

РОЛЬ НАУЧНОГО ПОТЕНЦИАЛА В УСОВЕРШЕНСТВОВАНИИ МЕТОДОВ БОРЬБЫ С ИНФЕКЦИЯМИ

СТАРШИЙ НАУЧНЫЙ
СОТРУДНИК ЛАБОРАТОРИИ
ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ
С ОКАЗАНИЕМ
МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ, ФБУН «ЦНИИ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ»
РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Ирина Эриковна Борисова



Исследования важных антигенов стрептококков группы А (СГА) позволят усовершенствовать методы борьбы с инфекциями, вызываемыми этими микроорганизмами.

Впервые стрептококк обнаружил в тканях Т. Бильрот в 1874 году. Л. Пастером микроорганизмы описаны в 1879 году при исследовании гноя больной, погибшей от послеродового сепсиса. Термин «стрептококки» был предложен в 1884 году В. Розенбахом.

Деление микроорганизмов происходит в одной плоскости, вследствие чего они располагаются парами (диплококки) или образуют цепочки разной длины. Стрептококки являются грамположительными, факультативно-анаэробными микроорганизмами и независимо от видовой принадлежности имеют сферическую или овальную форму диаметром от 0,5 до 2 мкм. Неподвижны, спор не образуют. Некоторые виды имеют капсулу. Растут в интервале температур 25–45°C, оптимальной для них является температура 35–37°C. При выращивании на кровяном агаре часть из них образует колонии диаметром до 1–2 мм с большой зоной полного гемолиза эритроцитов. Стрептококки способны образовывать L-формы. Обязательным признаком, характеризующим всех представителей рода стрептококков, являются отрицательные бензидиновый и каталазный тесты. Стрептококки достаточно устойчивы во внешней среде. Хорошо переносят высушивание и могут сохраняться месяцами в высохшем гное или мокроте; в течение 30 минут выдерживают нагрева-

ние до 60°C. Под действием дезинфицирующих веществ погибают в течение 15 минут.

Не все виды стрептококков имеют одинаковое медицинское значение. Наиболее значительными в медицинском отношении являются филогенетические группы *Pyogenic* и *Mitis*. Ввиду своеобразности группоспецифических полисахаридных антигенов (субстанция С), содержащих N-ацетилглюкозамин, связанный с рамнозой, и расположенных в клеточной стенке стрептококка, оказалось возможным подавляющее большинство гемолитических и некоторую часть зеленящих стрептококков разделить на 20 серологических групп.

Клеточная стенка стрептококков включает капсулу, белковый слой, полисахаридный слой (группоспецифический антиген) и мукопротеидный слой. Капсула представляет собой полимер, который включает глюкуроновую кислоту и N-ацетилглюкозамин и является одним из факторов вирулентности. В частности, наряду с М-белком это соединение обеспечивает антифагоцитарную устойчивость возбудителя. В опытах на мышах обнаружено, что бескапсульные мутантные штаммы обладали слабой вирулентностью, а также слабой колонизирующей способностью. В адгезии (колонизации) на поверхности клеток слизистых оболочек человека активную роль также играют М-белок, липотейхоевая кислота, F-белок.

У стрептококков группы А существуют некоторые особенности структуры клеточной стенки, отличающие их от других стрептококков. Большинство известных изолятов принадлежит к виду *Streptococcus pyogenes*, поэтому оба названия часто рассматривают как синонимы. СГА обнаруживают повсеместно. Они часто колонизируют кожные покровы и слизистые оболочки человека, а в холодный сезон частота носительства в носоглотке у школьников может достигать 25%. В антигенном отношении (по М-белку), в соответствии с классификацией R. Lancefield, выделяют 80 серотипов СГА. Кроме того, описано большое количество промежуточных М-типов и существует множество штаммов, имеющих М-белок, которые еще не классифицированы. Антитела к М-белку

связаны с типоспецифическим иммунитетом. Известно, что ревматизм чаще всего возникает после инфицирования стрептококком M-типов 1, 3, 5, 6, 18, а гломерулонефрит – после инфицирования стрептококком типов 17, 19, 24, 49, то есть можно говорить о наличии «ревмато-генных» и «нефритогенных» штаммов.

С экологических позиций различают кожные (находящиеся на кожных покровах) и респираторные (персистирующие в носоглотке) штаммы стрептококков. Если заселение кожных покровов в ряде случаев возможно «респираторными» штаммами, то обратного явления не зафиксировано (то есть «кожные» штаммы в носоглотке не приживаются). Но экологическая связь между «кожными» и «респираторными» штаммами стрептококков нуждается в дальнейшем изучении.

Сегодня известно, что «кожные» и «глочные» штаммы различаются по степени продукции OF-фактора, а также по наличию 1С-повторяющегося эпитопа на M-белке, определяемого моноклональными антителами 10В6 и Emm-геном M-белка. Помимо M-белка, клеточная стенка стрептококка содержит целый ряд других структурных компонентов, играющих важную роль в патогенезе вызываемых стрептококками заболеваний. Это нетипоспецифические белки, T- и F-белки, белки-рецепторы, липотейхоевая кислота, групповой полисахарид, пептидогликан и др. Они достаточно изучены в структурном и функциональном отношении и детально описаны в ряде монографий и обзорных статей. В настоящее время у СГА обнаружены рецепторы для фибриногена, фибронектина, Fc-участков IgG и IgA, альбумина, плазминогена и компонентов комплемента. Кроме того, СГА способны продуцировать целый ряд других биологически активных веществ, таких как стрептолизин O и S, стрептокиназа, гиалуронидаза, ДНК-аза B, стрептодорназа, липопроотеиназа, C5a-пептидаза и др.

M-белки стрептококков являются главными факторами вирулентности, которые опосредуют резистентность к фагоцитозу. N-терминальные последовательности M-белков являются варибельными в значительной степени, что обуславливает наличие приблизительно 100 серотипов. Защита против фагоцитоза обычно сероспецифическая. Следует отметить, что большая фракция всех стрептококков группы A кодирует три белка со структурными характеристиками, типичными для M-белков. Эти белки, обозначенные Mpr, Emm и Enp, кодируются соседними генами на хромосоме и регулируются общим позитивным регуляторным генным элементом, в настоящее время обозначенным *mga* (multiple gene activator – множественный генный активатор). По крайней мере два генных продукта (Mpr и Emm) из одного штамма могут вносить вклад в резистентность к фагоцитозу, хотя Emm, по-видимому, более важный. Стрептококковые мутанты, не имеющие M-белка, подвергаются фагоцитозу. Однако антифагоцитарные свойства могут быть восстановлены с помощью комплементации гомологичным M-белком. Кроме того, существует доказательство, что введение ДНК, кодирующей гетерологичные M-белки, может обусловить резистентность к фагоцитозу. Например, резистентность к фагоцитозу была восста-

новлена после интеграции гена, кодирующего M5-белок, в хромосому стрептококка, негативного в отношении M-белка и производного от штамма серотипа 24. В противоположность Emm4 белок (Agr4), производный из штамма OF⁺ (тип 4), был неспособен комплементировать до резистентности к фагоцитозу штамм OF⁻ (тип 6), делегированный в отношении гена, кодирующего M-белок. Это привело к заключению, что экспрессия Emm4 недостаточно существенна, чтобы опосредовать резистентность к фагоцитозу. С другой стороны, эксперименты по инактивации генов позволяют предположить, что способность белков M и Emm обеспечивать антифагоцитарные свойства штамма, в котором белки экспрессируются, может быть ограничена другими генетическими факторами, а не только генетическими факторами, кодирующими M-белки.

В работе Н. Kotarsky et al. проанализирована способность различных белков опосредовать резистентность к фагоцитозу в гетерологичных штаммах. Авторы использовали два M-белка – M5 и Emm22, чтобы проанализировать влияние других генетических факторов на свойства M-белков. Мутантные штаммы, сконструированные без M-белка, были комплементированы генами, кодирующими гомологичный или гетерологичный M-белок. Комплементированные штаммы были проанализированы в отношении резистентности к фагоцитозу. Как M5, так и Emm22 не обуславливали резистентность к фагоцитозу в штаммах с другими гетерологичными генетическими факторами, но эти белки обуславливали резистентность к фагоцитозу в штаммах с другими гомологичными генетическими факторами. Обнаружили, что способность M-белков обеспечить защиту от фагоцитоза в значительной степени ограничена другими генетическими факторами штамма. Предполагают, что для резистентности к фагоцитозу необходима кооперация между M-белками и другими штаммоспецифическими компонентами стрептококков.

Большинство штаммов, выделенных от пациентов со стрептококковым синдромом токсического шока (TSS), продуцирует стрептококковые пирогенные экзотоксины (Spe). Токсины играют решающую роль в стрептококковом патогенезе. По-видимому, существует прямая связь между стрептококковым TSS и Spe-продуцирующими штаммами. Несколько различных форм суперантигенов (SAgs) были определены и обозначены как SpeA1-4, C, G, H, стрептококковый митогенный экзотоксин Z. Эти токсины действуют как суперантигены и характеризуются прямым связыванием с человеческим главным комплексом гистосовместимости класса II (MHC) и рецепторами антигенов (TCRs), активизируя большой набор T-клеток в отсутствие обычной презентации антигенов. Мультиклональная стимуляция T-клеток приводит к масштабному освобождению провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, что важно для индукции TSS. Большинство SAgs связывают консервативные элементы в молекулах человеческого MHC класса II. Однако различные SAgs имеют различные уровни аффинности для различных HLA-изотипов. Стафилококковые энтеротоксины (SEs) характеризуются предпочтитель-



ным связыванием с HLA-DR, тогда как SpeA, по-видимому, предпочитает HLA-DQ. Кроме того, существуют различия в способности различных SAgS связываться с различными α - и β -цепями HLA. Структурный и модельный анализы показали, что SpeA связывает α -цепь человеческих молекул MHC класса II. Предполагаемый цинк-связывающий сайт был изучен в SpeA. Этот сайт может опосредовать связывание токсина β -цепью MHC класса II.

Кристаллографические исследования показали, что SpeA может образовывать тетрамеры, хотя функциональное значение тетрамерных комплексов недостаточно ясно.

Пирогенный токсин А (SpeA, эритрогенный токсин) связан с наиболее тяжелыми формами инфекции, включая стрептококковый TSS. SpeA кодируется геном speA, который локализован на геноме умеренного бактериофага. Частота выявления speA различна у штаммов, изолированных при разных стрептококковых заболеваниях. Так, при изучении 448 штаммов стрептококков, выделенных у больных стрептококковыми инфекциями в разных странах, speA найден только в 15% случаев. Однако у штаммов от больных скарлатиной он выявлен в 45% случаев, а при ревматизме – в 48% случаев. В работе S.P. Hackett и D.L. Stevens для изучения клеточного механизма, на котором основан шок, человеческие моноциты были стимулированы SpeA и SLO (стрептолизин O) и продукция фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкина (IL-1 β) была измерена через 24, 48 и 72 часа. SpeA и SLO были мощными индукторами TNF- α с максимальной продукцией, определенной через 72 часа для SpeA и через 48 часов для SLO. Продукция IL-1 β была более значительной для SLO, чем для SpeA. Воздействие SpeA и SLO было синергическим на продукцию IL-1 β через посредство моноцитов. Эти результаты позволяют предположить, что TNF- α и IL-1 β являются важными кандидатами для индукции шока при тяжелых стрептококковых инфекциях. H. Muller-Alouf et al. показали, что эритрогенные токсины А и С посредством периферических человеческих мононуклеарных клеток крови обуславливают продукцию значительных количеств Th1-производных цитокинов: интерлейкина 2 (IL-2) и γ -интерферона. При этом индуцирован очень низкий уровень IL-4 и не индуцировался α -интерферон.

Пирогенный токсин В (протеиназа стрептококка, относится к группе цистеиновых эндопептидаз), в отличие от SpeA, кодируется структурным геном, расположенным на хромосоме бактериальной клетки, и обнаруживается практически у всех клинических штаммов SGA. Показано, что у больных различными формами инвазивной инфекции (рожа, целлюлиты, пневмония, бактеремия, септический артрит, TSS, некротический фасциит), вызванной SGA, отмечается повышенный уровень антител к пирогенному токсину В. Фермент секретируется в виде зимогена с молекулярной массой 40 кД. Аутокаталитический разрыв этого фермента генерирует активную протеазу с молекулярной массой 28 кД. Зрелый SpeB имеет широкую протеолитическую активность и деградирует или активирует некоторые белки людей, включая фибриноген, иммуноглобулины, интерлейкин-1 β и металлопротеазу. SpeB также освобождает провоспалительные кини-

ны из кининогенов. Кроме способности разрывать белки хозяина, SpeB характеризуется протеолитической активностью в отношении белков *S. pyogenes*, включая M-белки и M-подобные белки. Опубликованы противоречивые данные о вкладе SpeB в проникновение *S. pyogenes* в человеческие клетки. Возможные механизмы, посредством которых SpeB влияет на проникновение, недостаточно изучены. Так, в исследованиях некоторых авторов установлено, что SpeB увеличивает инвазию, в исследованиях других авторов выявлено уменьшение инвазии под влиянием SpeB-продуцирующих бактерий. В одной из работ сообщалось, что влияние SpeB на инвазию зависит от количества гиалуроновой кислоты в капсуле, представленной в изученном штамме, и что инактивация протеолитической активности SpeB имеет только минорное влияние на инвазию. Белок F1 прикреплен к клеточной стенке *S. pyogenes*, связывается с фибронектином (Fn) и представлен в большинстве стрептококковых изолятов. F1 является важным для инвазии. В работе P. Nyberg et al. показано, что белок F1 эффективно деградируется посредством SpeB. Удаление белка F1 с бактериальной поверхности приводит к уменьшенной инвазии. Белки M1 и H, два дополнительных поверхностных белка *S. pyogenes*, связывающих белки плазмы людей, защищены от протеолитической дегградации лигандами, тогда как белок F1 разрывается SpeB и когда находится в комплексе с Fn. Эти особенности поверхностных белков позволяют предположить, что SpeB играет роль в регуляции процесса инвазии. Ген speB локализован на хромосоме в каждом изученном штамме SGA и включен в ORF размером 1196 н.п. (нуклеотидных пар), которая кодирует полипептид из 371 аминокислоты. SpeB секретируется обычно в поздней логарифмической или в ранней стационарной фазе роста в качестве предшественника протеазы, который должен быть протеолитически разорван до образования зрелой формы, имеющей молекулярную массу около 28 кД. SpeB был обнаружен на поверхности бактерий и связывал гликопротеин и ламинин. Все изученные штаммы содержали ген speB, но не все штаммы продуцировали SpeB *in vitro*. И даже среди штаммов, у которых выявлен синтез SpeB, количество продуцируемого токсина варьировало от штамма к штамму. Факторы окружающей среды, такие как кислотные значения pH, концентрация NaCl, доступность питательных веществ, наличие канамицина влияли на экспрессию. Во многих лабораториях мира получены данные о транскрипционной регуляции SpeB и созревании SpeB. На транскрипционном уровне rgg (также известный как gorB) позитивно регулирует экспрессию SpeB и продукцию SpeB, так же как это делает глобальный регулятор mga. Инактивация систем транспорта олигопептидов и дипептидов уменьшает уровни speB мРНК. На посттранскрипционном уровне триггерный фактор (также известный как RopA) участвует в секреции SpeB. Предложено несколько механизмов для объяснения разрыва SpeB зимогена. Группой ученых показано, что SpeB подвергается аутопротеолизу. Другие исследователи обнаружили, что пептидилпролизиомераза RopA и сериновая протеаза HtrA необходимы для протеолитического разрыва SpeB зимогена до активной формы протеазы.



Опубликовано сообщение, что М-белок на поверхности стрептококков требуется для созревания SpeB, другие исследователи утверждают иначе. В работе Y. Ma et al. показано, что гены, кодирующие SpeB и пептидилпролизиомеразу (speB и prsA), входят в оперон с транскрипцией, инициируемой на двух промоторах, локализованных выше speB. Кроме того, speB-prsA был транскрибирован с образованием бицистронной мРНК. Этот результат противоречил принятому описанию, что speB транскрибируется только как моноцистронный ген. Кроме того, prsA имеет собственный промотор и транскрипция с этого промотора начинается в ранней логарифмической фазе до транскрипции speB. Изменение структуры prsA нарушало продукцию энзиматически активного SpeB. Результаты работы показали, что prsA необходим для продукции зрелого, энзиматически активного SpeB.

Многие изоляты *Streptococcus pyogenes*, включающие вирулентные штаммы M1-серотипа, секретируют белок SIC (streptococcal inhibitor of complement). Эта субстанция, образуемая в больших количествах, препятствует функционированию комплемента. Белок SIC, как было обнаружено, инактивирует α -дефенсин из человеческих нейтрофилов и LL-37 – два главных пептида, участвующих в очищении от бактерий. Инактивация этих пептидов защищала *S. pyogenes* от антибактериального воздействия этих веществ. Кроме того, SIC, изолированный из *S. pyogenes* серотипа M1, был более мощным, чем SIC-варианты из штаммов серотипов M12 и M55, которые редко связаны с инвазивными инфекциями. Белок SIC был первоначально изолирован из среды выращивания штамма M1. Все штаммы серотипа M1 секретируют SIC. Штамм M57 тоже секретирует SIC, тогда как 53 штамма других серотипов не имели генов sic. В дальнейшем идентифицировали родственные sic варианты в штаммах M12 и M55. SIC является стрептококковым ингибитором комплемента. Этот белок включается в мембранный комплекс и ингибирует комплементопосредованный лизис сенсibilизированных эритроцитов. Интересное свойство SIC было изучено Stockbauer J.W. et al. Исследователи обнаружили, что последовательности большого числа генов sic из различных штаммов характеризовались уникальной вариабельностью. Комплемент является компонентом врожденного иммунитета. Антибактериальные пептиды также являются важным компонентом системы защиты макроорганизма. Предполагают, что SIC, секретируемый в значительном количестве *S. pyogenes*, может препятствовать активности антибактериальных пептидов. Этот механизм может объяснить высокую частоту инфекций, вызванных штаммами *S. pyogenes* серотипа M1.

В работе M. Rasmussen et al. обнаружено, что человеческий патоген *S. pyogenes* экспрессирует поверхностный белок с высокой аффинностью для α_2 -макроглобулина (α_2 M), доминирующего протеазного ингибитора из человеческой плазмы. Белок G, связывающий иммуноглобулин и принадлежащий к группе C- и G-стрептококков, также содержит α_2 M-связывающий домен. Ген, кодирующий белок GRAB (белок, родственный G-белку, связывающему α_2 M), был идентифицирован в *S. pyogenes* на основа-

нии базы данных Genome Sequencing. Ген grab представлен в большинстве штаммов и является консервативным. Белок GRAB имеет типичные характеристики белка, прикрепленного к поверхности бактериальных клеток у грамположительных бактерий. Он содержит область, гомологичную части α_2 M-связывающего домена белка G, и вариабельное число уникального повтора из 28 аминокислот. Используя GRAB, продуцируемый в *E. coli*, и синтетические GRAB-пептиды, прокартировали α_2 M-связывающую область в NH₂-терминальной части белка GRAB, которая является областью, гомологичной белку G. Изогенный мутант *S. pyogenes*, не имеющий связанного с поверхностью белка GRAB, характеризовался отсутствием α_2 M-связывающей активности и был слабовирулентным, если мутант вводили в мышей внутрибрюшинным методом. Показано, что α_2 M, связываемый бактериальной поверхностью через белок GRAB, связывает и ингибирует активность протеиназ как из *S. pyogenes*, так и из человеческого организма. Эта регуляция протеолитической активности на бактериальной поверхности должна влиять на взаимосвязь «хозяин – микроб» в процессе инфекций, вызванных *S. pyogenes*.

Большинство серотипов СГА экспрессирует поверхностно связанную пептидазу (SCPA), которая специфически разрывает мышинный и человеческий C5a-компонент комплемента. В работе Y. Ji et al. изучено влияние SCPA на колонизацию назофарингиальной слизистой мышей и оценена возможность SCPA индуцировать протективный иммунитет. Два штамма серотипов – M6 и M49, которые содержали инсерционные и делеционные мутации в гене scpA и представляют две главные подгруппы СГА, охарактеризованы и сравнены в интраназальной инфекции на мышинной модели. В этой модели SCPA-мутанты были более быстро удалены из назофарингиальных областей инокулированных мышей по сравнению со штаммами дикого типа. Фрагмент гена scpA49 размером 2908 н.п., полученный посредством ПЦП, был лигирован с экспрессирующим вектором pGEX-4T-1 и экспрессирован в *Escherichia coli*. Показано, что очищенный с помощью аффинной хроматографии белок δ SCPA был высокоиммуногенным для мышей и кроликов. Хотя очищенный иммуноген δ SCPA не имел энзиматической активности, он индуцировал высокие титры антител у кроликов. Антитела были способны нейтрализовать *in vitro* пептидазную активность, связанную со стрептококками серотипов M1, M2, M6, M12 и M49. Результаты показали, что антипептидазные антитела не имеют серотипной специфичности. Интраназальная иммунизация мышей делетированной формой белка SCPA стимулировала значительные уровни секреторного иммуноглобулина А (IgA) в слюне и сывороточных IgG-антител и уменьшала колонизацию стрептококков серотипов M1, M2, M6, M11 и M49. Эти эксперименты позволили предложить новый подход для разработки вакцины с целью предотвращения стрептококковых фарингитов.

Представители группы СГА продуцируют многие секретируемые белки, которые играют важную роль в патогенезе СГА, включая гидролазы, разрушающие белки и нуклеиновые кислоты. Гидролазы карбоксильных эфи-

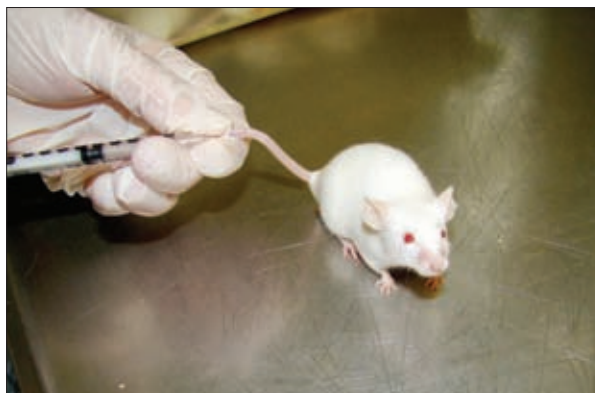


1



ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРЕПТОКОККОВ

2



ОПЫТЫ ПО ИММУНИЗАЦИИ МЫШЕЙ

ров (эстеразы) являются определенной группой ферментов, которые могут разрывать эфирную связь карбоксильных кислот в карбоксильных эфирах, триглицеридах, фосфолипидах и/или ацетилхолине и, таким образом, играть важную роль в инвазии тканей и использовании питательных веществ бактериями. M. Liu et al. изучали карбоксильную эстеразу с идентификацией СГА-эстеразы и определяли, является ли эта эстераза протективным антигеном. Предполагаемый ген эстеразы был клонирован, и приготовлен рекомбинантный белок. Sse (эстераза) была определена в культуральных супернатантах СГА и у пациентов со стрептококковыми фарингитами. Это указывало на то, что Sse продуцировалась как *in vivo*, так и *in vitro*. Sse гидролизует р-нитрофенилбитурат, и остаток ^{178}Ser является важным для эстеразной активности. Выявлены две группы вариантов Sse в соответствии с доступными данными о геномах. Группа I включает серотипы M1, M2, M3, M5, M6, M12 и M18, тогда как серотипы M4, M28 и M49 принадлежат к группе II. Sse-варианты имели 98% идентичности в аминокислотной последовательности внутри каждой группы, но около 37% варибельности между двумя группами. Активная иммунизация Sse из M1 значительно защищала мышей против летальной подкожной инфекции, вызванной штаммами M1 и M3, и ингибировала СГА-инвазию кожной ткани мышей. Пассивная иммунизация антисывороткой к Sse также значительно защищала мышей против подкожной СГА-инфекции. Это указывает на то, что защита опосредуется Sse-специфическими антителами. Результаты данной работы позволяют предположить, что Sse играет важную роль в инвазии тканей и является протективным антигеном в кожной инфекции.

Стрептолизин О (SLO) и стрептолизин S (SLS) – мощные цитолитические токсины, продуцируемые почти всеми клиническими изолятами стрептококков группы А. M.C. Fontaine et al. использовали мутагенез, чтобы сконструировать неполярные делеционные мутации в slo и saga в СГА-штамме Manfredo серотипа M. Из этого штамма сконструировали SLO- и SLS-дефектные мутанты. В отличие от ранее описанных, ни один из мутантов, описанных в данной работе, не оказывал плейотропного эффекта на экспрессию других рассмотренных факторов вирулен-

тности. Сравнение родительского и мутантных штаммов на различных моделях вирулентности не позволило обнаружить различий в их способности размножаться в человеческой крови, а также различий в их летальных дозах (LD_{50}) при интраперитонеальной инфекции на мышах BALB/c. Сравнение в области инфицирующих доз показало, что SLO и SLS вносят вклад в ранние стадии инфекции и индукцию некротических повреждений на модели подкожной инфекции у мышей. Отсутствие токсинов уменьшало вирулентность в диапазоне изученных доз.

SLO – секретируемый белковый токсин, состоящий из 540 аминокислот, который связывается с холестерином в мембранах эукариотических клеток, где SLO олигомеризуется с образованием больших трансмембранных пор, приводящих к клеточному лизису. Сублитические концентрации SLO имеют широкий ряд более слабых эффектов на мишеневых клетках *in vitro*. У лабораторных животных внутривенное введение небольших количеств очищенного SLO (меньше 0,2 мкг) вызывало смерть в течение 2–3 минут с кардиотоксичностью, имевшей заметный патофизиологический эффект. Сублетальные дозы оказывали различные воздействия на другие ткани, включая неврологические воздействия, увеличенную проницаемость капилляров и дермальный некроз у кроликов. Несмотря на высокую активность *in vivo* и *in vitro*, первые прямые исследования роли SLO в процессе инфекции позволили недавно обнаружить, что SLO вносит ограниченный вклад в СГА-вирулентность на мышинной модели дермонекротической инвазивной инфекции. Не наблюдали различий в способности штамма СГА M3 и slo-мутанта вызывать потерю веса спустя 24 часа после начала инфекции или индуцировать некротические повреждения на этой модели, хотя SLO оказывает влияние на поздних стадиях инфекции, вызывая заметное, хотя и небольшое различие в проценте выживших особей. SLS также имеет мощную цитолитическую активность против широкого ряда клеток *in vitro* и ряд более слабых эффектов при сублитических концентрациях. Ранние исследования показали, что SLS является неиммуногенным пептидом, который теряет активность при отделении



от различных молекул-носителей. Однако его точная молекулярная природа оставалась загадкой. Недавний анализ SLS-дефектного инсерционного мутанта с транспозоном Tn 16 позволил идентифицировать оперон из 9 sls-связанных генов (sagA – sagI), который похож на опероны, кодирующие модифицированные пептидные бактериоцины в других видах бактерий.

Продукция активного SLS, по-видимому, включает модификацию и секрецию продукта sagA-гена из 53 аминокислот посредством продуктов других sag-генов, которые транскрибировались при более низких уровнях, что было связано с наличием rho-независимого, «индивидуального» транскрипционного терминатора между sagA и sagB.

СТАТЬЯ ПОДГОТОВЛЕНА ПРИ УЧАСТИИ
ЗАВЕДУЮЩЕГО ЛАБОРАТОРИЕЙ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ
С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ФБУН «ЦНИИ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ» РОСПОТРЕБНАДЗОРА Д.М.Н.

А.В. Тутельяна

ЗАВЕДУЮЩЕГО ЛАБОРАТОРИЕЙ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ
ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД НИИ ВАКЦИН И СЫВОРОТОК
ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА РАМН Д.Б.Н., ПРОФЕССОРА
Л.П. Блинковой