

Основний фактор патогенності стафілокока — білок А. Продукція та властивості

Л. С. Холодна

Київський університет імені Тараса Шевченка
Вул. Володимирська, 64, Київ, 250017, Україна

Білок А, що є основним фактором патогенності та відіграє значну роль у формуванні імунної відповіді на антигенні субстанції стафілокока. У роботі розглянуто умови синтезу, структуру та основні фізико-хімічні властивості поверхневого соматичного антигена стафілококів.

Вступ. Загальний стан здоров'я більшої частини населення України, за оцінкою фахівців, значно погіршився внаслідок Чорнобильської катастрофи, екологічної кризи. Враховуючи антропогенні, екологічні фактори, соціальні умови та вплив названого на імунну систему, в останні роки знову спостерігається ріст стафілококових інфекцій. Колись стафілококову інфекцію називали «чумою» ХХ сторіччя. Це визначення і зараз відображає значення стафілококових інфекцій в патології людини та тварин. Зростання розповсюдження стафілококових інфекцій викликало у дослідників зацікавленість у вивченні антигенної структури стафілококів та їхнього впливу на імунну систему.

Завдяки застосуванню сучасних хімічних, фізичних та імунохімічних методів дослідження складено уяву про будову клітинної стінки стафілококів, виділені та вивчаються речовини, що входять до її складу: білок А, пептидоглікан, тейхоеві кислоти та ін. [1, 2].

Серед компонентів клітинної стінки є поверхневий соматичний антиген стафілокока — білок А, якому притаманна унікальна здатність неспецифічно взаємодіяти з імуноглобулінами людей та тварин. Він є також основним фактором патогенності стафілококів.

У даному огляді узагальнено результати досліджень умов синтезу цього білка, встановлення

його локалізації в мікробних клітинах, визначення хімічного складу, деяких фізичних властивостей, здатності утворювати комплекси з імуноглобулінами, аналізу антигенних, імунобіологічних та імуномодуючих властивостей.

Продукція білка А стафілококами. В 1940 р. [3] вперше отримано білок А в неочищеному вигляді та названо його білковою фракцією В. В інших дослідженнях [4] в екстракті стафілокока виявлено антиген, що дає лінію преципітації в агарі з нормальною людською сироваткою та названо його антигеном А, вважаючи, що це полісахарид. Окрім антигена А, екстракт стафілокока містив ще два компоненти: токсод D та антиген Rants type. Пізніше було показано [5], що активним матеріалом антигена А є не полісахарид, а білок. Виявлено, що антиген А серологічно ідентичний білковій фракції В, яка виділена з корпускул стафілокока [3], та запропоновано назвати цей компонент білком А [5, 6].

Доведено видоспецифічність білка А для *Staphylococcus aureus*. Білок А виявлено у 98,8 % *Staph. aureus*, у той час як у *Staph. epidermidis* білок А було знайдено лише у 2 % [7]. За результатами досліджень Кронвелла та співавт. [8], з 156 штамів *Staph. aureus* білок А містив 141 штамп (90,4 %), а серед 47 штамів *Staph. epidermidis* — жоден не мав білка А. Аналогічні результати отримано й іншими авторами [9—11]. Однак є дані, які свідчать про те, що наявність білка А у золотистого стафілокока не є закономірністю [12]. А різниця між штамми ста-

філокока, що містять та не містять білка А, є кількісною, а не якісною [13].

Утворення білка А золотистим стафілококом корелює з продукцією α - і β -токсинів [14], позаклітинної ліпази, β - та δ -гемолізіну, фібринолізіну, коагулази, ДНКаз, зі стійкістю до антибіотиків [12—17]. Зокрема, білок А виявляється у 75—90 % коагулазопозитивних штамів *Staph. aureus* і лише у 2 % — коагулазонегативних. Встановлено також залежність гемолітичної активності та стійкості до антибіотиків штамів стафілокока від наявності в них білка А [7, 18, 19]. Білок А міститься в усіх коагулазопозитивних штамів стафілокока, тобто є специфічним для виду *Staph. aureus*, і не міститься у штамів, що не продукують коагулази [8]. Методом гемаглютинації білок А був виявлений у 66 % коагулазопозитивних штамів, які знаходилися протягом різного часу в колекції 1983—1988 рр. [20]. Всі штами зберігалися у сухому молоці при -20 °С. Автор спостерігав зміну здатності утворювати білок А в залежності від часу. В штамів, що зберігалися менше часу (до 3 років), кількість позитивних результатів зростала до 92,5 %. У коагулазонегативних штамів білок А не виявлено.

Мутанти золотистого стафілокока, отримані під дією нітрозогуанідину та позбавлені білка А, втрачали здатність продукувати коагулазу та ДНКазу [21]. Є суттєві відмінності в біохімічних та культуральних властивостях штамів стафілокока, що містять та не містять білка А [10]. Деякі штами *Staph. aureus* не синтезували коагулази, але продукували білок А та фактор, що спричиняє утворення пластівців [22].

Білок А виявлено також у культурах стафілококів з наявністю полісахаридної капсули [23, 24].

У деяких дослідженнях слабку продукцію білка А пов'язують зі зміною домінуючого фаготипу [25]. Так, наприклад, протягом 1961—1971 рр. епідемічний фаговий комплекс 52, 52А, 80, 81, що належить до групи I, поступово був витіснений штамів групи III. Останні були сприйнятливі до фагів 83А, 84, 85, 6557, 89. Разом з втратою чутливості до деяких фагів всередині комплексу відбулися зміни і в антибіотикограмі штамів. Резистентні до неоміцину штами та ті, що продукують великі кількості білка А, були витіснені резистентними до метициліну штамів, які містили мало або зовсім не містили білка А.

Антибіотикостійкі штами II фагогрупи менш інтенсивно синтезували білок А в порівнянні зі штамів інших груп. Різниця в розповсюдженні штамів, що містять і не містять білка А, може бути

частково пояснена перевагою фагового комплексу на певній території на даний час [26]. Встановлення такої залежності могло б свідчити про те, що білок А кодується не хромосомними, а плазмідними генами.

Знайдено кореляцію між продукцією білка А та α -токсину [27].

Синтез білка А та деякі фізико-хімічні властивості. Білок А, за даними електронно-мікроскопічного аналізу, міститься в поверхневих шарах клітинної стінки стафілокока та рівномірно розповсюджується по поверхні всієї клітини [26, 28]. Він ковалентно пов'язаний з мукопептидом клітинної стінки [29] і може бути звільнений за допомогою ферментів, що розщеплюють муреїн. Окрім клітинної стінки, білок А виявляється також і в культуральному середовищі при вирощуванні стафілокока в рідкому поживному середовищі [28, 30], а також у цитоплазмі стафілокока [31]. Соматичний та позаклітинний білок А мають однакову молекулярну масу та електричний заряд [32].

Основним структурним компонентом клітинної стінки стафілокока, її скелетом є пептидоглікан (мукопептид, муреїн), що складає біля 60 % її маси. На 400 молекул мономерного пептидоглікану припадає 1 молекула білка А [33]. За даними роботи [29], де вивчали локалізацію та кількість білка в *Staph. aureus* методом радіальної імунодифузії, після взаємодії з лізостафіном кількість білка А складала 1,4 % сухої маси бактерій та 6 % маси клітинної стінки. Поверхневі білки стафілокока «заякорені» в клітинну стінку за допомогою термінальної COOH-групи [34].

Багато поверхневих білків клітинної стінки грампозитивних мікроорганізмів через їхній С- або N-термінальний кінець тримаються на бактеріальній поверхні [35]. Білок А прив'язаний до С-термінального кінця стафілококової β -лактази.

Утворення білка А відбувається на різних поживних середовищах, причому при температурі 41 °С активніше, ніж при 37 °С. Інтенсивний синтез протеїна А здійснюється під час логарифмічної фази росту на рибосомах, що пов'язані з цитоплазматичною мембраною клітини [36], протеїн залишається на клітинній стінці бактерій або виділяється у навколишнє середовище. Підвищення вмісту NaCl у середовищі та вирощування культури в анаеробних умовах викликають пригнічення продукції білка А [36]. Поживне середовище, що містить кров або сироватку крові, сприяє накопиченню білка А [25, 36]. Обробка мікробних клітин 0,5—3 %-м розчином формаліну спричиняє зниження вмісту білка А [37].

Одержано рекомбінантний білок А з *Esche*

richia coli JM83 [38, 39]. Сконструйовано рекомбінантний ген, що містить фрагмент білка А стафілокока, який успішно експресувався за допомогою плазмиди в клітинах *E. coli* [40]. *Agr* і *sar* — відомі регуляторні локуси *Staph. aureus*, які контролюють продукцію зовнішньоклітинних та пов'язаних з клітинною стінкою білків [40, 41]. *Sae*-локус *Staph. aureus* контролює синтез екзопроїєїна на транскрипційному рівні і визначає рівень α - і β -гемолізіну (гени *hla* і *hly*), коагулази (ген *coa*), білка А (ген *spa*). В мутантних по локусу *sae* стафілококах спостерігалось зменшення продукції α - і β -гемолізіну, коагулази, ДНКаз і білка А [42, 43]. X-район білка А гена *spa* характеризується варіабельним числом (між 3 і 15) малих районів ДНК [44]. Синтез білка А в *Staph. aureus* регулюється глобальними регуляторними локусами *such* і *agr* [45, 46].

Результати різних авторів щодо фізико-хімічної характеристики цієї субстанції не завжди збігаються і залежать від застосованих методів виділення та очистки. Молекулярна маса білка А складає 42 кДа [29, 32, 47—51]. Відмінності пояснюються різними критеріями чистоти препарату, використанням різних методів його отримання, що обумовлюють екстракцію з клітинної стінки пептидів різної довжини.

Молекулярна маса білка А, виділеного лізостафіновим розщепленням, складає 42 кДа [50]. Оскільки розщеплення лізостафіном є м'якшою процедурою, цей результат слід вважати достовірнішим, тим більше, що він збігається з результатами ряду інших дослідників [32, 51].

Білок А можна отримати обробкою корпускул стафілокока штама Cowan-I лізоцимом, хлоридом гідроксиламонію, лізостафіном чи гарячою кислотною екстракцією та очистити за допомогою афінної хроматографії на сефарозі з IgG людей, імунообмінною хроматографією та гель-фільтрацією. Очищені препарати мають молекулярну масу від 29 до 63 кДа та пригнічують зв'язування IgG людини з *Staph. aureus* Cowan-I. Білок G стрептокока також здатний зв'язуватися з IgG [52].

Значення коефіцієнта седиментації білка А коливається від 1,26 до 2,6. Ізоелектрична точка розташована в межах рН 7,4—8,6. Фрикційне співвідношення дорівнює 2,1—2,2. Обидва параметри свідчать на користь того, що білок А не є типовим глобулярним білком, а, навпаки, має помітно витягнуту форму, вірніше є ригідним витягнутим еліпсом з осьовим співвідношенням 19.

При розщепленні білка А карбоксипептидазою А з'ясовано, що С-кінцевою амінокислотою є лізин. Аналіз із застосуванням динітрофлуоробензолу та

фенілізоціанату показав, що N-кінцевою амінокислотою у білку А є аланін [53].

У білку А виявлено 16 амінокислот [32]. Серед них переважають аспарагінова, глутамінова амінокислоти, лізин, відсутні триптофан, цистин [33, 50]. Такий хімічний склад дозволяє вважати, що білок А не містить поліпептидних ланцюгів, пов'язаних нековалентними зв'язками або дисульфідними мостами. Однак це не виключає наявності у білку А структур, у яких два або більше ланцюгів пов'язані декількома ковалентними зв'язками невідомої природи, хоча такі зв'язки зустрічаються рідко.

Важлива роль у специфічній активності білка А належить тирозину. На сьогодні область білка А, яка містить значну кількість Тург, продовжує вивчатися. Модифікація структури молекули тирозину в результаті нітрифікування, алкілування та йодування білка А призводить до втрати здатності білка А до специфічної взаємодії з імуноглобулінами [54].

Таким чином, дані наведених експериментальних досліджень розкривають умови синтезу, структуру та основні фізико-хімічні властивості поверхневого соматичного антигена стафілококів — білка А. Яке значення мають такі унікальні властивості неспецифічної взаємодії білка А з імуноглобулінами для організму тварин та людей? Це один з факторів захисту чи патогенності стафілококів? Яка його роль у формуванні імунної відповіді на антигенні субстанції стафілокока? Розгляду цих властивостей і відповіді на поставлені запитання і буде присвячено наступну публікацію.

Л. С. Холодная

Основной фактор патогенности стафилококка — белок А.
Производство и свойства

Резюме

В работе рассмотрены условия синтеза, структура и основные физико-химические свойства поверхностного соматического антигена стафилококков — белка А, который является основным фактором патогенности и выполняет значительную роль в формировании иммунного ответа на антигенные субстанции стафилококка.

L. S. Kholodna

Protein A — the main pathogenic factor of *Staphylococcus*.
Production and properties

Summary

These data present the conditions of synthesis, structure and the main physico-chemical properties of the staphylococcal surface somatic antigen — protein A, which is the main pathogenic factor that plays an important role in formation of immune response to the staphylococcal antigenic substances.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акатов А. К. Антигенная структура *Staph. aureus* // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.—1973.—№ 10.—С. 55—62.
2. Езенчук Ю. В. Биомолекулярные основы патогенности бактерий.—М.: Наука, 1977.—215 с.
3. Verwey W. F. A type-specific antigenic protein derived from the *Staphylococcus* // J. Exp. Med.—1940.—71.—P. 635—644.
4. Jensen K. A normally occurring *Staphylococcus* antibody in human serum // Acta Pathol. Microbiol. Scand.—1958.—44.—P. 421—428.
5. Lofkvist T., Sjöquist J. Chemical and serological analysis of antigen preparations from *Staph. aureus*. A comparison between the products obtained by Verwey's and Jensen's techniques // Acta Pathol. Microbiol.—1962.—56, N 3.—P. 295.
6. Rabatic S., Sabioncelle I., Dekaris D. Correlation between phagocytosis and macrophage spreading // Period Biol.—1979.—81, N 2.—P. 443—445.
7. Forsgren A. Significance of protein A production by staphylococci // Infect. Immun.—1970.—2, N 5.—P. 672—675.
8. Kronvall G. Interactions between *Staph.* protein A and γ -globulins.—Lund, 1971.—41 p.
9. Маянский А. Н., Илюшин В. А., Маянская И. В., Ларионова О. В. Изучение белка А у различных штаммов стафилококка // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.—1978.—6.—С. 96—99.
10. Савицкая К. И., Солодилова О. Е., Синицина Г. Г., Кузнецова А. В. Протеин А и свойства коагулазоположительных клинических штаммов стафилококков // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.—1980.—№ 7.—С. 112—113.
11. Азаренок К. С., Даниущенко Н. М., Беренштейн Т. Ф., Кардович Г. А., Щур И. И., Железняк Н. В. Выявление протеина А стафилококков в больничных культурах методом встречного электрофореза // Лаб. дело.—1990.—2.—С. 49—50.
12. Lind I. Correlation between the occurrence of protein A and some other properties in *Staphylococcus aureus* // Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. B.—1972.—80, N 5.—P. 702—708.
13. Galinsky J. Occurrence of protein A among *Staph. aureus* strains and its relations with some agglutinogen and enzymes // Contribs. Microbiol. and Immun.—Basel, 1973.—Vol. 1.—P. 109—113.
14. Slobodnikova L., Kotulova D., Zahradnikova I. *Staphylococcus aureus* in chronic and recurrent infections // Folia Microbiol. (Praha).—1995.—40, N 6.—P. 655—658.
15. Hoefnagels-Schuermans A., Peetermans W. E., Struelens M. J., van Lierde S., van Eledere J. Clonal analysis and identification of epidemic strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by antibiotyping and determination of protein A gene and coagulase gene polymorphisms // J. Clin. Microbiol.—1997.—35, N 10.—P. 2514—2520.
16. Joshi R. K., Shakya S. Rapid diagnosis of fowl pox with coagglutination assay // Trop. Anim. Health. Prod.—1997.—29, N 3.—P. 147—150.
17. Samuelson P., Hansson M., Ahlborg N., Andreoni C., Gotz F., Bachi T., Nguyen T. N., Bing H., Uhlen M., Stahl S. Cell surface display of recombinant proteins on *Staphylococcus carnosus* // J. Bacteriol.—1995.—177, N 6.—P. 1470—1476.
18. Aubry-Damon H., Legrand P., Brun-Buisson C., Astier A., Soussy C. J., Leclercq R. Reemergence of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: roles of an infection control program and changes in aminoglycoside use // Clin. Infect. Dis.—199.—25, N 3.—P. 647—653.
19. De Sousa M. A., Sanchez 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.
20. Sclegelova J., Sediva J., Opletal A., Rysanek D. Determination of protein A in *Staphylococcus aureus* strains from a collection // Cesk. Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.—1990.—39, N 3.—P. 155—160.
21. Hasegawa N., San Clemente C. Z. Virulence and immunity of *Staph. aureus* and certain deficient mutants // Infect. Immun.—1978.—22, N 2.—P. 473—479.
22. Mlynarczyk G., Kochman M., Lawrynowicz M., Fordymacki P., Mlynarczyk A., Jeliaszewicz J. Selected properties of *Staphylococcus aureus* strains using phenotype to show a lack of coagulase synthesis // Med. Dosw. Mikrobiol.—1997.—49, N 1—2.—P. 5—12.
23. Выгодчиков Г. В. Стафилококковые инфекции.—М.: Медгиз, 1963.—217 с.
24. Herbert S., Worlitzsch D., Dassy B., Boutonnier A., Fournier J. M., Bellon G., Dalhoff A., Doring G. Regulation of *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharide type 5: CO₂ inhibition *in vitro* and *in vivo* // J. Infect. Dis.—1997.—176, N 2.—P. 431—438.
25. 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.
26. 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.
27. Li S., Arvidson S., Mollby R. Variation in the *agr*-dependent expression of alpha-toxin and protein A among clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from patients with septicemia // FEMS Microbiol. Lett.—1997.—152, N 1.—P. 155—161.
28. Movitz J. Formation of extracellular protein A by *Staphylococcus aureus* // Eur. J. Biochem.—1976.—68, N 1.—P. 291—299.
29. Sjoquist J., Movitz J., Johanson T., Hjolm H. Localization of protein A in the bacteria // Eur. J. Biochem.—1972.—30, N 1.—P. 190—194.
30. Forsgren A. Significance of protein A production by staphylococci // Infect. Immun.—1970.—2, N 5.—P. 672—675.
31. Толовская К. П., Акатов А. К. Очистка протективного стафилококкового антигена // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.—1974.—№ 2.—С. 83—89.
32. Movitz J., Masuda S., Sjoquist J. Physico- and immunochemical properties of staphylococcal protein A extracellularly produced by a SRT of mutants from *Staph. aureus* Cowan I // Microbiol. Immunol.—1979.—23, N 2.—P. 51—60.
33. Sjoquist J. Structure and immunology of protein A // Contribs. Microbiol. and Immun.—Basel, 1973.—Vol. 1.—P. 83—92.
34. Ton-That H., Faull K. F., Schneewind O. Anchor structure of staphylococcal surface proteins. A branched peptide that links the carboxyl terminus of proteins to the cell wall // J. Biol. Chem.—1997.—272, N 35.—P. 22285—22292.
35. Navarre W. W., Daefler S., Schneewind O. Cell wall sorting of lipoproteins in *Staphylococcus aureus* // J. Bacteriol.—1996.—178, N 2.—P. 441—446.
36. Movitz J. A study on the biosynthesis of protein A in *Staph. aureus* // Eur. J. Biochem.—1974.—48, N 1.—P. 131—136.
37. Kronvall G., Dossen J., Quie P., Williams I. The occurrence of protein A in *Staph.* strains with quantitative aspects and correlation of antigenic and phage types // Infect. Immun.—1971.—3, N 1.—P. 10—15.
38. Hammond P. M., Philip K. A., Hinton R. J., Jack G. W. Recombinant protein A from *Escherichia coli* JM83 // Ann. N.-Y. Acad. Sci.—1990.—613.—P. 863—867.

39. *Sainte-Laudy J., Henocq E.* Reactivity of human basophils to anti-IgE and protein A in atopic dermatitis // *Agents Actions*.—1990.—30, N 1—2.—P. 250—253.
40. *Ждановский А. Г., Ждановская М. В., Ланковский Н. К.* Консистенция рекомбинантных генов, продукты которых содержат в своем составе фрагмент А белка *Staphylococcus aureus* и фрагмент экзотоксина А *Pseudomonas aeruginosa* // *Молекуляр. генетика, микробиология, вирусология*.—1990.—№ 7.—P. 27—32.
41. *Easmon C. S. F., Glynn A.* The role of humoral immunity and acute inflammation in protection against staphylococcal dermonecrosis // *Immunology*.—1975.—29, N 1.—P. 67—74.
42. *Rampone H., Martinez G. L., Giraud A. T., Calzolari A., Nagel R.* *In vivo* expression of exoprotein synthesis with a Sae mutant of *Staphylococcus aureus* // *Can. J. Vet. Res.*—1996.—60, N 3.—P. 237—240.
43. *Giraud A. T., Rampone H., Calzolari A., Nagel R.* Phenotypic characterization and virulence of a sae- agr- mutant of *Staphylococcus aureus* // *Can. J. Microbiol.*—1996.—42, N 2.—P. 120—123.
44. *Frenay H. M., Bunschoten A. E., Schouls L. M., van Leeuwen W. J., Vandenbroucke-Grauls C. M., Verhoef J., Mooi F. R.* Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*—1996.—15, N 1.—P. 60—64.
45. *Cheung A. L., Eberhardt K., Heinrichs J. H.* Regulation of protein A synthesis by the sar and agr loci of *Staphylococcus aureus* // *Infect. Immun.*—1997.—65, N 6.—P. 2243—2249.
46. *Bannantine J. P., Pattee P. A.* Construction of a chromosome map for the phage group II *Staphylococcus aureus* Ps55 // *J. Bacteriol.*—1996.—178, N 23.—P. 6842—6848.
47. *Grov A., Myklestad B., Oeding P.* Immunochemical studies on antigen preparations from *Staph. aureus* I. Isolation and chemical characterization of antigen A // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*—1964.—61, N 4.—P. 588—596.
48. *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.
49. *Grov A.* Studies on antigen preparations from *Staph. aureus* V. Inhibition of bacterial agglutination by protein A preparations // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*—1968.—73, N 3.—P. 407—412.
50. *Bjork J., Petersson B. A., Sjoquist J.* Some physicochemical properties of protein A from *Staph. aureus* // *Eur. J. Biochem.*—1972.—29, N 3.—P. 579—584.
51. *Sjoquist J., Moloun B., Hjelm H.* Protein A isolated from *Staph. aureus* after digestion with lysostaphin // *Eur. J. Biochem.*—1972.—29, N 3.—P. 572—578.
52. *Sting R., Lauerma L., Blobel H.* Isolations of protein A and protein G from the bacterial surface // *Int. J. Med. Microbiol.*—1990.—273, N 3.—P. 306—312.
53. *Grov A.* Studies on antigen preparation from *Staph. aureus*. I. The influence of modification of functional groups and enzymic digestion on the serological activity of protein A // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*—1965.—65, N 4.—P. 600—616.
54. *Sjodahl J.* Repetitive sequences in protein A from *Staphylococcus aureus* // *Eur. J. Biochem.*—1977.—73, N 2.—P. 343—351.

УДК 577.083.3; 612.017.1.68
Надійшла до редакції 23.12.98