

N-(2-Арил-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланіни — специфічні інгібітори протеїнкінази СК2

О.В. Шабликін^{1*}, О.П. Козаченко¹, В.С. Броварець¹, О.В. Остринська²,
О.П. Кухаренко², І.Б. Лабенська³, Л.О. Омелянчик³, С.М. Ярмолюк²

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
вул. Мурманська, 1, Київ, 02660, Україна

² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

³ Запорізький національний університет
вул. Жуковського, 66, Запоріжжя, 69600, Україна

Резюме. У роботі вивчено взаємодію нових N-(2-арил-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланінів із протеїнкіназою СК2, зокрема детально досліджено вплив замісника в положенні 2 оксазолів на їхню активність. Для нових інгібіторів проведено молекулярний докінг на «кристалі» білка СК2 та розглянуто можливий тип зв'язування з ферментом. Селективність синтезованих сполук перевірено на декількох інших протеїнкіназах. Для найбільш активної сполуки проведено токсикологічні тестування.

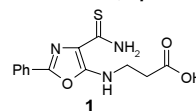
Ключові слова: протеїнкіназа СК2, N-(2-арил-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланіни, інгібітори, докінг.

Вступ. Понад 40 років тому були знайдені перші білки, що здатні фосфорилувати клітинні білки, використовуючи АТФ-кінази СК1 та СК2. На сьогодні кіном людини оцінюють як велику родину генів, що кодує понад 500 ферментів [1]. Проте після багатьох років досліджень кінази СК2 було встановлено її надзвичайно важливу роль у життєдіяльності клітини, як такої, що контролює та регулює діяльність багатьох інших кіназ, визначаючи рівень метаболізму та виживання клітин. Число встановлених білків-субстратів, що фосфорилуються кіназою СК2, у 2003 р. становило 300, і ця цифра щороку зростає [2]. Майже всі клітинні функції безпосередньо або опосередковано мо-

дулюються кіназою СК2, зокрема експресія генів, синтез білка, апоптоз.

Зараз СК2 розглядають як перспективну протипухлинну мішень. Не дивно, що значні зусилля були спрямовані на розробку високоактивних селективних інгібіторів СК2. Знайдені на сьогодні біоактивні сполуки є представниками багатьох гетероциклічних класів: бензімідазолу і бензотриазолу [3-5], флавоноїдів [6-8], антрахінонів [9, 10], хінолінів [11]. Також серед інгібіторів є поліпептиди [12, 13], полісахариди [14] та ін. Серед цих сполук є досить активні представники, але пошук високо-селективних, стабільних та низькотоксичних речовин усе ще залишається актуальним.

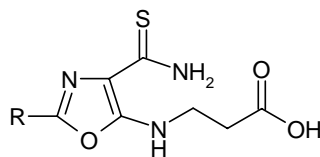
Нещодавно нами був знайдений новий клас інгібіторів протеїнкінази СК2 — N-(4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланіни. Дані тес-



*Corresponding author.
Tel.: +38044-5732587
E-mail address: shablykin@gmail.com

© О.В. Шабликін, О.П. Козаченко, В.С. Броварець, О.В. Остринська, О.П. Кухаренко, І.Б. Лабенська, Л.О. Омелянчик, С.М. Ярмолюк, 2010

Рівень зв'язування з ферментом СК2 та результати докінгу для похідних оксазолу 1-8



№	R	IC ₅₀ , μM	Знайдені <i>стекінг-взаємодії</i> , водневі зв'язки та <i>гідрофобні взаємодії</i>
1		8,0	-C ₆ H ₅ ...Phe113 -C(S)HN...H...Glu114 -C(O)O...H...Leu45 <u>-C₆H₅...Ile95</u> <u>-C₆H₅...Ile174</u>
2		2,0	-C ₆ H ₄ Cl...Phe113 -C(S)HN...H...Glu114 <u>-C₆H₄Cl...Trp176</u> <u>-C₆H₄Cl...Ile95</u> <u>-C₆H₄Cl...Ile174</u>
3		4,5	-C ₆ H ₄ Br...Phe113 -C(S)HN...H...Glu114 <u>-C₆H₄Br...Trp176</u> <u>-C₆H₄Br...Ile95</u> <u>-C₆H₄Br...Ile174</u>
4		2,4	-(2-CH ₃)C ₆ H ₄ ...Phe113 -C(S)HN...H...Glu114 -C(O)O...H...Val116 <u>-(2-CH₃)C₆H₄...Ile95</u> <u>-(2-CH₃)C₆H₄...Ile174</u>
5		1,2	-(4-CH ₃ O)C ₆ H ₄ ...Phe113 -C(S)HN...H...Glu114 -C(S)HN...H...Val116 <u>-(2-CH₃)C₆H₄...Ile95</u> <u>-(2-CH₃)C₆H₄...Ile174</u>
6		>30	-C(S)HN...H...Asp175 -N(C ₂ H ₄ COOH)...H...Ser51
7		>30	-C(S)HN...H...Ser51 -N(C ₂ H ₄ COOH)...H...Asp175
8		>30	-C(S)HN...H...Glu114

тувань виявили сполуку N-(4-тіокарбамоіл-2-феніл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланін **1**, активність якої становила IC₅₀ 8,0 μM [15].

У ході тестування ряду аналогів сполуки **1** було встановлено, що необхідними умовами для виникнення активності в ряду похідних 1,3-оксазолу є наявність тіоамідної групи та залишку β-аланіну в положеннях 4 і 5 відповідно, тому для пошуку більш активних інгібіторів ми обмежилися модифікацією положення 2 оксазольного фрагмента.

Результати й обговорення. Усі нові похідні оксазолу **2-8** (табл. 1) були синтезовані за запропонованою раніше методикою [15] із доступних 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів.

Тестування впливу нових сполук на активність проводилось шляхом кіназних реакцій *in vitro* [16, 17] із рекомбінантною СК2 людини (табл. 1). Для сполук **3** і **5** було перевірено їхню специфічність до СК2. Виявилось, що вони істотно не впливають на активність інших протеїнкіназ людини, що представлені в табл. 2.

Вплив сполук **3** і **5** на активність ряду кіназ

Сполука	Відсоток залишкової активності кіназ при 10 мкМ інгібітора та 100 мкМ АТФ						
	Ask1	Jnk1	C-met	Rock1	Tie2	Aurora A	FGFR
3	78,0	98,7	149,0	106,4	57,1	90,0	93,4
5	89,1	98,4	125,6	101,7	74,5	83,5	106,0

Встановлено залежність «хімічна структура — біологічна активність» для синтезованих сполук **1-8**. Показано, що здатність похідних 5-аміно-1,3-оксазолів до інгібування при варіації замісника в положенні 2 оксазолу зменшується в ряду $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4 > 4\text{-ClC}_6\text{H}_4 > 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 > 4\text{-BrC}_6\text{H}_4 > \text{C}_6\text{H}_5 > \text{C}_{10}\text{H}_7 = \text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2 = \text{C}_4\text{H}_9\text{S}$ (табл. 1). Таким чином, зміна гідрофобності й розміру замісника суттєво впливає на активність сполук по відношенню до СК2.

Щоб оцінити вплив ароматичного замісника в положенні 2 оксазолного фрагмента, для сполук **1-8** був здійснений віртуальний докінг на «кристалі» ферменту СК2. Дані молекулярного докінгу програми DOCK 4.0 свідчать, що сполуки **6** та **7**, які містять в положенні 2 оксазолу великі гідрофобні замісники, виявилися неактивними. Це пов'язано з тим, що ці замісники стерично перешкоджають потраплянню сполуки в сайт зв'язування через наявність у ньому об'ємних гідрофобних амінокислотних залишків (Phe95, Leu85, Phe113). Для активних сполук передбачено, що оксазолне ядро орієнтоване вглиб сайту зв'язування в бік консервативного залишку Lys68. Замісник у положенні 4 оксазолу **6** утворює водневий зв'язок між власною аміногрупою і карбонільною групою бічного ланцюга та аміногрупою основного ланцюга Asp175. Залишок пропіонової кислоти розташовується зовні й утворює водневий зв'язок із Ser51. Нафтиленовий радикал розташовується біля хіндж-регіону та утворює багато гідрофобних контактів, проте не утворює жодного водневого зв'язку. Сполука **8**, яка містить замість нафталенового радикала тіофеновий, що має менші розміри, теоретично могла бути цілком активною, проте виявила дуже низьку активність. Аналіз варіантів докінгу цієї сполуки показує, що заміна радикала в положенні 2 оксазолу не заперечує його розташування в глибині сайту зв'язування АТФ СК2, проте позиціонування ядра оксазолу може дещо змінюватися, що призводить до

зникнення водневого зв'язку і зменшенню сили гідрофобних взаємодій.

Усі активні сполуки мають аналогічні положення в сайті зв'язування СК2. Сполуки **1** та **4** розташовані таким чином, що фенільний радикал орієнтований углиб сайту зв'язування і бере участь у створенні гідрофобних контактів з Phe95, Phe174 та стекінг-взаємодії з Phe113. Сполука **1** утворює водневий зв'язок між аміногрупою тіоамідного угруповання оксазолного гетероциклу і карбонільною групою основного ланцюга Glu114. Залишок пропіонової кислоти орієнтований на вихід із сайту зв'язування та утворює водневий зв'язок із карбонільною групою Leu45. Сполука з 2-метилфенільним радикалом **4** в положенні 2 оксазолу утворює водневий зв'язок між аміногрупою в 4-му положенні оксазолу і карбонільною групою основного ланцюга Glu114. Залишок пропіонової кислоти орієнтований у напрямку хіндж-регіону та утворює водневий зв'язок із карбонільною групою Val116.

Фенільний радикал з атомом галогену в положенні 4 (сполуки **2** і **3**) орієнтований углиб сайту зв'язування і утворює водневий зв'язок з аміногрупою основного ланцюга Trp176, зок-

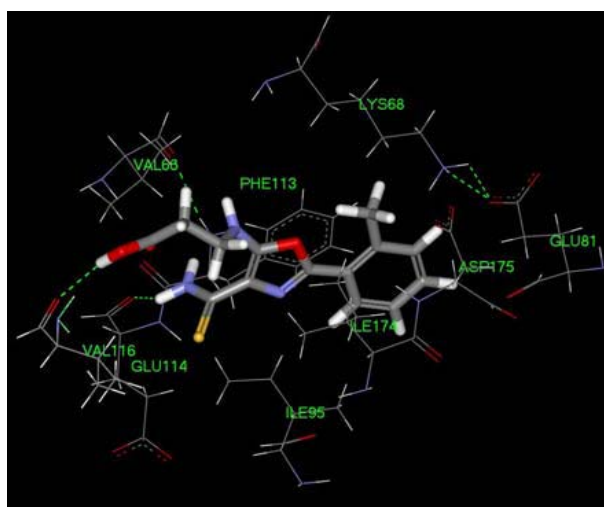


Рис. 1. Розташування одного з інгібіторів СК2 (сполука **4**) у сайті зв'язування ферменту.

рема, бере участь у створенні гідрофобних контактів з Pе95, Pе174 та стекінг-взаємодії з Phe113. Аміногрупа тіоамідного фрагмента оксазольного гетероциклу утворює водневі зв'язки з карбонільною групою основного ланцюга Glu114 та іміногрупою основного ланцюга Val116. Залишок пропіонової кислоти орієнтований на вихід із сайту зв'язування.

Сполука **5**, що має метоксильний замісник у фенільному радикалі в положенні 4, орієнтована аналогічно сполукам **2** і **3**. Метоксифенільний радикал, орієнтований углиб сайту зв'язування, бере участь у створенні гідрофобних контактів з Pе95, Pе174 та стекінг-взаємодії з Phe113, проте не утворює водневих зв'язків. Залишок пропіонової кислоти утворює водневий зв'язок з аміногрупою основного ланцюга Val116.

Отже, на активність сполук, головним чином, впливає здатність до утворення водневих зв'язків із ключовими амінокислотними залишками (Asp175, Val116, Glu114), гідрофобні взаємодії (Pе95, Pе174) і стекінг-взаємодії (Phe113).

Обов'язковим етапом дослідження нових речовин є встановлення порогу гострої токсичності та нешкідливості синтезованих сполук.

Результати вивчення гострої токсичності показали, що ЛД₅₀ сполуки **5** становить 243±33 мг/кг і згідно з класифікацією І.К. Сидорова [18] її відносять до класу малотоксичних речовин. Загибелі тварин при введенні сполуки **5** у дозі 200 мг/кг не виявлено. Відмічалось збереження рефлекторної активності тварин протягом усього терміну дослідження. Відсутні як запалення слизових оболонок, так і коливання маси тіла, а також зміни внутрішніх органів мишей у порівнянні з контрольною групою тварин. Здобуті результати узгоджуються з даними літератури щодо цієї групи сполук [19-20].

Висновки. Синтезовані сполуки — N-(2-арил-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланіни — виявилися ефективними інгібіторами протеїнкінази СК2. Досягнути збільшення активності сполук вдалося за рахунок заміни замісника в положенні 2 оксазольного фрагмента на більш гідрофобний. Для всіх синтезованих сполук був здійснений віртуальний скринінг на «кристалі» ферменту СК2. Знайдені основні зв'яз-

ки, що виникають між інгібітором та кіназою СК2 у місці зв'язування. Для найбільш активної сполуки **5** визначено токсичність (ЛД₅₀ 243±33 мг/кг), мала токсичність дає змогу продовжити пошуки серед таких похідних оксазолу більш сильних інгібіторів.

Експериментальна частина.

Біологічна частина. Активність протеїнкінази в присутності сполук **1-8** визначали двома методами — прямим детектуванням продуктів кіназної реакції за допомогою радіоактивної мітки 32р АТФ, а також методом непрямої детекції із застосуванням люциферазної реакції для визначення залишкової концентрації АТФ у реакційній суміші [16, 17].

Вивчення гострої токсичності проводили на білих дорослих двостатевих мишах вагою 20±3 г, отриманих із розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України (м. Київ) за експрес-методом В.Б. Прозоровського [21].

Тварин утримували на стандартному раціоні харчування. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [22].

Для визначення середньої летальної дози ЛД₅₀ використовували 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Кількість речовини розраховували за формулою:

$$m(\text{сполуки}) = (m_{me} \times D_x) / 1000,$$

де m_{me} — вага дослідної тварини (у грамах); D_x — досліджувана середня летальна доза ЛД₅₀ (у мг/кг).

Сполуку, розчинену у фізіологічному розчині, вводили внутрішньочеревно з додержанням правил асептики та антисептики. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин у тому ж об'ємі — 1,0 мл, що й основній групі. Спостереження за поведінкою тварин, станом їхньої шкіри та слизових оболонок, нервовою збудливістю, кількістю живих і загиблих тварин проводили щодобово протягом 14 днів після одноразового введення речовин.

Ступінь токсичності визначали за класифікацією Сидорова [18].

Хімічна частина. Спектри ЯМР ¹H отримували на приладі VXR-300 (300 МГц) у ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт — ТМС. Хід реакцій і чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F254.

N-(2-Арил-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланіни **2-8** синтезували за методикою [15].

***N*-(4-Тіокарбамоїл-2-(4-хлорофеніл)-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланін (2).** Вихід 80 %. *T*_{пл} 181-182 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,64 (т, 2H, CH₂), 3,72 (м, 2H, CH₂), 7,75-7,95 (м, 4H, C₆H₄), 8,15 (с, 1H, NH), 8,33 (с, 1H, NH), 8,87 (ш.т, 1H, NH), 12,21 (ш.с, 1H, OH). Знайдено, %: N 12,69; S 10,03. C₁₃H₁₂ClN₃O₃S. Обчислено, %: N 12,90; S 9,84.

***N*-(2-(4-Бромфеніл)-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланін (3).** Вихід 82 %. *T*_{пл} 169-171 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,65 (т, 2H, CH₂), 3,77 (м, 2H, CH₂), 7,76-8,02 (м, 4H, C₆H₄), 8,17 (с, 1H, NH), 8,39 (с, 1H, NH), 8,90 (ш.т, 1H, NH), 12,15 (ш.с, 1H, OH). Знайдено, %: N 11,29; S 8,61. C₁₃H₁₂BrN₃O₃S. Обчислено, %: N 11,35; S 8,66.

***N*-(2-(2-Метилфеніл)-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланін (4).** Вихід 76 %. *T*_{пл} 153-154 (розкл.) °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,55 (т, 2H, CH₂), 3,82 (м, 2H, CH₂), 7,25-7,55 (м, 4H, C₆H₄), 8,10 (с, 1H, NH), 8,32 (с, 1H, NH), 8,96 (ш.т, 1H, NH), 12,30 (ш.с, 1H, OH). Знайдено, %: N 13,28; S 10,15. C₁₄H₁₅N₃O₃S. Обчислено, %: N 13,76; S 10,50.

***N*-(2-(4-Метоксифеніл)-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланін (5).** Вихід 65 %. *T*_{пл} 199-200 (розкл.) °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,63 (т, 2H, CH₂), 3,73 (м, 2H, CH₂), 7,05-7,80 (м, 4H, C₆H₄), 8,07 (с, 1H, NH), 8,25 (с, 1H, NH), 8,73 (ш.т, 1H, NH), 12,34 (ш.с, 1H, OH). Знайдено, %: N 13,19; S 10,24. C₁₄H₁₅N₃O₄S. Обчислено, %: N 13,08; S 9,98.

***N*-(2-(2-Нафтил)-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланін (6).** Вихід 71 %. *T*_{пл} 125-127 (розкл.) °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,69 (т, 2H, CH₂), 3,78 (м, 2H, CH₂), 7,50-8,25 (м, 7H, C₁₀H₇), 8,25 (с, 1H, NH), 8,34 (с, 1H, NH), 8,95 (ш.т, 1H, NH), 12,42 (ш.с, 1H, OH). Знайдено, %: N 12,15; S 9,31. C₁₇H₁₅N₃O₃S. Обчислено, %: N 12,31; S 9,39.

***N*-(2-(2-Нафтилметил)-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланін (7).** Вихід 83 %. *T*_{пл} 146-148 (розкл.) °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,46 (т, 2H, CH₂), 3,49 (м, 2H, CH₂), 4,45 (с, 2H, CH₂), 7,60-8,15 (м, 7H, C₁₀H₇), 7,95 (с, 1H, NH), 8,14 (с, 1H, NH), 8,32 (ш.т, 1H, NH), 12,00 (ш.с, 1H, OH). Знайдено, %: N 11,76; S 9,18. C₁₈H₁₇N₃O₃S. Обчислено, %: N 11,82; S 9,02.

***N*-(2-(2-Тієніл)-4-тіокарбамоїл-1,3-оксазол-5-іл)-β-аланін (8).** Вихід 56 %. *T*_{пл} 141-142 (розкл.) °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,63 (т, 2H, CH₂), 3,69 (м, 2H, CH₂), 7,15-7,85 (м, 3H, C₄H₃S), 8,03 (с, 1H, NH), 8,28 (с, 1H, NH), 8,75 (ш.т, 1H, NH), 12,37 (ш.с, 1H, OH). Знайдено, %: N 14,25; S 21,19. C₁₁H₁₁N₃O₃S₂. Обчислено, %: N 14,13; S 21,57.

Надійшла в редакцію 31.03.2010 р.

***N*-(2-Aryl-4-thiocarbamoyl-1,3-oxazol-5-yl)-β-alanine — specific inhibitors of CK2 protein kinase**

O.V. Shablykin¹, O.P. Kozachenko¹, V.S. Brovarets¹, O.V. Ostrynska², O.P. Kucharenko²,
I.B. Labenskaya³, L.A. Omelyanchik³, S.M. Yarmoluk²

¹ Institute of Bioorganic and Petroleum Chemistry, NAS of Ukraine
1, Murmanska Str., Kyiv, 02094, Ukraine

² Institute of Molecular Biology and GeneticS NAS of Ukraine
150, Zabolotnogo Str., Kyiv, 03680, Ukraine

³ Zaporizhzhya National University
66, Zhukovskogo Str., Zaporizhzhya, 63000, Ukraine

Summary. We have studied the interaction of newly synthesized *N*-(2-aryl-4-thiocarbamoyl-1,3-oxazol-5-yl)-β-alanine with CK2 protein kinase. The influence of substituents in position of the 2 oxazole for their activity is considered. The binding mode of inhibitors with enzyme was predicted by molecular docking of compounds in the ATP pocket of CK2 protein. The selectivity of CK2 inhibition was revised by in vitro tests on some other protein kinases. For the most active compound the common toxicity was established.

Keywords: protein kinase CK2, *N*-(2-aryl-4-thiocarbamoyl-1,3-oxazol-5-yl)-β-alanine, inhibitors, docking.

Перелік літератури

1. Pinna L.A. and Allende J.E. Protein kinase CK2: An ugly duckling in the kinome pond // Cellular and Molecular Life Sciences. — 2009. — Vol. 66. — P. 1797-1799.
2. Meggio F. and Pinna L.A. One thousand and one substrates of protein kinase CK2? // FASEB J. — 2003. — Vol. 17. — P. 349-368.
3. Sarno S., Reddy H., Meggio F., Ruzzene M., Davies S.P., Donella-Deana A., Shugar D., Pinna L. Selectivity of 4,5,6,7-tetrabromobenzotriazole, an ATP site-directed inhibitor of protein kinase CK2 («casein kinase») // FEBS Lett. — 2001. — Vol. 496. — P. 44-48.
4. Battistutta R., De Moliner E., Sarno S., Zanotti G., Pinna L.A. Structural features underlying selective inhibition of protein kinase CK2 by ATP-site directed tetrabromo-benzotriazole // Protein Sci. — 2001. — Vol. 10. — P. 2200-2206.
5. Szyszka R., Grankowski N., Felczak K., Shugar D. Halogenated benzimidazoles and benzotriazoles as selective inhibitors of protein kinases CK I and CK II from *Saccharomyces cerevisiae* and other sources // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 208. — P. 418-424.
6. Sarno S., Moro S., Meggio F., Zagotto G., Dal Ben D., Ghisellini P., Battistutta R., Zanotti G., Pinna L. Toward the rational design of protein kinase casein kinase-2 inhibitors // Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 93. — P. 159-168.
7. Davies S.P., Reddy H., Caivano M., Cohen P. Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors // Biochem. J. — 2000. — Vol. 351. — P. 95-10.
8. Prykhod'ko A.O., Yakovenko O.Ya., Golub A.G., Bdzholo V.G., Yarmoluk S.M. Evaluation of 4H-4-chromenone derivatives as inhibitors of protein kinase CK2 // Biopolym. Cell. — 2005. — Vol. 21. — P. 1-6.
9. Yim H., Lee Yh., Lee S.K. Emodin, an anthraquinone derivative Isolated from the rhizomes of *rheum palmatum* selectively inhibits the activity of casein kinase II as competitive inhibitor // Planta Med. — 1999. — Vol. 65. — P. 9-13.
10. Meggio F., Pagano M.A., Moro S., Zagotto G., Ruzzene M., Sarno S., Cozza G., Bain J., Elliott M., Deana A.D., Brunati A.M., Pinna L.A. Inhibition of protein kinase CK2 by condensed polyphenolic derivatives. An *in vitro* and *in vivo* study // Biochem. — 2004. — Vol. 43. — P. 12931-12936.
11. Сапелкін В.М., Голуб А.Г., Яковенко О.Я., Бджола В.Г., Ярмолук С.М. Пошук інгібіторів протеїнкінази CK2 серед похідних 3-карбетокси-4-амінохіноліну // Ukr. Bioorg. Acta. — 2005. — Т. 2, № 1. — P. 28-32.
12. Meggio F., Pinna L.A., Marchiori F., Borin G. Polyglutamyl peptides: a new class of inhibitors of type-2 casein kinases // FEBS Lett. — 1983. — Vol. 162. — P. 235-238.
13. Tellez R., Gatica M., Allende C.C., Allende J.E. Copolymers of glutamic acid and tyrosine are potent inhibitors of oocyte casein kinase II // FEBS Lett. — 1990. — Vol. 265. — P.113-116.
14. Hathaway G.M., Lubben T.H., Traugh J.A. Inhibition of caseinkinase II by heparin // J. Biol. Chem. — 1980. — Vol. 255. — P. 8038-8041.
15. Шабликін О.В., Кухаренко О.П., Яковенко І.Н., Ярмолук С.М., Броварець В.С. Пошук специфічних інгібіторів протеїнкінази CK2 і вазоактивних сполук серед похідних 5-аміно-1,3-оксазолів // Ukr. Bioorg. Acta. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 28-36.
16. Lundin A. Applications of firefly luciferase. In: Luminescent assays: perspectives in endocrinology and clinical chemistry. — N.Y.: Raven Press, 1982. — P. 29-45.
17. Tamaoki T. Use and specificity of staurosporine, UCN-01, and calphostin C as protein kinase inhibitors // Methods in Enzymol. — 1991. — Vol. 201. — P. 340-347.
18. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикол. новых промышл. хим. веществ. — 1973. — № 13. — С. 47-51.
19. Greenblatt D.J., Matlis R., Scavone J.M., Blyden G.T., Harmatz J.S., Shader R.I. Oxaprozin pharmacokinetics in the elderly // British J. C. Pharm. — 1985. — Vol. 19, No. 3. — P. 373-378.
20. Loughlin W.A., Murphy M.E., Elson K.E., Henderson L.C. Synthesis of a novel pyrrole oxazole analogue of the insecticide pirate // Austral. J. Chem. — 2004. — Vol. 57, No. 3. — P. 227-232.
21. Прозоровский В.Б., Чурносос Е.В., Лесников Л.А. Методические указания по ускоренному экспериментальному определению эффективных доз и концентраций биологически активных веществ. — Ленинград, 1991. — 24 с.
22. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. — Київ, 2002. — 155 с.