

УДК 547.814.5+577.152.1+577.152.3

6-АРИЛМЕТИЛЕНГІДРАЗИНО-9H-ПУРИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ НУКЛЕОТИДПІРОФОСФАТАЗИ/ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 1

Л.П.Приказчикова, О.В.Музичка, А.І.Вовк, С.В.Ключко, Б.М.Хутова

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: vovk@bpci.kiev.ua

Ключові слова: 6-арилметиленгідразино-9H-пурини; інгібування; ксантиноксидаза; нуклеотидпірофосфатаза/фосфодіестераза 1

Синтезовано ряд нових 6-арилметиленгідразино-9H-пуринів, відомих інгібіторів ксантиноксидази. В результаті дослідження сполук *in vitro* встановлено, що деякі з них здатні також інгібувати активність нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 зі значеннями IC_{50} в мікромолярному діапазоні.

6-ARYLMETHYLIDENEHYDRAZINO-9H-PURINES AS INHIBITORS OF NUCLEOTIDE PYROPHOSPHATASE/PHOSPHODIESTERASE 1

L.P.Prykazchikova, O.V.Muzychka, A.I.Vovk, S.V.Klyuchko, B.M.Khutova

A series of new 6-arylmethylidenehydrazino-9H-purines known as xanthine oxidase inhibitors have been synthesized. The studies *in vitro* have revealed that some of the compounds synthesized were also inhibitors of nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 with IC_{50} values in the micromoleculuar range.

6-АРИЛМЕТИЛЕНГИДРАЗИНО-9H-ПУРИНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ НУКЛЕОТИДПИРОФОСФАТАЗЫ/ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 1

Л.П.Приказчикова, О.В.Музычка, А.И.Вовк, С.В.Ключко, Б.М.Хутова

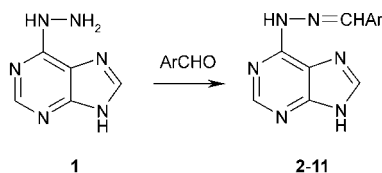
Синтезирован ряд новых 6-арилметиленгидразино-9H-пуринов, известных ингибиторов ксантиноксидазы. В результате исследования синтезированных соединений *in vitro* установлено, что некоторые из них способны также ингибировать активность нуклеотидпирофосфатазы/фосфодиэстеразы 1 со значениями IC_{50} в микромолекулярном диапазоне.

Ксантиноксидаза (К.Ф. 1.1.3.22) за участю молекулярного кисню каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину і сечової кислоти [1, 2]. Зростання активності цього ферменту в живих тканинах супроводжується накопиченням кінцевих продуктів ксантиноксидазної реакції та збільшенням концентрації реакційних форм кисню, в тому числі супероксидного радикалу, здатних спричинити пошкодження біомолекул. Пошук інгібіторів ксантиноксидази серед сполук, структурно подібних до природних субстратів цього ферменту, привів до ряду 2-заміщених 6-арилметиленгідразино-9H-пуринів [3]. Було показано, що в модельних системах ці похідні 6-гідразино-9H-пурину проявляють високу ефективність у порівнянні з алопуринолом [4, 5], похідними 1-фенілпіразолу [6], 6-(N-бензоїламіно)пурину [7] та іншими сполуками [8, 9].

Враховуючи інтерес до похідних 6-гідразино-9H-пуринів та біоісторичність гетероциклічних фрагментів їх молекул по відношенню до деяких нуклеотидів, ми звернули увагу на інші можливі властивості цих сполук як інгібіторів ферментів. При моделюванні біоактивності нових похідних 6-гідразино-9H-пуринів як мішені *in vitro* використовували ксантиноксидазу, а також нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1 (К.Ф. 3.1.4.1).

Відомо, що нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази каталізують розщеплення фосфодіестерного зв'язку олігонуклеотидів і гідроліз нуклеотидів та їх похідних з вивільненням пірофосфату [10, 11, 12]. Припускається, що механізм дефосфорилування природних і штучних субстратів у присутності нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 подібний до механізму каталізу лужною фосфатазою [13]. Представниками нуклеотидпірофосфатаз/фосфодіестераз 1 з тканин ссавців є мембранозв'язаний глікопротеїн РС-1, автотаксин та інші білки [14]. Показано, що інгібуючу здатність стосовно нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 з отрути змії можуть виявляти фенольні глікозиди [15], лізофосфоліпіди [16], біскупарини [17] та інші природні і синтетичні сполуки [18, 19]. Надмірна активність ферментів з нуклеотидпірофосфатазною і фосфодіестеразною активністю в організмі людини пов'язується з процесами мінералізації живих тканин, розвитком діабету 2 типу та виникненням інших захворювань [20, 21, 22].

У цій роботі, спрямованій на пошук і вивчення сполук, що можуть впливати як на ксантиноксидазні, так і нуклеотидпірофосфатазні перетворення, ми виходили з 6-арилметиленгідразино-9H-пуринів, змінюючи при цьому природу арильного



Ar = C₆H₄OH-4 (2), C₆H₄OH-3 (3), C₆H₄OMe-4 (4), C₆H₄OMe-3 (5),

C₆H₃OH-3, OMe-4 (6), C₆H₂(OMe)₃-3,4,5 (7), 1-нафтил (8), 2-нафтил (9),

2-нафтил-OMe-6 (10), C₆H₃(OCF₂CHF₂)₂-3,4 (11)

Схема 1

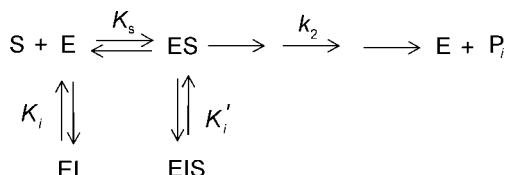


Схема 2

фрагменту інгібітора. Дослідження біоактивності нових синтезованих сполук виконано в системах з ксантиноксидазою з молока і нуклеотидпірофосфатазою/фосфодіестеразою 1 зі зміної отрути.

Синтез 6-арилметилєнгідразино-9H-пуринів здійснено за двостадійною схемою. Вихідний 6-гідразино-9H-пурин **1** одержано після обробки 6-хлоропурину надлишком гідразин-гідрату [23]. Подальшою взаємодією 6-гідразино-9H-пурину з арилальдегідами синтезовано відповідні 6-арилметилєнгідразино-9H-пурини (схема 1). Будову та індивідуальність синтезованих речовин (**2-11**) під-

Таблиця

Інгібування активності ксантиноксидази (ХО) і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 (NPP/PDE1) 6-арилметилєнгідразино-9H-пуринами*

Сполука	IC ₅₀ (ХО)	IC ₅₀ (NPP/PDE1)
2	58 нМ (7.23±0.15)**	74 мкМ (4.13±0.16)
3	28 нМ (7.56±0.10)	220 мкМ (3.67±0.20)
4	79 нМ (7.10±0.16)	73 мкМ (4.14±0.28)
5	35 нМ (7.46±0.14)	450 мкМ (3.35±0.22)
6	25 нМ (7.6±0.14)	110 мкМ (3.98±0.12)
7***	1740 нМ (5.76±0.16)	
8	30 нМ (7.53±0.10)	93 мкМ (4.03±0.38)
9	25 нМ (7.61±0.09)	2.8 мкМ (5.42±0.17)
10	24 нМ (7.62±0.13)	3.6 мкМ (5.44±0.16)
11****	48 нМ (7.32±0.27),	

* Концентрація субстрату ХО - 100 мкМ; концентрація субстрату NPP/PDE1 - 2,5 мМ.

** У дужках подано pIC₅₀ з 95%-ними довірчими інтервалами.

*** Сполука **7** при концентрації 1 мМ не впливає на активність NPP/PDE1.

**** Сполука **11** при концентрації 50 мкМ не впливає на активність NPP/PDE1.

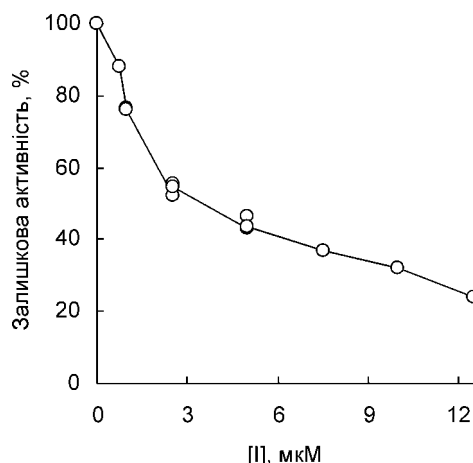


Рис. 1. Залежність залишкової активності нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 в реакції гідролізу біс-п-нітрофенілфосфату (2,5 мМ) від концентрації 6-(2-нафтилметилєнгідразино)-9H-пурину (**9**) (трис-НСІ буфер, рН 8,75).

тверджено даними елементного аналізу, ЯМР ¹H-спектроскопії і мас-спектроскопії.

Для визначення значень IC₅₀ використовували залежності проценту інгібування ксантиноксидази і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 від концентрації інгібітора.

Отримані експериментальні дані свідчать про те, що природа замісників у структурі фенільного фрагменту 6-фенілметилєнгідразино-9H-пурину мало впливає на властивості інгібіторів ксантиноксидази. Сполуки **2-6** та **8-11** характеризуються значною спорідненістю до цього ферменту зі значеннями p K_i в межах 7,2-7,6. Тільки за наявності 3,4,5-триметоксифенільного фрагменту (сполука **7**) інгібуючий вплив різко знижується (табл.).

Інгібуюча дія похідних 6-фенілметилєнгідразино-9H-пурину **2-6** на активність нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 збільшувалась при введенні замісника в положення 4 фенільної групи і послаблювалася при його розташуванні в положенні 3. За умов дослідів у випадку сполуки **7** інгібування не спостерігалось. Інгібуюча здатність об'ємного 6-(1-нафтилметилєнгідразино)-9H-пурину **8** була приблизно такою ж, як і в разі сполук **2, 4**. Разом з тим, при переході до 2-нафтильних похідних **9** і **10** вона зростала більше, ніж на порядок. Виявлений ефект 6-(2-нафтилметилєнгідразино)-9H-пуринів **9** і **10** описується значеннями IC₅₀, що знаходяться в мікромолярному діапазоні (рис. 1, табл.). При цьому введення ліпофільного гексафторпропоксифенільного замісника в структуру інгібітора (сполука **11**) не приводило до зниження значення IC₅₀.

Результати вимірювання початкових швидкостей гідролізу біс-п-нітрофенілфосфату при різних концентраціях субстрату та інгібітора були використані для того, аби визначити тип інгібування і значення кінетичних параметрів. З лінеаризованих залежностей 1/V₀ від 1/[S]₀ було розраховано константи Михаеліса (K_m) і значення максималь-

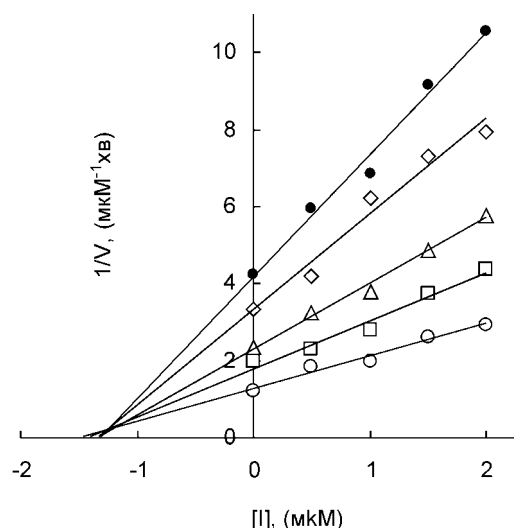


Рис. 2. Кінетика інгібування нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 6-(2-нафтилметилгідразино)-9H-пурином (**9**) в координатах Діксона (трис-НСІ буфер, рН 8,75). Концентрація біс-п-нітрофенілфосфату зменшувалась в ряду: 1,33 мМ, 0,90 мМ, 0,60 мМ, 0,45 мМ, 0,35 мМ.

ної швидкості ферментативної реакції (V_{\max}) у відсутності інгібітора та уявні значення K_m' , V_{\max}' при різних концентраціях 6-(2-нафтилметилгідразино)-9H-пурину (**9**). Характерний для цього інгібітора тип змішаного інгібування демонструють результати, що подані на рис. 2 в координатах Діксона. Отримане середнє значення K_i (константа дисоціації комплексу фермент-інгібітор, схема 2) складає $1,3 \pm 0,2$ мкМ.

Відомо, що активний центр нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 характеризується наявністю двох іонів цинку, шести збережених лігандів, наближених до іонів металів, та залишку треоніну, розташованого так само, як і залишок серину в каталітичному центрі лужних фосфатаз [13, 24]. Можна припустити, що при утворенні комплексу ферменту з інгібітором гідразино-9H-пуриновий фрагмент розташовується в каталітичному центрі, а арильний замісник орієнтується в гідрофобній області, наближеній до нього. Ефективне зв'язування похідних 6-гідразино-9H-пурину **9** і **10** може бути обумовлено фіксацією нафтильного фрагменту інгібітора залишками амінокислот, що знаходяться поряд з каталітичним центром.

Отже, одержані результати (табл.) демонструють, що в модельних системах 6-(2-нафтилметилгідразино)-9H-пурини **9** і **10** не тільки ефективно інгібують ксантиноксидазу, але й можуть виявляти властивості інгібіторів нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Очевидно, подібні сполуки можна розглядати як потенційні регулятори нуклеотидпірофосфатазних перетворень. При цьому біологічна дія деяких похідних 6-гідразино-9H-пурину може супроводжуватись антиоксидантним та іншим впливом, пов'язаним зі здатністю інгібувати ксантиноксидазу.

Експериментальна частина

В роботі використовували ксантин (Sigma), біс-*n*-нітрофенілфосфат (Sigma), ксантиноксидазу з коров'ячого молока (Sigma), нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1 з отрути *Bothrops atrox* (Sigma).

Контроль за проходженням реакцій та чистотою синтезованих сполук здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol F-254, в якості елюента використовували суміш хлороформ-метанол (50:1). Структуру одержаних сполук доведено за допомогою спектрів ЯМР ^1H , записаних в ДМСО- d_6 на спектрометрі Varian VXR-300, внутрішній стандарт — ТМС. Спектрофотометричні дослідження виконано на приладі Spersord M-40. Хроматомас-спектральний аналіз (LC/MSD) проведено на приладі Agilent 1100 (США) з використанням хімічного методу іонізації.

Синтез 6-арилметилгідразино-9H-пуринів (2-11). 6-Гідразино-9H-пуридин в кількості 0,5 г (0,0033 моль) розчиняли при нагріванні в 10 мл 50% оцтової кислоти. До цього розчину додавали 0,0035 моль відповідного арильальдегіду в 10 мл етанолу і залишали на 2 год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровували.

6-(4-Гідроксифенілметилгідразино)-9H-пуридин (2). Вихід — 59%. Т.пл. — $>270^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 6,84 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,77 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8,14 с (1H), 8,26 с (1H), 8,34 с (1H), 9,89 ш.с (1H), 11,53-13,0 ш.с (1H), 11,8 с (1H). Знайдено, %: N 32,85. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$. Обчислено, %: N 33,06.

6-(3-Гідроксифенілметилгідразино)-9H-пуридин (3). Вихід — 94%. Т.пл. — $>270^\circ\text{C}$ (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 6,84 с (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,13-7,38 м (3H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8,17 с (1H), 8,28 с (1H), 8,38 с (1H), 9,58 с (1H), 11,61-13,03 ш.с (1H), 11,89 с (1H). Знайдено, %: N 32,91. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$. Обчислено, %: N 33,06.

6-(4-Метоксифенілметилгідразино)-9H-пуридин (4). Вихід — 67%. Т.пл. — $260-262^\circ\text{C}$ (розкл.) (ацетонітрил). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3,83 с (3H, ОСН₃), 7,04 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,88 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8,22 с (1H), 8,38 ш.с (2H), 11,63-13,03 ш.с (1H), 11,94 с (1H). Знайдено, %: N 31,01. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$. Обчислено, %: N 31,33. LC/MSD: чистота 100%, 269,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-(3-Метоксифенілметилгідразино)-9H-пуридин (5). Вихід — 62%. Т.пл. — $147-150^\circ\text{C}$ (розкл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3,84 с (3H, ОСН₃), 7,01 с (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,40 м (3H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8,22 с (1H), 8,35 с (2H), 11,79 ш.с (2H, 2NH). Знайдено, %: N 31,02. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$. Обчислено, %: N 31,33.

6-(3-Гідрокси-4-метоксифенілметилгідразино)-9H-пуридин (6). Вихід — 61%. Т.пл. — $252-255^\circ\text{C}$ (розкл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3,83 с (3H, ОСН₃), 6,99 д (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,19 ш.с (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,37 с (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8,15 с (1H), 8,32 с (1H), 8,34 с (1H), 9,17 с (1H), 11,49 ш.с (2H, 2NH). Знайдено, %: N 29,25. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$. Обчислено, %: N 29,57.

6-(3,4,5-Триметоксифенілметиленгідразино)-9H-пури́н (7). Вихід — 36%. Т.пл. — 255-257°C (розкл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3,72 с (3H, ОСН₃), 3,89 с (6H, 2ОСН₃), 7,12 с (2H, H_{аром.}), 8,23 с (1H), 8,37 д (2H), 11,73 ш.с (1H, NH), 12,20 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: N 25,50. C₁₅H₁₆N₆O₃. Обчислено, %: N 25,60.

6-(1-Нафтилметиленгідразино)-9H-пури́н (8). Вихід — 33%. Т.пл. — 175-177°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7,63 м (3H, H_{аром.}), 8,02 м (3H, H_{аром.}), 8,33 м (1H, СН), 8,42 с (2H), 9,13 с (1H), 11,75, 12,04, 13,8 ш.с (2H, 2NH). Знайдено, %: N 28,96. C₁₆H₁₂N₆. Обчислено, %: N 29,15.

6-(2-Нафтилметиленгідразино)-9H-пури́н (9). Вихід — 54%. Т.пл. — >270°C (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7,57 м (2H, H_{аром.}), 7,98-8,01 м (4H, H_{аром.}), 8,17 м (1H, H_{аром.}), 8,42 ш.с (3H), 11,88, 12,04, 13,21 ш.с (2H, 2NH). Знайдено, %: N 28,98. C₁₆H₁₂N₆. Обчислено, %: N 29,15.

6-(6-Метокси-2-нафтилметиленгідразино)-9H-пури́н (10). Вихід — 49%. Т.пл. — >270°C (ДМФА: вода, 4:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3,92 с (3H, ОСН₃), 7,22 м (1H, H_{аром.}), 7,4 ш.с (1H, H_{аром.}), 7,89-7,94 м (2H, H_{аром.}), 8,08 с (1H, СН), 8,25 ш.с (1H, СН), 8,41 с (3H), 11,75 ш.с (2H, 2NH). Знайдено, %: N 26,15. C₁₇H₁₄N₆O. Обчислено, %: N 26,40.

6-(4-Трифторметоксифенілметиленгідразино)-9H-пури́н (11). Вихід — 37%. Т.пл. — 253-255°C (розкл.) (ацетонітрил). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7,46 д (2H, 2СН), 8,06 д (2H, 2СН), 8,28 ш.с (1H, СН), 8,40 с (2H), 11,97, 13,13 ш.с (2H, 2NH). Знайдено, %: N 25,83. C₁₃H₉F₃N₆O. Обчислено, %: N 26,08.

6-[3,4-Ди(1',1',2',3',3',3'-гексафторпропокси)фенілметиленгідразино]-9H-пури́н (12). Вихід — 42%. Т.пл. — 240-241°C (ацетонітрил). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 6,38 ш.с (1H, СН), 6,52 ш.с (1H, СН), 7,61 с (1H, СН), 7,95 д (2H, 2СН), 8,43 д (3H), 12,10 ш.с (2H, 2NH). Знайдено, %: N 14,81. C₁₈H₁₀F₁₂N₆O₂. Обчислено, %: N 14,74.

Вплив похідних 6-арилметиленгідразино-9H-пури́ну на активність ксантиноксидази. Ферментативну

реакцію досліджували в 50 мМ натрій-фосфатному буфері при рН 7,4 і 25°C. Реакційна суміш вміщувала 0,1 мМ ксантин, ксантиноксидазу (0,156 од/мл), 2,5 нМ-10 мкМ інгібітор (сполуки **2-12**), 0,1 мМ ЕДТА і диметилсульфоксид (1 об.%). Перебіг реакції контролювали за зміною оптичної густини при 295 нм. Процент інгібування визначали зі співвідношення накопичення продукту ферментативної реакції за 6 хв в дослідах за наявності інгібітора і без нього. Розрахунки ІС₅₀ та довірчих інтервалів виконували за допомогою програми GraphPad Prism 5.01.

Вплив похідних 6-арилметиленгідразино-9H-пури́ну на активність нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Вплив піразоло[3,4-*d*]піримідинів на швидкість ферментативної реакції досліджували в 50 мМ трис-НСІ буфері при рН 8,75 і 25°C. Реакційна суміш вміщувала біс-*n*-нітрофенілфосфат (2,5 мМ), нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1 (0,0167 мг/мл), різні концентрації інгібітора (сполуки **2-12**) і диметилсульфоксид (0,67 об.%). Швидкість реакції контролювали за зміною оптичної густини при 405 нм. Процент інгібування нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 визначали зі співвідношення швидкості гідролізу субстрату в дослідах за наявності інгібітора і без нього. Значення ІС₅₀ та довірчих інтервалів розраховано із залежності проценту інгібування від логарифму концентрації інгібітора за допомогою програми GraphPad Prism 5.01. Отримана константа інгібування *K_i* є середнім значенням констант, розрахованих при чотирьох різних концентраціях 6-(нафтил-2-ілметиленгідразино)-9H-пури́ну (**9**).

Висновки

Синтезовано ряд нових 6-арилметиленгідразино-9H-пури́нів, відомих інгібіторів ксантиноксидази. В модельних системах *in vitro* встановлено, що 6-(2-нафтилметиленгідразино)-9H-пури́ни здатні також ефективно інгібувати активність нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1.

Література

1. Brondino C.D., Romao M.J., Moura I. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* — 2006. — Vol. 10, №2. — P. 109-114.
2. Harrison R. // *Free Rad. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 33, №6. — P. 774-797.
3. Nagamatsu T., Yamasaki H., Fujita T. et al. // *Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1999. — №21. — P. 3117-3125.
4. Borges F., Fernandes E., Roleira F. // *Curr. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 9, №2. — P. 195-217.
5. Tamta H., Kalra S., Mukhopadhyay A.K. // *Biochemistry (Mosc.)* — 2005. — Vol. 71. — P. S49-S54.
6. Ishibuchi S., Morimoto H., Oe T. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11, №7. — P. 879-882.
7. Tamta H., Thilagavathi R., Chakraborti A.K. et al. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 20, №4. — P. 317-324.
8. Okamoto K., Nishino T. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, №14. — P. 7816-7821.
9. Gupta S., Rodrigues L.M., Esteves A.P. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43, №4. — P. 771-780.
10. Philipps G.R. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1976. — Vol. 432, №2. — P. 237-244.
11. Ribeiro J.M., Lopez-Gomez J., Vergeles J.M. et al. // *Biochem. J.* — 2000. — Vol. 346. — P. 25-31.
12. Furstenuau C.R., Trentin Dda S., Barreto-Chaves M.L. et al. // *Platelets.* — 2006. — Vol. 17, №2. — P. 84-91.
13. Zalatan J.G., Fenn T.D., Brunger A.T., Herschlag D. // *Biochemistry.* — 2006. — Vol. 45, №32. — P. 9788-9803.
14. Bollen M., Gijssbers R., Ceulemans H. et al. // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 2000. — Vol. 35, №6. — P. 393-432.
15. Choudhary M.I., Fatima N., Abbasi M.A. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, №22. — P. 5793-5798.
16. Mamillapalli R., Haimovitz R., Ohad M. et al. // *FEBS Lett.* — 1998. — Vol. 436, №2. — P. 256-258.

17. Choudhary M.I., Fatima N., Khan K.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 14, №23. — P. 8066-8072.
18. Mostafa M., Nahar N., Mosihuzzaman M. et al. // *Nat. Prod. Res.* — 2006. — Vol. 20, №7. — P. 686-692.
19. Mahroof-Tahir M., Brezina D., Fatima N. et al. // *J. Inorg. Biochem.* — 2005. — Vol. 99, №2. — P. 589-599.
20. Goding J.W., Grobber B., Slegers H. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2003. — Vol. 1638. — P. 1-19.
21. Barrett K., McGrowder D., Brown P. et al. // *Mol. Cell. Biochem.* — 2006. — Vol. 293, №1-2. — P. 9-14.
22. Abate N., Chandalia M., Paola R.D. et al. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 2, №12. — P. 694-701.
23. Montgomery J.A., Holum L.B. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1957. — Vol. 79, №9. — P. 2185-2188.
24. Gijbbers R., Ceulemans H., Stalmans W. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, №2. — P. 1361-1368.

Надійшла до редакції 05.11.2009 р.