



УДК 577.112.6:577.152.1'145.02

© 1994 А. Н. Семенов

НЕПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ ДЛЯ СИНТЕЗА ПЕПТИДОВ

Совместное российско-германское предприятие «Константа», Москва

Ключевые слова: пептиды, синтез ферментативный, ферменты непротеолитические.

Обобщены и систематизированы приведенные в литературе данные по применению непротеолитических ферментов для целей пептидного синтеза. Все использованные для пептидного синтеза непротеолитические ферменты предложено классифицировать на три группы — АТР-зависимые ферменты (не относящиеся к рибосомальной системе), гидролазы и оксидоредуктазы.

Синтез пептидов с применением биокатализаторов (ферментов) впервые описан Бергманном еще в 30-е годы [1—3], но наиболее впечатляющие успехи были достигнуты за последние 20 лет. В литературе описаны сотни успешных синтезов пептидов в лабораторном масштабе с использованием ферментов. Ферментативный синтез аспартама стал первым примером использования ферментов (термолизина) для промышленного синтеза пептидов [4—6]. Достижения в этой области, а также ограничения ферментативного способа синтеза пептидов подробно рассмотрены в многочисленных обзорах. Из обзоров, опубликованных в последние годы, к наиболее подробным и информативным можно отнести [5—16].

При детальном анализе литературы обращает на себя внимание тот факт, что в обзорах рассматривается главным образом использование ферментов-протеиназ для целей пептидного синтеза. В то же время все чаще появляются публикации, затрагивающие вопросы использования также и непротеолитических ферментов. Настоящий обзор является первой попыткой проанализировать известные к настоящему времени данные, оценить перспективы и по возможности определить место этого направления в широком арсенале методов и подходов ферментативного синтеза пептидов.

Синтез пептидов практически независимо от конкретного способа исполнения (классический, твердофазный, ферментативный или комбинированный) включает в себя три основных блока процедур: введение защитных групп, собственно образование пептидной связи (включая стадии активации) и деблокирование. Любой из этих этапов в равной степени важен при проведении препаративного синтеза пептидов, и поэтому метод, используемый на любом из этих трех этапов, следует относить к арсеналу методов пептидного синтеза. Таким образом, под использованием непротеолитических ферментов для целей пептидного синтеза мы будем подразумевать их использование не только в собственно реакции обра-

Конфигурационный символ для L-аминокислот в их аббревиатуре опущен.
Адрес для переписки: 123056, Москва, Грузинский пер., 3/2.

зования пептидной связи и/или активации реагирующих групп, но и для манипуляций с защитными группами.

К настоящему времени в литературе описано использование непротеолитических ферментов на каждом из этих трех основных этапов.

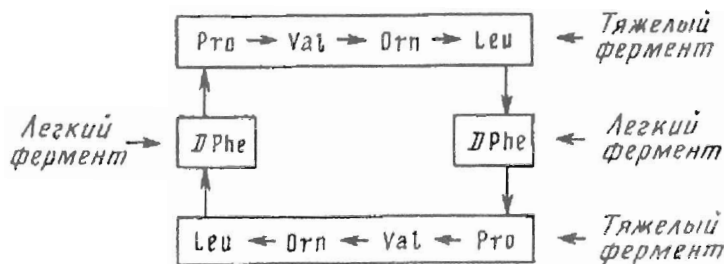
АТФ-зависимые ферменты

Синтез пептидной связи *in vivo* с расходом энергии АТФ может протекать по двум принципиально различным путям. Первый путь включает синтез пептидной связи на рибосомальном комплексе, причем последовательность соединения аминокислот жестко задается первичной структурой РНК. Вторым путем является синтез относительно коротких пептидов (обычно это антибиотики) на полиферментных системах, причем последовательность соединения аминокислот не жестко задается природой полиферментного комплекса и в ограниченной степени может определяться наличием аминокислот в реакционной смеси. Оба реакционных пути смоделированы *in vitro* и давно и эффективно используются для получения целевых продуктов в лабораторном и промышленном масштабах.

Первый подход используется в основном для синтеза белков и менее эффективен для синтеза длинных пептидов. Для синтеза коротких пептидов его практически не используют. Поэтому в настоящем разделе и не будут рассматриваться проблемы и достижения синтеза пептидов и белков с использованием рибосомальной системы в целом.

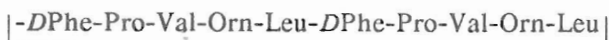
Нерибосомальный синтез пептидов. В середине 60-х годов, после десятилетия интенсивных исследований рибосомального биосинтеза белков, стимулированных успехами в изучении структуры и конформации ДНК, стали появляться экспериментальные результаты, указывающие на наличие нерибосомального зависимого от АТФ и независимого от РНК пути синтеза некоторых пептидов, в частности пептидных антибиотиков [17, 18]. К началу 70-х годов было в основном установлено, что синтез пептидных антибиотиков *in vivo* протекает с участием мультиферментных систем, катализирующих АТФ-зависимую конденсацию аминокислот в определенной последовательности [17, 18]. Мультиферментная система, катализирующая синтез пептидов, состоит из нескольких субъединиц, на поверхности которых имеются центры специфического связывания для всех аминокислот. Реакция начинается с того, что аминокислоты связываются с этими центрами, причем геометрическое расположение аминокислот на этом этапе, вероятно, уже задает первичную структуру синтезируемого пептида. Движущей силой связывания является энергия нековалентных взаимодействий аминокислот-субстратов с аминокислотами фермента в его центре связывания. Некоторые пептиды имеют повторяющиеся последовательности, которым соответствуют одинаковые субъединицы в мультиферментном комплексе. В качестве примера можно привести схему связывания аминокислот на мультиферментной системе из *Bacillus brevis* (АТСС 9999), катализирующей синтез грамицидина S [17] (см. схему 1).

Схема 1



Связывание аминокислот грамицидина S на субъединицах мультиферментного комплекса из *Bacillus brevis* АТСС 999

Грамицидин S представляет собой циклический декапептид:



Мультиферментная система, катализирующая синтез грамицидина S, состоит из четырех попарно идентичных субъединиц — так называемого тяжелого фермента (мол. масса 280 кДа) и легкого (мол. масса 100 кДа). На двух тяжелых субъединицах связываются фрагменты Pro-Val-Orn-Leu, на двух легких — DPhe.

Образование ковалентной (пептидной) связи между аминокислотами протекает с участием SH-групп цистеина и 4'-фосфопантетеина активного центра фермента. При этом расходуется одна молекула АТФ на одну синтезированную пептидную связь [17, 18].

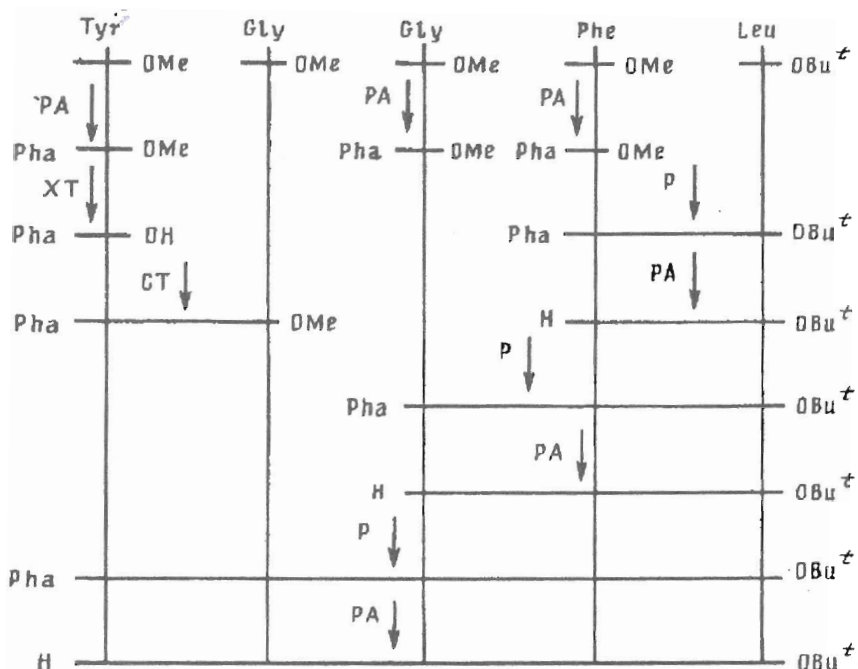
Областью применения описанных выше мультиферментных систем является, естественно, синтез пептидных антибиотиков. При этом катализаторы могут представлять собой клетки, иммобилизованные клетки, клеточные экстракты, неочищенные фракции клеточных гомогенатов, выделенные мультиферментные системы в нативном или иммобилизованном состоянии [17—23]. В реакционную смесь добавляют исходные аминокислоты и АТФ (в случае живых клеток также требуются питательные компоненты для поддержания жизнедеятельности). С целью достижения приемлемых экономических характеристик при проведении процессов в промышленных масштабах вместо АТФ используют системы (обычно ферментативные) регенерации АТФ [23—25]. Другим способом удешевления производства может быть использование белковых гидролизатов вместо аминокислот [23].

Ограничение данного подхода естественно вытекает из механизма действия и специфичности мультиферментного комплекса: метод пригоден для синтеза пептидов определенной последовательности и длины (задаваемой природой мультиферментного комплекса). Варьировать структуру синтезируемого пептида можно в ограниченной степени путем изменения состава аминокислот-субстратов. Например, в случае грамицидина S можно таким способом заменить одну ароматическую аминокислоту фенилаланин на близкий по структуре тирозин, но не на триптофан [17].

Гидролазы

Интерес к гидролитическим непротеолитическим ферментам как катализаторам пептидного синтеза проявился как продолжение интереса от собственно протеиназ (КФ 3.4...) к их ближайшим соседям по классификации (КФ 3.1... и 3.5...). Во всяком случае, практически все сообщения об использовании гидролитических непротеолитических ферментов в пептидном синтезе опубликованы исследователями, имеющими традиционный интерес к ферментативному пептидному синтезу и начинавшими свои работы в этой области именно с протеиназ. Формально из гидролитических непротеолитических ферментов для целей пептидного синтеза на настоящий момент были использованы только два — пенициллинамидаза и липаза. Но если учесть, что липазы из разных источников существенно различаются по свойствам и фактически являются разными ферментами, то тогда непротеолитических гидролаз, использованных для целей пептидного синтеза, всего пять.

Пенициллинамидаза (КФ 3.5.1.11). Этот фермент эффективно катализирует гидролиз и синтез амидов (в том числе и N-фенилацетиламинокислот и N-фенилацетилпептидов) фенилуксусной кислоты [26], практически не затрагивая при этом пептидные связи. Высокая селективность, а также устойчивость амидов фенилуксусной кислоты на всех этапах синтеза пептидов обусловили главную и единственную на сегодняшний день область использования пенициллинамидазы для целей пептидного синтеза — введение и удаление фенилацетильной группы для защиты аминной функции в пептидах и аминокислотах [26—33].

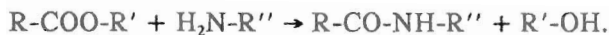


Ферментативный синтез Leu-энкефалина с использованием фенилацетильной защитной группы (PA — пенициллинамидаза, P — папаин, CT — химотрипсин, Pha — β-фенилацетил)

Наиболее показательным примером следует признать описанный в работе [32] ферментативный синтез [Leu⁵]энкефалина (схема 2).

Маловероятно, что фенилацетильная защита (и соответственно пенициллин-амидаза как катализатор введения и удаления этой защиты) найдет широкое применение для блокирования α-аминогрупп аминокислот. Дело в том, что фенилацетильная группа, как и все прочие N-ацильные защитные группы неуретанового типа, не предотвращает рацемизацию аминокислот с активированной α-карбоксильной функцией. Тем не менее представляется перспективным использование этой защиты для временного блокирования ε-аминогруппы лизина [27, 29]. Абсолютно селективное удаление в исключительно мягких условиях [29] фенилацетильной защиты дает возможность вовлечь ε-аминогруппу лизина в последующую реакцию, например, для синтеза разветвленных или модифицированных пептидов.

Липазы (КФ 3.1.1.3). Синтез пептидной связи, катализируемый липазами из разных источников, впервые описан двумя группами исследователей независимо друг от друга [34—36]. Реакция протекает в кинетически контролируемом режиме:



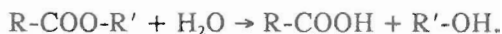
Карбоксильный компонент со свободной карбоксильной группой в реакцию не вступает [34].

Эффективность процесса повышается при использовании более активированных (чем алкильные) эфиров (например, 2-хлорэтиловых [34] или трифторэтиловых [37] вместо этиловых) или при использовании эфиров глицерина, более соответствующих по структуре природным субстратам липаз, чем эфиры алифатических спиртов [35, 36] или при использовании эфиров длинноцепочечных

спиртов (например, C₈) [35, 36]. В качестве среды для протекания реакции можно использовать водно-органические системы с высоким содержанием неводного компонента [35, 36] или даже безводные системы [34, 37, 38]. В последнем случае полностью подавляется нежелательная побочная реакция гидролиза исходного эфира.

Липазы из разных источников проявляют низкую избирательность к оптическим изомерам субстратов (особенно это относится к аминокомпоненту) [34—36]. Интересно, что в случае использования в качестве аминокомпонента лизина единственным продуктом является пептид с неприродной ε-пептидной связью [37, 38]. Можно предположить поэтому, что именно синтез пептидов, содержащих неприродные аминокислоты и/или неприродные пептидные связи, может стать областью практического использования липаз.

Кроме того, липазы, как и почти все остальные ферменты, обладающие эстеразной активностью, могут быть применены для мягкого удаления эфирной группы, защищающей карбоксильную функцию [33, 39]:



Прочие примеры. В недавно опубликованном сообщении [40] показано, что фосфатаза и фосфодиэстераза могут быть использованы для синтеза фосфапептидов, т. е. пептидов, содержащих связь PO-NH вместо природной пептидной связи CO-NH. В настоящее время ввиду недостаточной изученности метода трудно комментировать его достоинства, недостатки или перспективы.

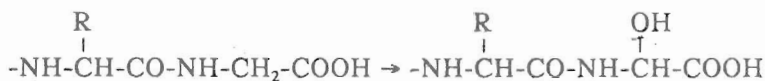
Оксидоредуктазы

В настоящее время описано использование только трех ферментов-оксидоредуктаз, а также их моделей для целей пептидного синтеза. Необходимо, однако, учесть, что все процитированные в этом разделе работы опубликованы в последние 5 лет. Следовательно, можно говорить о совершенно новом направлении, для которого небольшое количество сообщений еще не является показателем неактуальности или бесперспективности.

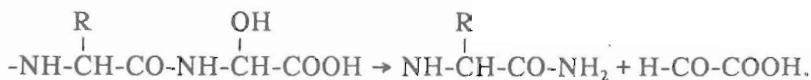
Пептидилглицин-α-амидирующая монооксигеназа. Фермент катализирует окислительное превращение пептидов, содержащих C-концевой глицин, в дезглицин-пептидамид [41]:



Недавно было показано [42], что фермент содержит две субъединицы — пептидилглицин-α-амидирующую монооксигеназу, требующую для активности медь, молекулярный кислород и аскорбат и продуцирующую в качестве промежуточного вещества пептидил-α-гидроксиглицин:



Промежуточное соединение расщепляется на второй стадии на амид пептида и глиоксальную кислоту под действием второго фермента — пептидилгидроксиглицин-α-амидирующей лиазы:



На основе этого фермента был запатентован способ получения амидов пептидов исходя из синтетических предшественников, содержащих дополнительный C-концевой глицин в аминокислотной последовательности [43]. Способ не лишен недостатков (высокая цена фермента, низкая стабильность в денатурирующих

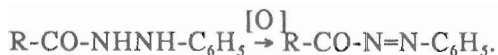
условиях и т. д.), которые, впрочем, можно считать типичными для проблемы внедрения биокатализа в повседневную лабораторную практику. Тем не менее перспективы внедрения этого способа в повседневную практику пептидного синтеза стали вполне реальными после создания относительно дешевого рекомбинантного фермента [44], а также после первых успешных попыток создания низкомолекулярных химических моделей, эффективно имитирующих активность пептидилглицин- α -амидирующей монооксигеназы [45, 46]. Нет сомнения, что работы в этом направлении будут продолжаться, так как многие эндогенные пептиды (гастрин, холецистокинин, кальцитонин, вазопрессин, секретин и некоторые энкефалины) содержат амид в качестве С-концевой группы. Следовательно, всегда будут актуальными попытки разрабатывать способы синтеза пептидов с С-концевой амидной группой.

Пероксидаза (КФ 1.11.1.7) и лакказы (КФ 1.10.3.2). Эти два фермента следует рассматривать вместе, так как они используются в одной и той же реакции — удалении фенилгидразидной защитной группы в мягких окислительных условиях.

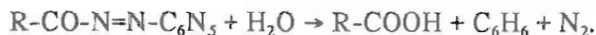
Фенилгидразидная группа, предложенная еще в 50-е годы, тем не менее лишь эпизодически используется в практике пептидного синтеза для временной защиты карбоксильной функции. Главное ограничение, препятствующее широкому использованию этой защитной группы, — жесткие условия химического окислительного деблокирования, не исключающие деструкции или модификации лабильных аминокислот. В жестких условиях химического деблокирования возможно также удаление некоторых других защитных групп [47].

Недавно было показано, что фенилгидразидную защитную группу можно удалить в результате ферментативного окисления в очень мягких условиях, исключающих окисление или деструкцию лабильных аминокислот и не затрагивающих другие защитные группы [47].

Ферментативное деблокирование протекает в две стадии. На первой стадии фенилгидразид окисляется до высокоактивного и неустойчивого фенилдиимида:



Катализатором процесса является пероксидаза или лакказа, а окислителем — перекись водорода или кислород воздуха. На второй стадии фенилдиимид в присутствии воды самопроизвольно распадается с образованием азота, бензола и пептида со свободной (деблокированной) карбоксильной группой:



Способ ограниченно применим для деблокирования водонерастворимых пептидов, так как оба фермента теряют активность в водно-органических смесях с высоким содержанием неводного компонента [47]. Этот недостаток удалось преодолеть, создав низкомолекулярную химическую модель, эффективно имитирующую каталитическую активность лакказы и сохраняющую активность в неводных средах [48, 49]. Практическая применимость химической модели лакказы для эффективного удаления фенилгидразидной группы (равно как и ценность фенилгидразидной группы как защиты для карбоксильной функции) была продемонстрирована на примере синтеза ключевого фрагмента 1—16 кальцитонина лосося [50].

Следует обратить внимание, что возвращение фенилгидразидной защиты (которое стало возможным благодаря созданию метода по ее мягкому удалению) позволило завершить ортогональную систему защитных групп для карбоксильной функции [47—50]:

Защитные группы, удаляемые
в щелочных условиях (-OMe, -OEt)

Защитные группы, удаляемые
в окислительных условиях
(-NHNH-C₆H₅)



Защитные группы, удаляемые
в восстановительных условиях
(-OBzl)

Защитные группы, удаляемые
в кислых условиях (-OBu')

Заключение

Обсуждая преимущества непротеолитических ферментов, автор ни в коем случае не имел в виду противопоставление протеолитических и непротеолитических биокатализаторов как инструментов для пептидного синтеза. Вне всякого сомнения, протеолитические и непротеолитические ферменты не следует рассматривать как конкуренты на пути внедрения ферментативных методов синтеза пептидов в рутинную практику пептидных лабораторий. Скорее, напротив, эти два вида ферментов могли бы взаимно дополнять друг друга, с одной стороны, расширяя арсенал методов ферментативного пептидного синтеза, а с другой — объединяя свои усилия для разрушения предрассудков, которые все еще широко распространены среди химиков-синтетиков, предпочитающих использовать более традиционные и хорошо знакомые методы химического синтеза пептидов.

В заключение обзора необходимо коротко обсудить причины, которые способствуют поддержанию интереса к непротеолитическим ферментам как инструментам пептидного синтеза. Во-первых, это отсутствие вторичного гидролиза синтезированной пептидной связи и вообще отсутствие всякого расщепления пептидных связей как в продуктах реакции, так и в исходных реагентах. Во-вторых, более широкая субстратная специфичность непротеолитических ферментов, для которых, как правило, отсутствует проблема их приложения к пептидам с неприродными аминокислотами и/или неприродными пептидными связями. В-третьих, более широкая реакционная специфичность — арсенал реакций, катализируемых этими ферментами, безусловно шире, чем в случае протеиназ. И наконец, следует отметить тот факт, что для ряда непротеолитических ферментов, полезных для целей пептидного синтеза, удалось создать применимые на практике эффективные и дешевые химические модели (главным образом это относится к оксидоредуктазам).

Вышеперечисленные причины в сочетании с неиссякаемым стремлением исследователей к поиску новых путей обуславливают сейчас и, вероятно, обеспечат на долгие годы в будущем устойчивый интерес к непротеолитическим ферментам как инструментам пептидного синтеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bergmann M., Fraenkel-Conrat H. // J. Biol. Chem. 1937. V. 119. № 3. P. 707—720.
2. Bergmann M., Fraenkel-Conrat H. // J. Biol. Chem. 1938. V. 124. № 1. P. 1—6.
3. Bergmann M., Fruton J. S. // J. Biol. Chem. 1938. V. 124. № 2. P. 321—329.
4. Isowa Y., Ohmori M., Ichikawa T., Mori K. // Tetrahedron Lett. 1979. № 28. P. 2611—2612.
5. Oyama K., Kihara K. // Chemtech. 1984. V. 14. № 2. P. 100—105.
6. Люблинская Л. А., Степанов В. М. // Биотехнология. 1988. Т. 4. № 1. С. 22—31.
7. Glass J. D. // Enzyme Microb. Technol. 1981. V. 3. № 1. P. 7—13.
8. Fruton J. S. // Advances in Enzymology/Ed. A. Meister. N. Y.: John Wiley & Sons, 1982. P. 239—306.
9. Chaiken I. M., Komoriya A., Ohno M., Widmer F. // Appl. Biochem. Biotechnol. 1982. V. 7. № 2. P. 385—399.
10. Fruton J. S. // Carlsberg Res. Commun. 1984. V. 49. № 2. P. 231—239.

11. Kullmann W.//J. Protein Chem. 1985. V. 4. № 1. P. 1—22.
12. Jakubke H.-D., Kuhl P., Konnecke A.//Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1985. V. 24. № 2. P. 85—93.
13. Митин Ю. В.//Антибиотики и мед. биотехнол. 1986. Т. 31. № 2. С. 93—98.
14. Morihara K.//Trends Biotechnol. 1987. V. 5. № 6. P. 164—170.
15. Heiduschka P., Dittrich J., Barth A.//Pharmazie. 1990. V. 45. № 3. P. 164—173.
16. Schellenberger V. V., Jakubke H.-D.//Angew. Chem. 1991. V. 103. № 11. P. 1440—1452.
17. Lipmann F.//Acc. Chem. Res. 1973. V. 6. № 11. P. 361—367.
18. Katz E.//Pure Appl. Chem. 1971. V. 28. № 4. P. 551—570.
19. Roskovski R., Gevers W., Kleinkauf H., Lipmann F.//Biochemistry. 1970. V. 9. № 25. P. 4839—4845.
20. Ristow H., Salnikow J., Kleinkauf H.//FEBS Lett. 1974. V. 42. № 2. P. 127—130.
21. Madry N., Zocher R., Grodsky K., Kleinkauf H.//Appl. Microbiol. Biotechnol. 1984. V. 20. № 2. P. 83—86.
22. Billich A., Zocher R.//J. Biol. Chem. 1987. V. 262. № 36. P. 17258—17259.
23. Vandamm E. J.//Enzyme Microb. Technol. 1983. V. 5. № 6. P. 403—416.
24. Швядас В. Ю.-К., Марголин А. Л., Семенов А. Н., Яковлева В. И., Губницкий Л. С.//Введение в прикладную энзимологию/Ред. Березин И. В., Мартинек К. М.: МГУ, 1982. С. 215—256.
25. Семенов А. Н.//Химическая энзимология/Ред. Березин И. В., Мартинек К. М.: МГУ, 1983. С. 76—115.
26. Швядас В. К., Галаев И. Ю., Семилетов Ю. А., Коршунова Г. А.//Биоорган. химия. 1983. Т. 9. № 8. С. 1139—1141.
27. Иошт К., Бртник Ф., Шимек П., Барт Т.//V Всесоюзный симпозиум по химии и физике белков и пептидов. Тезисы докладов. Баку. 1980. С. 157.
28. Fuganti C., Grasselli P., Casati P.//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 27. P. 3191—3194.
29. Wang Q.-C., Cui D.-F., Zhu S.-G., Xu L.-G.//Biopolymers. 1986. V. 25. Suppl. P. 109—114.
30. Pessina A., Luthi P., Luisi P. L., Premosil J., Zhang Y.-S.//Helv. chim. acta. 1988. V. 71. № 3. P. 631—641.
31. Waldmann H.//Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 10. P. 1131—1134.
32. Dibziapetris R., Drabnig B., Schellenberger V., Jakubke H.-D., Svedas V.//FEBS Lett. 1991. V. 287. № 1—2. P. 31—33.
33. Waldmann H., Braun B., Kunz H.//IUPAC-NOST International Symposium on Enzymes in Organic Synthesis. January 6—9, 1992. New Delhi. P. 59.
34. Margolin A. L., Klibanov A. M.//J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. № 2. P. 3802—3804.
35. West J. B., Wong C.-H.//Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 15. P. 1629—1632.
36. Matos J. R., West J. B., Wong C.-H.//Biotechnol. Lett. 1987. V. 9. № 4. P. 233—236.
37. Gardossi L., Bianchi D., Klibanov A. M.//J. Amer. Chem. Soc. 1991. V. 113. № 16. P. 6328—6329.
38. Kitaguchi H., Tai D.-F., Klibanov A. M.//Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 43. P. 5487—5488.
39. Braun P., Waldmann H., Vogt W., Kunz H.//Liebigs Ann. Chem. 1991. № 2. P. 165—170.
40. Natchev I. A.//Tetrahedron Lett. 1991. V. 47. № 7. P. 1239—1248.
41. Eur. Pat. Appl. EP 249, 412.
42. Perkins S. N., Husten E. J., Elpper B. A.//Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1990. V. 171. № 3. P. 926—932.
43. Заявка № 2220938 (Великобритания).
44. Bongers J., Felix A. M., Campbell R. M., Lee Y., Merkler D. J., Heimer E. P.//Peptide Res. 1992. V. 5. № 4. P. 183—189.
45. Reddy K. V., Jin S.-J., Arora P. K., Steir D. S., Maloney S. C. F., Sayre L. M.//J. Amer. Chem. Soc. 1990. V. 112. № 6. P. 2332—2340.
46. Cardevielle P., Maury M.//Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 31. P. 3831—3834.
47. Семенов А. Н., Ломоносова И. В., Березин В. И., Титов М. И.//Биоорган. химия. 1991. Т. 17. № 8. С. 1074—1076.
48. Semenov A. N., Lomonosova I. V., Titov M. I.//Peptide Res. 1992. V. 5. № 5. P. 300—306.
49. Семенов А. Н., Ломоносова И. В., Титов М. И.//Биоорган. химия. 1993. Т. 19. № 1. С. 66—74.
50. Семенов А. Н., Ломоносова И. В.//Биоорган. химия. 1993. Т. 19. № 2. С. 182—189.

Поступила в редакцию
17.XII.1993

A. N. Semenov

NONPROTEASES IN PEPTIDE SYNTHESIS

Russian-German Joint Venture «Constanta»

Key words: enzymatic peptide synthesis; nonproteases.

Use of nonproteases in peptide synthesis is reviewed for the first time. The enzymes are suggested to be classified under three groups — ATP-dependent enzymes (not assigned to ribosome system), hydrolases and oxidoreductases.