

BAKTÉRIUMOK ADHÉZIÓJA EMLŐS SEJTEKHEZ

NAGY ZSOLT az orvostudományok kandidátusa és ANTONI FERENC az MTA levelező tagja

Közlésre érkezett: 1980. IV. 30.

Az ember és a baktériumok közötti kölcsönhatás értelmezése, magyarázata a prokariotákról, illetve az eukariotákról szerzett ismeretek állandó bővülésével jelentős változáson ment át. Nem túlzás azt állítani, hogy az elmúlt évtizedekben az antibakteriális hatású vegyületek elterjedésével egy új korszak indult el. A bakteriális megbetegedések kezelésében a chemotherapeuticumok alkalmazása általánosan használt rutin-eljárássá vált. A kedvező hatások mellett azonban kedvezőtlen jelenségek is felléptek, amelyek a jelen súlyos és váratlan gondjai közé tartoznak. Különösen a rezisztens törzsek megjelenésével a korábban már visszaszorított baktériumok ma ismét fenyegetővé váltak, veszélyt jelentenek az emberre. Így szerepüket a patológiai folyamatokban indokolt újra vizsgálni. Ez abból a szempontból is fontos, hogy az emlősök — így az ember is — a baktériumokkal nemcsak mint kórokozókkal találkoznak, hanem azokkal együtt élnek, és ennek a kommenzalizmusnak vannak jól ismert előnyös, nélkülözhetetlen következményei is.

Az utóbbi évtizedekben intenzíven folyó kutatások célja vizsgálni és megismerni az eukariota és prokariota kölcsönhatás lényegét. Ez abban fogalmazható meg, hogy milyen mechanizmus alapján valósul meg, milyen következményekkel jár, milyen mértékben fogadható el a baktériumok, illetve az emberi szervezet részéről. A kölcsönhatás primer folyamata a baktériumok adhéziója az emlős sejtek felszínéhez. Az adhézió jelenségét ki kell egészíteni azzal, hogy a mikrobák nem mint izolált, egyedi baktériumok, hanem csoportokban, kolóniákba tömörülve találhatók a szöveti sejtek felszínén. Pl. fiziológiai körülmények között is a hámsejteken a *Staphylococcus epidermidis* vagy a *Propionibacterium acnes* néhány száz baktériumból álló kolóniákba tömörülnek. A fogakon a „plaque”-ok mint kolóniák akár 10^{11} baktériumot is tartalmazhatnak (Gibbons és mtsai 1964). De a pathogen *Escherichia coli* (McNeish és mtsai 1975) vagy a *Vibrio cholerae* (Jones és mtsai 1976) esetében is toxin termelésük csak azután indul meg, hogy letapadnak a bélhámsejtekhez és sok-sok baktériumból álló kolóniákat alakítanak ki. Ma már számos baktériumról ismert (Aly és mtsai 1977; Bertshinger és mtsai 1972; Gibbons és von Houte 1971, 1975; Swanson 1973), hogy képes tapadni különböző emlős sejtekhez.

Ez a képesség azonban szelektív és egyre több azon megfigyelések száma, hogy a mikrobák pathogenitása és adheziós tulajdonsága között szoros a korreláció. A sokféle részadat ismerete mellett a mikroorganizmusok emlős sejteken való letapadásának lényegéről, annak mechanizmusáról, a kétféle sejtfelszín azon strukturális elemeiről, kémiai szerkezetéről, melyek ebben részt vesznek ismereteink nem elégségesek, hiányosak. A következőkben ennek a kutatási területnek legfontosabb eredményeit ismertetjük (a teljesség igénye nélkül), ennek részét képezik saját vizsgálataink is.

A kölcsönhatás vizsgálata főleg a prokariótáknak az adhézió folyamatában betöltött szerepére korlátozódik, ennek megfelelően ismereteink is főleg a baktériumokra vonatkoznak. Azt is meg kell jegyezni, hogy jelenleg az emlős/baktérium közti kölcsönhatás egyik részeként vizsgált adhézió jelensége ma még közel sem nyert megfelelő figyelmet, kivéve a jelenség leírását. Ezen a területen jelentős fejlődés szükséges, különösen a szabályozó (biokémiai) mechanizmusok részletes megismerésére vonatkozóan.

Általánosságban az már elfogadott, hogy a baktériumok adhéziója az emlős sejtekhez összetett folyamat, amely szakaszokra különíthető el (Gibbons és van Houte 1975). A kezdeti fázis egy laza asszociációt (szorbciót) jelent. A laza asszociáció egyensúlyi állapot, amely a van der Waals-féle vonzóerők és a kétféle felszín negatív elektrosztatikus töltéséből eredő taszítás következménye. Az állapot reverzibilis, azáltal stabilizálódik, hogy elsősorban a mikroba valamilyen aktív folyamat (felszín szerkezet változás, extracelluláris anyag szintézise stb.) eredményeként, véglegesen letapad az emlős sejt felszínéhez.

1. Az adhézióban résztvevő bakteriális felszíni szerkezetek, vegyületek

1.1 *A fimbriák (pili) adhezió tulajdonságai*

Az *Escherichia coli*ről már a század elején (Guyot 1908) ismertté vált, hogy különböző emlősök vörösvérsejtjeit (vvs) agglutinálja. Rosenthal (1943) hívta fel a figyelmet, hogy a hemagglutináló képességű escherichiák leukocitákat, spermiumokat és élesztő sejteket is agglutinálnak. A korai vizsgálatok szerint ezt a tulajdonságot csak a fimbriával rendelkező baktériumok mutatták. Ma már elfogadott tény, hogy a fimbriák különböző fiziológiai funkciója (Ottow 1975) közül az egyik az, hogy közrejátsszik mint organellum az emlős sejtekhez való tapadásban (Duguid 1959; Duguid és mtsai 1966). A funkcióra utalva ezeket adhezineknek vagy hemagglutinineknek is nevezik. Az említett felszíni „képletekből” néhány száz fordul elő baktériumonként (Duguid 1968) de találtak száz alatt és ezer felett is. (Kémiaiilag az *E. coli* eredetű fimbria fehérje, a fibrilin — molekulásúly 17.000 dalton — több mint 160 aminosavat tartalmaz, Ottow 1975). A hemagglutinációt viszonylag egyszerű mérni, éppen ezért számos kísérlet ezen alapszik. Kiderült, hogy a hemagglutináló

E. colik három csoportba oszthatók. Az 1. csoportba tartozók a legtöbb emlős (tengeri malac, egér, juh, baromfi, ló és ember) vvs-t agglutinálják (Duguid és Gillies 1957), felszínükön valóban fimbrriák vannak és 0.5 % D-mannóz vagy metil- α -D-mannozid gátolja az agglutinációt (Collier és De Miranda 1955; Duguid és Gillies 1957).

A 2. és 3. csoportba tartozókra jellemző, hogy csak néhány emlős vvs-t csapják ki, ez viszont mannóz rezisztenciát mutat, továbbá nincsenek az 1. csoportra jellemző fimbrriák az *escherichiák* felszínén. Újabban elektronmikroszkópos megfigyelések alapján a 2. és 3. csoportba tartozók nagy részénél is találtak fimbrriákat. Az antigenitás szempontjából azonban az 1. csoportra jellemző fimbrriák homogének, viszont a 2. és 3. csoportba tartozók fimbrriái nagyon is különbözőek (Duguid és mtsai 1979).

Old (1972) vizsgálatai alapján ismert, hogy az alfa konfigurációjú mannóz gátolja az agglutinációt, míg a béta alig, vagy egyáltalán nem. Ha a molekula C 2, C 3, C 4, vagy C 6 hidroxil-csoportját szubsztituálták, a gátló hatás ugyancsak megszűnt. A gyűrűs (piranóz) forma is fontos, mert a D-mannitól vagy az L-mannoheptitől hatástalan. Mivel minden C 1 szubsztituált származéka a mannóznak aktív, valószínű, hogy a C 1 OH-csoport maga a gátlásban nem vesz részt.

Korábban kimutatták (Arbuckle 1970; Jones és Rutter 1972, 1974; Ørskov és Ørskov 1966; Smith és Lingood 1972; Wilson és Hohman 1974), hogy az *escherichiáknál* a K-antigenek (a tokanyag savanyú poliszacharidjai) is részt vesznek az adhézióban, hiszen az enterpatogen törzsek — mint K-antigént hordozók — jól tapadnak a bélhámsejtekhez. Ma már bebizonyosodott (Evans és mtsai 1975; Nagy és mtsai 1977), hogy ezért a tulajdonságért nem a klasszikus értelemben vett K-antigének, hanem a fimbrriákhoz kötött antigének (a K 88 vagy K 99 jelzésűek) a felelősek. Ezek kémiaiilag is eltérnek a K-antigénektől, mert proteinek (Isaacson, 1977). A hemagglutináló képességüket a mannóz nem befolyásolja (Sturm és mtsai 1967). Kiemelve ezen anyag szerepét az adhézióban szokás kolonizációs faktornak is nevezni (Evans és Evans 1978).

A Gram-negatív baktériumokon kívül streptococcusokon (Beachey és Ofek 1976; Gibbons és mtsai 1972), gonococcusokon (Ofek és mtsai 1974; Swanson 1973; Ward és Watt 1972), actinomyceseken (Girard és Jacins 1974) is sikerült kimutatni fimbrriaszerű felszíni képleteket, amelyek részt vesznek az adhézióban. Ezek részben különböznek a valódi fimbrriáktól, mert rövidebbek, vékonyabbak és sűrűbben helyezkednek el a felszínen. A streptococcusokon található említett képleteket M antigéneknek is szokás nevezni (Ellen és Gibbons 1972). Kémiaiilag fehérjék, hő stabilok, tripszin szenzitívek. Jellemző az M antigent hordozó streptococcusokra, hogy csak a frissen izoláltakban mutatható ki, az *in vitro* tenyésztés folyamán elvesztik az adhézív faktortermő képességüket.

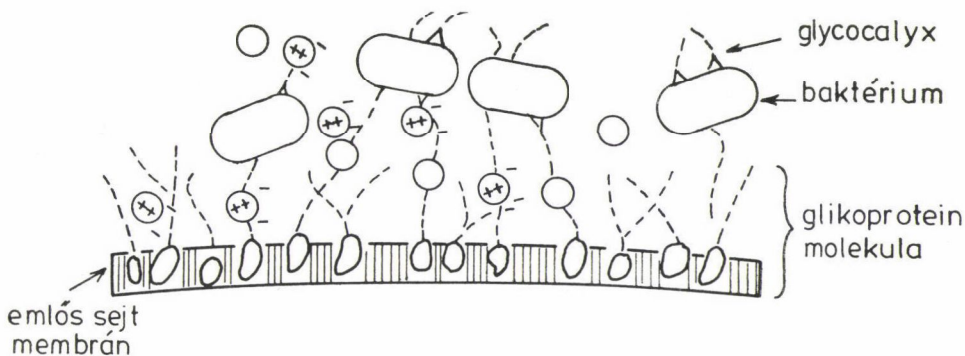
1.2 Baktérium felszíni szénhidrátok (glycocalyx) szerepe az adhézióban

Ismeretes egy másformájú és felépítésű felszíni struktúrelem is, amely részt vesz az adhézióban, ez a hexózekből felépülő poliszaccharid lánc, a glycocalyx (Heath 1971). Igen sok adatot a száj normál mikroflórájához tartozó *Streptococcus mutans*-ról nyertek, mely jól tapad a fogakhoz (plaque képző coccusok). A baktérium felszínén három különböző enzim található (Gibbons 1972; Mukasa és Slada 1973), amelyek részt vesznek a glycocalyx szintézisben is. A szubsztrát minden esetben a szacharóz. Az egyik enzim a szacharáz (β -fruktofuranozidáz) a cukrot glukózra és fruktózra bontja s mindkét hexózt a *Streptococcus* energiaforrásként hasznosítja. A másik enzim, a glukoziltranszferáz ugyancsak képes a szacharózt bontani. Ez esetben a fruktóz a glikolízisbe kerül, míg a glukóz polimerizálódik vízdoldhatatlan glukánná, amely a glycocalyx alapanyaga. A vegyület α -1,6 kötéseket és több mint 50%-ban α -1,3 kötéseket tartalmaz (Gibbons és Baughart 1967; Guggenheim 1970). A harmadik enzim, a fruktoziltranszferáz segítségével a coccus a diszacharidból a glukózt fermentálja, míg a fruktózt polimerizálja és β -2,3 kötéseket tartalmazó vízdékony fruktan keletkezik. A fruktan szerepe azonban vitatott. Ha a *S. mutans*hoz glukant (pl. dextrant) adtak, a coccusok aggregálódtak (Gibbons és Fitzgerald 1969; Kelstrup és Funder-Nielsen 1974). In vivo a baktériumok által szintetizált glukánok stabilak, míg a fruktánok lebomlanak.

A glukánok nemcsak a felszínhez kötött formában találhatók meg. A *S. salivarius* szintetizál szabad formában glukánt (Gibbons 1968) ami a nyál útján a száj nyálkahártyáján „szétterül” s így segíti az egyéb baktériumok kolonizációját.

Más baktériumok esetében, az anaerob actinomyceseknél is kimutatták (Howell és Jordan 1967), hogy képesek extracelluláris D-fruktózból felépülő poliszaccharidot (a levant) szintetizálni a szacharózból.

Megbízható ismeretek a poliszaccharidlánc kapcsolódásáról az eukarióta felszínhez nem állnak rendelkezésre. Egyes vélemények szerint a glycocalyx szál a másik sejtféleség felszínén található hasonló szerkezetű szálhoz két értékű kationokkal kötődik, mivel a szálak maguk negatív töltésűek. Itt meg kell említeni, hogy kísérletesen sikerült igazolni, hogy a Ca^{2+} ion, ionos kötéssel „hidat” képezhet két szénhidrát lánc végén levő glukonsav vagy szialsav karboxil csoportjai között. Majd Cook és Bugg (1975) kimutatták, hogy a Ca^{2+} vízmolekulákkal együtt kötődhet cukor molekulák nem disszociált részeihez is. Szerkezetileg pl. egy fukóz-Ca-fukóz „híd” azáltal jön létre, hogy négy oxigén atomot a két fukózból és három oxigént a három vízből koordinatív kötésekkel stabilizál. Elképzelhető az is, hogy lectinszerű anyagok (olyan proteinek, melyek specifikusan szénhidrátokhoz kötődnek) a két szál között képeznek „hidat”.



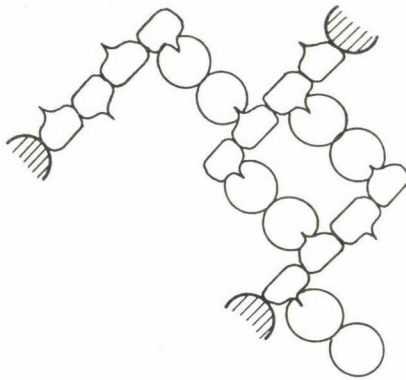
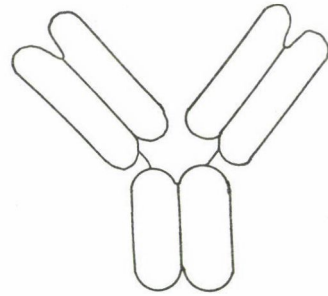
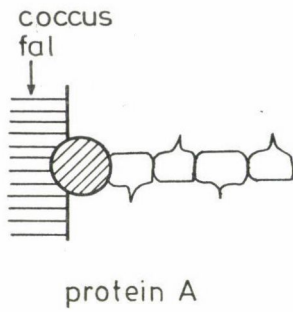
1. ábra A baktériumok adhéziója az emlős sejtek felszínének a poliszacharid láncok összekapcsolódásával (\oplus) kétértékű kation, C^{2+} , Mg^{2+} ; \circ : lectin)

Más esetekben nem sikerült a fentihez hasonló morfológiai egységet találni, mely az adhézióban szerepet játszik. Ouderdonk és mtsai (1978) mutatták ki, hogy humán beteg anyagból izolált *Bacteriodes fragilis* in vitro körülmények között jól tapad patkány peritóneumhoz. Ebben a baktérium felszínén található poliszacharid tartalmú tok-anyag játszik szerepet. Érdekes módon az adhéziót nem tudták gátolni sem a megfelelő antisavóval sem különböző hexózokkal.

1.3 *Staphylococcus protein A* szerepe az adhézióban

A legtöbb *Staphylococcus aureus* felületén, a peptidoglikán vázhoz kötötten egy 42.000 molsúlyú fehérje szál található, a protein A (Björk és mtsai 1972; Sjöquist és mtsai 1967; Yoshida és mtsai 1963). Ez az antigén-antitest reakcióhoz hasonlóan megköti az immunglobulin molekulákat, elsősorban az IgG-t (Jensen 1958; Forsgren és Nordstrom 1974; Forsgren és Sjöquist 1966), egyesek szerint az IgM-t és az IgA-t is (Gröv 1975, 1976; Nagy és mtsai 1980). Az Ig molekulák az Fc végükön keresztül kötődnek a fehérjéhez.

Maga a protein A molekula öt alegységből áll (Lancet és mtsai 1978). Ezek közül 4 alegység egyformán képes Ig-t kötni, míg az utolsó a coccus falához köti a protein A molekulát. E tulajdonságánál fogva a protein A tartalmú staphylococcusok kötődnek mindazon sejtekhez, melyek felszínén Ig molekulák vagy Fc receptor kötőhelyek vannak (Ghetie és mtsai 1974). E jelenség ma már a gyakorlatban is elterjedt módszer alapja, mellyel immun-



2. ábra *Staphylococcus* felszíni protein A molekulákhoz „kötődő” immunglobulinok

globulinok szétválasztását vagy egyes baktériumok tipizálását lehet elvégezni (izolált protein A vagy azt tartalmazó coccusok kereskedelmi forgalomban is kaphatók).

1.4 *Teicholsav szerepe az adhézióban*

A Gram-pozitív baktériumok felszínén (sejtfalban és a membránban) található, kémiaailag heterogén vegyületsoport a teicholsav (Baddiley 1968; Knox és Wicken 1973). Többnyire glicerín- vagy ribitol-foszfát polimer, amely tartalmazhat D-alanint és különböző hexózokat vagy azok szubsztituált származékait is. A baktérium felszínén lipidhez kötötten, komplex (LT) formában fordul elő (Wicken és Knox 1970).

In vitro kísérletekben már a 60-as évek elején kimutatták (Jachson és Moskowitz 1966; Morse 1962; Stewart és Martin 1962), hogy az izolált teicholsav vagy a LT adszorbeálódik a vörösvérsejtekhez és más típusú emlős sejtekhez. Később kiderült, hogy az „egész” sejtek is pl. a streptococcusok tapadása az emlős sejtfelszínhez a LT-nek köszönhető (Beachey 1975). Az utóbbi években sikerült kimutatni (Ofek és mtsai 1975), hogy a polimer molekula tapadásáért a lipid komponens a felelős. A LT komplex amfipatikus molekula, mely rendelkezik hidrofil és hidrofób csoportokkal, így könnyen elképzelhető, hogy a membránokhoz való tapadásban mindkét tulajdonság szerepet játszik.

Még egy adatot meg kell említeni, mely közrejátszhat az adhézióban. Az izolált LT vagy az LT tartalmú baktériumok képesek reakcióba lépni különböző Ig-al (IgG, IgM, IgA) vagy antigen-antitest komplexekkel (Daugharty és mtsai 1969; McDowell és mtsai 1971; Knox és Wicken 1972; Yoshida és Ekstedt 1968). Így a limfoid rendszer sejtjei a felszíni Ig molekuláikon keresztül megköthetik a baktériumokat.

1.5 Lectin-szerű anyagok és az adhézió

Bar-Shavit és mtsai (1977), ill. Ofek és mtsai (1977) közölték — *E. coli* K 12, ill. *B* sejtek tapadását vizsgálva humán epitel sejtekhez, ill. leukocitákhoz — a baktérium felszíne tartalmazza azt a fehérjét, mely lectin-szerű tulajdonságú és mannózokhoz kötődik. Egy évvel később sikerült azt tisztán előállítani és meghatározni paramétereit (Eshdat és mtsai 1978). A 36.500 molekulásúlyú fehérje az aminosav összetétele alapján nem tartozik az eddig ismert *E. coli* felszíni fehérjék egyik csoportjába sem.

2. Az adhézióban résztvevő emlős sejtek felszíni struktúr elemei

Ismereteink szerint az emlős sejt felszíni (membrán) komponensei közül a glikoproteinek és a glikolipidek szénhidrát összetevői az aktív részesei a sejtfelületen lezajló különböző folyamatoknak, így a sejt/sejt adhézióknak, sejt/szubsztrát adhézióknak, organogenezisnek és differenciálódásnak (Culp és mtsai 1978; Lindhal és Höök 1978; Turley és Roth 1979). Így merült fel, hogy az eukarióták felszínén levő szénhidrát tartalmú receptorok az elsődleges helyei a prokarióták tapadásának. Kísérletesen igazolt pl. patkánynál a kísérletes pyelonephritisben (Silverblatt és Ofek 1976), egerek salmonelloziséban (Duguid és mtsai 1976), humán gonococcus fertőzésekben (King és mtsai 1978) a nyálkahártya sejtek meghatározott szénhidrát tartalmú helyei (receptorai) szerepet játszanak a mikrobák megkötésében és az azt követő fertőzés kialakulásában.

Más szerzők (Eshdat és mtsai 1978; Ofek és mtsai 1977) leírtak — egér peritoneális fagociták, humán leukociták és epitel sejtek felszínén — olyan

receptorszerű helyeket, melyeknek mannóz tartalma volt a felelős a tapadásért.

Ezt igazolták azzal is, hogy elsősorban a Gram-negatív baktériumok tapadását meg lehet gátolni hexózok egyidejű adásával (Hirschberger és mtsai 1977).

Gesner és Thomas (1965), majd mások (Banai és mtsai 1978; Gabridge és mtsai 1977; Manchee és Taylor-Robinson 1969; Sobeslavsky és mtsai 1968) is kimutattak humán vörösvértestek és izolált epitel sejtek felszínén N-acetilneuraminsav (sziálsav) tartalmú receptorokat, melyek mycoplasmák tapadásában vettek részt.

Számos baktérium — *Salmonella arizonae*, *Brucella melitensis*, *E. coli*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus lutens*, *Bacillus globigii* — képes tapadni nyúl vagy humán B és T perifériás vér és tonzilla limfocitákhoz (Teodorescu és mtsai 1976, 1977; Nagy és mtsai 1980). Az adhezio szelektív is lehet mert a *B. melitensis* csak a B, míg a *B. globigii* csak a T limfocitákhoz kötődik. További vizsgálatok kimutatták (Kleinman és Teodorescu 1979), hogy két B (B₁ és B₂) és négy T (T₁—T₄) szubpopuláció különíthető el aszerint, hogy milyen baktériumtörzs képes tapadni a limfocitákon. A mechanizmus ismeretlen, annak nagy a valószínűsége, hogy nem immun reakción alapszik. Felvetik, hogy különböző lectinszerű anyagok kapcsolják a baktériumokat a limfocita felszín meghatározott szénhidrát tartalmú helyeihez (Mayer és mtsai 1978).

Adatok (Hay és mtsai 1971; Kashket és Donaldson 1972) vannak arra vonatkozólag is, hogy egyes emlős sejtféleségek szintetizálni képesek olyan extracellularisan előforduló glikoproteineket — pl. a nyálban — melyek baktériumok aggregációját, ill. letapadását okozzák.

Meg kell említeni Kuusela (1978) eredményeit is. Human szérumból izolált és ¹²⁵I jelzett fibronectin 70%-a megtapad a hozzáadott *S. aureus*okon, míg *Mycobacterium butyricum*on nem. Az előbbin a tapadást glukózámmal, galaktózámmal, lizinnel és ureával (0.5—1 M koncentrációban) gátolni lehetett. Az adhézió mechanizmusa még ismeretlen. Egyébként a fibronectint először kötőszöveti sejtek felszínéről (Morrison és mtsai 1948; Rouslahti és mtsai 1973) izolálták, innen a név. Kémiaiailag kb. 200.000 molekulásúlyú glikoprotein. Később minden szöveti sejt felszínén megtalálták és szabadon a plazmában is (Rouslahti és Vaheri 1975; Hynes 1976).

Összefoglalás

A kutatási eredmények elemzése alapján egyértelműen kitűnik, hogy a baktériumok adhéziója az emlős sejtekhez komplexebb és specifikusabb mint azt korábban gondoltuk. Az adhézióban számos felszíni struktúrelem, ill. molekulatípus vehet részt. A példák nagy többségéből megállapítható,

hogy a felszíni szénhidrátoknak meghatározó szerepe van az adhezív folyamatokban. Ez utóbbi nem meglepő, mert ismert, hogy lipid vagy fehérje-tartalmú szénhidrát komplexeknek kulcsfontosságú szerepük van a biológiai „felismerés” mechanizmusában. A glikolipidek és glikoproteinek az eukarioták és a prokarioták felszínén egyaránt megtalálhatók, ahol a szénhidrát komponens az „érzékítő”, a szenzor az antitestek, a hormonok, a toxinok, az interferon, a fertőző ágensek számára (Lindahl és Hook 1978). Ezért a különböző glikánok szerkezetének és bioszintézisének felderítése fontos feladat, hogy a szignalizáció és annak átvezetési folyamatát, a transzdukciót megismerjük. Ezek megismerése a megfelelő és célzott beavatkozás lehetőségeit biztosíthatják, egyrészt az eukariotára vagy a prokariotára, ill. mindkettőre együttesen ható szerekekkel. Nagyon valószínű elképzelésnek látszik például a glycocalyx szintézisének az ismeretében az a terápiás beavatkozási lehetőség, amikor megfelelő gátló szerrel a szintetikus folyamat blokkolásával a fertőzés kialakulását lehetne meggátolni, lévén szoros összefüggés a baktérium virulenciája és tapadó képessége között.

A baktériumok adhézióját az emlős sejtekhez azáltal is meg lehetne akadályozni, hogy olyan szénhidrát típusú vegyületekkel kezeljük az emlős szöveteket, melyek kompetíció útján gátolnák a mikrobák adhézióját.

IRODALOM

- Aly, R., Shinefield, H. I., Strauss, W. G., és Maibach, H. I.: *Inf. Immun.* **17**, 546 (1977).
 Arbuckle, J. B. R.: *J. Med. Microbiol.* **3**, 333 (1970).
 Baddiley, I.: *Proc. Roy. Soc. Ser. B.* **170**, 331 (1968).
 Banai, M., Kahane, I., Razin, S. és Bredt, W.: *Inf. Immun.* **21**, 365 (1978).
 Bar-Shavit, Z., Ofek, I., Goldman, R., Mirelman, D. és Sharon, N.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **78**, 455 (1977).
 Baugharty, A. D., Martin, R. R. és White, A.: *J. Lab. Clin. Med.* **73**, 1011 (1969).
 Beachey, E. H.: *Transact. Ass. Am. Phys., Philadelphia*, **88**, 285 (1975).
 Beachey, E. H. és Ofek, I.: *J. exp. Med.* **143**, 759 (1976).
 Bertshinger, H. W., Moon, H. W. és Whipp, S. C.: *Inf. Immun.* **5**, 595 (1972).
 Björk, I., Petersson, B. A., és Sjöquist, J.: *Eur. J. Biochem.* **29**, 579 (1972).
 Brinton, C. C., Gemski, P., Falkow, S., és Barou, L. S.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **5**, 293 (1961).
 Collier, W. A. és De Miranda, J. C.: *Antoine van Leeuwenhoek* **21**, 133 (1955).
 Culp, L. A., Rollins, B. I., Buniel, J. és Hitri, S. J.: *J. Cell Biol.* **79**, 788 (1978).
 McDowell, G., Grov, A. és Oeding, P.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* **79**, 805 (1971).
 Duguid, J. P.: *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **16**, 173 (1968).
 Duguid, J. P., Darekar, M. R., és Wheater, W. F.: *J. Med. Microbiol.* **9**, 459 (1976).
 Duguid, J. P. X. és Gillies, R. R.: *J. Pathol. Bacteriol.* **74**, 397 (1957).
 Duguid, J. P., Anderson, E. S., és Campbell, I.: *J. Pathol. Bacteriol.* **92**, 109 (1966).
 Duguid, J. P.: *J. gen. Microbiol.* **21**, 271 (1959).
 Duguid, J. P., Smith, I. W., Dempster, G. és Edmunds, P. N.: *J. Pathol. Bact.* **70**, 335 (1955).
 Ellen, R. P. és Gibson, R. J.: *Inf. Immun.* **5**, 826 (1972).
 Eshdat, Y., Ofek, I., Yashour-Gan, Y., Sharon, N., és Mirelman, D.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **85**, 1551 (1978).
 Evans, D. G., Silver, R. P., Evans, D. J., Chase, D. G., és Gorbach, S. L.: *Infect. Immun.* **12**, 656 (1975).
 Evans, D. G., és Evans, D. J.: *Inf. Immun.* **21**, 638 (1978).
 Forsgren, A., és Nordstrom, K.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **236**, 252 (1974).
 Forsgren, A., és Sjöquist, J.: *J. Immunol.* **97**, 882 (1966).

- Gabridge, M. G., Barden-Stahl, Y. D., Polsky, R., és Engelhardt, J. A.: *Inf. Immun.* **16**, 766 (1977).
- Gesner, M. G., és Thomas, L.: *Science* **151**, 590 (1965).
- Ghetie, V., Nilsson, K. és Sjöquist, J.: *Scand. J. Immunol.* **3**, 397 (1974).
- Gibbons, R. J.: *Caries Res.* **2**, 164 (1968).
- Gibbons, R. J.: *Caries Res.* **6**, 122 (1972).
- Gibbons, R. J., és van Houte, J.: *Ann. Rev. Microbiol.* **29**, 19 (1975).
- Gibbons, R. J., és van Houte, J.: *Infect. Immun.* **3**, 567 (1971).
- Gibbons, R. J., van Houte, J., és Liljemark, W. F.: *J. Dent. Res.* **51**, 424 (1972).
- Gibbons, R. J., és Banghart, S. B.: *Arch. Oral Biol.* **12**, 11 (1967).
- Gibbons, R. J., és Fitzgerald, R. J.: *J. Bacteriol.* **98**, 341 (1969).
- Gibbons, R. J., Socransky, S. S., de Aranjón, W. C., és van Houte, J.: *Arch. Oral Biol.* **9**, 365 (1964).
- Girard, A. E., és Jacius, B. H.: *Arch. Oral Biol.* **19**, 71 (1974).
- Grov, A.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. C.* **83**, 173 (1975).
- Grov, A.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. C.* **84**, 71 (1976).
- Guggenheim, B.: *Int. Dent. J.* **20**, 657 (1970).
- Hay, D. I., Gibbons, R. J., és Spinell, D. M.: *Caries Res.* **5**, 111 (1971).
- Heath, E. C.: *Ann. Rev. Biochem.* **40**, 21 (1971).
- Hynes, R. O.: *Biochim. Biophys. Acta* **458**, 73 (1976).
- Howell, A., és Jordan, H. U.: *Arch. Oral Biol.* **12**, 571 (1967).
- Hirschberger, D. M., Mirelman, D. és Thaler, M. M.: *Gastroenterology* **72**, 1069 (1977).
- Isaacson, R. E.: *Inf. Immun.* **15**, 272 (1977).
- Jackson, R. E. és Moskowitz, M.: *J. Bacteriol.* **91**, 2205 (1966).
- Jensen, K.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* **44**, 421 (1958).
- Jones, G. W., Abrams, G. D. és Freter, R.: *Infect. Immun.* **14**, 232 (1976).
- Jones, G. W., és Rutter, J. M.: *J. gen. Microbiol.* **84**, 135 (1974).
- Jones, G. W. és Rutter, J. M.: *Inf. Immun.* **6**, 918 (1972).
- Kashket, S., és Donaldson, C. G.: *J. Bact.* **112**, 1127 (1972).
- Kelstrup, J. és Funder-Nielsen, T. D.: *J. gen. Microbiol.* **81**, 485 (1974).
- King, G., James, J. F., és Swanson, J. J.: *Infect. Dis.* **137**, 38 (1978).
- Knox, K. W. és Wicken, A. J.: *Bact. Rev.* **37**, 215 (1973).
- Knox, K. W. és Wicken, A. J.: *Inf. Immun.* **6**, 43 (1972).
- Lancet, D., Isenman, I., Sjödahl, I., Sjöquist, I., és Pecht, I.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **85**, 608 (1978).
- Lindahl, U., és Höök, M.: *Ann. Rev. Biochem.* **47**, 385 (1978).
- Manchee, R. J., és Taylor-Robinson, D.: *Br. J. Exp. Pathol.* **50**, 66 (1969).
- Morse, S. I.: *J. Exp. Med.* **116**, 229 (1969).
- Morrisou, P. R., Edsall, J. T. és Miller, S. G.: *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3103 (1948).
- Mukasa, H., és Slade, H. D.: *Inf. Immun.* **8**, 555 (1973).
- Nagy, B., Moon, H. W., és Isaacson, R. E.: *Inf. Immun.* **16**, 344 (1977).
- Nagy, Zs., Antoni, F. és Solymossy M.: *Acta Microbiol. Hung.* In press (1980).
- McNeish, A. S., Hynes, R. O., Frank, L. M., és Hemmings, V. J.: *Lancet* **2**, 946 (1975).
- Ofek, I., Beachey, E. H., és Bisno, A. L.: *J. Infect. Dis.* **129**, 310 (1974).
- Ofek, I., Beachey, E. H., Jefferson, W., és Campbell, G. L.: *J. Exp. Med.* **141**, 990 (1975).
- Ofek, I., Mirelman, D., és Sharon, N.: *Nature* **265**, 623 (1977).
- Old, D. C.: *J. gen. Microbiol.* **71**, 149 (1972).
- Onderdonk, A. B., Moon, N. E., Kasper, D. L., és Bartlett, J. G.: *Inf. Immun.* **19**, 1083 (1978).
- Orskov, I., és Orskov, F.: *J. Bact.* **91**, 69 (1966).
- Orskov, I., és Orskov, F.: *Med. Microbiol. Immun.* **163**, 99 (1977).
- Otlow, J. C. G.: *Ann. Rev. Microbiol.* **29**, 79 (1976).
- Rouslahti, E. és Vaheri, A.: *J. Exp. Med.* **141**, 497 (1975).
- Rouslahti, E., Vaheri, A., Kuusela, P. és Linder, E.: *Biochim. Biophys. Acta* **322**, 352 (1973).
- Savage, D. C.: *Microbiol. pathogenicity in man and animals* (Eds. Smith, H., és Pearce J. H.) The University Press, Cambridge, p. 25 (1972).
- Sjöquist, J., Forsgren, A., Gustafson, T., és Stellanheim, G.: *Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol.* **32**, 577 (1967).
- Sobeslavsky, O., Prescott, B., és Chanock, R. M.: *J. Bacteriol.* **96**, 695 (1968).
- Solverblatt, F. J. és Ofek, I.: *Chin. Res.* **24**, 254A (1976).
- Stewart, E. S. és Martin, W. T.: *J. Pathol. Bact.* **84**, 251 (1962).
- Smith, H. W., és Linggood, M. A.: *J. Med. Microbiol.* **5**, 243 (1972).
- Stirm, S., Orskov, F., és Orskov, I.: *Birch-Andersen, A. J. Bact.* **93**, 740 (1967).
- Swanson, J.: *J. Exp. Med.* **137**, 571 (1973).

Turley, E. A. és Roth, S.: Cell 17, 109 (1979).

Ward, M. E., és Watt P. J.: I. infect. Dis., 126, 601 (1972).

Wicken, A. J. és Knox, K. W.: J. gen. Microbiol. 60, 293 (1970).

Wilson, M. R. és Hohman, A. W.: Infect. Immun. 10, 776 (1974).

Yoshida, K. és Ekstedt, R. D.: J. Bact. 96, 1540 (1968).

Yoshida, A., Mudd, S., és Lenhart, N. A.: J. Immunol. 91, 777 (1963).