



УДК 577.112:612.124.017

**ДЕЙСТВИЕ НА КОМПЛЕМЕНТ ЧЕЛОВЕКА БЛАСТОЛИЗИНА,  
А ТАКЖЕ ГЛИКОПЕПТИДНЫХ (МДП, ГМДП) И УГЛЕВОДНЫХ  
ФРАГМЕНТОВ ПЕПТИДОГЛИКАНОВ**

*Козлов Л. В., Ростовцева Л. И., Ломака Т. С.,  
Сутовская Н. С., Сорокина И. Б., Баркова Т. И.*

*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

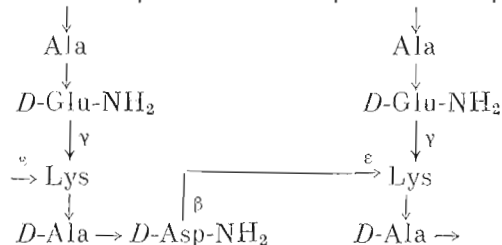
Наряду с активацией классического пути системы комплемента — бластолизин — препарат, обладающий противоопухолевой и иммуностимулирующей активностью, из пептидогликанов *Lactobacillus bulgaricus* ингибирует превращение С3-конвертазы в С5-конвертазу. Определены величины максимальной степени ингибирования и константы диссоциации обратимого комплекса С3b — акцептор для бластолизина, основных иммунологически активных структурных фрагментов пептидогликанов — ГМДП, МДП и их неактивных углеводных компонентов — N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамовой кислоты, N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты. Концентрации иммуностимуляторов — бластолизина, ГМДП и МДП в реакции ингибирования образования С5-конвертазы (связывания С3b) соответствуют дозам в крови животных, при которых проявляется противоопухолевая активность.

В 1983 г. в работе [1], посвященной механизму активации комплемента человека иммуностимуляторами из клеточных стенок бактерий, было высказано предположение о том, что данная активация — первичный акт в действии этих препаратов на макроорганизм, приводящий к освобождению физиологически активных фрагментов компонентов этой системы и, как следствие, к проявлению неспецифического иммуностимулирующего действия. Хотя с тех пор в литературе появились сведения о рецепторах к компонентам комплемента на клетках иммунной системы и роли комплемента в иммунном ответе организма (см. обзоры [2, 3]), первичное действие иммуностимуляторов на систему комплемента еще требует прямых доказательств. Необходимо накопление фактов, свидетельствующих о корреляции между иммуномодулирующей активностью эфффекторов и их способностью воздействовать на систему комплемента. Кроме того, действие на систему комплемента может быть разнообразным: активация классического или альтернативного пути, ингибирование различных этапов каскада активации или прямое действие на отдельные компоненты системы. Поэтому необходимо уточнение конкретных химических механизмов эфффекторного влияния на систему комплемента.

Одним из интересных объектов такого исследования является бластолизин, действие которого на систему комплемента было обнаружено ранее [1].

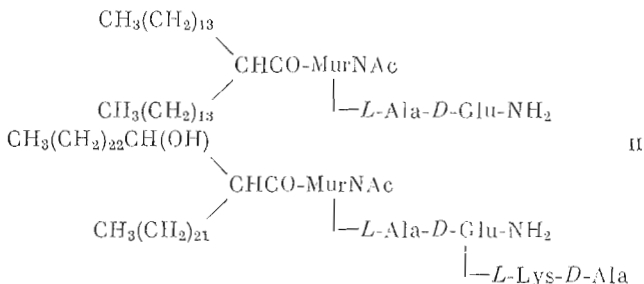
Бластолизин — препарат фрагментов пептидогликанов клеточных стенок *Lactobacillus bulgaricus*, обладающий противоопухолевой активностью [4–6]. Структура пептидогликана *L. bulgaricus* содержит следующее повторяющееся звено:

Сокращения: ГМДП — N-ацетилглюкозаминил-(β1→4)-N-ацетилмурамоил-аланил-γ-изоглутамин, МДП — N-ацетилмурамоилаланил-D-изоглутамин.



Наибольший интерес представляют иммуномодуляторы, являющиеся минимальными структурными фрагментами пептидогликанов: ГМДП — N-ацетилглюкозаминил-( $\beta 1 \rightarrow 4$ )-N-ацетилмурамоилаланил-D-изоглутамин и МДП — N-ацетилмурамоилаланил-D-изоглутамин (см. [6] и цитируемую там литературу).

Пептидогликаны традиционно рассматриваются как активаторы альтернативного пути комплемента, обладающие, однако, некоторыми индивидуальными различиями (см. [7] и цитированные там более ранние работы). Что касается структурных фрагментов пептидогликанов, то действие ГМДП на систему комплемента ранее не исследовалось, а для МДП было показано отсутствие способности активировать систему комплемента [8, 9]. Котани и соавт. [8] обнаружили активирующее комплемент действие только у производных МДП:



Первое соединение, по данным этих авторов, активирует классический путь комплемента в сыворотке крови в концентрации 1 мг/мл, второе в этих же концентрациях активирует комплемент лишь частично и главным образом альтернативный путь.

Действие эффекторов на систему комплемента не ограничивается одной лишь ее активацией. Эффекторы могут выступать в качестве экзогенных регуляторов, влияя на различные этапы каскада реакций. Ранее нами были изучены следующие механизмы действия эффекторов на систему комплемента: 1) связывание с субкомпонентом C1q и запуск системы по классическому пути [1, 10]; 2) активация альтернативного пути [1, 11]; 3) превращение компонентов C3 и C4 в C3b- и C4b-подобные молекулы, способные формировать жидкофазные C3-конвертазы [12]; 4) ингибирование образования C5-конвертазы путем связывания активированного компонента C3b\* [13].

В связи с этим мы решили уточнить механизм действия blastolizина на комплемент человека и попытаться обнаружить аналогичное действие у гликопептидов — ГМДП и МДП, структурно близких blastolizinу.

Ранее [1] нами было установлено, что blastolizin способен связываться с субкомпонентом C1q с константой диссоциации 1,5 мг/мл и активировать классический путь системы комплемента, так как инкубация сыворотки крови человека с blastolizinом приводила к потреблению компонентов C1, C4, C2 и C3. Для исследования возможного участия blastolizина на отдельных стадиях активации системы комплемента мы провели эксперимент по определению гемолитической активности компонентов C4, C2 и C3 в сыворотке крови в присутствии в гемолитической системе blastolizина в различных концентрациях (1–10 мг/мл) без пред-

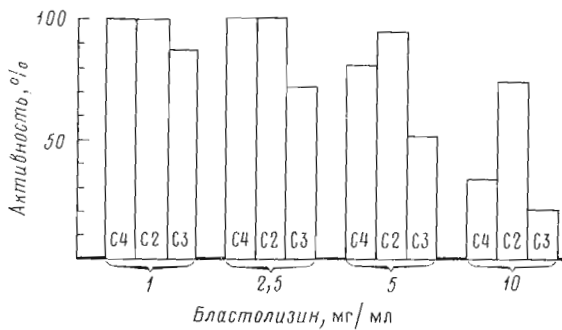


Рис. 1. Влияние бластолизина на результаты определения гемолитической активности компонентов С4, С2 и С3

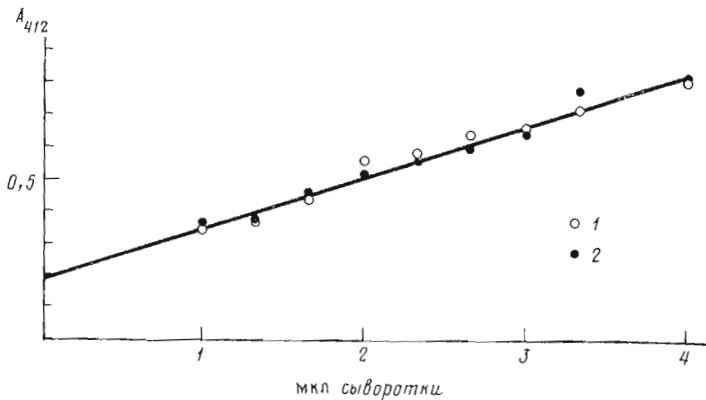


Рис. 2. Влияние бластолизина (2,83 мг/мл) на результаты определения гемолитической активности фактора В в сыворотке крови после предварительной инкубации 15 мин при 37° С: 1 — сыворотка (контроль), 2 — в присутствии бластолизина

варительной инкубации. Согласно рис. 1, до концентрации 5 мг/мл бластолизин не влияет на определение активности компонентов С4 и С2, снижение же активности компонента С3 наблюдается, начиная с самой первой концентрации — 1 мг/мл. Из этих данных следует, что при концентрации бластолизина 1 и 2,5 мг/мл нет активации комплемента по классическому пути в условиях опыта, так как потребления компонентов С4 и С2 обнаружено не было.

Снижение активности компонента С3 в этих условиях можно отнести либо за счет активации альтернативного пути комплемента, либо за счет ингибирования реакции, протекающей в условиях определения С3, т. е. в условиях дефицита третьего компонента комплемента. Активация альтернативного пути должна приводить к зависящему от времени потреблению компонента С3 и фактора В. Оказалось, что при инкубации сыворотки с бластолизинном в условиях активации альтернативного пути (в присутствии EGTA и ионов  $Mg^{2+}$ ) в течение 20 мин общая активность альтернативного пути снижена на 30% по сравнению с опытом без бластолизина. Однако такое же снижение активности наблюдалось и в опыте без предварительной инкубации, т. е. падение активности не было связано с активацией системы комплемента.

Об этом же свидетельствуют данные об отсутствии потребления фактора В при инкубации сыворотки в присутствии бластолизина. Так, инкубация сыворотки в течение 15 мин с бластолизинном в концентрации 2,83 мг/мл не влияет на титрование в ней фактора В (рис. 2). Это убедительно свидетельствует об отсутствии активации бластолизинном альтернативного пути комплемента. Таким образом, бластолизин ингибирует гемолитическую реакцию в условиях дефицита компонента С3.

Величины  $K_s$  и  $\beta$  в реакции ингибирования образования С5-конвертазы различными эффекторами

Эффектор	$K_s$		Максимальное ингибирование ( $\beta$ ), %
	мкг/мл	мм	
Бластолизин	110±16	—	40,3±1,2
ГМДП	9,2±1,5	0,0132±0,0022	36,8±1,2
МДП	1,1±0,4	0,0022±0,0008	17,1±0,9
GlcNAc $\beta$ 1-4MurNAc	4500±600	9,07±1,21	104±6
MurNAc	10800±2100	36,8±7,2	114±12
GlcNAc	10600±2600	47,9±11,8	105±8
Раффиноза [13]	8700±2700	15,1±5,1	105±14

Компонент С3, превращаясь в С3b под действием С3-конвертазы, участвует в образовании С5-конвертазы. Известно, что ингибирование образования С5-конвертазы обусловлено акцептированием эффекторами короткоживущего активированного компонента С3b\* с экспонированной тиолсложноэфирной связью, которая участвует в ацилировании подходящей (аминно- или окси-) группы акцептора. Недавно [13] мы предложили удобный способ изучения этой реакции и дали математическое ее описание. В этом способе на сенсibilизированных эритроцитах барана формируется С3-конвертаза — ЕАС142<sup>oxy</sup>. После добавления в систему, содержащую конечные компоненты комплемента, эффектора и компонента С3 степень гемолиза по сравнению с соответствующим контролем без эффектора позволяет оценить процент ингибирования реакции гемолиза ( $\alpha$ ). Уравнение зависимости процента ингибирования от концентрации эффектора (S) [13]

$$\alpha = \frac{\beta [S]}{K_s + [S]}$$

дает возможность определить два существенных параметра:  $K_s$  — константу диссоциации обратимого комплекса С3b\*—эффектор, характеризующую специфичность эффектора, и  $\beta$  — максимальное подавление активности С3b (в процентах).

Как показывает концентрационная зависимость ингибирования образования С5-конвертазы бластолизинном (рис. 3), бластолизин является эффективным акцептором С3b\*. Эти данные объясняют наблюдаемое торможение гемолитической активности С3 в опытах, приведенных на рис. 1.

Структурные единицы пептидогликанов — ГМДП и МДП, обладающие биологической активностью, также выступают ингибиторами превращения С3-конвертазы в С5-конвертазу (рис. 3).

Интересно было в связи с этим рассмотреть способность иммунологически неактивных углеводных фрагментов гликопептидов — дисахарида N-ацетилглюкозаминил-( $\beta$ 1→4)-N-ацетилмурамовой кислоты (рис. 4), N-ацетилмурамовой кислоты (рис. 4), а также N-ацетилглюкозамина — участвовать в реакции ингибирования образования С5-конвертазы. Как показывают полученные данные, эти углеводы ингибируют процесс, но менее специфично, так как величины  $K_s$  для них существенно выше (см. таблицу).

В таблице представлены величины  $K_s$ , характеризующие специфичность взаимодействия эффектов с активированной молекулой С3b\* и максимально достижимый процент ингибирования ( $\beta$ ). Исследованные вещества по своему действию представляют собой два типа эффекторов, которые условно можно назвать специфическими и неспецифическими. Специфические (являющиеся иммуностимуляторами) — бластолизин и гликопептиды — обнаруживают свое действие при очень низких концентрациях, что предполагает специфичность первоначального акта — образования обратимого комплекса эффектор—С3b\*. Неспецифические эффекторы — углеводные компоненты гликопептидов — N-ацетилмурамовая кислота,

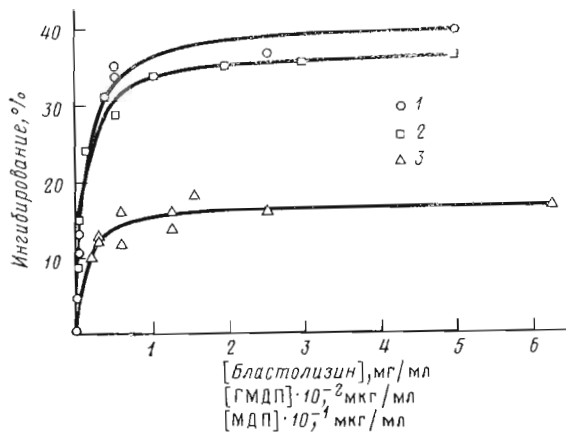


Рис. 3. Ингибирование образования С5-конвертазы бластолизином (1), ГМДП (2) и МДП (3). Здесь и на рис. 4 точки соответствуют экспериментальным данным, а кривая построена исходя из теоретической математической модели [13]

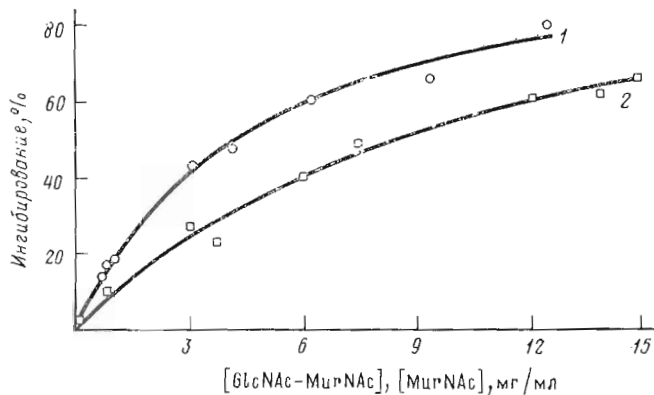


Рис. 4. Ингибирование образования С5-конвертазы N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамовой кислотой (1) и N-ацетилмурамовой кислотой (2)

N-ацетилглюкозамин и дисахарид N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамовая кислота, как и приведенный для сравнения трисахарид раффиноза, исследованный в предыдущей работе [13], не являются иммуностимуляторами и обладают очень низким сродством к СЗв\* (величины их  $K_s$  на 3 порядка выше, чем в случае иммуностимуляторов, и для достижения действия их на комплемент в системах *in vivo* потребовались бы слишком высокие дозы препаратов).

Полученные данные позволяют предположить, что углеводная и пептидная части молекулы гликопептидов играют разные функциональные роли при взаимодействии с активированным СЗв\*. За специфичность связывания, вероятно, ответственна пептидная часть, так как ее отсутствие резко увеличивает значение  $K_s$ . Углеводная же часть, возможно, осуществляет атаку тиолсложноэфирной связи молекулы активированного СЗв\*, приводящую к образованию ковалентного соединения с акцептором (см. [13] и цитированные там работы).

Таким образом, полученные данные о влиянии исследованных иммуностимуляторов на систему комплемента вместе с аналогичными данными работы [1] позволяют обсудить гипотезу о связи противоопухолевой и иммуноадьювантной активности со способностью препаратов активно воздействовать на систему комплемента. В этом плане полезно провести сравнение концентрации эффикторов, при которых проявляются оба их действия.

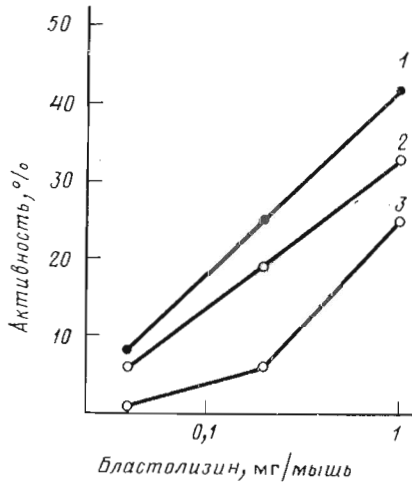


Рис. 5

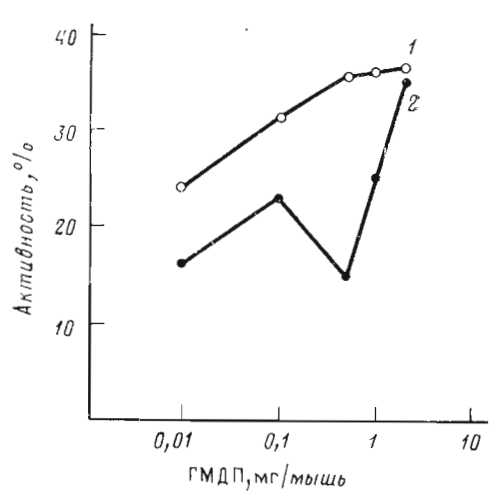


Рис. 6

Рис. 5. Некротическое действие (1) и активность бластолизина в реакциях ингибирования образования С5-конвертазы (2) и связывания С1q (3) в зависимости от его концентрации

Рис. 6. Активности ГМДП в реакции ингибирования образования С5-конвертазы (1) и в торможении роста опухоли (2) в зависимости от концентрации

Изучение дозозависимости некротического действия бластолизина в опытах на мышах с перевитой саркомой Крокера 180 показало хорошую корреляцию с активностью бластолизина в реакции акцептирования СЗв\* (рис. 5). Связывание бластолизина с субкомпонентом С1q, т. е. активация классического пути, при этих концентрациях бластолизина выражено слабее (рис. 5, 3). Данные, приведенные на рис. 5, получены следующим образом. В опытах по некрозу опухоли оценивали наличие некротической реакции (учитывали животных с 5–6 баллами реакции по 6-балльной шкале) в группах по 6 и 7 животных (две серии опытов) при трех концентрациях бластолизина. Для этих же концентраций (концентрацию рассчитывали, полагая объем крови 20-граммовых мышей ~2 мл) вычисляли процент ингибирования образования С5-конвертазы и связывания С1q, исходя из констант, полученных в настоящей работе и в статье [4].

На рис. 6 приведены данные о зависимости торможения роста опухоли от дозы ГМДП, взятые из работы [6], вместе с данными по ингибированию образования С5-конвертазы (расчет на основании констант, полученных в настоящей статье). Виден параллелизм этих двух эффектов, наблюдаемых в двух различных системах — *in vivo* и *in vitro*. Для МДП максимальное торможение роста опухоли (16% [6]) совпадает с максимальным процентом ингибирования образования С5-конвертазы — 17% (см. таблицу).

Эти результаты свидетельствуют о соответствии дозозависимых эффектов иммуностимуляторов в опытах на животных по определению противоопухолевой активности и в опытах по ингибированию образования С5-конвертазы комплемента человека. Большая эффективность ГМДП по сравнению с МДП в реакциях акцептирования СЗв\* согласуется с данными работы [14], в которой была показана большая иммуностимулирующая активность ГМДП (по сравнению с МДП) в дозах от 1 до 100 мкг на морскую свинку.

Имеются предположения о том, что иммуномодулирующие свойства гликопептидов и пептидогликанов обусловлены их действием на макрофаги. Описана активация макрофагов бластолизином [5]. Макрофаги рассматривались как клетки-мишени для действия МДП [15, 16]. Предполагалась стимуляция макрофагов *in vitro* под действием МДП [17], который способен индуцировать продукцию различных монокинов (включая интерлейкин 1) макрофагами (см. обзор [18], посвященный современному состоянию вопроса о мурамилпептидах). Действительно, иммуностимули-

рующая и иммуномодулирующая активности обязаны проявляться на уровне иммунокомпетентных клеток. Вопрос заключается в том, действуют ли иммуностимуляторы напрямую на эти клетки, или имеется какой-то посредник. Иммуномодуляторы принадлежат к различным классам соединений, и трудно себе представить, чтобы на клетках иммунной системы имелись рецепторы ко всем этим веществам. Полезно, с нашей точки зрения, сопоставить два факта: наличие на всех клетках иммунной системы рецепторов к компонентам комплемента и способность фрагментов компонентов комплемента активировать макрофаги, индуцировать продукцию монокинов и т. д. [2, 3, 19] со способностью иммуностимуляторов воздействовать на систему комплемента ([1] и данные этой работы). Мы полагаем, что общими медиаторами во многих (если не во всех) иммуномодулирующих эффектах являются фрагменты компонентов комплемента.

В опытах по «прямому» воздействию иммуномодуляторов на клетки иммунной системы на самом деле всегда содержался комплемент, поскольку многие клетки иммунной системы, в частности макрофаги, секретируют гемолитически активные компоненты С1, С4, С2, С3, необходимые для формирования и функционирования С3/С5-конвертазы [20].

Рассмотрим теперь, каким образом ингибирование образования С5-конвертазы (акцептирование С3b\*) может приводить к противоопухолевому эффекту. Из литературы известно, что в крови больных опухолевыми заболеваниями содержится большое количество растворимых иммунных комплексов. Повышенное содержание или удаление последних приводит к хорошему прогнозу [21]. Неблагоприятное действие иммунных комплексов может быть обусловлено тем, что они, активируя комплемент и связывая на себе С3b\*, понижают содержание последнего в крови. Блостолизин и гликопептиды, акцептируя С3b, создают достаточную концентрацию в крови медиаторного С3b, к которому имеются рецепторы практически на всех клетках иммунной системы.

О противоопухолевом действии активированного комплемента свидетельствует недавняя работа Катаямы и др. [22]. Мышам с перевитой саркомой внутрибрюшинно вводили сыворотку крови человека, предварительно обработанную иммобилизованным нерастворимым липополисахаридом, активирующим систему комплемента. Такое введение активированной сыворотки (после удаления из нее липополисахарида) вызывало геморрагию и некроз опухолевой ткани, наблюдаемые обычно при введении липополисахарида. В этой работе некротический эффект объясняли действием продуктов активации комплемента.

Мы считаем, что предложенный механизм иммуностимулирующего и противоопухолевого действия рассмотренных препаратов, включающий участие комплемента, может быть одним из объяснений наблюдаемых явлений. По-видимому, данная гипотеза будет весьма полезна при дальнейшем изучении действия иммуномодуляторов в системах *in vivo* и *in vitro*.

Авторы выражают благодарность акад. Ю. А. Овчинникову и проф. В. К. Антонову за критические замечания и полезное обсуждение работы.

### Экспериментальная часть

В работе использовали N-ацетилмурамовую кислоту и N-ацетилглюкозамин (Sigma, США). N-Ацетилмурамоилаланил-D-изоглутамин (МДП) и N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамоилаланил-D-изоглутамин (ГМДП) синтезировали по методу [6], а N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамовую кислоту выделяли из клеточных стенок *Micrococcus lysodeikticus* [6].

Методы исследования ингибирования образования С5-конвертазы описаны в работе [13]. Определение гемолитической активности компонентов С4, С2, С3 проводили так, как описано в работе [23], а определение активности фактора В — согласно работам [24, 25].

Влияние блостолизина на результаты определения активности компонентов С4, С2 и С3. К 0,1 мл раствора блостолизина в солевом вероналовом

буфере, рН 7,4, с конечной концентрацией 1; 2,5; 5 и 10 мг/мл, 0,05 мл соответствующего реагента и 0,2 мл стандартной суспензии сенсibilлизированных эритроцитов барана [23] добавляли сыворотку крови человека в разбавлении 1 : 100 (солевым вероналовым буфером) в количествах 0,1; 0,02; 0,01 мл для определения гемолитической активности компонентов С2, С3 и С4 соответственно. Объем гемолитической системы доводили до 0,5 мл тем же буфером. Инкубировали 40 мин при 37° С и определяли активности компонентов С4, С2 и С3 по сравнению с активностью этих же компонентов в контроле, не содержащем бластолизин. Для определения активности к системе добавляли 2,5 мл 0,15 М NaCl, центрифугировали при 4° С при 1000g и определяли поглощение при 412 нм. Вычисляли значения  $z$  [23].

Испытание противоопухолевой активности проводили на саркоме Кроекера 180 так, как описано в работе [6].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Л. В., Зинченко А. А., Соляков Л. С., Сизой М. Н., Ищенко А. М., Мартышин С. В., Андреев С. В. Биорган. химия, 1983, т. 9, № 8, с. 1047-1055.
2. Schreiber R. D. Springer Semin. Immunopathol., 1984, v. 7, № 2-3, p. 221-249.
3. Egwang T. G., Befus A. D. Immunology, 1984, v. 51, № 1, p. 207-224.
4. Богданов И. Г., Величков В. Т., Гуревич А. И., Далец П. Г., Колосов М. Н., Малькова В. П., Сорокина И. Б., Христова Л. Н. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1977, т. 84, № 12, с. 709-712.
5. Сорокина И. Б., Хасман Э. Л., Горькова Н. П., Учитель И. Я. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1980, т. 89, № 4, с. 449-452.
6. Ростовцева Л. П., Андропова Т. М., Малькова В. П., Сорокина И. Б., Иванова В. Т. Биорган. химия, 1981, т. 7, № 12, с. 1843-1858.
7. Baker J. J., Billy S. A. Arch. Oral Biol., 1983, v. 28, № 11, p. 1073-1075.
8. Kolani S., Takada H., Tsujimoto M., Ogawa T., Kato K., Okunaga T., Ishihara Y., Kawasaki A., Morisaki J., Kono N., Shimono T., Shiba T., Kusumoto S., Inage M., Harada K., Kitaura T., Kano S., Inai S., Nagaki K., Matsumoto M., Kubo T., Kato M., Tada Z., Yokogawa K., Kawata S., Inoue A. In: Immunomodulation by Bacteria and Their Products/Eds Frieman H., Klein T. W., Szentivanyi A. N. Y.: Plenum Press, 1981, p. 231-273.
9. Ramanathan V. D., Curtis J., Turk J. L. Infection and Immunity, 1980, v. 29, № 1, p. 30-35.
10. Козлов Л. В., Сизой М. Н., Зинченко А. А., Иванов А. Е., Зубов В. П. Биорган. химия, 1984, т. 10, № 12, с. 1629-1638.
11. Козлов Л. В., Чих В. П., Соляков Л. С. Биорган. химия, 1982, т. 8, № 6, с. 817-821.
12. Козлов Л. В., Соляков Л. С., Зинченко А. А. Биорган. химия, 1984, т. 10, № 3, с. 323-332.
13. Козлов Л. В., Ростовцева Л. П., Ломака Т. С., Сутовская Н. С. Биорган. химия, 1985, т. 11, № 6, с. 762-768.
14. Tsujimoto M., Kinoshita F., Okunaga T., Kotani S., Kusumoto S., Yamamoto K., Shiba T. Microbiol. Immunol., 1979, v. 23, № 9, p. 933-936.
15. Fevrier M., Birrien J. L., Leclerc C., Chedid L., Liacopoulos P. Eur. J. Immunol. 1978, v. 8, № 7, p. 558-562.
16. Galelli A., Garrec Y. L., Chedid L., Lefraucier P., Derrien M., Level M. Infection and Immunity, 1980, v. 28, № 1, p. 1-5.
17. Adam A., Souvanivong V., Lederer E. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1978, v. 85, № 2, p. 684-690.
18. Chedid L., Morin A. In: Current Concepts in Human Immunology and Cancer Immunomodulation/Eds Serrou B., Rosenfeld C., Daniels J. C., Saender J. P. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier Biomedical Press, 1982, p. 535-543.
19. Weigle W. O., Morgan E. L., Goodman M. G., Chenoweth D. E., Hugly T. E. Fed. Proc., 1982, v. 41, № 14, p. 3099-3103.
20. Brude V., Beusher H. U. Immunobiol., 1984, v. 166, № 2, p. 177-189.
21. Rosen R. D., Morgen A. C. In: The Handbook of Cancer Immunology/Ed. Waters H. C. N. Y.-L.: Garland STPM Press, 1981, v. 9, p. 209-280.
22. Katayama Y., Yamaguchi N., Yoshida S., Mizukuro T., Horisawa M., Kodama M. In: Immunopharmacology of Endotoxigenesis. Berlin, New York: Walter de Gruyter and Co, 1984, p. 177-196.
23. Козлов Л. В., Крылова Ю. П., Чих В. П., Молчанова Н. Н. Биорган. химия, 1982, т. 8, № 5, с. 652-659.
24. Соляков Л. С., Козлов Л. В. Биорган. химия, 1983, т. 9, № 4, с. 462-469.
25. Козлов Л. В., Соляков Л. С. Биорган. химия, 1982, т. 8, № 3, с. 342-348.

Поступила в редакцию  
1.IV.1985  
После доработки  
6.VI.1985



EFFECTS OF BLASTOLYSIN AND THE GLYCOPEPTIDE (MDP, GMDP)  
AND CARBOHYDRATE FRAGMENTS OF PEPTIDOGLYCANS ON THE HUMAN  
COMPLEMENT

KOZLOV L. V., ROSTOVTSEVA L. I., LOMAKA T. S.,  
SUTOVSKAYA N. S., SOROKINA I. B., BARKOVA T. I.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy  
of Sciences of the USSR, Moscow*

Along with complement activation by the classical pathway, blastolysin, an antitumor and adjuvant preparation of *Lactobacillus bulgaricus* peptidoglycans, effectively inhibits the transformation of C3 in to C5 convertase. Values of inhibition maximum and dissociation constants of the reversible C3b-acceptor complex for blastolysin and main immunological active structural moieties of peptidoglycans (GMDP, MDP) and their inactive carbohydrate components (N-acetylglucosaminy-N-acetylmuramic acid, N-acetylglucosamine, and N-acetylmuramic acid) have been determined. Immunostimulator concentrations for blastolysin, GMDP, and MDP in inhibition of the C5 convertase formation (C3b binding) correlate with their doses in vivo (animal blood), displaying antitumor activity.