

ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ DẪN XUẤT *N*-HYDROXYCINNAMAMIDE VÀ *N*-HYDROXYBENZAMIDE MANG ĐƠN VỊ LIÊN KẾT AMIDE NHƯ LÀ CHẤT ỨC CHẾ CÁC ENZYME HISTONE DEACETYLASE NHÓM I VÀ II THÔNG QUA MÔ HÌNH DOCKING PHÂN TỬ

Nguyễn Cường Quốc¹⁸, Trần Quang Đệ^{19*},
Nguyễn Duy Tuấn²⁰, Trần Duy Khang²¹

Tóm tắt: Các hợp chất ức chế enzyme histone deacetylase (HDAC) đang được quan tâm như các hợp chất dẫn đường mới mang hoạt tính chống ung thư mạnh mẽ trong các thử nghiệm tiền lâm sàng và thử nghiệm lâm sàng. Hydroxamic acid được biết đến là các chất ức chế HDAC, chúng đã được chứng minh là có đặc tính chống ung thư mạnh mẽ đối với các bệnh ung thư ở người. Trong số 18 loại enzyme HDAC, enzyme HDAC nhóm I và II được coi là mục tiêu điều trị trong các loại bệnh khác nhau bao gồm ung thư và nhiễm ký sinh trùng. Trong nghiên cứu này, các tương tác của các dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid và benzohydroxamic acid với enzyme HDAC nhóm I và II được mô tả bằng việc gắn kết từng hợp chất vào vùng hoạt động thông qua phần mềm Autodock4Zn. Hiện tại vẫn chưa có tài liệu công bố về mô hình docking phân tử hoặc các mô hình đồng kết tinh giữa các dẫn xuất này với enzyme HDAC. Do đó, nghiên cứu này là tiền đề xác định các khung hóa học tiềm năng để ức chế chọn lọc HDAC nhóm I và II, làm cơ sở phát triển các dẫn xuất tương tự góp phần vào việc tìm kiếm các chất chống ung thư tiềm năng.

Từ khóa: docking phân tử, HDAC, in silico, ung thư.

Abstract: Histone deacetylase (HDAC) inhibitors have been receiving attention as novel lead compounds with strong anticancer activity in preclinical and clinical trials. The hydroxamic acid known as HDAC inhibitors, which has been shown potent anticancer properties on human cancers. Among 18 HDAC enzymes, class I and II HDAC is implicated as a therapeutic target in various diseases, including cancer, parasitic infections. In this study, the interactions of cinnamoylhydroxamic acid and benzohydroxamic derivatives with the class I and II HDAC enzyme were performed and described by docking the compounds into the active site using Autodock4Zn. Currently, there are no published documents regarding cases involving co-crystallized ligands or docking models between this derivatives, and class I and II HDAC

¹⁸ Học viên cao học hóa hữu cơ, Khoa Khoa học Tự nhiên, trường Đại học Cần Thơ

¹⁹ Tiến sĩ - Khoa Khoa học Tự nhiên, trường Đại học Cần Thơ

* Liên hệ: Trần Quang Đệ, email: tqde@ctu.edu.vn

²⁰ Thạc sĩ - Khoa Y, trường Đại học Nam Cần Thơ

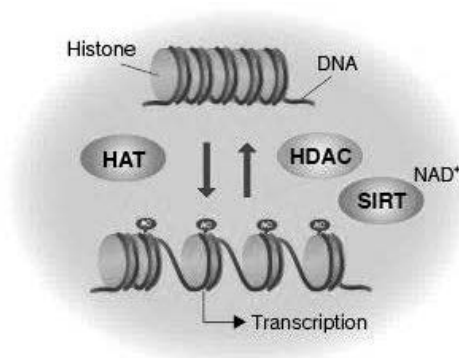
²¹ Thạc sĩ - Khoa Dược, trường Đại học Nam Cần Thơ

enzyme, respectively. Therefore, the results aims to identify potential chemical frameworks for selective inhibition of HDAC, as a basis for development of similar derivatives that contribute to the search for potential anticancer substances.

Key words: cancer, HDAC, *in silico*, molecular docking.

1. Giới thiệu

Hiện nay, enzyme histone deacetylase (HDAC) là mục tiêu đầy hứa hẹn cho các can thiệp trị liệu, nhằm sửa đổi các trạng thái biểu sinh bất thường liên quan đến ung thư, tiểu đường và các bệnh khác ở người [1-3]. Sự cân bằng của quá trình acetyl hóa histone được duy trì bởi hai loại enzyme, histone acetyltransferase (HAT) và HDAC [4]. Enzyme HAT xúc tác cho việc chuyển một nhóm acetyl từ acetyl-CoA sang nhóm ϵ -NH₂ của dư lượng lysine trong protein [5], trong khi đó HDAC có tác dụng đối lập với HAT (Hình 1).



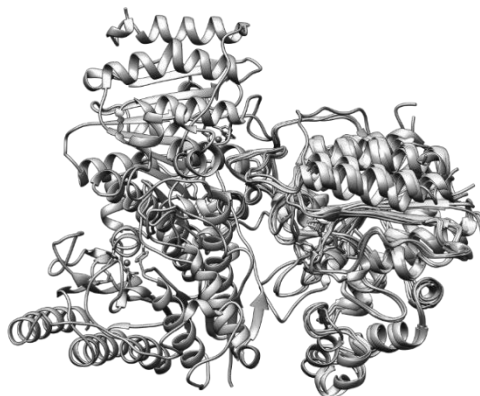
Hình 1: Cấu trúc chromatin và hoạt động phiên mã: Enzyme HATs xúc tác cho quá trình acetyl hóa cho phép kích hoạt phiên mã; Enzyme HDACs xúc tác quá trình deacetyl hóa dẫn đến ức chế phiên mã. (Hình ảnh lấy từ website: <https://ruo.mbl.co.jp>)

HDAC xúc tác cho quá trình deacetyl hóa nhóm ϵ -N acetyl lysine amino acid ở phần đuôi của histone, làm đóng xoắn chromatin, do đó ức chế quá trình phiên mã [6]. Sự cân bằng giữa hoạt động của HAT và HDAC là điều kiện để các tế bào hoạt động bình thường [6].

Các nghiên cứu đã cho thấy rằng trong các tế bào tiền ung thư, sự deacetyl hóa chiếm ưu thế dẫn đến những thay đổi trong sự tăng sinh, sự biệt hóa, sự chết của tế bào, hay nói cách khác là biến chúng thành các tế bào ác tính. Đồng thời, sự gia tăng quá trình deacetyl cũng dẫn đến sự di chuyển mất trật tự của các tế bào và hình thành mạch máu, từ đó dẫn đến sự hình thành và phát triển của bệnh ung thư. Chính vì vậy, HDAC được xem là nguyên nhân gây ra các bệnh ung thư như ung thư biểu mô thận, ung thư biểu mô vảy ở đầu và cổ, u lympho tế bào B, u lympho tế bào T và bệnh Hogkins...

Hiện nay đã xác định được 18 loại enzyme HDAC có mặt trên người, được chia thành bốn nhóm dựa trên chức năng và trình tự DNA bao gồm: nhóm I (HDAC1, HDAC2, HDAC3

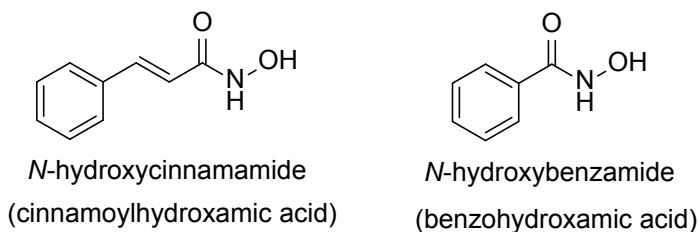
và HDAC8), nhóm IIa (HDAC4, HDAC5, HDAC7 và HDAC9), nhóm IIb (HDAC6 và HDAC10), nhóm IV (HDAC11), các nhóm này chủ yếu nằm ở nhân, tâm hoạt động phụ thuộc vào ion Zn^{2+} . Riêng nhóm III gồm các Sirtuins 1-7 là một họ các enzyme phụ thuộc vào NAD^+ [7, 8]. Trong khi đó, hầu hết các nghiên cứu định hướng trị bệnh thường tập trung vào các enzyme HDAC1, HDAC2, HDAC3 và HDAC6 [9], thì gần đây đã có sự quan tâm ngày càng tăng đối với enzyme HDAC8 như là một mục tiêu điều trị hướng đích mới [10]. Trong nghiên cứu này chỉ tập chung vào nghiên cứu về bốn enzyme HDAC2, HDAC6 và HDAC8.



Hình 2: Cấu trúc xếp chồng của HDAC2 (màu hồng), HDAC3 (màu nâu), HDAC6 (màu lam) và HDAC8 (màu lục). (Hình ảnh được xử lý bởi nhóm tác giả)

Hydroxamic acid được nhà khoa học Heinrich Lossen phát hiện ra vào năm 1869 khi ông thực hiện phản ứng giữa hydroxylamine và diethyl oxalat [19]. Trước đây, hydroxamic acid thường không được coi là một nhóm chức có hoạt tính sinh học nổi bật trong hóa học hữu cơ do dễ bị thủy phân, bị khử và chuyển hóa. Nhưng gần đây, hydroxamic acid đã thu hút được sự quan tâm đáng kể vì khả năng ức chế nhiều loại enzyme chứa kim loại như metalloproteases, lipoxygenase, histone deacetylase và stress oxy hóa qua kim loại chuyển tiếp. Chẳng hạn như suberoylanilide hydroxamic acid (vorinostat) đã được sử dụng trên lâm sàng để điều trị ung thư hoặc các bệnh về thừa sắt.

Gần đây, các nghiên cứu toàn diện về mối quan hệ giữa cấu trúc, hoạt động của các chất ức chế HDAC cho thấy rằng các hợp chất dựa trên cấu trúc *N*-hydroxycinnamamide và *N*-hydroxybenzamide (Hình 3) ổn định hơn các chất tương tự chuỗi mạch thẳng [25-27]. *N*-Hydroxycinnamamide và *N*-hydroxybenzamide đóng vai trò đảm nhận như cả nhóm liên kết kim loại và vùng cầu nối, được công nhận là cấu trúc vượt trội trong các thiết kế chất ức chế HDAC hiện tại. Cụ thể, các loại thuốc hiện nay được FDA Hoa Kỳ chấp nhận cho điều trị các loại bệnh ung thư về huyết học như belinostat [28], givinostat [29], Panobinostat [30] và resminostat [31] đều mang một phần cấu trúc là *N*-Hydroxycinnamamide hoặc *N*-hydroxybenzamide.



Hình 3: Cấu trúc cinnamoylhydroxamic acid và benzohydroxamic acid

Dựa vào những chi tiết trên, trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành nhắm mục tiêu các dẫn xuất *N*-Hydroxycinnamamide và *N*-hydroxybenzamide mang đơn vị liên kết amide vào trung tâm hoạt động của các enzyme HDAC phân nhóm I và II. Nhằm mục đích khảo sát khả năng tương tác, sự ổn định và hoạt tính ức chế trên các loại HDAC, giúp tìm hiểu sâu hơn các hoạt động ức chế của các hợp chất và làm cơ sở phát triển các dẫn xuất tương tự, góp phần vào phát triển các loại thuốc điều trị các bệnh ung thư.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chuẩn bị ligand và enzyme

Cấu trúc 3D của các hợp chất được vẽ trên phần mềm Gauview, sau đó, tiến hành tối ưu hóa năng lượng bằng hàm DFT (B3LYP/6-31g (d, p)) trong Gaussian 09. Cấu trúc enzyme HDAC2 (6G3O), HDAC6 (5EEI), (HDAC8 (ID: 1T67) được tải xuống từ ngân hàng sở dữ liệu protein RCSB. Sau đó, enzyme được xử lý loại bỏ các phân tử nước và các ion kim loại không liên kết, ion Zn^{2+} và các phân tử nước tại vị trí hoạt động được giữ lại.

2.2. Docking phân tử

Quá trình docking phân tử được thực hiện bằng chương trình AutoDock4Zn. Vùng không gian docking được chọn bao trùm lấy toàn bộ trung tâm hoạt động, các tham số docking được giữ nguyên giống với các tham số mặc định. Tiến hành quá trình docking phân tử sử dụng lưới giản đồ không gian $80 \times 80 \times 80$ Å và điểm khoảng cách là 0,375 Å. Phần mềm Discovery Studio được sử dụng để phân tích kết quả các tương tác giữa phối tử và thụ thể sau khi giao thức docking kết thúc.

Hiệu quả của phối tử được xác định bằng công thức: $LE = \frac{-BE}{HA}$

Trong đó, BE là năng lượng liên kết và HA là số nguyên tử của phối tử (không tính các nguyên tử hydro). Các phối tử cho giá trị $LE > 0,3$ thì được xem là hợp chất dẫn đường tiềm năng.

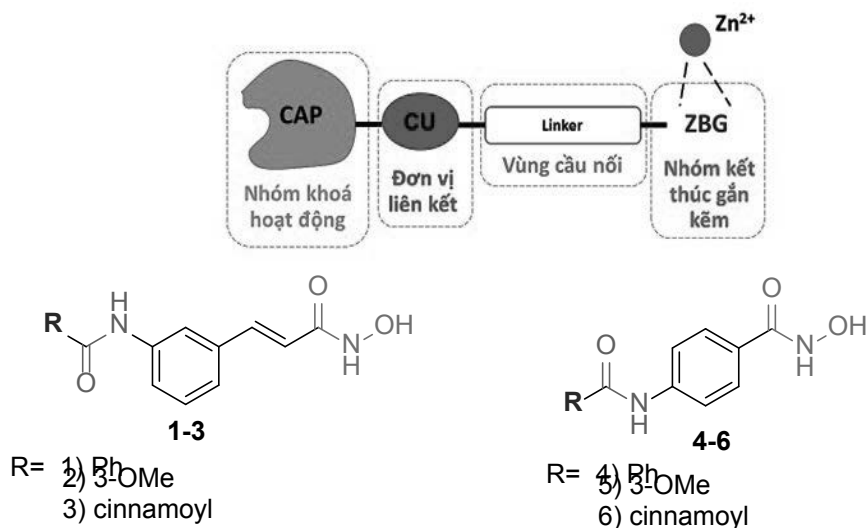
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tiêu chí chọn lựa phối tử (ligand)

Cấu trúc chung của các chất ức chế HDAC gồm có 3 phần. Nhóm khóa hoạt động (Cap group): thường là các peptide vòng hoặc vòng thơm, có vai trò quan trọng trong việc nhận diện

bề mặt amino acid. Vùng cầu nối (Linker) sẽ thường chứa các nhóm kỵ nước gồm: các hydrocarbon thân dầu mạch thẳng hay vòng, no hoặc không no có vai trò trong việc tạo liên kết van der Waals với kênh enzyme. Nhóm kết thúc gắn kẽm (ZBG) có thể là các hydroxamic acid, nhóm o-aminoaniline của benzamide, các thiol... Nhóm này có vai trò gắn với ion kẽm tại đáy của túi enzyme [11]. Trong đó phần đơn vị liên kết (CU) thuộc vùng cầu nối chúng đảm nhiệm nhiệm vụ gắn kết nhóm khóa hoạt động và vùng cầu nối hình thành nên góc liên kết giúp cho nhóm khóa hoạt động có cơ hội tiếp xúc và tương tác với miệng túi của trung tâm hoạt động enzyme HDAC. Các chất ức chế enzyme HDAC có thể chỉ đối kháng với một vài loại HDAC (HDAC isoform-selective inhibitors), nhưng cũng có các chất đối kháng tất cả các loại HDAC (pan-inhibitors).

Nghiên cứu này đã tiến hành chọn lựa ngẫu nhiên 6 hợp chất là các dẫn xuất của cinnamoylhydroxamic acid và benzohydroxamic acid bằng cách thay đổi tại nhóm khóa hoạt động (Hình 4).



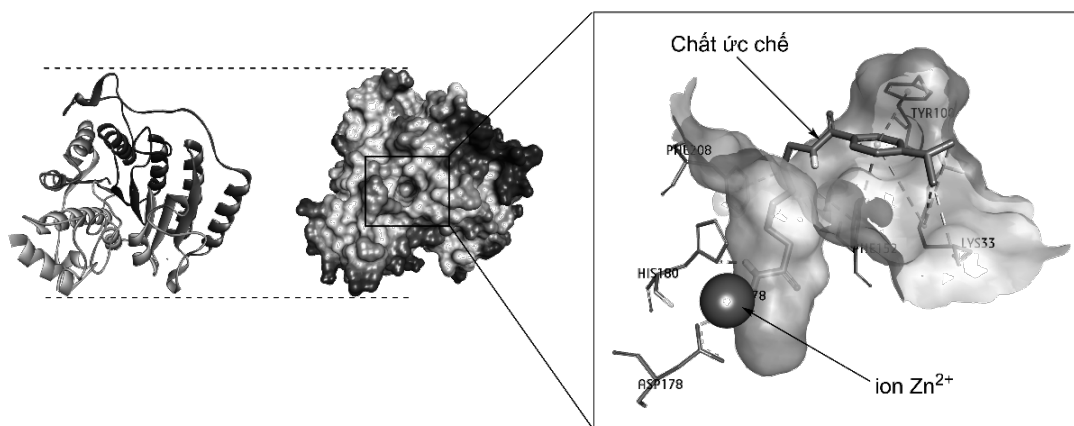
Hình 4: Các dẫn xuất được lựa chọn của cinnamoylhydroxamic acid và benzohydroxamic.

3.2. Xác định trung tâm hoạt động-vị trí gắn kết trên enzyme HDAC

Docking phân tử sử dụng để xác định hướng của các chất ức chế khi liên kết với protein, nhằm dự đoán mối liên kết và hoạt động của các hợp chất khi liên kết với protein. Ngoài ra, docking có vai trò trong dự đoán ái lực và hoạt tính của các dược chất đối với protein, từ đó dự đoán khả năng hoạt hóa, tâm hoạt động và ức chế đối với enzyme.

Trung tâm hoạt động của HDAC phân nhóm I và II gồm 2 phần chính: ion Zn^{2+} là coenzyme của HDAC và kênh enzyme dạng túi hình ống (Hình 5), cấu trúc linh động có thể biến đổi phù hợp với chiều dài ligand khác nhau, trên miệng túi có một vành nhỏ được tạo nên

từ một vài vòng xoắn protein, phần vành này sẽ tương tác với nhóm nhận diện bề mặt HDAC. Các HDAC nhóm I và II đều cho thấy có trung tâm hoạt động gần như tương tự nhau. Cụ thể tại trung tâm hoạt động của HDAC8, thành túi được tạo thành bởi Phe152, Phe208, His180, Gly151, Met274 và Tyr306, chủ yếu là các amino acid kỵ nước. Các amino acid này giống nhau trên các HDAC loại I, ngoại trừ Met274. Ion kẽm nằm ở đáy túi, hình thành năm liên kết phối trí bao gồm liên kết với carboxylate oxygen của Asp178 và Asp267, và với nguyên tử N của His180. Hai vị trí phối trí khác được chiếm bởi carbonyl và hydroxyl oxygen của nhóm chức hydroxamat trên chất ức chế.

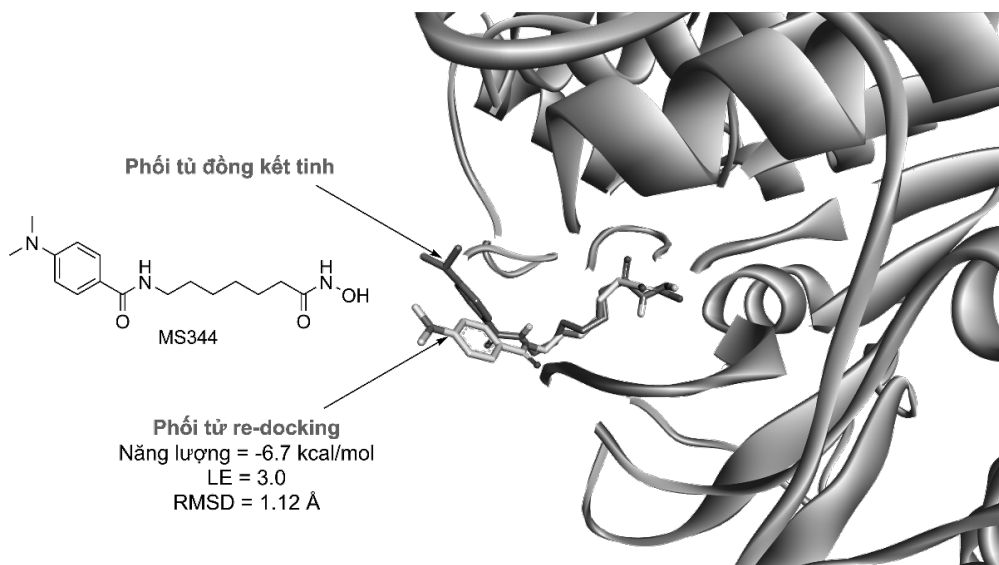


Hình 5: Vị trí hoạt động của enzyme HDAC8. Phần màu xanh biểu thị vị trí ưa nước. Phần màu nâu cho thấy vị trí kỵ nước. (Hình ảnh được xử lý bởi nhóm tác giả)

Trong nghiên cứu này chỉ tập chung vào phân tích khả năng hình thành chelate với ion kẽm của các dẫn xuất khi được gắn vào trung tâm hoạt động của mỗi HDAC và khả năng tương tác với một số amino acid quan trọng (key amino acid).

3.3. Đánh giá mô hình docking

Đầu tiên, mô hình docking phân tử được đánh giá bằng cách tiến hành re-docking hợp chất đồng kết tinh MS-344 trở ngược lại enzyme HDAC8 nhằm so sánh với cấu trúc phức hợp X-ray ban đầu trên cơ sở dữ liệu RCSB. Quá trình re-docking cho phép khẳng định mô hình docking với không gian được chọn cho kết quả dự đoán có đạt độ tin cậy cao hay không. Cụ thể, kết quả re-docking cho thấy hợp chất cho giá trị RMSD (root mean square deviation) nhỏ hơn 2 Å so với phối tử thực nghiệm (Hình 6). Trong đó, một mô hình được xem đạt kết quả tốt khi giá trị RMSD không vượt quá 2.0 Å và giá trị RMSD có vai trò như là phép đo đặc chất lượng các kết quả docking của hợp chất được gắn kết trong mô hình so với cấu trúc thực nghiệm [32]. Các mô hình docking trên HDAC2 và HDAC6 đều được đánh giá và cho thấy mô hình đều đạt độ tin cậy cao với giá trị RMSD nhỏ hơn 2 Å (Dữ liệu không được công bố cho HDAC2 và HDAC6).



Hình 6: Cấu hình liên kết của phối tử MS344 được mô tả bằng giao thức re-docking so với cấu trúc thực nghiệm được xác định bằng X-ray. (Hình ảnh được xử lý bởi nhóm tác giả)

3.4. Giao thức docking

Kết quả docking cho thấy các dẫn chất có khả năng liên kết tốt đến trung tâm hoạt động của enzyme HDAC, nhóm hydroxamic acid hình thành liên kết với Zn^{2+} và liên kết với nhiều amino acid bằng các tương tác van der Waals, pi-pi,.. Kết quả docking được hiển thị trong Bảng 1-3. Cụ thể, tất cả các dẫn xuất được nhận định là có khả năng ức chế HDAC tuy nhiên không có yếu tố chọn lọc. Do mức chênh lệch năng lượng ức chế giữ các enzyme nhỏ. Thông thường, các hợp chất được xem là ức chế chọn lọc nếu khác nhau 2-3 về độ lớn về sự tương thích ức chế với các thụ thể. Độ lệch cao nhất (2,13 kcal/mol) thuộc về hợp chất 5 giữa HDAC2 và HDAC8, cho thấy hợp chất có khuynh hướng ức chế mạnh HDAC2 hơn HDAC8, tuy nhiên không thể khẳng định được yếu tố chọn lọc do độ lệch giữ HDAC2 và HDAC6 lại quá nhỏ (0,64 kcal/mol). Nhìn chung, các hợp chất được nhận định là các hợp chất loại pan-HDAC, độ dài tương tác giữa hợp chất với các amino acid là hợp lý để hình thành nên tương tác bền ($\leq 5\text{Å}$) (Hình 7). Phân tích các tư thế liên kết của tất cả các phân tử được thiết kế cho thấy rằng, sự hình thành liên kết π - π stacking giữa nhóm chứa vòng thơm ở trung tâm của các chất tương tự như belinostat với amino acid Phe152/Phe208 giúp ổn định trình liên kết trong túi. Một liên kết khác là tương tác π - π stacked giữa nhóm vinyl của các hợp chất được thiết kế và His180 cũng góp phần vào sự ổn định của phức hợp. Ngoài ra, hai nguyên tử oxy của ZBG phức hợp với kẽm, chúng tham gia vào liên kết hydro với His142, His143, Asp178, His180 và Tyr306. Kết hợp cả tiêu chí phân tích năng lượng gắn kết và khả năng liên kết, các dẫn xuất có thể được giả định là các ứng cử viên tiềm năng nhất để ức chế enzyme HDAC nhóm I và II (pan-HDAC). Tuy các hợp chất là chất ức chế HDAC không chọn lọc, có thể nhắm mục tiêu là các loại HDAC khác nhau dẫn đến giảm hiệu lực trị liệu. Do đó cần có các kết quả thực nghiệm khác để củng cố thêm tin cậy cho kết quả dự đoán.

Bảng 1. Liệt kê các tương tác của các dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid và benzohydroxamic acid với các amino acid trên enzyme HDAC2

Ligand	BE (kcal/mol)	Các amino acid tương tác	LE
1	-7,54	Phe210, His145, Leu276, Gly154, Phe155,	0,36
2	-8,09	Phe210, His145, Leu276, Gly154, Glu208, Asp104	0,35
3	-8,27	Phe210, Phe155, His183, Cys156, Gly154, His145, Gly306, Leu276, Pro34, Tyr209	0,34
4	-7,90	His145, Tyr308, His146, Asp181, Asp269, Phe155, Leu276, His183	0,42
5	-8,63	Tyr308, His145, His146, Phe155, His183, Leu276, Asp269, Asp181, Gly306, Asp104	0,41
6	-6,18	Leu276, Asp104, Tyr308, Gly154, His146, His183, Phe210	0,29
Belinostat	-9,42	Tyr308, His146, Phe210, Phe 155, His183, Tyr209, Cys278, Leu276	0,43

Ghi chú: Belinostat-chất ức chế pan-HDAC được chọn làm đối chứng. BE: năng lượng liên kết

Bảng 2. Liệt kê các tương tác của các dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid và benzohydroxamic acid với các amino acid trên enzyme HDAC6

Ligand	BE (kcal/mol)	Các amino acid tương tác	LE
1	-8,16	His573, His574, Asp612, Tyr745, Phe583, Phe643, Phe642	0,39
2	-8,12	His573, His614, Phe643, Phe583, Ser531, Leu712, Pro464, Gly582	0,35
3	-8,13	His573, His574, Asp612, Phe583, Phe643, Phe614, Pro464, His463	0,35
4	-7,72	His573, His574, Asp612, Phe583, Phe642, Leu712, His614	0,41
5	-7,99	Asp612, Gly582, Phe583, Phe643, His614, Leu712, Phe642	0,38
6	-7,78	Leu712, His614, Phe583, Phe643, Asp612, His573	0,37
Belinostat	-8,75	Tyr745, His574, Phe643, His614, Phe583, Leu712	0,39

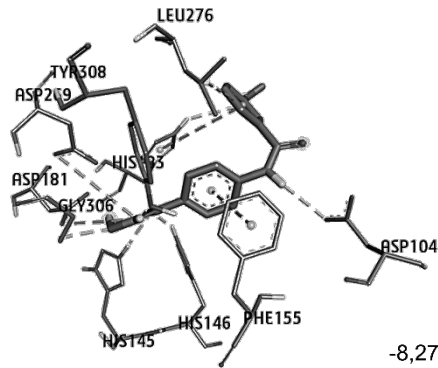
Ghi chú: Belinostat-chất ức chế pan-HDAC được chọn làm đối chứng. BE: năng lượng liên kết

Bảng 3 Liệt kê các tương tác của các dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid và benzohydroxamic acid với các amino acid trên enzyme HDAC8

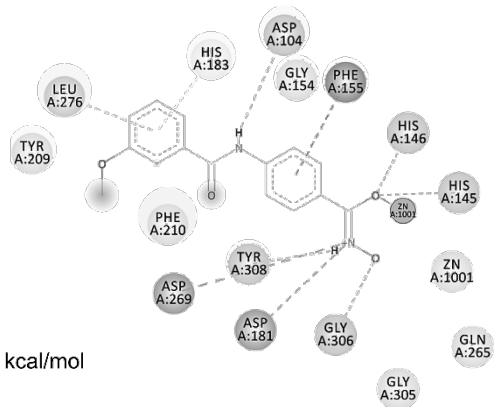
Ligand	BE (kcal/mol)	Các amino acid tương tác	LE
1	-7,75	Asp178, His143, His142, Phe152, His180, Met274	0,37
2	-8,13	Phe208, Phe152, Tyr100, Gln263, Gly304, Gly140, Trp141, Cys153	0,35
3	-7,91	Asp178, His143, His142, Phe152, His180, Phe208, Tyr306, Lys33	0,34
4	-6,79	Asp178, Phe152, Tyr306, Gly151, Phe207, Met274	0,36
5	-6,5	Phe152, Met274, Tyr306, Asp178, Gly151	0,31
6	-6,6	Gly151, Tyr100, Lys33, Phe152, Phe208, Tyr306, His180	0,31
Belinostat	-9,11	Asp178, His143, Phe152, His180, Phe208	0,41

Ghi chú: Belinostat-chất ức chế pan-HDAC được chọn làm đối chứng. BE: năng lượng liên kết

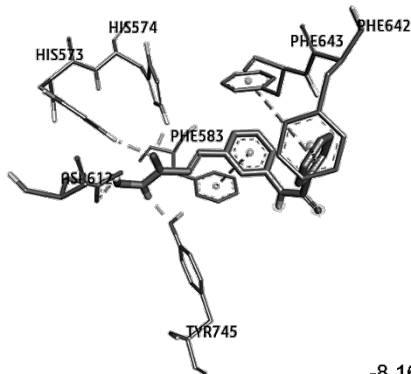
HDAC2



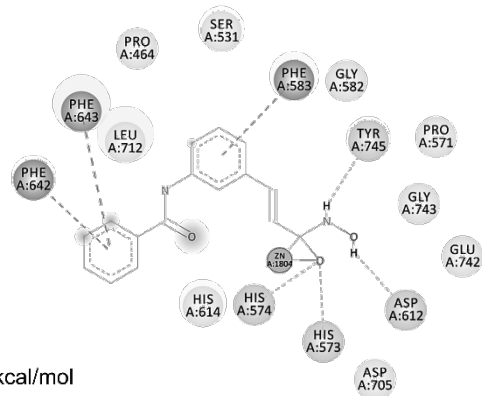
-8,27 kcal/mol



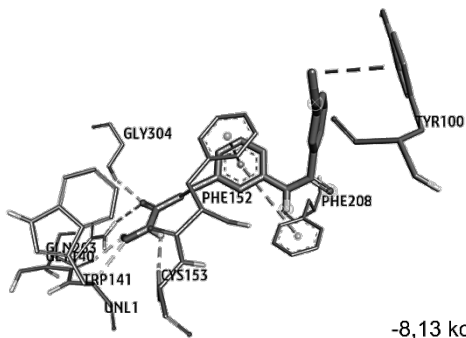
HDAC6



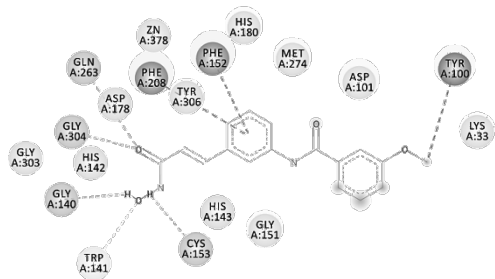
-8,16 kcal/mol



HDAC8



-8,13 kcal/mol



Hình 7: Cấu hình liên kết của hợp chất **5**, **1** và **2** tại trung tâm hoạt động của enzyme HDAC2, HDAC6 và HDAC8. (Hình ảnh được xử lý bởi nhóm tác giả)

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, đã định hướng gắn kết các dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid và benzohydroxamic acid vào tâm hoạt động của HDAC phân nhóm I và II. Kết quả cho thấy các hợp chất đều hình thành liên kết với Zn^{2+} và hình thành các tương tác tốt với các amino acid bằng nhiều liên kết hydro, van der Waals, pi-pi shaped,... gây ức chế enzyme HDAC. Bên cạnh đó, nghiên cứu này còn làm cơ sở phát triển các dẫn xuất tương tự góp phần vào việc tìm kiếm các chất chống ung thư tiềm năng. Làm tiền đề cho các phương pháp sàng lọc ảo *in silico* kết hợp với các phương pháp thử hoạt tính sinh học *in vitro*, *in vivo*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Verdin, E., 2006. Histone deacetylases: Transcriptional regulation and other cellular functions.
- [2] Gantt, S. M. L., Decroos, C., Lee, M. S., *et al.*, 2016. General base-general acid catalysis in human histone deacetylase 8. *Biochemistry*. 55(5): 820-832.
- [3] Huang, Y.x., Zhao, J., Song, Q.h., *et al.*, 2016. Virtual screening and experimental validation of novel histone deacetylase inhibitors. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 17(1): 32.
- [4] Li, Y. and Seto, E., 2016. HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 6(10): a026831.
- [5] Bolden, J. E., Peart, M. J. and Johnstone, R. W., 2006. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nature reviews Drug discovery*. 5(9): 769-784.
- [6] Johnstone, R. W., 2002. Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. *Nature reviews Drug discovery*. 1(4): 287-299.
- [7] Ortore, G., Colo, F. D. and Martinelli, A., 2009. Docking of hydroxamic acids into HDAC1 and HDAC8: a rationalization of activity trends and selectivities. *Journal of chemical information and modeling*. 49(12): 2774-2785.
- [8] Cai, J., Wei, H., Hong, K. H., *et al.*, 2015. Discovery, bioactivity and docking simulation of Vorinostat analogues containing 1, 2, 4-oxadiazole moiety as potent histone deacetylase inhibitors and antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 23(13): 3457-3471.
- [9] Falkenberg, K. J. and Johnstone, R. W., 2014. Histone deacetylases and their inhibitors in cancer, neurological diseases and immune disorders. *Nature reviews Drug discovery*. 13(9): 673.
- [10] Mottamal, M., Zheng, S., Huang, T. L. and Wang, G., 2015. Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents. *Molecules*. 20(3): 3898-3941.
- [11] Giannini, G., Cabri, W., Fattorusso, C. and Rodriguez, M., 2012. Histone deacetylase inhibitors in the treatment of cancer: overview and perspectives. *Future medicinal chemistry*. 4(11): 1439-1460.

- [12] Son, C.-H., Keum, J.-H., Yang, K., *et al.*, 2014. Synergistic enhancement of NK cell-mediated cytotoxicity by combination of histone deacetylase inhibitor and ionizing radiation. *Radiation oncology*. 9(1): 1-10.
- [13] Eleutherakis-Papaiakovou, E., Kanellias, N., Kastritis, E., *et al.*, 2020. Efficacy of Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Journal of Oncology*. 2020:
- [14] Lee, H.-Z., Kwitkowski, V. E., Del Valle, P. L., *et al.*, 2015. FDA approval: belinostat for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Clinical Cancer Research*. 21(12): 2666-2670.
- [15] Connolly, R. M., Rudek, M. A. and Piekarz, R., 2017. Entinostat: a promising treatment option for patients with advanced breast cancer. *Future Oncology*. 13(13): 1137-1148.
- [16] Zhang, Q., Sun, M., Zhou, S. and Guo, B., 2016. Class I HDAC inhibitor mocetinostat induces apoptosis by activation of miR-31 expression and suppression of E2F6. *Cell death discovery*. 2(1): 1-7.
- [17] Sun, Y., Li, J., Xu, Z., *et al.*, 2019. Chidamide, a novel histone deacetylase inhibitor, inhibits multiple myeloma cells proliferation through succinate dehydrogenase subunit A. *American Journal of Cancer Research*. 9(3): 574.
- [18] Nakajima, H., Kim, Y. B., Terano, H., Yoshida, M. and Horinouchi, S., 1998. FR901228, a potent antitumor antibiotic, is a novel histone deacetylase inhibitor. *Experimental cell research*. 241(1): 126-133.
- [19] Lossen, H., 1869. Ueber die oxalohydroxamsäure. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 150(3): 314-322.
- [20] García, B., Secco, F., Ibeas, S., *et al.*, 2007. Structural NMR and ab initio study of salicylhydroxamic and p-hydroxybenzohydroxamic acids: evidence for an extended aggregation. *The Journal of organic chemistry*. 72(21): 7832-7840.
- [21] Codd, R., 2008. Traversing the coordination chemistry and chemical biology of hydroxamic acids. *Coordination Chemistry Reviews*. 252(12-14): 1387-1408.
- [22] Li, J. J., 2003. Angeli-Rimini hydroxamic acid synthesis. *In*. Name Reactions. Springer, 9-9.
- [23] Keth, J., Johann, T. and Frey, H., 2020. Hydroxamic Acid: An Underrated Moiety? Marrying Bioinorganic Chemistry and Polymer Science. *Biomacromolecules*. 21(7): 2546-2556.
- [24] Ho, C. Y., Strobel, E., Ralbovsky, J. and Galembo, R. A., 2005. Improved solution- and solid-phase preparation of hydroxamic acids from esters. *The Journal of organic chemistry*. 70(12): 4873-4875.
- [25] Zhang, Y., Yang, P., Chou, C. J., *et al.*, 2013. Development of N-hydroxycinnamamide-based histone deacetylase inhibitors with an indole-containing cap group. *ACS medicinal chemistry letters*. 4(2): 235-238.
- [26] Li, X., Inks, E. S., Li, X., *et al.*, 2014. Discovery of the first N-hydroxycinnamamide-based histone deacetylase 1/3 dual inhibitors with potent oral antitumor activity. *Journal of medicinal chemistry*. 57(8): 3324-3341.

- [27] Tu, S., Yuan, H., Hu, J., *et al.*, 2014. Design, synthesis and biological evaluation of nitro oxide donating N-hydroxycinnamamide derivatives as histone deacetylase inhibitors. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 62(12): 1185-1191.
- [28] Campbell, P. and Thomas, C. M., 2017. Belinostat for the treatment of relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 23(2): 143-147.
- [29] Angeletti, F., Fossati, G., Pattarozzi, A., *et al.*, 2016. Inhibition of the autophagy pathway synergistically potentiates the cytotoxic activity of givinostat (ITF2357) on human glioblastoma cancer stem cells. *Frontiers in molecular neuroscience*. 9: 107.
- [30] Garnock-Jones, K. P., 2015. Panobinostat: first global approval. *Drugs*. 75(6): 695-704.
- [31] Brunetto, A. T., Ang, J. E., Lal, R., *et al.*, 2013. First-in-human, pharmacokinetic and pharmacodynamic phase I study of Resminostat, an oral histone deacetylase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 19(19): 5494-5504.
- [32] Gohlke, H., Hendlich, M. and Klebe, G., 2000. Knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions. *Journal of molecular biology*. 295(2): 337-356

