

Основний фактор патогенності стафілококів — білок А. Особливості взаємодії з імуноглобулінами

Л. С. Холодна

Київський університет імені Тараса Шевченка
Вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

В огляді узагальнено результати досліджень по взаємодії білка А з імуноглобулінами та відомості про його антигенні властивості. Це дозволяє з'ясувати особливості формування імунної відповіді на антигенні субстанції стафілокока для створення протистафілококового імунітету.

Серед компонентів клітинної стінки є поверхневий соматичний антиген стафілокока — білок А, якому притаманна унікальна здатність неспецифічної взаємодії з імуноглобулінами людей і тварин та який є основним фактором патогенності стафілококів.

Особливості взаємодії білка А стафілокока з імуноглобулінами. Як визначено в імунологічних дослідженнях [1—3], характерною особливістю білка А є його здатність взаємодіяти з Fc-фрагментом IgG всіх підкласів (крім IgG3) людини та інших ссавців [4, 5]. Раніше [6] вважалося, що преципітація білка А нормальною сироваткою людини є реакцією між антигеном та нормальними антитілами до стафілокока.

Виконано ряд досліджень, присвячених вивченню структури молекули імуноглобуліну, в яких показано, що взаємодія білка А з сироватковими імуноглобулінами не є дійсною реакцією антиген—антитіло, а являє собою неспецифічний феномен [7—10]. Білок А преципітує IgG, виділені з нормальних сироваток людини та тварини, і продукти його перетравлювання папаїном або пепсином, а саме: Fc-фрагменти IgG, а також N-ланцюги нормальних та мієломних IgG. Легкі ланцюги, а також фрагменти F(ab')₂, Fab, PCII та PCIII не здатні взаємодіяти з білком А [11—15]. Однак, за даними деяких досліджень, білок А може взаємодіяти і з ділянками Fab-району IgG [16, 17].

Механізм взаємодії білка А з Fc-фрагментами глобулінів ще повністю не з'ясовано. Як відомо з

вивчення фізико-хімічних властивостей та хімічної структури білка А, молекула його має чотири активних домени з молекулярною масою 7000, до яких може приєднатися Ig [18]. Вони локалізовані разом у N-кінцевій ділянці молекули білка А. Встановлено, що в цих чотирьох ділянках послідовність амінокислот високогомологічна і кожна з цих ділянок містить по одному залишку гістидину та дві з них — ще по одному залишку метіоніну. Для виявлення ролі гістидину у зв'язуванні білка А мієломний IgG1 обробляли діетилпірокарбонатом (ДЕПК), який високоспецифічно модифікує гістидин. Показано, що ДЕПК знижує здатність IgG1 зв'язувати білок А. Хімічної модифікації інших амінокислот, також чутливих до ДЕПК (тирозин, лізин, аргінін), не виявлено [19]. Обробка протеазами (проназа, протеїназа К, трипсин), гаряча обробка (80 °C протягом 30 хв) редукують до 50 % зв'язуючу можливість стафілококових клітин [20]. Окрім неспецифічної взаємодії, для білка А виявлено здатність і специфічно зв'язуватися з доменами імуноглобулінів [21].

Для вивчення механізму зв'язування IgG з білком А використано підхід, заснований на хімічній модифікації Fc-фрагмента IgG. Карбоксильні групи бічних ланцюгів аспарагінової та глутамінової кислот в ізольованому Fc-пептиді модифікували карбодімідом. Після модифікації аспарагінової та глутамінової кислот рівень зв'язування Fc-пептиду з білком А знижується. За цими даними, ділянка Fc-пептиду, що реагує з білком А, локалізована на межі CH₂ та CH₃ доменів [22, 23]. Можливо, що білок А взаємодіє також з одним

із важких ланцюгів IgG N-термінальної області домену CH2 [24, 25]. Ділянки IgG, що взаємодіють з Fc-рецепторами поліморфноядерних лейкоцитів людини, локалізовані в Cy2 домені, на деякій відстані від ділянок, що зв'язують білок А [26]. Показано також, що Cy2 та Cy3 домени кролячого IgG реагують з білком А [27]. Виявлено подібність в амінокислотній послідовності ділянок, що зв'язують білок А CH2 району людських IgG ланцюгів, мишачих $\gamma 2a$ ланцюгів та кролячих γ -ланцюгів [28]. Є відомості стосовно існування пептидних фрагментів ланцюгів В-домену білка А стафілокока [29]. Домен В білка А володіє трьома зв'язуючими структурами [30]. Методом ЯМР було визначено структуру сконструйованого IgG-зв'язуючого домену білка А — Z домену (аналога В домену білка А *Staphylococcus aureus*). Z-домен містить три α -спіралі, що відносяться до поліпептидних сегментів Lys7-Leu17 (ланцюг 1), Leu24-Asp36 (ланцюг 2) і Ser41-Ala54 (ланцюг 3) [31]. Ці дані відрізняються від раніше отриманої рентгеноструктурним аналізом структури В-домену білка А в комплексі з Fc-фрагментом IgG людини [31].

Вміст Fc-фрагментів, що взаємодіють з білком А, варіює в імуноглобулінах класу G різних видів тварин. Так, він неспецифічно реагує з IgG сироватки 65 видів ссавців та 18 видів інших хребетних [32]. Зв'язуючі білок А структури не виявлені в молекулі субкласу IgG3 сироватки людини. Інтенсивність взаємодії підгруп IgG ссавців з білком А коливається від виду до виду, а також у IgG окремих індивідумів одного виду [9, 10]. Кролячі IgG слабо взаємодіють з білком А [8], але останній добре взаємодіє з IgG1 та IgG2 морських свинок [33]. Слабка взаємодія білка А з кролячими IgG обумовлена тим, що Fc-фрагмент демаскується тільки після певних інформаційних змін молекули глобуліну [34]. За іншими даними, IgG кролика і барана активно зв'язуються з білком А [35]. З мишачих глобулінів з білком А реагують IgG2a, IgG2b, IgG3 [36]. Середня афінність імуноглобулінів миші до білка А у 10 разів вища від телячих [37].

Fc-фрагменти імуноглобулінів інших класів можуть зв'язуватися з білком А. Так, показано, що білок А реагує з IgG і не реагує з IgA, IgM, IgE [38]. Але, за даними інших досліджень [39], людські IgA вступають у взаємодію з білком А, Ig, виділений з сироватки деяких хворих на макроглобулінемію, реагує з білком А через Fc-фрагменти [40]. Результати деяких робіт [41—44] також підтверджують наявність субстанцій у структурі Fc-фрагментів IgA, IgM, що реагують з білком А. При вивченні зв'язування мідомних IgA людини з

білком А виявлено, що вони можуть неспецифічно з'єднуватися електростатичними зв'язками та через F(ab')₂ фрагменти [15].

Білок А зв'язується з F(ab)-фрагментом VH III молекул імуноглобулінів M і G [45], а також через домен D VH3 антитіл [28]. Вірогідно, секреція гістаміну базофілами людини може бути обумовлена взаємодією білка А та IgE [46]. Білок А пригнічує реактивність Кумбс-позитивних сироваток з сенсibilізованими IgG еритроцитами людини [47]. Механізм пригнічуючого впливу білка А у тесті Кумбса не виявлено. Білок А може з'єднуватися не тільки з Fc-фрагментами вільних молекул імуноглобулінів. Так, спостерігається взаємодія білка А і Fc-фрагмента імуноглобулін-синтезуючих лімфоцитів [2, 3, 48]. Білок А взаємодіє з CD4 людей [49]. Відмічено взаємодію білка А з Fc-рецепторами тромбоцитів [50]. Кон'югат білка А з золотом реагує з комплексом антиген—антитіло [51].

Неспецифічна взаємодія з імуноглобулінами поверхневих структур інших мікроорганізмів. Знайдено поверхневі білки на голівці бактеріофага лямбда, що мають IgG-зв'язуючий домен для білка А [52].

Виявлено структури, що здатні подібно білку А неспецифічно з'єднуватися з Fc-фрагментами імуноглобулінів у клітинній стінці стрептококів та пневмококів [53]. Але в деяких дослідженнях у клітинах стрептококів компоненти, що мають активність білка А, не виявлені [54]. Новий тип неімуного зв'язування IgG з корпускулами стрептокока груп С і G, зумовленого структурами, що розташовані у Fab-фрагменті молекули IgG, виявлено авторами роботи [55]. Проведено дослідження Fc-рецепторних структур *S. aureus* і стрептококів [56]. Було визначено нуклеотидну послідовність п'яти Fc-рецепторних генів білка А, білків G і H, FcRA і білка V.

Здійснено клонування і експресію в *Escherichia coli* фрагмента білка А (61 амінокислотний залишок), що являє собою домен D [57]. Цей невеликий домен показав VH3, Fab і Fc-гамма зв'язування. Домен D і природний білок А добре зв'язуються з IgM-каппа.

Визначення антигенних властивостей білка А. *Преципітиноген*. Очищений білок А має властивості преципітиногена [58]. Раніше вважалося, що йому притаманні властивості гемосенситину. Потім було показано, що антиген, який сенсibilізує таннізовані еритроцити барана, є специфічним для *S. aureus* і являє собою фрагмент пептидоглікану. Цей фрагмент є в неочищених препаратах білка А. Очищений білок А не сенсibilізує оброблені танніном еритроцити барана [59].

Аглютиноген. У роботі [60] описано «протейновий аглютиноген», відповідальний за аглютинацію *S. aureus* нормальної людської та нормальної кролячої сироваток. Здатність нормальної людської сироватки аглютинувати *S. aureus*, що містить білок А, показано і в ряді інших досліджень [61—63]. Встановлено, що білок А аглютинус також і еритроцити, що адсорбували IgG, які знаходяться на поверхні еритроцитів [64].

Однак повного розуміння аглютинуючих властивостей білка А ще не досягнуто. Так, вважають, що аглютиноген є не однорідною субстанцією, а сумішшю в препараті білка А, що має преципітуючі властивості [65]. Показано, що аглютиноген є комплексом декількох субстанцій [66]. Виявлено [9], що аглютинацію стафілокока можуть викликати Fab-фрагменти IgG. Деякі дослідники [67] дійшли висновку, що аглютинація штамів стафілокока, які містять білок А, — явище неспецифічного характеру, яке обумовлене здатністю білка А поєднуватися з Fc-фрагментами IgG. При високих концентраціях у сироватці специфічних IgG феномен аглютинації може бути обумовлений і зв'язуванням розташованого на поверхні клітин стафілокока білка А специфічними рецепторами IgG. Штами стафілокока нормальної кролячої сироватки, що не містять білка А, не аглютинуються. Золотистий стафілокок, який містить білок А, аглютинують також людські м'які глобуліни, які не мають у своєму складі антитіл до білка А.

Встановлення факту неспецифічної аглютинації дозволило удосконалити техніку серологічного типування стафілококів і запропонувати використовувати для специфічного типування стафілококів F(ab')₂-фрагменти IgG або інтактні IgM [67].

Методом коагуляції зі *S. aureus* Cowan-1 приблизно за 15 с можна визначити антиген [68—71]. Здатність *S. aureus* Cowan-1 продукувати значну кількість білка А, який ковалентно зв'язаний з клітинною стінкою і може бути специфічно іммобілізований на поверхні, а також добре зв'язуватися з імуноглобулінами, використовують для визначення комплексів антиген—антитіло [72, 73].

При дослідженні антигенних властивостей білка А методом дифузії в агарі знайдено, що він утворює одну лінію преципітації з нормальною сироваткою людини і дві лінії — з гомологічною імунною сироваткою кролика, з яких одна ідентична лінії, що утворена нормальною сироваткою людини [12]. Поява другої лінії преципітації при взаємодії білка А з гомологічною імунною сироваткою свідчить про те, що він є антигеном. Це підтверджують також деякі виявлені відмінності у розташуванні гранул феритину на поверхні клі-

тинної стінки при обробці мікробних клітин гомологічними імуноглобулінами, з одного боку, і гетерологічними нормальними сироватками, — з другого [74].

Було виявлено, що білок А є не однорідним, а складається з двох фракцій — А і В [14, 38]. Оскільки обидві фракції мали однакову масу та електричний заряд, розділити їх довгий час не вдавалося. Білок В отримали після осадження білка А нормальною сироваткою, тому що з останньою білок В не реагував. Якісний склад фракцій є ідентичним, відміни спостерігаються тільки у процентному вмісті амінокислот. Фракція А утворювала дві лінії преципітації при дифузії в агарі, фракція В — одну. Отримано імунні сироватки до цих фракцій. Адсорбція сироваток анти-А і анти-В неочищеним білком А повністю видаляла преципітати, тоді як адсорбція анти-А сироватки білком В видаляла не всі антитіла. На підставі цих даних було зроблено висновок стосовно того, що білок А має спільні детермінанти з білком В, які специфічно реагували з Fab-фрагментами IgG, IgM, IgA, але на відміну від білка В вміщує структури, що вступають у неспецифічну взаємодію з Fc-фрагментами IgG.

Структура та властивості білка А з'ясовуються також при вивченні феномену «зірки» [75]. Останній являє собою копреципітацію між білком А, IgG, що формує розчинний комплекс з білком А, і F(ab')₂-фрагментами людського IgG. «Зіркування» з білком А формують IgG морської свинки або кролячі антистафілококові IgG. Пригнічують преципітацію Fc-фрагменти антисироватки до золотистого стафілокока Wood-46 (що не містить білка А).

Усі вивчені F(ab')₂-фрагменти (інтактних IgG, IgG нормальної сироватки людини, а також м'які IgG людини) були здатні брати участь у «зіркуванні». Це зменшує значення описаного феномену як проявлення взаємодії білка А зі специфічними антитілами. Більш того, було виявлено, що наявність у реагуючій суміші нормальних IgG, які утворюють розчинні комплекси з білком А, необхідна для «зіркування».

Відносно механізму «зіркування» автори припускають, що, гіпотетично, після імунізації або інфекції, викликаной стафілококом, який містить білок А, окрім стимуляції специфічних клонів В-клітин, що продукують антитіла до білка А, індукується синтез антитіл проти прихованих детермінант IgG хазяїна. Після взаємодії білка А з Fc-частиною IgG ці детермінанти стають доступними для розпізнавання. Копреципітація також виявляється при заміні IgG людини на Fc-фрагменти

IgG. У цьому випадку і форма преципітату, що утворюється в агарі, більше схожа на літеру V, ніж на «зірку».

Таким чином, з аналізу явища «зіркоутворення» випливає, що при реакції білка А в агарі з нормальною сироваткою, що містить антитіла проти прихованих детермінант IgG, утворюються преципітати. Коли білок А реагує з сироваткою, що не вміщує антитіл проти прихованих детермінант IgG, утворюються розчинні комплекси, які можуть бути преципітовані F(ab')₂-фрагментами, специфічними до модифікованих Ig [75].

При вивченні механізму «зірки» було виявлено, що F(ab')₂-фрагменти IgG не є однорідними [76]. На колонці з білком А вони розділяються на більшу неактивну і меншу активну фракції. Остання також неоднорідна і містить Fc-структури, які відносяться до нерозщеплених IgG. Активна фракція давала копреципітацію та феномен «зірки» при оптимальній концентрації в межах 1—2 мг/мл. Неактивна F(ab')₂-фракція не давала копреципітації і після змішування з Fc-фрагментами. F(ab')₂-фрагменти IgG в реакції «зіркоутворення» можна замінити IgM та IgA, які взаємодіють з білком А. В цьому випадку «зірчасте» утворення може формуватися завдяки наявності специфічних антитіл до білка А, які входять до складу імуноглобулінів цих класів.

У сироватці імунізованих тварин можна виявити антитіла до *S. aureus* Cowan-1. Антитіла до білка А належать до IgM та IgG [75]. Білок А має антигенні детермінанти, що здатні неспецифічно реагувати з нормальними IgG та специфічно — з імунними IgG [77]. Серед нормальних IgG кроля в слідових кількостях містяться F(ab')₂- та FcII-фрагменти очищених поліклональних імуноглобулінів людини класу IgE [78]. Імуноглобуліни М людини взаємодіють з білком А стафілокока через F(ab')₂-гама-рецептор [17].

Білку А притаманні виражені антигенні властивості [74]. Електронно-мікроскопічні дослідження показали, що антигенні детермінанти білка А не беруть участі в приєднанні його до Fc-фрагмента імуноглобулінів. Антигенні детермінанти білка А локалізовані в тій частині молекули, яка специфічно реагує з IgG [79]. Взаємодія білка А стафілокока з антитілами не впливає на їхню антиген-зв'язуючу активність.

Руйнування в молекулі IgG рецепторної зони для білка А не порушує здатності специфічних антитіл та гомореактивів взаємодіяти зі своїми лігандами [80]. При вивченні здатності білка А зв'язуватися з людськими гама-глобулінами декількох комерційних препаратів, які застосовують-

ся в клінічній практиці, показано, що взаємодія відбувалася з C_γ2, та C_γ3 доменами Fc-фрагмента гама-глобулінів. Здатність останніх, що утворили комплекс з білком А, специфічно взаємодіяти з антигенами не змінюється [81].

Методом ELISA показано значне збільшення продукції антитіл проти білок А-IgG2b у мишей, інфікованих 2·10⁷ клітин *S. aureus* Cowan-1 [82].

Отже, білок А має антигенні детермінанти, що неспецифічно реагують з нормальними IgG і специфічно — з імунними, але значення білка А в формуванні протективного антистафілококового імунітету поки що не з'ясовано. В деяких дослідженнях імунізація мишей різними дозами білка А не забезпечувала захисту проти стафілокової інфекції [83]. Враховуючи вищевикладене, важливим є з'ясування функціональної активності білка А як основного фактора патогенності стафілококів та визначення особливості формування імунної відповіді на антигенні субстанції стафілокока і створення протистафілококового імунітету.

Л. С. Холодная

Основной фактор патогенности стафилококка — белок А. Особенности взаимодействия с иммуноглобулинами

Резюме

В обзоре обобщены результаты исследований по взаимодействию белка А с иммуноглобулинами и сведения о его антигенных свойствах. Это дает возможность понять особенности формирования иммунного ответа на антигенные субстанции стафилококка для создания противостафилококкового иммунитета.

L. S. Kholodna

Protein A — the main pathogenic factor of *Staphylococcus*. Peculiarities of interaction with immunoglobulins

Summary

The data on protein A interaction with immunoglobulins and its antigenic properties are reviewed. It can help to understand the peculiarities of immune response on *Staphylococcus* antigen substances and formation of antistaphylococcal immunity.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ефимов В. А., Калинин А. Л., Фрадков А. Ф., Чахмачева О. Г. Искусственный ген, биосинтез и свойства рекомбинантного Fc фрагмента человеческого иммуноглобулина G1 // Биоорг. химия.—1996.—22, № 3.—С. 168—174.
2. Van Oudenaren A., Hooijkaas H., Benner R. Improvement of the protein a plague assay for immunoglobulin secreting cells by using immunoglobulin-depleted guinea pig serum as a source of complement // J. Immunol. Meth.—1981.—43, N 2.—P. 219—222.
3. Smith C. I. E., Hammarstrom L. Characterization of human

- lysozyme (Muramidase)-releasing cells. Organ distribution and functional properties as analyzed in a protein A plague assay // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*—1982.—69, N 3.—P. 210—217.
4. Forsgren A., Forsum V. Role of protein A in non-specific immunofluorescence of *Staphylococcus aureus* // *Infect. Immunol.*—1970.—2, N 4.—P. 387—391.
 5. Hoffman W. L., Ruggles A. O., Tabarya D. Chicken anti-protein A prevents *Staphylococcus aureus* protein A from binding to human and rabbit IgG in immunoassays and eliminates most false positive results // *J. Immunol. Meth.*—1996.—198, N 1.—P. 67—77.
 6. Jensen K. A normally occurring *Staphylococcus* antibody in human serum // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*—1958.—44.—P. 421—428.
 7. Forsgren A., Sjoquist J. Protein A from *Staph. aureus*. I. Pseudoimmune reaction with human γ -globulin // *J. Immunol.*—1966.—97, N 6.—P. 822—827.
 8. Forsgren A., Sjoquist J. Protein A from *Staph. aureus*. III. Reaction with rabbit γ -globulin // *J. Immunol.*—1967.—99, N 1.—P. 19—24.
 9. Grov A., Oeding P., Myklestand B., Aasen J. Reactions of *Staphylococcus* antigens with normal sera, γ -globulins and γ -globulin fragments of various species origin // *Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. B.*—1970.—78, N 1.—P. 106—111.
 10. Kronvall G., Seal U., Finstad J., Williams R. Phylogenetic insight into evolution of mammalian Fc fragment of globulin using *Staph.* protein A // *J. Immunol.*—1970.—104, N 1.—P. 140—147.
 11. Kronvall G., Fromel D. Definition of *Staph.* protein A reactivity for human immunoglobulin A // *Immunochemistry.*—1970.—7, N 1.—P. 124—127.
 12. Kronvall G. Interactions between *Staph.* protein A and γ -globulins.—Lund., 1971.—41 p.
 13. Kozlowski L. M., Lambris J. D., Levinson A. J. Effect of a putative B cell superantigen on complement // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*—1995.—764.—P. 356—358.
 14. Mc Dowell G., Grov A., Oeding P. Reaction of *Staphylococcal* protein with rabbit immunoglobulins // *Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. B.*—1971.—79, N 6.—P. 794—800.
 15. Walker K. N., Bottomley S. P., Popplewell A. G., Sutton B. J., Gore M. G. Equilibrium and pre-equilibrium fluorescence spectroscopic studies of the binding of a single-immunoglobulin-binding domain derived from protein G to the Fc fragment from human IgG1 // *Biochem. J.*—1995.—310, N 1.—P. 177—184.
 16. Endersen C. The binding to protein A of immunoglobulin G and of Fab and Fc fragments // *Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. C.*—1979.—87, N 3.—P. 185—189.
 17. Vidal M. A., Conde F. P. Interaction between *Staphylococcal* protein A and human immunoglobulin M takes place through the F(ab)₂ gamma-receptor on the protein a molecule // *Immunol. Lett.*—1982.—5, N 2.—P. 75—78.
 18. Yoshida A., Mudd S., Lenhart N. A. The common protein agglutinin of *Staphylococcus aureus*. II. Purification, chemical characterization and serological comparison with Jensen's antigen // *J. Immunol.*—1963.—91, N 6.—P. 777—782.
 19. Haake D. A., Franklin E. C., Frangione B. The modification of human immunoglobulin binding to *Staphylococcal* protein A using diethylpyrocarbonate // *J. Immunol.*—1982.—129, N 1.—P. 190—192.
 20. Usui Y., Ohshima Y., Ichiman Y., Ohtomo T., Shimada J. Some biochemical properties of the components of *Staphylococcus aureus* binding to human platelets // *Zentralbl. Bakteriolog.*—1997.—286, N 1.—P. 56—62.
 21. de Sousa M. A., Sanches I. S., van Belkum A., van Leeuwen W., Verbrugh H., de Lencastre H. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Portuguese hospitals by multiple genotyping methods // *Microb. Drug Resist.*—1996.—2, N 3.—P. 331—341.
 22. Bragado R., Lopes de Castro J. A., Juarez G., Ortiz F. The effect of the chemical modification in human Fc fragment on protein A and Fc receptor binding // *Immunol. Lett.*—1983.—5, N 5.—P. 239—245.
 23. Vanloghem E., Frangione B., Recht B., Franklin E. C. *Staphylococcal* protein A and human IgG subclasses and allotypes // *Scand. J. Immunol.*—1982.—15, N 3.—P. 275—278.
 24. Andresen C., Heggenes M., Grov A. Tryptic fragments of Fc from normal human IgG and their interaction with *Staph.* protein A // *Scand. J. Immunol.*—1974.—3, N 3.—P. 261—268.
 25. Vanloghem E., Grov A. Isolation of enzymatically derived fragments of guinea pig IgG and an examination of their reactivity against *Staph.* protein A // *Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. C.*—1978.—86, N 4.—P. 193—196.
 26. Hofstaetter T., Brammsen H., Schmidt R. Cy2 localization of the IgG binding site(s) for Fc receptors on human PM // *Immunology.*—1982.—62, N 4—5.—P. 364.
 27. Stewart G. A., Varro R., Stanworth D. R. In influence of enzymatic cleavage and chemical modification of human and rabbit IgG on their reactivity with *Staphylococcal* protein A // *Immunology.*—1978.—35, N 5.—P. 785—792.
 28. Bokisch V. A., Chiao J. W., Bernstein D. Isolation and immunochemical characterization of rabbit 7S-anti IgG with restricted heterogeneity // *J. Exp. Med.*—1973.—137, N 6.—P. 1354—1368.
 29. Haack T., Sanchez Y. M., Gonzalez M. J., Giral E. Structural comparison in solution of a native and retro peptide derived from the third helix of *Staphylococcus aureus* protein A, domain B: retro peptides, a useful tool for the discrimination of helix stabilization factors dependent on the peptide chain orientation // *J. Pept. Sci.*—1997.—3, N 4.—P. 299—313.
 30. Olszewski K. A., Kolinski A., Skolnick J. Folding simulations and computer redesign of protein A three-helix bundle motifs // *Proteins.*—1996.—25, N 3.—P. 286—299.
 31. Tashiro M., Tejero R., Zimmerman D. E., Celda B., Nilsson B., Montelione G. T. High-resolution solution NMR structure of the Z domain of *Staphylococcal* protein A // *J. Mol. Biol.*—1997.—272, N 4.—P. 573—590.
 32. Forsgren A., Nordstrom K. Protein A from *Staph. aureus* the biological significance of its reaction with IgG // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*—1974.—236.—P. 252—256.
 33. Harda H., Kasahara T., Ogata K. Effects of *Staphylococcus aureus* Cowan-1 Bacteria on the immunoglobulin production from human B-cell subsets // *Cell. Immunol.*—1962.—69, N 1.—P. 70—82.
 34. Grov A. Studies on the interaction between *Staph.* protein A and the Fc-region of immunoglobulin G // *Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. A.*—1973.—236.—Suppl.—P. 77.
 35. Notermans S., Timmermans P., Nagel J. Interaction of *Staphylococcal* protein A in enzyme-linked immunosorbent assays for detecting *Staphylococcal* antigens // *J. Immunol. Meth.*—1982.—55, N 1.—P. 35—41.
 36. Forsgren A. Protein A from *Staph. aureus*. VI. Reaction with subunit from guinea pigs γ - and γ_2 -globulin // *J. Immunol.*—1968.—100, N 5.—P. 927—930.
 37. Underwood P. A., Kelly J. E., Narman D. E., MacMillan H. M. Use of protein A to remove immunoglobulins from serum in imridoma culture media // *J. Immunol. Meth.*—1983.—60, N 1—2.—P. 33—45.
 38. Mc Dowell G., Grov A., Oeding P. Ig A and Ig M reaction with

- Staphylococcal protein A* // Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. B.—1971.—79, N 6.—P. 801—804.
39. Grov A. Human colostrum IgA infecting with *Staphylococcal protein A* // Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. C.—1976.—84, N 1.—P. 71—72.
 40. Grov A. Human IgM interactivity with *Staph.* protein A // Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. C.—1975.—83, N 3.—P. 173—176.
 41. Mac Kenzie M. R., Gutman G. I., Warner N. L. The binding of murine Ig M to *Staph.* protein // Scand. J. Immunol.—1978.—7, N 5.—P. 367—370.
 42. Saltvedt E., Harbee M. Binding of IgA to protein A-containing *Staphylococci*: Relationship to subclasses // Scand. J. Immunol.—1976.—5, N 10.—P. 1103—1108.
 43. Hakoda M., Kamatani N., Hayashimoto-Kurumada S., Silverman G. J., Yamanaka H., Terai C., Kashiwazaki S. Differential binding avidities of human IgM for *Staphylococcal protein A* derive from specific germ-line VH3 gene usage // J. Immunol.—1996.—157, N 7.—P. 2976—2981.
 44. Carayannopoulos L., Hexham J. M., Capra J. D. Localization of the binding site for the monocyte immunoglobulin (Ig) A-Fc receptor (CD89) to the domain boundary between Calpha2 and Calpha3 in human IgA1 // J. Exp. Med.—1996.—183, N 4.—P. 1579—1586.
 45. Crowley J. J., Mageed R. A., Silverman G. J., Chen P. P., Kozin F., Erger R. A., Jefferis R., Carson D. A. The incidence of a new human cross-reactive idiotype linked to subgroup VHIII heavy chains // Mol. Immunol.—1990.—27, N 1.—P. 87—94.
 46. Marone G., Poto S., Petracca R., Triggiani M., Castelguidone De Luito di E., Condorelli M. Activation of human basophils by *Staphylococcal protein A*. I. The role of cyclic AMP, arachidonic acid metabolites, microtubules and microfilaments // Clin. Exp Immunol.—1982.—50, N 3.—P. 661—668.
 47. Nagai T., Ishiyama J., Prrokop O., Kohler W. Hemmung ger reaktion von Coombs-Seren mit IgG-sensibilisierten humen erythrozyten durch Protein A // Zentralbl. Bakteriol.—1982. - Abt. 1A, 252, N 3.—S. 425—429.
 48. Maneulea M. Quantitative determination of *in vitro* immunoglobulin secretion with protein A from *Staph. aureus* // J. Immunol. Meth.—1982.—54, N 1.—P. 73—80.
 49. Lenert P., Lenert G., Zanetti M. Human recombinant CD4 and CD4-derived synthetic peptides agglutinate immunoglobulin-coated latex particles. Evidence that residues 25—28 and 35—38 of human CD4 form two separate immunoglobulin binding sites // Mol. Immunol.—1995.—32, N 17—18.—P. 1399—1404.
 50. Moore A., Nachman R. L. Platelet Fc receptor. Increased expression in myeloproliferative disease // J. Clin. Invest.—1981.—67, N 4.—P. 1064—1071.
 51. Sugai M., Yamada S., Nakashima S., Komatsuzawa H., Matsumoto A., Oshida T., Suginaka H. Localized perforation of the cell wall by a major autolysin: atl gene products and the onset of penicillin-induced lysis of *Staphylococcus aureus* // J. Bacteriol.—1997.—179, N 9.—P. 2958—2962.
 52. Mikawa Y. G., Maruyama I. N., Brenner S. Surface display of proteins on bacteriophage lambda heads // J. Mol. Biol.—1996.—262, N 1.—P. 21—30.
 53. Myhre E. B., Kronvall G. Heterogeneity of nonimmune immunoglobulin Fc reactivity among gram-positive cocci: description of three major types of receptors for human immunoglobulin G // Infect. Immun.—1977.—17, N 3.—P. 475—482.
 54. Kingston D. Protein A-like and *Streptococcal* cross-reactions // Clin. Exp. Immunol.—1981.—46, N 1.—P. 225—228.
 55. Erntell M., Myhre E. B., Kronvall G. Alternative non-immune F(ab')2 mediated immunoglobulin binding to group C and G *Streptococci* // Scand. J. Immunol.—1983.—17, N 3.—P. 201—209.
 56. Yamada S., Yamagishi J., Matsumoto A. Detection of Fc receptor genes from *Staphylococcus aureus* and *Streptococci* by polymerase chain reaction // J. Med. Microbiol.—1996.—45, N 6.—P. 507—511.
 57. Takeuchi S., Matuda K., Sasano K. J. Protein A in *Staphylococcus aureus* isolates from pigs // Vet. Med. Sci.—1995.—57, N 3.—P. 581—582.
 58. Oeding P. Antigenic properties of *Staphylococci* // Ann. N. Y. Acad. Sci.—1965.—128, N 1.—P. 183—190.
 59. Oeding P., Grov A., Myklestad B. Immunochemical studies on antigen preparation from *Staph. aureus*. 2. Precipitating and erythrocyte-sensitizing properties of protein A (antigen A) and related substances // Acta Pathol. Microbiol. Scand.—1964.—62, N 1.—P. 117—127.
 60. Lenhart N. A., Mudd S., Yoshida A., Li I. W. The common protein agglutinin of *Staphylococcus aureus*. Distribution of international serotypes and corresponding antibody in human population // J. Immunol.—1963.—91, N 6.—P. 771—776.
 61. Dwivedi P. P., Kumar A., Prasad A. K., Pandya K. P., Ray P. K. Induction of glutathione-S-transferase isoenzymes by protein A in rat liver // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1990.—169, N 2.—P. 476—481.
 62. Gustafson G. T., Stalenheim G., Forsgren A., Sjoquist J. «Protein A» from *Staph. aureus*. IV. Production of anaphylaxis-like cutaneous and systemic reactions non-immunized Guinea pigs // J. Immunol.—1968.—100, N 5.—P. 530—534.
 63. Moreno J. I. A Trypanosoma cruzi polyantigen obtained by gene fusion: its expression in *Staphylococcus aureus* and rapid purification // Protein Exp. Purif.—1996.—8, N 3.—P. 332—340.
 64. Winblad S., Ericson C. Lensitized sheep red cells as a reactant for *Staphylococcus aureus* protein A // Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. B.—1973.—81, N 1.—P. 150—156.
 65. Grov A. Studies on antigen preparations from *Staph. aureus*. IV. Separation and purification of protein A and a related precipitinogen // Acta Pathol. Microbiol. Scand.—1968.—73, N 3.—P. 400—406.
 66. Cohen J. Studies of group agglutinogens of *Staph. aureus* // Nature.—1965.—205, N 1497.—P. 917—918.
 67. Forsgren A., Forsum V. Agglutination of *Staph. aureus* by rabbit sera // Infect. Immun.—1972.—5, N 4.—P. 524—530.
 68. Анатолий С. А., Луневич Н. П. Влияние продуктов жизнедеятельности стафилококков на иммунологические показатели организма в эксперименте // Иммунологические аспекты инфекционной патологии.—Таллин, 1981.—С. 102—104.
 69. Новиков Д. К., Новикова В. И. Клеточные методы иммунодиагностики.—М.: Беларусь, 1979.—222 с.
 70. Олейник И. И., Покровский В. И., Жуховицкий В. Г. Генетика стафилококков // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.—1981.—№ 6.—С. 21—26.
 71. Рингден О., Мюллер Э. Применение митогенов для функциональной характеристики субпопуляций лимфоцитов человека // Лимфоциты, выделение, фракционирование и характеристика.—М.: Медицина, 1980.—С. 185—200.
 72. Бойд У. Основы иммунологии.—М.: Мир, 1969.—647 с.
 73. Рамзауз Г. Л. Морфологические особенности, антигенная структура и токсиногенез патогенного стафилококка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1970.—18 с.
 74. Lind I., Reyn A., Birch-Andersen A. Electron microscopy of *Staphylococcal protein A* reactivity and specific antigen-antibody reactions // Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. B.—1972.—80, N 2.—P. 281—291.

75. Kronvall G., Williams R. The star-phenomenon a three component immunoprecipitation involving protein A // *Immunochemistry*.—1971.—8, N 6.—P. 577—580.
76. Grov A., Endresen C. An examination of the «Star-phenomenon»; a three component immunoprecipitation involving *Staph. protein A* // *Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. C*.—1976.—84, N 4.—P. 333—336.
77. Haszko P. Działnie niektórych antygenów sciany komorkowej and *Staphylococcus aureus in vitro i in vivo* // *Post. Hig. Med. Dosw.*—1973.—27, N 4.—P. 433—468.
78. Inganas M., Johansson S. G. O., Bennich H. H. Infection of human polyclonal IgE and from different species with protein A from *Staphylococcus aureus*: demonstration of protein A-reactive sites located in the/Fab 1/2 fragment of human IgG // *Scand. J. Immunol.*—1980.—12, N 1.—P. 23—31.
79. Movitz J. A study on the biosynthesis of protein A in *Staph. aureus* // *Eur. J. Biochem.*—1974.—48, N 1.—P. 131—136.
80. Бартова Л. М., Фишневская Е. В., Сычева И. М. Влияние белка A *Staph. aureus* на серологическую активность антител и естественных гомореактантов // *Иммунология*.—1981.—№ 1.—С. 40—43.
81. Ceska M. Binding of protein A to some human gamma-globulins used intravenously // *Vox. Sang.*—1981.—40, N 6.—P. 395—402.
82. Rudnicka W., Sadowska B., Ljungh A., Rozalska B. Specific immune response to *Staphylococcal* antigens during long-lasting biomaterial implantation // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*—1997.—19, N 1.—P. 7—14.
83. Толочская К. Р., Акатов А. К., Прохоров В. Я. Серологические и иммуногенные свойства белка А стафилококка // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*.—1997.—№ 10.—С. 51—54.

УДК 577.083.3; 612.017.1.68
Надійшла до редакції 23.12.98