



УДК 577.112.6:542.953

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ТВЕРДОФАЗНОГО СИНТЕЗА ПЕПТИДОВ И ЖИДКОСТНОЙ КОЛОНОЧНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ "СинХром".

I. ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ И СТРУКТУРНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ

© 1995 г. М. Б. Бару[#], В. В. Черский*, А. В. Данилов,
С. А. Мошников, Л. Г. Мустаева

Филиал Института биоорганической химии
им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 142292, Пущино;

* НПО "СинХро", Пущино

Поступила в редакцию 12.07.94 г.

Разработан модульный автоматизированный комплекс "СинХром" для твердофазного синтеза пептидов и их хроматографической очистки. Для контроля за ходом процесса синтеза использован светлографический метод мониторинга. Описаны структурные составляющие, принцип построения и работа комплекса в режимах твердофазного синтеза пептидов и жидкостной колоночной хроматографии. Приведены гидравлические схемы, алгоритм работы, описание программного обеспечения.

Ключевые слова: твердофазный синтез пептидов, жидкостная колоночная хроматография, автоматический синтезатор, светлографический мониторинг, проточный реактор переменного объема.

Бурное развитие твердофазного метода синтеза пептидов привело к появлению большого количества разнообразных синтезаторов, позволяющих в той или иной степени автоматизировать этот процесс.

В общем случае все синтезаторы можно разбить на две группы: использующие непроточные реакторы периодического действия [1 - 6] и проточные реакторы непрерывного действия [7, 8].

Стандартное хроматографическое оборудование аппаратно наиболее соответствовало проточному режиму работы и не требовало каких-либо существенных конструктивных изменений. Поэтому первоначально некоторые исследователи [9 - 12] упаковывали ВЭЖХ-колонок полистирольными матрицами, применяемыми в ТФСЦ, а синтез проводили с использованием исполнительных устройств хроматографов.

Однако применение гелеобразных полимерных подложек, изменяющих свой объем в ходе синтеза, создавало определенные трудности при

использовании хроматографических систем для ТФСЦ.

Во-первых, обычные ВЭЖХ-колонки мало подходили для работы с набухающими полимерными матрицами. По мере роста полипептидной цепи пептидполимер оказывал все большее сопротивление потоку жидкости, частицы носителя начинали деформировать друг друга, приводя к перекрытию каналов между ними и прекращению потока.

Во-вторых, недостаточная приспособленность отдельных узлов хроматографа и всей системы в целом к специфическим условиям ТФСЦ не позволяла достичь высокого уровня автоматизации процесса при соответствующей надежности.

Все это привело к тому, что вышеописанные эксперименты были оставлены и дальнейшая эволюция приборов для автоматического ТФСЦ пошла по пути создания узкоспециализированных устройств, имеющих в отличие от хроматографической техники моноблочное построение.

Тем не менее общность назначения отдельных узлов (колонок, реакторов, насосов, кранов и т.п.) в синтезе и хроматографии логически приводит к созданию универсального набора исполнительных и управляющих устройств, отвечающих в должной мере задачам как ТФСЦ, так и ЖКХ. Можно также отметить, что разложение процессов

Сокращения: ТФСЦ – твердофазный синтез пептидов, ЖКХ – жидкостная колоночная хроматография, ПУМ – программно-управляющий модуль, УВВ – устройство ввода-вывода, ТРПС – проточный реактор переменного объема, ПА – подвижный адаптер, Fmoc – 9-флуоренилметило кикарбонил.

[#] Автор для переписки.

ТФСП и ЖКХ на ряд элементарных операций выявляет большую степень их гомологии, что облегчает создание соответствующих алгоритмов и программного обеспечения.

Модульный принцип построения аппаратуры, широко применяемый в ЖКХ, может быть эффективно использован в ТФСП. Например, он позволяет легко осуществлять масштабирование синтеза простой заменой одного реактора на другой, что практически неосуществимо в однокорпусных приборах. При этом выделение программно-управляющего модуля в отдельный блок повышает надежность его работы при использовании агрессивных реагентов.

В данной работе мы описываем модульную автоматическую систему с обратной связью, способную функционировать в двух режимах: ТФСП и ЖКХ.

Для реализации проточного режима в ТФСП на набухающих полимерных матрицах ранее был разработан проточный реактор переменного объема (ПРПО) [13]. ПРПО представляет собой цилиндрическую стеклянную камеру, ограниченную подвижным и неподвижным адаптерами, в которую помещается полимерный носитель. В ходе синтеза подвижный адаптер (ПА), к которому приложена внешняя сила, с постоянным усилием поджимает слой пептидилполимера, устраняя "свободный" объем реактора в ходе всего синтеза.

Подвижный адаптер, снабженный системой автоматической регистрации перемещений, позволяет посредством кинематически связанного с ним потенциометрического датчика контролировать все объемные изменения полимерной подложки в процессе синтетического цикла. Такой контроль, названный *светлографическим*, был использован для построения обратной связи при создании автоматической системы для ТФСП. Ранее светлографический мониторинг уже применялся нами для создания ручных и полуавтоматических систем для твердофазного синтеза [13 - 16].

Проточный режим, лежащий в основе действия разработанного реактора, обеспечивает эффективный контакт всех частиц пептидилполимера с проходящими через реакционный объем потоками и, таким образом, приводит к быстрой смене реагентов и растворителей. При этом сводится к минимуму возможное истирание полимерных гранул, так как в отличие от традиционных непроточных реакторов в ПРПО нет встряхивания. Как следствие, фильтры подвижного и неподвижного адаптеров реже забиваются осколками полимерных гранул. В отличие от непроточных реакторов при использовании ПРПО не возникает проблемы омывания стенок, так как в нем нет недоступных участков.

Легкость масштабирования процесса ТФСП в ПРПО достаточно очевидна. Более того, в препа-

ративных синтезах использование ПРПО попросту безопаснее, так как позволяет обходиться без таких традиционных, но опасных при больших объемах способах перемешивания пептидилполимера, как встряхивание и перемешивание.

Постоянная минимизация "свободного" объема реактора приводит к резкому повышению коэффициента эффективности использования рабочего объема реактора K_v , под которым мы будем понимать соотношение исходного количества полимерной матрицы ко всему объему используемого реактора (мг/см³). В таблице приведены сравнительные данные по величинам K_v различных непроточных реакторов периодического действия и ПРПО. Если в обычных реакторах K_v

Коэффициенты эффективности использования рабочих объемов различных реакторов (K_v) для ТФСП

Реактор	V, мл	K_v , мг/см ³	
Меррифилда тип А [17, 18]	255	20	
	137	7	
	75	7	
	тип В [19, 18] и В [18, 20]	75	40
		40	25
		30	17
Прибора Milligen 504 Shaker [21]	10	от 10 до 30	
	40	от 13 до 26	
	130	15	
	350	14	
Синтезатора Synostat P [4]	35	от 3 до 29	
Синтезатора Vega Coupler 1000 [22]	45	от 11 до 55	
	135	от 19 до 52	
	250 [23]	45	от 11 до 55
		135	от 19 до 52
		240	от 30 до 63
296 [24]	375	от 40 до 61	
	5000	от 40 до 70	
	5000	от 33 до 66	
Синтезаторов 430А и 431А Applied Biosystems [2]	40	13	
Синтезатора Peptider [25]	250	40	
Синтезаторов Labortec SP640	50	от 10 до 40	
	1000	100	
	SP650		
SP650S и 650B [1]	100	от 25 до 50	
ПРПО синтезатора "СинХром"	5	от 20 до 200	
	10	от 20 до 250	
	20	от 20 до 300	

для объемов 10 - 40 мл не превышает 30 мг/см³, то в случае ПРПО исходный K_p реакторов с максимальными объемами 5, 10 и 20 мл почти на порядок выше. Остается только добавить, что конструкция ПРПО, удовлетворяющая жестким условиям ТФСП, легко может быть использована в ЖКХ, причем с наибольшим успехом для работы с полимерными хроматографическими сорбентами, изменяющими свой объем. Таким образом, универсальное устройство ПРПО может использоваться как хроматографическая колонна.

Сравнивая светлогографический мониторинг с другими методами контроля, используемыми в ТФСП, можно отметить следующее. Метод бесконтактен, т.е. не требует дополнительных реагентов, химически взаимодействующих с пептидполимером; не зависит от природы используемых в ТФСП защитных группировок и реагентов; позволяет осуществлять мониторинг непрерывно, в течение всего процесса ТФСП.

Сигнал датчика перемещения ПА можно использовать для реализации управления процессом ТФСП через обратную связь. Необходимо тем не менее отметить, что светлогографический мониторинг не позволяет определять степень прохождения реакции конденсации, так как прекращение изменения объема пептидполимера не означает окончания этой операции [15]. Это связано как с точностью определения объема, так и с рядом химических причин, обсуждение которых выходит за рамки данной части работы.

Длительность операции конденсации в протоколе, используемом нами, определялась заранее жестко по времени. Кроме того, мы снабдили ПРПО специально разработанной системой руч-

ного пробоотбора, позволяющей, не прерывая потока через реактор, отбирать строго фиксированные по объему микропробы пептидполимера и таким образом осуществлять параллельный традиционный химический контроль за полнотой протекания реакции конденсации.

СОСТАВ И СТРУКТУРА КОМПЛЕКСА "СинХром"

На рис. 1 и 2 изображены блок-схема автоматического комплекса "СинХром" и его общий вид. Программно-управляющий модуль представляет собой микропроцессорное устройство с программным обеспечением, специализированным для нужд ТФСП и ЖКХ. ПУМ управляет набором исполнительных устройств системы распределения, насосной подачи, принимает и обрабатывает через аналогово-цифровой преобразователь (АЦП) сигнал от устройства мониторинга (потенциометрического датчика, спектрофотометра и т.п.) в ходе всего процесса. Кроме того, сигнал устройства мониторинга регистрируется на ленте самописца с целью получения документированного отражения протекания операций как синтетического цикла в процессе ТФСП, так и хроматографического разделения. Существует возможность ручного оперативного управления исполнительными устройствами с помощью УВВ. Через УВВ также осуществляется ввод программы работы комплекса. Алгоритм работы программно-управляющего модуля представлен на рис. 3. Программирование работы комплекса можно осуществлять в трех режимах: с использованием обратной связи; по времени; в смешанном режиме.

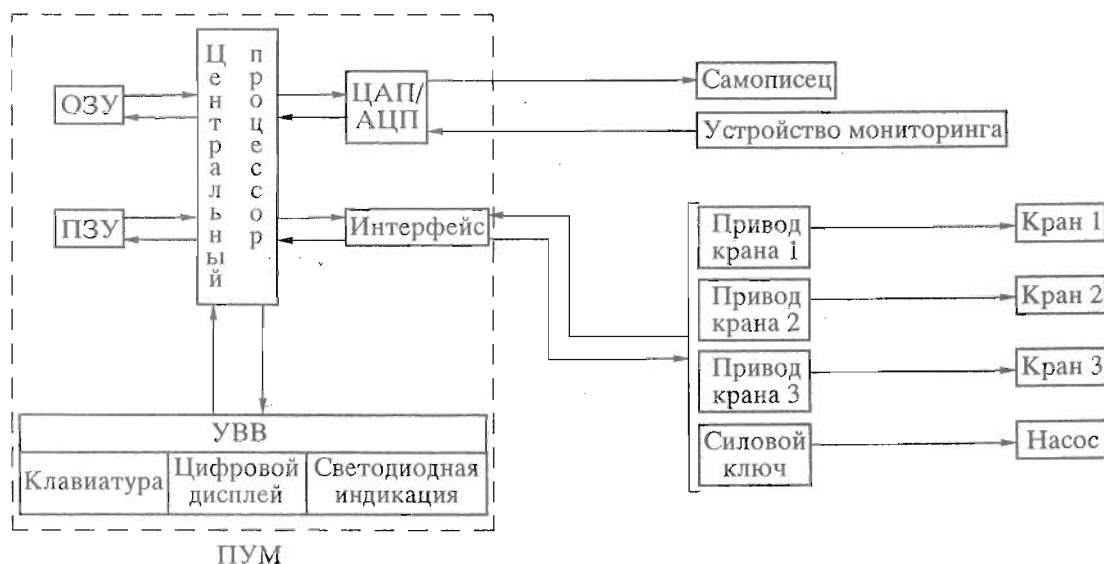


Рис. 1. Блок-схема автоматизированного комплекса "СинХром". ЦАП/АЦП – цифроаналоговый/аналогово-цифровой преобразователь; ОЗУ, ПЗУ – оперативное и постоянное запоминающие устройства.

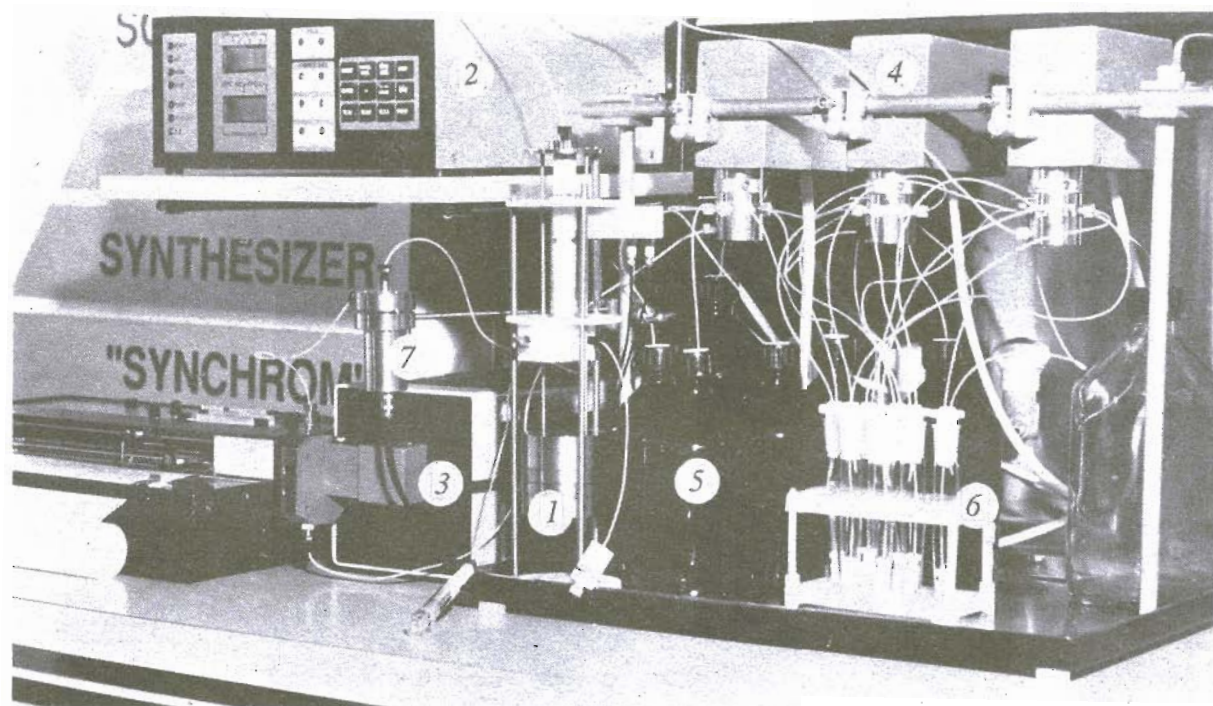


Рис. 2. Общий вид автоматизированного комплекса "СинХром" (вариант исполнения для работы в режиме ТФСР). 1 – РРПО; 2 – ПУМ; 3 – насос; 4 – восьмиходовые краны; 5 – резервуары для реагентов и растворителей; 6 – резервуары для растворов аминокислотных производных; 7 – проточная ячейка датчика давления.

В режиме работы комплекса по обратной связи параметром, определяющим начало и конец операции, является достижение нуля производной по времени сигнала от устройства мониторинга (например, выход на плато кривой набухания/сжатия). Для этого при программировании задаются число проверяемых точек, временной интервал и максимально допустимая разница сигнала между двумя соседними точками.

Очевидно также, что гидравлическая схема любой системы имеет определенный объем в коммуникациях от места оперативного хранения реагентов/растворителей до их вхождения в реактор. Поэтому целесообразно при программировании задавать некоторое рассчитанное время задержки, учитывая общее вышеуказанный объем, после которого, собственно, и начинается обработка сигнала обратной связи. Точно так же при программировании можно задать время задержки после стабилизации сигнала, необходимое для гарантированного завершения данной операции.

Распределительные устройства комплекса представляют собой три плоских поворотных восьмиходовых крана. Их устройство аналогично кранам синтезатора Меррифила [19]. Профиль канала (в поворотной части крана), соединяющего центральный вход/выход и периферийные каналы, нами изменен и выполнен V-образным, что сокращает "мертвый" объем крана (последний составил 15 мкл) и упрощает конструкцию. Ско-

рость перехода крана с текущей позиции на рядом находящуюся составляет 0,2 с, что немаловажно для предотвращения случайного смешивания реагентов. С этой же целью на время перехода крана с позиции на позицию устройство подачи (насос) автоматически выключается, причем переход крана происходит после заданной задержки, необходимой для полной остановки насоса после подачи на него сигнала "стоп". Краны могут программироваться не только по обычным восьми положениям, но и по девятому – "закрытому", в котором V-образный коллекторный канал устанавливается между позициями крана.

Высокая степень чистоты обработки трущихся поверхностей (в нашем случае титана и фторопласта-4) позволяет при их плотном прижатии друг к другу герметично распределять потоки не только жидкостей, но и газов.

Для организации подачи растворителей/реагентов мы использовали клапанный мембранно-плунжерный насос с двухслойной фторопласто-металлической мембраной и титановой рабочей камерой.

РАБОТА КОМПЛЕКСА В РЕЖИМЕ ТФСР

Как видно из гидравлической схемы комплекса для работы в режиме ТФСР (рис. 4), для реагентов/растворителей и растворов аминокислотных производных предусмотрены два отдельных

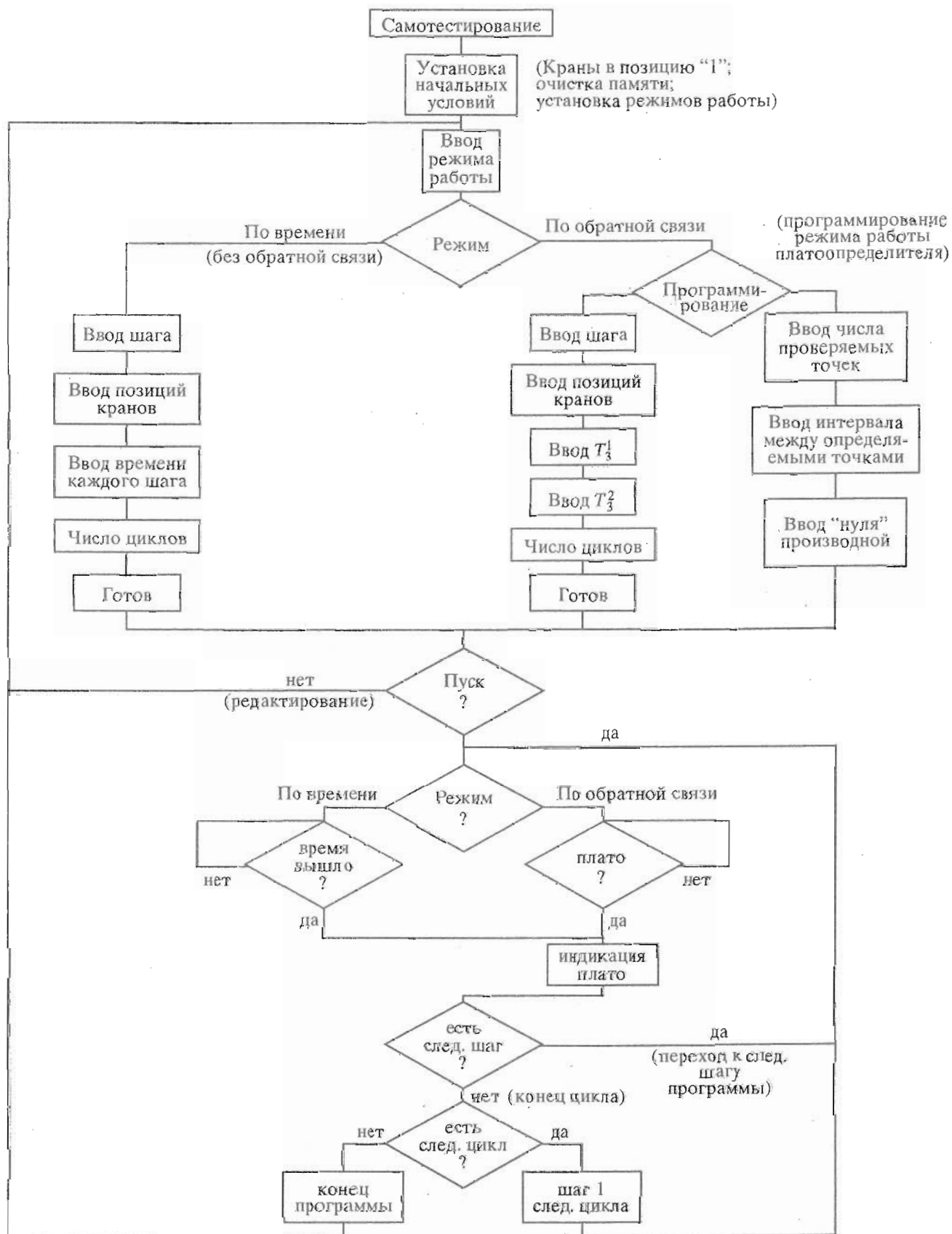


Рис. 3. Алгоритм работы комплекса "СинХром".

крана (3 и 4 соответственно) для предотвращения случайного смешивания. Кроме того, во время подачи реагентов/растворителей из крана 3 кран выбора аминокислотных производных (4) находится в девятом, "закрытом", положении, что обеспечивает дополнительную защиту растворов аминокислотных производных от воздействия паров реагентов/растворителей.

При данной схеме коммутации комплекс "СинХром" обеспечивает присоединение до семи аминокислотных остатков в полностью автоматическом режиме.

ПУМ прибора позволяет программировать все три крана совершенно независимо, что в сочетании с модульной схемой построения позволяет собрать любой из трех возможных вариантов системы: ручной, полуавтоматический и автоматический.

Каждый шаг программы описывается следующими параметрами: позицией каждого из трех кранов на данном шаге; длительностью при работе по времени или временами задержки до начала определения плато и после его определения в процессе набухания/сжатия (T_3^1 и T_3^2 соответственно) в режиме работы по обратной связи; параметрами работы платоопределителя (см. выше). Параметры T_3 могут изменяться от 0.1 до 999 мин (с дискретностью 0.1 мин), что фактически превращает светлографический режим в повременной при достаточно больших временах задержки.

Таким образом, задается последовательность шагов, формирующих цикл присоединения одной аминокислоты. Две "особые" операции – конденсации и деблокирования – могут задаваться либо по времени (это будет смешанный режим программирования), либо "светлографически" с заданием величины T_3^2 , соответствующей необходимой продолжительности данной операции. Далее, поскольку последовательность операций в цикле практически не меняется на протяжении всего синтеза, цикл копируется в памяти ПУМ n раз (n – количество аминокислотных остатков). При необходимости каждый цикл может редактироваться отдельно (например, циклы присоединения первой и последней аминокислот).

РАБОТА КОМПЛЕКСА В РЕЖИМЕ ЖКХ

В силу универсальности исполнительных устройств и гибкой блочной конфигурации комплекс "СинХром", дополненный детектором, может быть использован в качестве высокоавтоматизированного жидкостного хроматографа. Мембранно-плунжерный насос, входящий в его состав, имеет объем рабочей камеры около 0.15 мл и способен создавать на выходе давление до 4 мПа при расходе 0.2 - 5 мл/мин. Это определяет диапазон использования комплекса в ЖКХ низкими и средними давлениями для аналитических и полупрепаративных целей. Химическая и биологическая инертность материалов рабочих частей, контактирующих с жидкостями, позволяет использовать

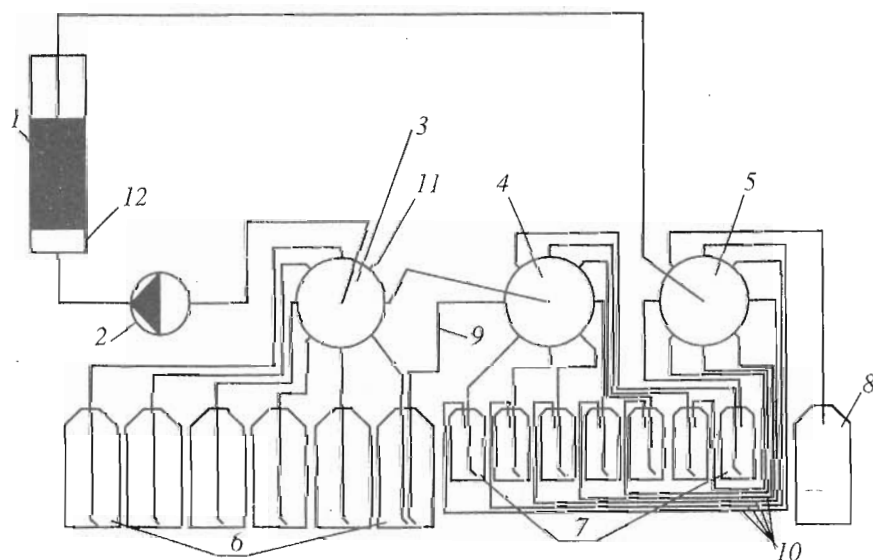


Рис. 4. Гидравлическая схема комплекса "СинХром" (режим ТФСР). 1 – ПРЦО; 2 – насос; 3 – 5 – восьмифоковые краны выбора реагентов и растворителей; аминокислотных производных; для организации рециркуляции потоков и слива отработанных жидкостей соответственно; 6 – резервуары реагентов и растворителей; 7 – резервуары аминокислотных производных; 8 – сливной резервуар; 9 – линия забора растворителя для промывки коммуникации (соединяющей краны 3 и 4) после присоединения очередного аминокислотного остатка; 10 – линии рециркуляции потоков аминокислотных производных во время реакций конденсации; 11 – источник инертного газа; 12 – устройство ручного пробоотбора.

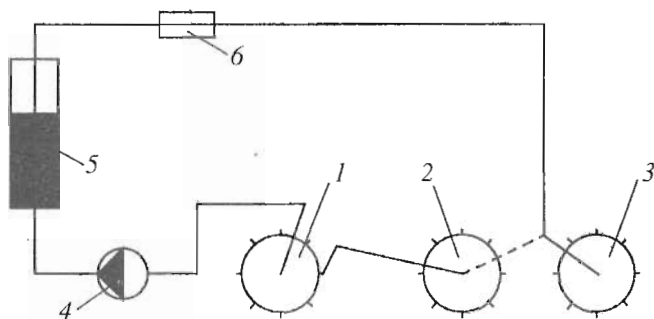


Рис. 5. Гидравлическая схема комплекса "СинХром" (режим ЖКХ). 1, 2, 3 – восьмифоночные краны; 4 – насос; 5 – хроматографическая колонна; 6 – проточная ячейка детектора.

"СинХром" практически для всех классов хроматографических разделений.

Как уже отмечалось, разработанный для проведения ТФСР проточный реактор переменного объема может служить в качестве эффективной хроматографической колонны. Такая колонна имеет ряд существенных преимуществ: простота процедуры ее упаковки сорбентом; постоянный нулевой свободный объем; сохранение качества упаковки, в том числе при использовании носителей, изменяющих свой объем в ходе хроматографии.

На рис. 5 представлена одна из возможных схем коммутации исполнительных устройств комплекса для работы в режиме ЖКХ. Использование трех восьмифоночных плоскоповоротных кранов позволяет проводить в автоматическом режиме все основные хроматографические операции: нанесение образцов, элюцию (со ступенчатым градиентом), фракционирование.

Кран 1 используется как автосамплер для выполнения рутинных процессов для 1 - 7 образцов (самостоятельно) или для 8 - 14 образцов совместно с краном 2.

С помощью крана 2 формируется ступенчатый профиль элюции (например, ступенчатый градиент ионной силы в ионообменной хроматографии). Возможное количество отдельных ступеней варьирует от 1 до 8 (может быть увеличено до 14 при дополнительном использовании крана 1). Таким образом, можно сформировать достаточно сложный профиль элюции.

Кран 3 служит как коллектор на 8 фракций. Их количество может быть увеличено до 15 при дополнительном использовании крана 2 (пунктирная линия коммутации на рис. 5).

С использованием данного набора исполнительных устройств возможны и другие, более сложные схемы коммутации, необходимые для реализации специальных режимов ЖКХ (например, нанесение образца и разделение в режиме рециркуляции потока).

Как и в случае ТФСР, программирование операций можно вести в различных режимах. Отличительной особенностью комплекса "СинХром" как автоматического хроматографа является наличие обратной связи между детектирующей системой и программно-управляющим модулем. Как уже отмечалось, ПУМ может определять моменты стабилизации входного сигнала (в данном случае выход сигнала детектора на базовую линию) и по ним самостоятельно подавать команды исполнительным устройствам. Следовательно, появляется новая возможность организации управления хроматографической системой, например формирование ступенчатого профиля элюции не по времени, а по сигналу детектора.

Таким образом, автоматизированный комплекс "СинХром" представляет собой набор универсальных исполнительных устройств, предназначенных для проведения ТФСР (в общем случае для твердофазного синтеза органических соединений) и ЖКХ низких и средних давлений. Решению этих задач способствует также универсальность обратной связи, построенной на определении момента стабилизации входного сигнала ("платоопределение"), будь то сигнал потенциометрического датчика (светлографический мониторинг) или изменение оптической плотности на выходе из хроматографической колонны (спектрофотометрический мониторинг).

Сигнал спектрофотометрического детектора может использоваться не только в процессах хроматографического разделения, но и в ходе ТФСР по Fmoc-схеме [15]. Для этого необходимо лишь добавить еще один модуль к системе – спектрофотометр. Возможность изменения параметров работы платоопределителя для каждого конкретного процесса или его отдельной части позволяет применять принцип "платоопределения" для решения максимально возможного количества задач в области ТФСР и ЖКХ.

Практическое применение комплекса "СинХром" в ТФСР, особенности синтетического протокола при использовании ПРПО и светлографического мониторинга, а также ЖКХ пептидов будут рассмотрены во второй части настоящей работы.

Авторы выражают благодарность акад. В.Т. Иванову (ИБХ РАН) за ценные замечания, высказанные при обсуждении данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Проспект фирмы Labortec AG (Швейцария). The Labortec Peptide Synthesizer SP 650. 1990. С. 6.
2. Проспект фирмы Applied Biosystems (США). Peptide Synthesis System 431A/151A. 1987. С. 6.
3. Проспект фирмы Beckman (США). The Model 990 Protein Peptide Synthesizer. 1972. С. 54.

4. Проспект фирмы Biotronic (ФРГ). Synostat P. Peptide Synthesizer. 1988. С. 20.
5. Проспект фирмы Advanced ChemTech, Inc. (США). Automated Peptide Synthesizer Model 200 & 100. 1989. С. 4.
6. Проспект фирмы Biosearch (США). Biosearch Model 9500 Peptide Synthesizer, Bulletin N9500-1 1085. 1985. С. 5.
7. Проспект фирмы LKB Biochrom Ltd. (Великобритания). Biolynx 4175 Automatic Peptide Synthesizer, PN 4156 - 0486. 1987. С. 3.
8. Проспект фирмы Milligen (США). Milligen 9020 PepSynthesizer, Lit. № MG 240. 1987. С. 4.
9. Lukas T.J., Pristovsky M.B., Erikson B.W. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1981. V. 15. № 2. P. 2791 - 2795.
10. Chaturvedi N., Sigler G., Fuller W., Verlander M., Goodman M. // Chemical Synthesis and Sequencing of Peptides and Proteins / Eds I.-Y. Liu, A.N. Schechter, R.L. Heinrikson, P.G. Condliffe. N.Y.: Elsevier North Holland Inc., 1981. P. 169 - 177.
11. Jonczyk A., Meienhofer J. // Peptides: Synthesis, Structure and Function. Proc. 8th Amer. Pept. Symp. / Eds V.J. Hruby, D.H. Rich. Rockford IL. USA: Pierce Chem. Co., 1983. P. 73 - 77.
12. Hellstern H., Hemassi B. // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. 1988. V. 369. P. 289 - 296.
13. Бару М.Б., Родионов И.Л., Шестаковский Л.Я., Ларин В.Т. Проточный реактор для твердофазного синтеза биополимеров: А. с. 1650240 СССР // Б. И. 1991. № 19. С. 3.
14. Бару М.Б., Родионов И.Л., Шестаковский Л.Я., Ларин В.Т. Способ управления процессом твердофазного синтеза биополимеров: А. с. 1744087 СССР // 1992. № 24. С. 5.
15. Rodionov I.L., Baru M.B., Ivanov V.T. // Peptide Res. 1992. V. 5. № 2. P. 119 - 125.
16. Baru M.B., Rodionov I.L. // Peptide Chemistry 1992. Proc. 2nd Japan Symp. on Peptide Chemistry / Ed. Yanaihara N. Leiden: ESCOM Science Publishers B.V., 1993. P. 119 - 121.
17. Merrifield R.B. // J. Amer. Chem. Soc. 1963. V. 85. № 14. P. 2149 - 2154.
18. Stewart J.M., Young J.D. // Solid Phase Peptide Synthesis. Rockford. IL. USA: Pierce Chem. Co., 1984.
19. Merrifield R.B., Stewart J.M., Jernberg N. // Anal. Chem. 1966. V. 38. № 13. P. 1905 - 1914.
20. Merrifield R.B., Vizioli L.D., Boman H.G. // Biochemistry. 1982. V. 21. № 20. P. 5020 - 5031.
21. Проспект фирмы MilliGen (США). MilliGen 504 Shaker for Solid Phase Peptide Synthesis. 1987. Lit. № MG110. С. 2.
22. Проспект фирмы Vega Biotechnologies, Inc. (США). Vega Coupler 1000 Peptide Synthesizer. 1983. С. 2.
23. Проспект фирмы Vega Biotechnologies, Inc. (США). Vega Coupler 250 Peptide Synthesizer. 1983. С. 2.
24. Проспект фирмы Vega Biotechnologies, Inc. (США). Vega Coupler 296 Large-Scale Peptide Synthesizer. 1983. С. 4.
25. Каталог фирмы Peninsula Laboratories, Inc. (США). The peptider: Manual Solid-Phase Peptide Synthesizer. 1988. С. 134.

Automatic SynChrom System for Solid Phase Peptide Synthesis and Liquid Column Chromatography.

Part I. Principles of Design and Structural Constituents

M. B. Baru[#], V. V. Cherskii*, A. V. Danilov, S. A. Moshnikov, and L. G. Mustaeva

*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Pushchino Branch, Moscow, Pushchino, oblast', 142292 Russia*

**SynChro NPO, Pushchino, Moscow oblast', 142292 Russia*

Abstract – An automatic modular SynChrom system was designed for solid phase synthesis and chromatographic purification of peptides. Structural constituents and organization and operation of the system in solid phase peptide synthesis and liquid column chromatography modes are described. Swellographic monitoring of the course of synthesis was used. Hydraulic diagrams, operation algorithm and software description are presented.

Key words: solid phase peptide synthesis, automatic synthesizer, liquid column chromatography, continuous-flow reactor with variable volume, swellographic monitoring.

[#] To whom correspondence should be addressed.