un kromozomundan klonlanmış ve dizin analizi yapılmıştır. Olgun protein 33000 moleküler ağırlığa sahiptir. Yapısında sistin bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarla bazı suşların *hla* genine sahip olmasına rağmen alfa toksin üretmedikleri anlaşılmıştır.

Alfa toksinin belirleyici özelliği eritrositleri lize etme kabiliyetidir. Özellikle tavşan eritrositleri alfa toksinle hemolize, diğer memeli eritrositlerinden yüz kat, insan eritrositlerinden bin kat daha duyarlı hücrelerdir. Alfa hemolizin monomerleri *S. aureus* tarafından salgılanır. Daha sonra bu monomerler silindirik heptamerler yapmak üzere hedef hücrenin membranıyla birleşir. İşte bu oligomerik form ökaryotik hücreleri lize etme özelliğine sahiptir. Silindirik heptamer formu membranda oluşunca, membranda 1 ya da 2 nm'lik porlar şekillenir. Toksin monomeri hücre membranına iki farklı yolla bağlanır. Bunlardan ilki alfa toksinin düşük konsantrasyonlarında şekillenir. Bu durumda yapısı bilinmeyen özel bir hücre yüzey reseptörü proteini bağlarken; alfa toksinin yüksek konsantrasyonlarında toksin non-spesifik olarak hücre membranına kendi bağlanır. Monomer, lipid tabakasına penetre olma kabiliyetine sahiptir. Monomerlerin lipid tabakasını geçmesi heptamerik porların oluşumuyla so-

nuçlanır. Ancak bu porun oluşumunun nasıl şekillendiğine ait kesin bir bilgi yoktur. Ancak toksinin N-terminal bölgesinin hemolitik porun oluşumunda önemli olduğu ortaya konmuştur. Sonuçta oluşan por, K^+ iyonları ile diğer küçük moleküllerin hızla efluksuna, Na^+ ve Ca^{+2} ile moleküler ağırlığı 1000'den düşük olan moleküllerin influksuna ve sonuçta oluşan ozmotik basınç sonucu eritrositlerin rupturuna neden olur (DINGES ve ark., 2000).

Beta-Hemolizin (Sifingomiyelinaz C)

S.aureus'un beta-hemolizini 1935 yılında bulunmuş olup toksinin hemolitik aktivitesinin $37^{\circ}C$ 'de muamele ve $10^{\circ}C$ 'de inkübasyondan sonra daha çok arttığı anlaşılmış ve buna bağlı olarak toksin "sıcak-soğuk" hemolizin olarak adlandırılmıştır (DINGES ve ark., 2000).

Beta-hemolizin 35000 moleküler ağırlıktadır. Beta-hemolizin geni (*hly*) kromozomal olarak 4-kb *Clal* DNA fragmentinde lokalize halde bulunmaktadır ve 39000 moleküler ağırlığındaki 330 aminoasitlik polipeptidi kodlamaktadır. Toksin ile *Bacillus cereus*'un sifingomiyelinazı arasında 200 rezidürlük bir homoloji saptanmıştır (%55.7 benzerlik).

1963'de beta-hemolizinin fosforilaz *c* aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. Bu aktivite için Mg^{+2} iyonlarının varlığı ve belli oranda sifingomiyelin ile lizo-fosfodilkolin varlığı gerekmektedir. Eritrositlerin toksin duyarlılıklarındaki farkların, eritrositlerdeki sifingomiyelin içeriği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (DINGES ve ark., 2000).

Delta-Hemolizin (Delta-Lizin, Delta-Toksin)

Çeşitli memeli hücrelerinde membran hasarına yol açan delta-toksin, 26 aminoasitten oluşmuştur. Ortalama 3000 moleküler ağırlıkta ve 26 rezidürlük uzunluğa sahiptir.

Delta-hemolizin'in %97'si *S.aureus* suşları tarafından üretilmektedir. Toksinin yüksek oranda sitotoksik etkisi olmasına rağmen, hastalıkların etiolojisindeki önemi halen tam olarak bilinmemektedir. Toksinin yüksek konsantrasyonlarıyla yapılan deneysel çalışmalarda, toksinin dermonekrotik ve letal aktivitesinin varlığı da ortaya konmuştur (DINGES ve ark., 2000).

Gamma-Hemolizin ve PV-Lökosidin

Gama-hemolizin neredeyse *S.aureus*'un bütün suşları tarafından üretilmektedir ancak PV-lökosidin, suşların yalnızca %2-3'ü tarafından üretilir. Her iki toksin de iki komponentten oluşmuştur. Bu komponentler S ve F komponentleri olarak bilinir ve birbirleriyle ilişkisi olmayan salgısal protein olarak üretilir (DINGES ve ark., 2000). Prevost ve ark., (1995), bu komponentlerin, *S.aureus*'un genomundaki iki farklı bölgeden meydana geldiğini ve bunun sonucunda da toksinlerin oluştuğunu ortaya koymuşlardır. Her iki sitotoksini de içeren *S.aureus* suşlarında, üç S komponenti (HlgA, HlgC ve LukS-PV), iki F komponenti (HlgB ve LukF-PV) bulunmaktadır.

Gama-hemolizin genleri, 4,5 kb *Scal* kromozomal bölgesindeki, tek bir lokustan transkripte edilmektedirler. Bu genlerin açık ifadeleri sırasıyla *hlgA*, *hlgC* ve *hlgB*'dir. Bu üç genin kodladığı proteinler birleşerek olgun, salgısal toksini oluştururlar. HlgA gama-hemolizinin γ_1 komponenti olarak, HlgC ise γ_2 komponenti olarak tanımlanmıştır. HlgB ve HlgC beraber gama-hemolizini oluştururlar. *hlg* lokusu, lökosidin R'yi kodlayan *lukR* lokusu ile hemen hemen benzer yapıya sahiptir. Aralarında sadece birkaç nükleotid farklılığı mevcuttur (DINGES ve ark., 2000).

Prevost ve ark., (1995); PV-lökosidin'i kodlayan genleri de klonlamış ve dizin analizlerini yaparak genleri (*lukS-PV* ve *lukF-PV*) tanımlamışlardır. *S.aureus*'un kromozomundaki 6,5 kb'lık *EcoRV* fragmenti *luk-PV* lokusunu tam olarak içermektedir. Klondan ekstrakte edilen protein lökotoksik özellik gösterirken, hemolitik aktivite göstermemektedir. *lukS-PV* geni, 28 rezidürlük sinyal sekansını içeren, 312-aminoasitlik polipeptidi kodlamaktadır. Genin kodladığı LukS-PV olgun proteini, 32000 moleküler ağırlığa sahiptir. *lukF-PV* geni ise benzer şekilde, 24 rezidürlük sinyal peptidini içeren, 325-aminoasitlik, 34000 moleküler ağırlığındaki olgun LukF-PV polipeptidini kodlamaktadır.

Yukarıda sözü edilen üç S komponenti ve iki F komponenti aralarında birleşerek altı farklı, gama-hemolizin/PV-lökosidin toksinlerini oluştururlar (DINGES ve ark., 2000). König ve ark., (1997), bu alt ünitelerin tek başlarına hemolitik ve lökotoksik aktiviteye sahip olmadıklarını ortaya koymuşlardır. Oysaki çiftler halinde eritrositlere eklendiklerinde farklı seviyelerde aktivasyonlara sahip oldukları

saptanmıştır. Bunlardan; HlgA-LukF-PV ve HlgC-HlgB yüksek hemolitik aktiviteye sahipken, HlgA-HlgB çifti içlerinde en yüksek hemolitik aktiviteye sahip olanıdır. Diğer kombinasyonlarda daha düşük hemolitik aktivite gözlenmiştir. Bununla birlikte bütün altı olası kombinasyon da lökositleri lize etme yeteneğine sahiptir.

Bu iki komponentli toksinlerin yangısal olaylardaki rolleri de incelenmiştir. PV-lökosidin'in, polimorf nükleer lokositlerde granül sekresyonunu ve yangısal medyatörlerin salınmasını uyardığı ortaya konmuş ancak gama-hemolizinin aynı yeteneğe sahip olup olmadığı açıklığa kavuşturulamamıştır. Siqueira ve ark., (1997), toksin komponentlerindeki bütün kombinasyonları incelemişler ve gama-hemolizinin polimorf nükleer lökositleri, PV-lökosidin'e göre daha az uyardığını ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda S alt ünitesinin, F alt ünitesine göre immun yanıtın şekillenmesinde daha önemli olduğu anlaşılmıştır.

2. Eksfoliatif Toksin

Önceleri, esas olarak faj litik grup II *S.aureus*'ların eksfoliatif toksin üretiminden sorumlu oldukları düşünülmekteydi ancak günümüzde bütün faj gruplarının eksfoliatif toksin üretebileceği anlaşılmıştır (LADHANI, 2001).

Eksfoliatif toksinler, geniş eksfoliasyonlardan ufak su kabarcıklarına kadar çok geniş bir yelpazede hastalık oluşturabilmektedirler. Bunlardan dermatitis eksfoliativa, pemfigus neonatorum, Lyell hastalığı ve Ritter hastalığı en iyi bilinenlerdir. Eksfoliatif toksinin yapmış olduğu en yaygın hastalık, Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS) (Stafilokokkal Haşlanmış Deri Sendromu) adı ile anılan hastalık tablosudur. SSSS çocuklarda nadiren, büyüklerde ise ciddi hastalık tablolarıyla beraber seyrettiğinde %50 oranında mortaliteye neden olabilir. Ancak toksinin yapısı ve etkilerinin araştırılmasıyla hastalığa karşı yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir (LADHANI, 2003).

1970 yılında Melish ve Glasgow, *S.aureus*'un salgıladığı bir ekzoproteinini yenidoğan farelerde eksfoliasyondan sorumlu olduğunu ortaya koyana kadar, SSSS ile *S.aureus* arasındaki ilişki açıklığa kavuşmamıştır. Bu toksin daha sonra izole edilmiş, sekans analizi yapılmış, karakterize edilmiş ve başka bir bakteride (*E. coli*) klonlanmıştır (LADHANI, 2001).

S.aureus antijenik olarak birbirinden farklı dört adet toksin serotipi üretmektedir. Bunlardan eksfoliatif toksin A (ETA) ve B (ETB) insanlarda görülen SSSS vakalarından sorumlu toksin serotipleridir. Epidemiyolojik çalışmalar, ETA'nın Avrupa ve Amerika'da baskın serotip olduğu, ETB'nin ise Japonya'da daha yaygın görüldüğünü ortaya koymuştur (LADHANI ve ark., 1999). ETA, 242 aminoasitlik, 26950 Da moleküler kütleye sahip, ısıya dirençli bir toksin olup ETA geni kromozomlarda lokalize halde bulunmaktadır. ETB ise 246 aminoasitlik, 27274 Da moleküler kütleye sahip, ısıya duyarlı bir toksindir ve geni plazmid lokalizasyonuna sahiptir. *S.aureus*, bunların yanında eksfoliatif toksin C (ETC) ve D (ETD) toksin tiplerini de sentezlemektedir. ETC, 27-kDa'luk, ısıya duyarlı bir toksin olup, bir attı bulunan deri infeksiyonundan izole edilmiştir. Bunun yanında ETC'nin, yeni doğan farelerde ve civcivlerde intraepidermal çatlaklar oluşturduğu gözlenmiştir. ETD ise ilk defa, klinik *S.aureus* izolatlarına ait genomların, *eta* ve *etb* genleri için problemlerle görüntülenmesi sırasında bulunmuştur. ETD, 27-kDa'luk bir protein olup, ETA ile %40, ETB ile %59 ve ETC ile %13 oranında bir benzerlik taşımaktadır. Ancak araştırmacılar, ETD ile SSSS arasında kuvvetli bir ilişkinin olmadığını, ETD'nin daha çok derinin epiteliyal bariyerinin bozulması ve bakterinin lokal dokulara bu sayede invaze olarak, rahatça üreyebilmesine olanak sağlaması konusunda yardım ettiğini öne sürmektedirler. ETA ve ETB toksinleri yapılarında benzer olarak 2 bölgeye sahiptir (S1 ve S2). Her bölge 6 iplikli β yumağına ve C-terminal α -heliksine sahiptir. Toksinlerin S1 bölgesinin N-terminal kısmının ortasında ise treonin ve histidin aminoasitleri bulunmaktadır (LADHANI, 2001).

Domuz yavrularında yapılan araştırmalar sonunda *Staphylococcus hyicus*'un, *S.aureus*'un eksfoliatif toksinine benzer bir grup toksin ürettiği anlaşılmış ve bu toksinlerin deri erozyonları, eksfoliasyon ve su kabarcığı formasyonu ile karakterize eksudatif epidermitis oluşturduğu ortaya konmuştur (LADHANI, 2001).

Amagai ve ark., (2000), eksfoliatif toksinin epidermal hedefi üzerine çalışmalar yaparken; SSSS ile pemphigus foliaceus'un klinik ve histolojik olarak benzer deri lezyonlarına sahip olduklarını ortaya koymuşlardır. Pemphigus foliaceus, desmoglein-1'in otoantikolar tarafından ortadan kaldırılmasıyla

şekillenen bir otoimmün deri bozukluğudur. Desmoglein-1 ise chaderin gen süperailisine dahil, bir transmembran desmosomal glikoprotein olup, süperfisiyal epidermisteki keratinositlerin birbirleriyle olan adezyonlarını korumaktadır (LADHANI, 2001).

3. PTSAg Ekzotoksin Ailesi

PTSAg'ler, *S.aureus* ve *Streptococcus pyogenes* tarafından salgılanan ekzotoksin grubudur. PTSAg ailesi TSST-1 ile birçok stafilokokkal enterotoksini (SEA, SEB, SEC, SED, SEE ve SEH) ve birçok streptokokkal pirojenik ekzotoksini (SPE A, B, C, F, G, H ve J ile streptokokkal süperantijen) içermektedir. Bu ekzotoksinlerin her biri en az üç biyolojik özellik göstermektedir: pirojenite, süperantijenite ve endotoksin letalitesinin kuvvetlendirilmesi. Bazı PTSAg'ler ek özellikler de gösterebilmektedir. Örneğin; stafilokokkal enterotoksinler (SE'ler) kuvvetli emetik ajanlardır ancak diğer PTSAg'lerin böyle bir özelliği bulunmamaktadır. Bunun yanında TSST-1 mukozal yüzeyleri geçme kabiliyetine sahiptir ve bakteriyel hücre duvarı-uyarımlı arthritisi reaktif eden tek ajandır. PTSAg'lerin en önemli özelliği süperantijenitedir. PTSAg'ler T lenfositlerinin proliferasyonunu stimüle ederler (DINGES ve ark., 2000).

Fonksiyonel benzerliklerinin yanında stafilokokkal PTSAg'ler birçok ortak genetik ve biyokimyasal özellik de taşımaktadırlar. Toksinleri kodlayan genler plazmidler, bakteriyofajlar ve heterolog genetik elementler tarafından taşınırlar ve bunlar patojenite adalarıyla ilgilidir. Bunların ekspresyonu üç düzenleyici sistem tarafından kontrol edilmektedir. Bunlar; aksesör gen düzenleyici (*agr*), stafilokokkal gen düzenleyici (*sar*), ve bir katabolit baskılayıcı sistemdir (DINGES ve ark., 2000). Her toksin amino-terminal sinyal sekansı içeren bir prekürsör protein içine transle olur. Olgun PTSAg'ler, moleküler ağırlıkları 20000 ile 30000 arasında olan küçük, nonglikoasile, polipeptid molekülleridir. PTSAg'ler kimyasal inaktivasyona, proteolizise ve ısıyla denaturasyona karşı kısmen dayanıklıdır. PTSAg'lerin kendi aralarında aminoasit sekanslarının karşılaştırılması sonucu, %22 ile %80 arasında benzerlik saptanmıştır (SCHLIEVERT ve ark., 1995).

Toksik Şok Sendrom Toksin 1

TSST-1; bakteriyel kromozomun, stafilokokkal patojenite adası 1 olarak bilinen 15.2 kb'lık mobil genetik elementinde bulunan, *tstH* (H insan izolatu olduğunu ifade eder) tarafından kodlanır. TSST-1, 234 aminoasitlik prekürsör protein şeklinde transle olur ve amino-terminal kısmında bulunan 40 aminoasitlik sinyal dizini ayrıldıktan sonra salgılanır. Olgun protein, moleküler ağırlığı 22000, izoelektrik noktası (pI) 7.2 olan tek polipeptid zincirinden oluşmaktadır. TSST-1 yüksek oranda hidrofobik aminoasit içermesine rağmen sudaki çözünürlüğü oldukça yüksektir. Toksin genelde ısı ve proteolizise karşı dirençlidir. Aynı zamanda tripsinle uzun süre muamele edildiğinde yine yapısında bir bozulma şekillenmez (DINGES ve ark., 2000).

TSST-1 birbirine yakın iki bölgeden oluşmaktadır. A bölgesi merkezde, 5 iplikli β -yumağıyla çevrilmiş, uzun bir α -heliks'e sahiptir. B bölgesi ise pençe şeklinde 5 adet β -ipliğinden oluşmaktadır (DINGES ve ark., 2000). TSST-1 mutantlarıyla yapılan çalışmalar, bu sentral α -heliks'in arka tarafındaki rezidülerin, TSST-1'in süperantijenik aktivitesi için gerekli olduğunu ortaya koymuştur (BONVENTRE ve ark., 1995).

TSST-1'in süperantijenitesindeki düşüş, T hücre reseptörü (TCR)'ne, MHC sınıf II moleküllerine veya her ikisine birden bağlanmadaki azalma sonucu şekillenir. Yapılan çalışmalarla, TSST-1 üzerindeki TCR ve MHC sınıf II moleküllerinin bağlanma bölgeleri tespit edilmiş ve TSST-1'in süperantijenik aktivitesi için kesinlikle, MHC sınıf II molekülüne bağlanmasının gerekli olduğu anlaşılmıştır. MHC sınıf II-peptid kompleksi üzerindeki TCR bağlanma bölgeleri TSST-1 tarafından kısmen ya da tamamen kapatılır. Bu sayede daha sonradan MHC sınıf II molekülü ve TCR arasında oluşabilecek etkileşimler engellenmiş olur (DINGES ve ark., 2000).

Stafilokokkal Enterotoksinler

Stafilokokkal enterotoksin (SE)'ler, 5 temel serolojik tipten oluşan (SEA, SEB, SEC, SED, SEE), ısıya dayanıklı enterotoksinlerin oluşturduğu bir gruptur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda SE'lerin yeni tiplerinin de var olduğu (SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEL, SEM, SEN ve SEO) bildirilmiştir (DINGES ve ark., 2000).

SE'ler tek zincirli basit proteinlerden oluşan toksinlerdir. 26-35 kDA (kilodalton) molekül ağırlığına sahiptirler. Yapılarında yüksek oranda lizin, aspartik asit, glutamik asit ve tirozin bulunmaktadır. Bunların yanında iki adet yarım sistin rezidüsü ve bir ya da iki adet triptofan bulunur (DINGES ve ark., 2000).

SE'ler higroskopik özellik göstererek su ve tuzlu solüsyonlarda çözünbilme özelliğine sahiptirler. Enterotoksinler, pH < 2'de pepsin hariç insan intestinal sisteminin proteolitik enzimlerine dirençlidirler. Ancak bazı bakteriler (laktik asit bakterileri) tarafından üretilen proteazlar SE'leri parçalayabilirler (DINGES ve ark., 2000). Bunların yanında SE'lerin en önemli özelliği ısıya dayanıklı olmalarıdır. SE'lerin ısıya dayanıklılıkları üzerine yapılan bir çalışmada, 100°C'de SEA ve SEB'nin 90 dakikada, SEC'nin 180 dakikada, 120°C'de ise SEA ve SEB'nin 30 dakika, SEC'nin de 60 dakikada tamamen inaktive olduğu ortaya konmuştur (TIBANA ve ark., 1987). Toksinler kurumaya ve gama ışınlarına da yüksek direnç gösterirler (DINGES ve ark., 2000).

SE'ler kuvvetli gastrointestinal toksin olmalarının yanında kuvvetli süperantijenik özellikleri ile de non-spesifik olarak T-hücre proliferasyonunu stimüle ederler (HARIS ve ark., 1993).

Stafilokokkal Enterotoksin A (SEA): SEA, stafilokokkal gıda zehirlenmelerine sebep olan en önemli toksindir. SEA geni (*entA*) 771 baz çiftinden oluşmuştur ve bir bakteriyofaj tarafından taşınır. SEA'nın üç farklı izoelektrik noktasına sahip üç formu mevcuttur (BALABAN, 2000; DINGES ve ark., 2000).

Stafilokokkal Enterotoksin B (SEB): SEB'yi kodlayan gen (*entB*), yaklaşık 900 nükleotid içerir. SEB prekürsör proteini 267 aminoasitten oluşur ve 27 aminoasitlik N-terminal sinyal peptidini içerir. *S.aureus*'un gıda zehirlenmelerinden sorumlu olan klinik izolatlarında *entB* geni kromozomal yapıdayken, diğer bakteri suşlarında genin 750 kb'lık bir plazmid tarafından taşındığı bildirilmiştir (BALABAN, 2000; DINGES ve ark., 2000).

Stafilokokkal Enterotoksin C (SEC): Antijenik olarak SEC'nin SEC1, SEC2 ve SEC3 olmak üzere üç farklı alt tipi bulunmaktadır. *entC3* geni 801 baz çiftlik (bp'lik) olup, 27 rezidülük sinyal peptidini içeren 267 aminoasitlik prekürsör pro-

teini kodlar. *entc2* geni 801 bp'lik olup 267 aminoasitlik prekürsör proteini kodlar. SEC'yi kodlayan 801 bp'lik *entC1* geni ise 266 aminoasitlik prekürsör proteini kodlar. *entC3* ile *entC1* arasında %98'lik nükleotid sekans benzerliği bulunmuştur (BALABAN, 2000).

Stafilokokkal Enterotoksin D (SED): SED'nin gıda zehirlenmelerinde karşılaşılan diğer bir önemli toksin olduğu bildirilmiştir. SED'yi kodlayan gen (*entD*) pIB485 olarak bilinen 27,6 kilobaz'lık penisilinaz plazmidini üzerinde taşınmaktadır. Bu gen 30 aminoasitlik sinyal peptidi çeren 258 aminoasitlik prekürsör proteini kodlar. 228 aminoasitlik olgun polipeptit diğer SE'lerle sekans benzerliği göstermektedir (BALABAN, 2000).

Stafilokokkal Enterotoksin E (SEE): SEE geni (*entE*) 771 bp'lik olup 26 kDa'lık prekürsör proteini kodlar. Sekans analizleri SEE, SED ve SEA'nın birbiriyle yakın ilişkili olduğunu göstermiştir (VAN DEN BUSSCHE, 1993; BALABAN, 2000).

Stafilokokkal Enterotoksin G (SEG): SEG geni (*entG*) 777 nükleotid içerir ve 233 aminoasitlik toksine dönüşmesi için 258 aminoasitlik prekürsör proteinini kodlar (BALABAN, 2000).

Stafilokokkal Enterotoksin H (SEH): SEH, 27300 Da moleküler ağırlığa sahip, yeni bulunmuş bir enterotoksindir (BALABAN, 2000).

Stafilokokkal Enterotoksin I (SEI): SEI geni (*entI*) 729 nükleotit içerir ve 242 aminoasitlik prekürsör proteini kodlar. Olgun toksin yapısında 218 aminoasit barındırır. SEI diğer SE'lerle en az benzerliğe sahip toksindir (BALABAN, 2000).

Kaynaklar

1. Amagi M, Matsuyoshi N, Wang ZH, Andl C, Stanley JR, (2000). *Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets demogelin-1*. Nat Med. 6, 1275-1277.
2. Balaban N, Rasooly A, (2000). *Staphylococcal enterotoxins*. Int J Food Microbiol. 61, 1-10.
3. Bonventre PF, Heeg H, Edwards III CD, Cullen CM, (1995). *A mutation at histidine residue 135 of toxic shock syndrome toxin yields an immunogenic protein with minimal toxicity*. Infect Immun. 63, 509-515.
4. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM, (2000). *Exotoxins of Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev. 13 (1), 16-34.

5. **Gray GS, Kehoe M**, (1984). *Primary sequence of the α -toxin gene from Staphylococcus aureus* Wood 46. *Infect Immun.* 46, 615-618.
6. **Harris TD, Grossman D, Kappler JW, Marrack P, Rich RR, Betley MJ**, (1993). *Lack of complete correlation between emetic and T-cell-stimulatory activities of staphylococcal enterotoxins.* *Infect Immun.* 61, 3175-3183.
7. **Konig B, Prevost G, Konig W**, (1997). *Composition of staphylococcal bi-component toxins determines pathophysiological reactions.* *J Med Microbiol.* 46, 479-485.
8. **Ladhani S, Joannou CL, Lochric DP, Evans RW, Poston SM**, (1999). *Clinical, microbial and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded skin syndrome.* *Clin Microbiol Rev.* 12, 224-242.
9. **Ladhani S**, (2001). *Recent developments in staphylococcal scalded skin syndrome.* *Clin Microbiol Infect.* 7, 301-307.
10. **Ladhani S**, (2003). *Understanding the mechanism of action of the exfoliative toxins of Staphylococcus aureus.* *FEMS Immunol Med Microbiol.* 39 (2), 181-189.
11. **Melish ME, Glasgow LA**, (1970). *The staphylococcal scalded skin syndrome: development of an experimental model.* *New Engl J Med.* 282, 1114-1119.
12. **Prevost G, Cribier B, Couppie P, et al.** (1995). *Panton-Valentine leukocidin and gamma hemolysin from Staphylococcus aureus ATCC 49775 are encoded by distinct genetic loci and have different biological activities.* *Infect Immun.* 63, 4121-4129.
13. **Schlievert PM, Bohach GA, Ohlendorf DH, et al.** (1995). *Molecular structure of staphylococcus and streptococcus superantigens.* *J Clin Immunol.* 15, 4S-10S.
14. **Siqueira JA, Speeg-Schatz C, Frehas FIS, Sahel J, Monteil H, Prevost G**, (1997). *Channel-forming leucotoxins from Staphylococcus aureus cause severe inflammatory reactions in a rabbit eye model.* *J Med Microbiol.* 46, 486-494.
15. **Tibana A, Rayman K, Akhtar M, Szabo R**, (1987). *Thermal stability of enterotoxins A, B, and C in a buffered system.* *J Food Prot.* 50, 239-242.
16. **Van den Bussche RA, Lyon JD, Bohach GA**, (1993). *Molecular evolution of the staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxin gene family.* *Mol Phylogenet Evol.* 2 (4), 281-292.