

Research Progress on HDAC6 Structure and Its Crystal Complexes

Aixin Geng, Hao Cui, Liyuan Zhang, Yong Zhu, Tao Lu*

China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu
Email: gengaixin@foxmail.com, zy_cpu@163.com, *lut163@163.com

Received: Apr. 4th, 2019; accepted: Apr. 22nd, 2019; published: Apr. 29th, 2019

Abstract

This paper mainly reviews the structure of HDAC6 and the structure of HDAC6-inhibitor crystal complexes. HDAC6 is mainly composed of NES, DD1, DD2, SE14, and ZNF-UBP, and the binding modes of inhibitors and HDAC6 protein are monodentate or double-dentate.

Keywords

HDAC6, Structure, Crystal Complex

HDAC6结构及其晶体复合物研究进展

耿爱新, 崔昊, 张立园, 朱雍, 陆涛*

中国药科大学, 江苏 南京
Email: gengaixin@foxmail.com, zy_cpu@163.com, *lut163@163.com

收稿日期: 2019年4月4日; 录用日期: 2019年4月22日; 发布日期: 2019年4月29日

摘要

本文主要综述了HDAC6的结构和HDAC6-抑制剂晶体复合物的结构。HDAC6主要由NES、DD1、DD2、SE14、ZNF-UBP几部分组成, 而抑制剂和HDAC6蛋白的结合模式有单齿和双齿两种。

关键词

HDAC6, 结构, 晶体复合物

*通讯作者。

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

组蛋白去乙酰化酶(HDACs)在表观遗传调控方面起重要作用,可调节组蛋白、转录因子、分子伴侣和信号分子等多种蛋白质的乙酰化水平[1]。HDAC 通常与染色质的浓缩以及多种转录基因的沉默相关[2]。因此,HDAC 抑制剂(HDACi)可用于治疗癌症,炎症[3],神经退行性疾病[4]和代谢紊乱等多种疾病[5]。目前已有五个 HDAC 抑制剂批准上市,SAHA、belinostat (PXD-101)、panobinostat (LBH-589)、romidepsin (FK-228)和西达本胺(Chidamide),其结构见图 1。SAHA 和 PXD101 分别于 2006 年和 2014 年被 FDA 批准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤;LBH589 在 2015 年被 FDA 批准用于治疗多发性骨髓瘤以及皮肤和外周 T 细胞淋巴瘤;西达本胺在 2014 年被 NMPA 批准用于治疗复发及难治性外周 T 细胞淋巴瘤[6] [7] [8] [9] [10]。

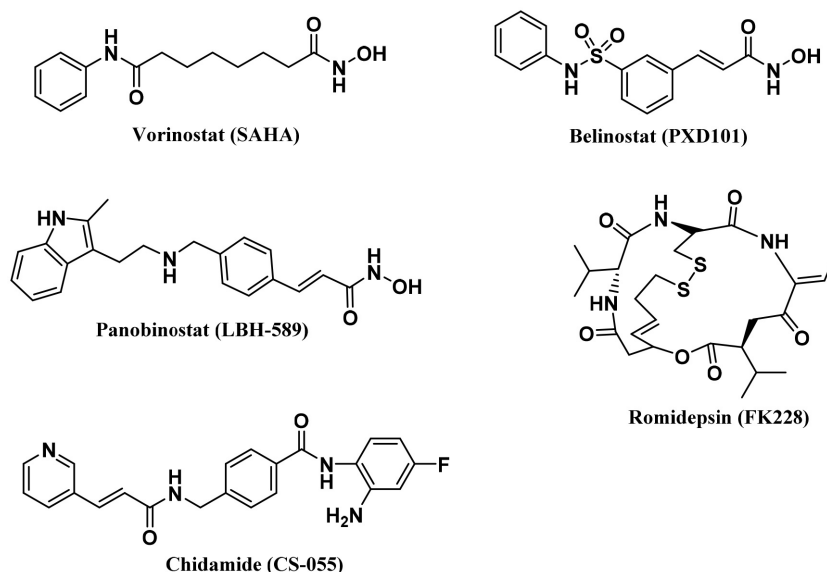


Figure 1. Structure of the HDACi approved for marketing
图 1. 批准上市的 HDACi 的结构

在人类中已发现四类 HDAC 同工酶: I 类包括 HDAC1、2、3 和 8; IIa 类包括 HDAC4、5 和 7, IIb 类包括 HDACs 6 和 10; III 类 HDAC, 命名为 sirtuins 1-7; IV 类只包含 HDAC11 [11]。I 类, II 类和 IV 类 HDAC 属于精氨酸酶 - 去乙酰酶折叠[12] Zn^{2+} 依赖性酶,而 III 类 HDAC 为不相关折叠 NAD^+ 依赖性酶[13]。

上述已上市的 HDACi 为非选择性或部分选择性的抑制剂,它们通常会引起许多副作用,如疲劳、味觉障碍、恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制、心脏毒性等。这些毒性作用可能与抑制剂作用于多个种型或缺乏对同种型成员的选择性有关系,因此,越来越多的研究集中在开发选择性 HDAC 抑制剂作为抗癌药物。HDAC6 选择性抑制剂可通过避免多个组蛋白乙酰化诱导的全基因表达变化而显示出较低毒性[14]。因此以 HDAC6 为靶标的抗肿瘤药物研究已成为目前研究项目最多、应用最广的方向之一[15] [16] [17]。本文对 HDAC6 的结构及其晶体复合物进行了综述,将为更好地开发选择性 HDAC6 抑制剂提供理论依据。

2. HDAC6 的结构

HDAC6 的基因位于 Xp11.23 中, 含有 1216 个氨基酸, 是人类 HDAC 家族中最大的成员。HDAC6 主要由强核输出信号(NES)、两个催化结构域(CD1 和 CD2)、八个连续重复的十四肽(SE14)和泛素结合锌指结构域(ZnF-UBP)组成, 其结构见图 2。HDAC6 是组蛋白去乙酰化酶家族中唯一的一个含有串联催化结构域成员。大多数 HDAC 位于细胞核, 但由于 HDAC6 结构中含有 NES 和确保蛋白质在细胞质中的稳定锚定的 SE14, 所以 HDAC6 主要存在于细胞质中[18], 并影响细胞质中微管蛋白、cortactin [19]和 Hsp90 [20]等非组蛋白底物的功能。抑制 HDAC6 会导致 α -微管蛋白亚基中的 K40 超乙酰化进而使微管动力减弱, 而 HDAC6 的过表达则会减少 α -微管蛋白乙酰化并增加细胞运动性[21] [22]。通过 HDAC6 的 ZnF-UBP 结构域, 多聚泛素化错误折叠的蛋白质被招募到动力蛋白上再运输到聚集体。在心脏、肝脏、肾脏、睾丸、脑和胰腺中都可以观察到 HDAC6 的表达。

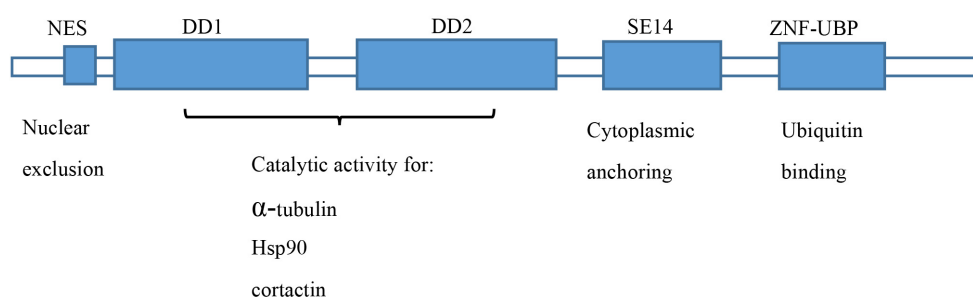


Figure 2. Structure of HDAC6

图 2. HDAC6 的结构

在 HDAC6 的两个催化结构域中, 编码 CD1 序列中不同的点突变不会导致对 α -微管蛋白去乙酰化的活性受损。但编码 CD2 序列中的几个点突变(W459A, D460A 双取代突变, 或 N530A, N530D 或 S531A 的单取代突变)会对 α -微管蛋白去乙酰化活性造成严重的损害。说明 CD2 是影响 α -微管蛋白去乙酰化活性的关键部位。此外, CD2 还表现出广泛的底物特异性, 而 CD1 则对 C-末端具有乙酰基赖氨酸底物的水解具有高度特异性。但 CD1、CD2 水解底物都需要完整的串联结构域, 单独 CD1 不具有催化活性, 单独 CD2 的活性也会降低, 而将单独 CD1 和 CD2 混合, 也不能使两结构域的活性提高[23]。

在 CD1-CD2 的晶体结构中(见图 3) [24], CD1 和 CD2 均采用经典的精氨酸酶 - 去乙酰酶折叠并具有保守的去乙酰酶活性位点[12]。但 CD2 活性位点和底物识别区域比 CD1 的位点更加保守, 可能是因为两个结构域具有不同的功能。这两个结构域彼此紧密相连, 连接面由 CD1 的 H13、H14、H15 和 H18 螺旋以及 CD2 的 H32、H33 和 H34 螺旋, 通过环连接的 CD1 的螺旋 H17、H18 和 CD2 的 H36、H37, 以及连接两个结构域的连接子(418-442)和 CD2 的 C-末端部分(794-806)所组成。连接面的面积大约为 2100 \AA^2 。CD1 和 CD2 在结构上非常相似, 并且参与域间界面形成的结构元素也基本相同, 最终形成垂直于两侧 α -螺旋界面的伪双重轴。界面只有几个保守残基片段。

在单独结构中, CD1 和 CD2 的主链也非常相似。HDAC6 催化结构域 N-末端和 C-末端部分与其他 HDAC 亚型有显著区别: 在每个活性位点附近催化结构域中都存在一个独特定位的 10 个氨基酸残基形成的 α -螺旋, 在 CD1 中为 H6, CD2 中为 H25; 以及存在于 N 末端部分独特的环, 在 CD1 中是含有 W78 和 D79 的 H1-H2, 在 CD2 中是含有 W459 和 D460 的 H20-H21。当用 HDAC8 的 H6-H7 取代 CD2 中 H25 时, 其催化 α -微管蛋白去乙酰化的活性严重降低, 但 HDAC6 的催化功能没有受到损害, 而是其选择 α -微管蛋白作为底物的能力受损。当 CD1 中 H6 被取代时则对活性几乎没有影响。由于螺旋 H25 和后续环

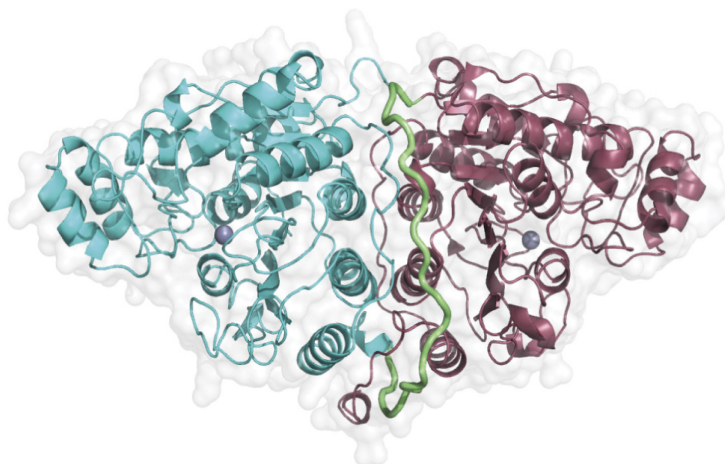


Figure 3. Crystal structure of CD1-CD2 [24]
图 3. CD1-CD2 的晶体结构[24]

结构的存在, 只有 HDAC6 存在一个开放的约 14 Å 宽的凹槽。HDAC6 CD1 和 CD2 活性位点都是典型疏水空腔, 空腔长度约 10 Å, Zn^{2+} 离子位于空腔的底部。形成疏水空腔的残基在 CD1 中是 P83、G201、F202 和 W261, 在 CD2 中是 P464、G582、F583、F643 和 L712。 Zn^{2+} 在 CD1 中与 D230, H232 和 D323 配位, 在 CD2 中与 D612、H614 和 D705 配位。此外, Zn^{2+} 还与一个水分子结合, 该水分子还可与 H573 和 H574 形成氢键。配体除与 Zn^{2+} 上空的配位点结合外还可与 Y745 相互作用。位于催化锌离子旁的酪氨酸残基可以稳定反应中间体, 在 CD1 是 Y363, 在 CD2 中是 Y745 [24]。

研究发现, 人 HDAC6 的 CD2 (hCD2) 和斑马鱼 HDAC6 的 CD2 (zCD2) 活性位点区域高度相似, 且活性位点氨基酸残基高度保守, 只有位于活性位点外缘并与结合的配体相距很远的两个氨基酸残基不同。在 zCD2 与衍生自 α -微管蛋白 K40 乙酰化位点和衍生自组蛋白 H4 底物的共晶结构中可以观察到催化反应中所有关键步骤(见图 4)。酶-底物复合物晶体结构显示(分辨率为 1.82 Å): 首先, 乙酰赖氨酸的可裂变羰基与 Zn^{2+} 上空位点配位, 且不会取代 Zn^{2+} 结合的水分子, 从而形成五配位的金属离子, 可用于催化。此外, 配体也与 Y745 相互作用。然后, 乙酰赖氨酸的可裂变羰基经 H573 和 Zn^{2+} 激活的水分子亲核进攻, 产生一个四面体中间体。羰基氧原子通过与 Zn^{2+} 的配位和与 Y745 形成氢键而稳定; 羟基氧原子稍微远离 Zn^{2+} , 但羟基氢可以与 H573 形成氢键作用。最后, 四面体中间体裂解产生赖氨酸和乙酸产物。在这个复合物中, HDAC6 zCD2 活性位点中的串联组氨酸可以作为单独的碱和酸发挥作用: H573 可以辅助 Zn^{2+} 激活亲核水分子, H574 使离去的氨基质子化, 促进底物的崩解[23]。

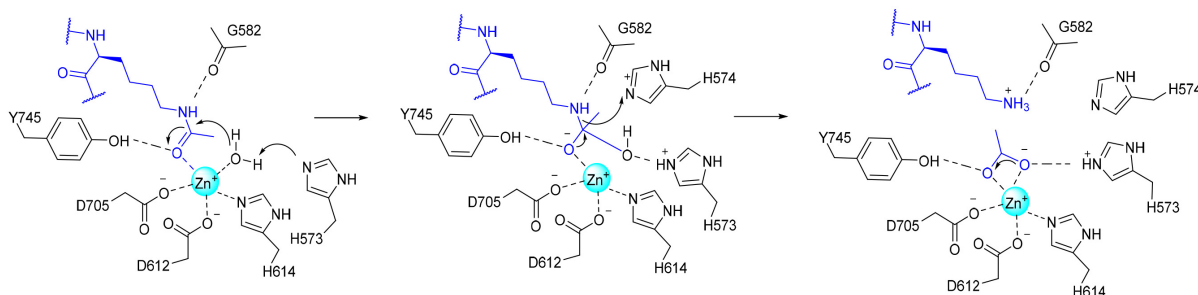


Figure 4. Key steps in the HDAC6 catalytic reaction
图 4. HDAC6 催化反应中关键步骤

3. HDAC6-抑制剂晶体复合物的结构

为确定选择性 HDAC6 抑制剂的分子特征, 已有多种蛋白 - 抑制剂的晶体复合物结构被报道[25] [26] [27]。总结众多 HDAC6 抑制剂与 HDAC6 CD2 结构域的晶体复合物, 发现存在两种结合模式(见图 5): ① 以 HDAC6 与 Ricolinostat (ACY-1215)的复合物晶体结构为代表的双齿异羟肟酸- Zn^{2+} 结合模式。② 以 HDAC6 与 HPB、ACY-1083 [25]、HPOB [23]等形成复合物的晶体结构为代表的单齿异羟肟酸- Zn^{2+} 结合模式。而泛抑制剂 Trichostatin A (TSA)的两个异构体分别以上述两种结合模式与 CD2 结构域中的 Zn^{2+} 离子结合。

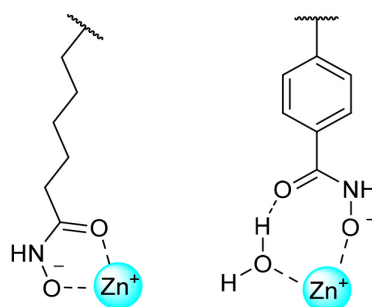


Figure 5. Schematic diagram of two binding modes of inhibitor

图 5. 抑制剂的两种结合模式示意图

Ricolinostat 是第一个进入临床试验的选择性 HDAC6 抑制剂, 它与来那度胺联合用于复发和难治性多发性骨髓瘤治疗, 正进行 II 期临床评估[28], 而用于复发性或难治性淋巴系统恶性肿瘤的治疗, 也已进入 II 期临床研究阶段。HDAC6-Ricolinostat 复合物的晶体结构(分辨率为 1.70 Å)显示与抑制剂结合后不会使蛋白发生明显的构象变化。Ricolinostat 的异羟肟酸部分的羟基氧和羰基氧以双齿模式与 Zn^{2+} 配位(见图 6) [25], 形成规范的五元螯合物, 其中 Zn^{2+} 与异羟肟酸的羟基氧和羰基氧的距离分别为 2.0 Å 和 2.4 Å。Y745 的侧链作为氢键供体与异羟肟酸的羰基形成氢键, H573 作为氢键供体与异羟肟酸的羟基形成氢键, 此外, H574 与异羟肟酸的氨基基团也可形成氢键。与 Ricolinostat 通过氢键作用的串联组氨酸残基中的 H573 处于带正电荷的咪唑鎓状态, 而 H574 处于中性咪唑状态。Ricolinostat 以两种单体存在于该酶-抑制剂复合物的不对称单元中。在这两种单体中, 抑制剂 Cap 基团采用两种相互排斥的构象。一种构象中, 抑制剂 Cap 基团的酰胺羰基与 L1 环上 S531 形成水介导的氢键。氨基嘧啶环上的氮原子还与 D460 形成水介导的氢键。在另一种构象中, 抑制剂的 Cap 基团的酰胺羰基和 H614 (Zn^{2+} 配体之一)之间形成水介导的氢键。氨基嘧啶环上的氮原子与 P711 的羰基形成水介导的氢键。

HDAC6-ACY-1083 复合物的异羟肟酸部分则采用单齿 Zn^{2+} 配位模式(见图 7(a)) [25]: 仅异羟肟酸的羟基氧与 Zn^{2+} (距离为 1.9 Å)配位, 该羟基同时还与 Y745 相互作用。异羟肟酸羰基可与 Zn^{2+} 结合的水分子形成氢键, 该水分子还与 H573 和 H574 形成氢键。异羟肟酸氨基基团与 Y745 的侧链相互作用。氨基嘧啶 Linker 的芳环夹在 F583 和 F643 之间(见图 7(b)) [25], 形成 π - π 堆叠的相互作用。L2 环上 S531 的羟基侧链可与抑制剂连接基团(linker)的氨基产生氢键作用。Cap 基团中的二氟环己基采用椅式构象, 氟原子包裹在 F643 侧链的边缘。抑制剂 Cap 区的苯基与 P464 和 F583 侧链通过范德华力相互作用。

泛 HDAC 抑制剂 TSA 的两个异构体分别以两种结合模式与 Zn^{2+} 离子作用(见图 8(a)) [25]。在 TSA 的主要构象异构体(70% 占据率)中观察到二齿异羟肟酸- Zn^{2+} 配位模式(见图 8(b)) [25]。 Zn^{2+} 与异羟肟酸羟基氧和羰基氧配位, 距离分别为 2.2 Å 和 2.0 Å。此外, Y745 与异羟肟酸的羰基形成氢键, 而 H573 和 H574

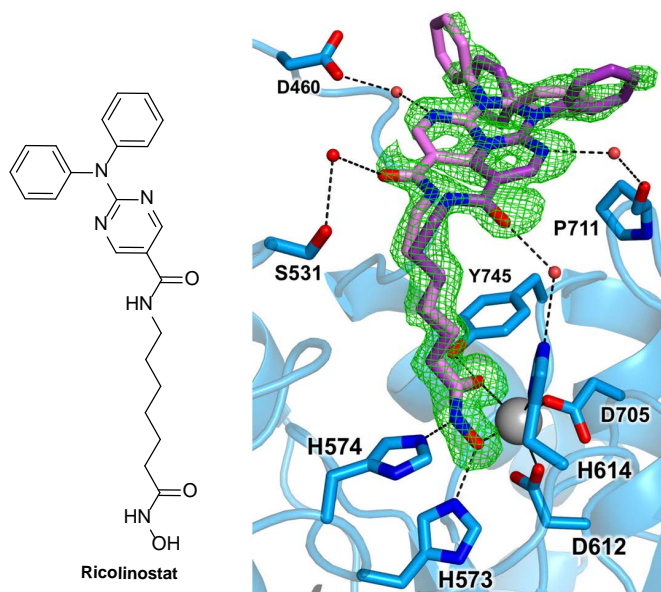


Figure 6. Ricolinostat and combination pattern of HDAC6-Ricolinostat [25]

图 6. Ricolinostat 及 HDAC6-Ricolinostat 复合物结合模式图[25]

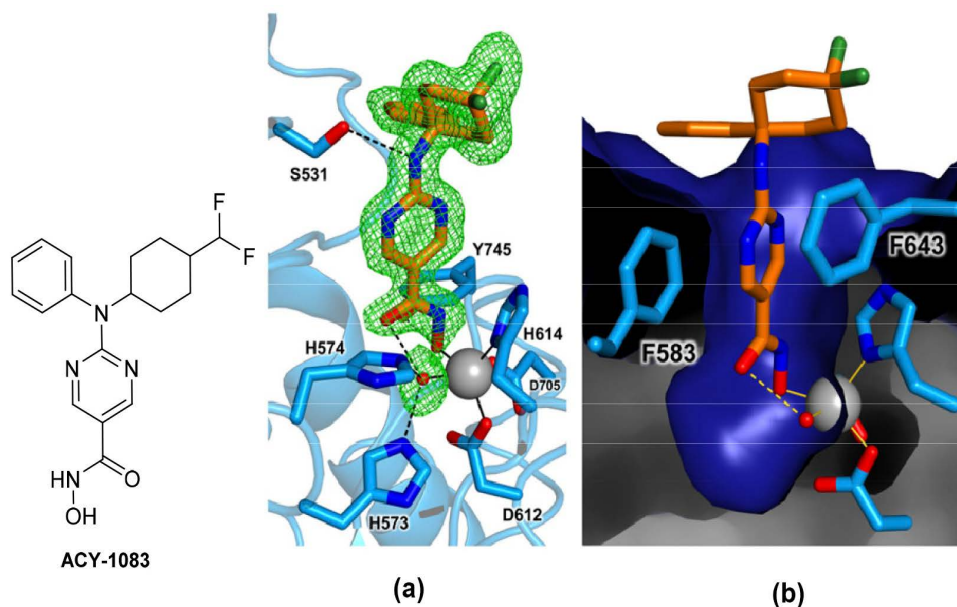


Figure 7. ACY-1083 and combination pattern of HDAC6-ACY-1083 [25]

图 7. ACY-1083 及 HDAC6-ACY-1083 复合物结合模式图[25]

与异羟肟酸得羟基形成氢键。TSA 的次要构象异构体(30% 占据率)采用与 HDAC6 选择性抑制剂如 HPOB, HPB 和 ACY-1083 类似的单齿异羟肟酸- Zn^{2+} 配位模式(见图 8(c)) [25]。TSA 的异羟肟酸基团仅通过其羟基与 Zn^{2+} 配位。与 Zn^{2+} 结合的水分子与异羟肟酸的羰基形成氢键。Y745 的羟基与异羟肟酸的亚氨基和羟基也能形成氢键, 距离分别为 2.7 Å 和 2.8 Å。除了异羟肟酸基团的构象和取向差异外, TSA 的主要和次要构象没有其他明显区别。二甲基庚二烯的 Linker 和对二甲基氨基苯基的 Cap 以相同的方式结合在两种构象中。而且, 单齿异羟肟酸- Zn^{2+} 结合模式的能量仅比二齿异羟肟酸酯- Zn^{2+} 结合模式高 0.5 kcal/mol。

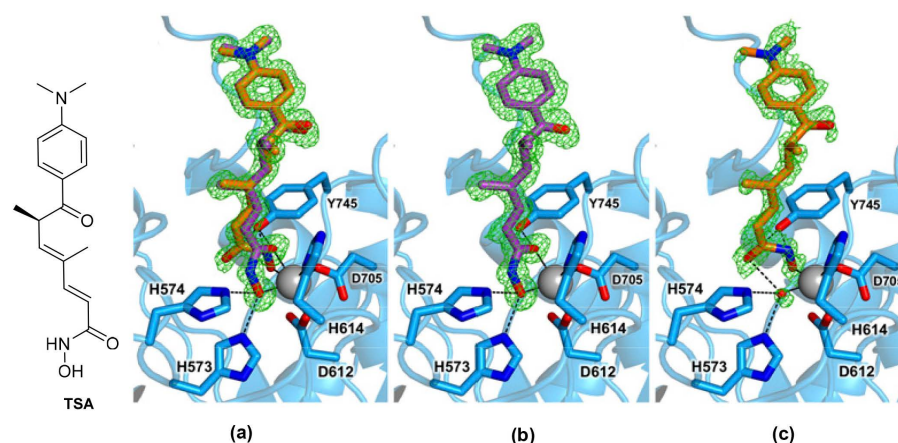


Figure 8. TSA and combination pattern of HDAC6-TSA [25]

图 8. TSA 及 HDAC6-TSA 复合物结合模式图[25]

4. 小结

对 HDAC6 的结构以及 HDAC6-配体的晶体复合物的解析和研究将有利于进一步开发活性和选择性更优的小分子抑制剂。与 pan-HDAC 抑制剂 TSA 相比,对 HDAC6 的选择性可能是由庞大的 Cap 或连接基团决定。HDAC6 选择性抑制剂的 linker 区基团可与 S531 形成直接或水介导的氢键。该残基接受来自乙酰基-L-赖氨酸底物的主链氨基基团的氢键,并且这种相互作用对于 HDAC6 活性位点是独特的。因此,靶向作用于这些特异性位点的抑制剂可表现出与 HDAC6 结合的高选择性和强活性。抑制剂 Cap 基团与 HDAC6 活性位点口袋的相互作用揭示了 L1 环中的结构差异也有助于提高对 HDAC6 的选择性。因此,设计合适的 Linker 和 Cap 基团,特异性地作用于这两个位点将有助于提高对 HDAC6 作用的选择性。

参考文献

- [1] Sun, J. (2003) Measurement of Histone Acetyltransferase and Histone Deacetylase Activities and Kinetics of Histone Acetylation. *Methods*, **31**, 12-23. [https://doi.org/10.1016/S1046-2023\(03\)00083-5](https://doi.org/10.1016/S1046-2023(03)00083-5)
- [2] Xu, Z., Li, H. and Jin, P. (2012) Epigenetics-Based Therapeutics for Neurodegenerative Disorders. *Current Translational Geriatrics and Experimental Gerontology Reports*, **1**, 229-236. <https://doi.org/10.1007/s13670-012-0027-0>
- [3] Shakespear, M.R., Halili, M.A., Irvine, K.M., Fairlie, D.P. and Sweet, M.J. (2011) Histone Deacetylases as Regulators of Inflammation and Immunity. *Trends in Immunology*, **32**, 335-343. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.04.001>
- [4] Chuang, D.M., Leng, Y., Marinova, Z., Kim, H.J. and Chiu, C.T. (2009) Multiple Roles of HDAC Inhibition in Neurodegenerative Conditions. *Trends in Neurosciences*, **32**, 591-601. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.06.002>
- [5] Bhaumik, S.R., Smith, E. and Shilatifard, A. (2007) Covalent Modifications of Histones during Development and Disease Pathogenesis. *Nature Structural & Molecular Biology*, **14**, 1008-1016. <https://doi.org/10.1038/nsmb1337>
- [6] Dong, M., Ning, Z.Q., Xing, P.Y., Xu, J.L., Cao, H.X., Dou, G.F., Meng, Z.Y., Shi, Y.K., Lu, X.P. and Feng, F.Y. (2012) Phase I Study of Chidamide (CS055/HBI-8000), a New Histone Deacetylase Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **69**, 1413-1422. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-1847-5>
- [7] Garnock-Jones, K.P. (2015) Panobinostat: First Global Approval. *Drugs*, **75**, 695-704. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0388-8>
- [8] Marks, P.A. and Breslow, R. (2007) Dimethyl Sulfoxide to Vorinostat: Development of This Histone Deacetylase Inhibitor as an Anticancer Drug. *Nature Biotechnology*, **25**, 84-90. <https://doi.org/10.1038/nbt1272>
- [9] Shi, Y., Dong, M., Hong, X., Zhang, W., Feng, J., Zhu, J., Yu, L., Ke, X., Huang, H., Shen, Z., Fan, Y., Li, W., Zhao, X., Qi, J., Huang, H., Zhou, D., Ning, Z. and Lu, X. (2015) Results from a Multicenter, Open-Label, Pivotal Phase II Study of Chidamide in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. *Annals of Oncology*, **26**, 1766-1771. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv237>

- [10] VanderMolen, K.M., McCulloch, W., Pearce, C.J. and Oberlies, N.H. (2011) Romidepsin (Istodax, NSC 630176, FR901228, FK228, Depsipeptide): A Natural Product Recently Approved for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *The Journal of Antibiotics (Tokyo)*, **64**, 525-531. <https://doi.org/10.1038/ja.2011.35>
- [11] Gregoretti, I.V., Lee, Y.M. and Goodson, H.V. (2004) Molecular Evolution of the Histone Deacetylase Family: Functional Implications of Phylogenetic Analysis. *Journal of Molecular Biology*, **338**, 17-31. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.02.006>
- [12] Lombardi, P.M., Cole, K.E., Dowling, D.P. and Christianson, D.W. (2011) Structure, Mechanism, and Inhibition of Histone Deacetylases and Related Metalloenzymes. *Current Opinion in Structural Biology*, **21**, 735-743. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2011.08.004>
- [13] Yuan, H. and Marmorstein, R. (2012) Structural Basis for Sirtuin Activity and Inhibition. *The Journal of Biological Chemistry*, **287**, 42428-42435. <https://doi.org/10.1074/jbc.R112.372300>
- [14] Zeb, A., Park, C., Rampogu, S., Son, M., Lee, G. and Lee, K.W. (2019) Structure-Based Drug Designing Recommends HDAC6 Inhibitors to Attenuate Microtubule-Associated Tau-Pathogenesis. *ACS Chemical Neuroscience*, **10**, 1326-1335. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00405>
- [15] Lee, H.Y., Nepali, K., Huang, F.I., Chang, C.Y., Lai, M.J., Li, Y.H., Huang, H.L., Yang, C.R. and Liou, J.P. (2018) (N-Hydroxycarbonylbenzylamino)quinolines as Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitors Suppress Growth of Multiple Myeloma *In Vitro* and *In Vivo*. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**, 905-917. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01404>
- [16] Lee, H.Y., Fan, S.J., Huang, F.I., Chao, H.Y., Hsu, K.C., Lin, T.E., Yeh, T.K., Lai, M.J., Li, Y.H., Huang, H.L., Yang, C.R. and Liou, J.P. (2018) 5-Aroylindoles Act as Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitors Ameliorating Alzheimer's Disease Phenotypes. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**, 7087-7102. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00151>
- [17] Vogler, K., Ong, N., Senger, J., Herp, D., Schmidtkunz, K., Marek, M., Muller, M., Bartel, K., Shaik, T.B., Porter, N.J., Robaa, D., Christianson, D.W., Romier, C., Sippl, W., Jung, M. and Bracher, F. (2019) Synthesis and Biological Investigation of Phenothiazine-Based Benzhydroxamic Acids as Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 1138-1166. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01090>
- [18] Boyault, C., Sadoul, K., Pabion, M. and Khochbin, S. (2007) HDAC6, at the Crossroads between Cytoskeleton and Cell Signaling by Acetylation and Ubiquitination. *Oncogene*, **26**, 5468-5476. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210614>
- [19] Zhang, X., Yuan, Z., Zhang, Y., Yong, S., Salas-Burgos, A., Koomen, J., Olashaw, N., Parsons, J.T., Yang, X.J., Dent, S.R., Yao, T.P., Lane, W.S. and Seto, E. (2007) HDAC6 Modulates Cell Motility by Altering the Acetylation Level of Cortactin. *Molecular Cell*, **27**, 197-213. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.05.033>
- [20] Kovacs, J.J., Murphy, P.J., Gaillard, S., Zhao, X., Wu, J.T., Nicchitta, C.V., Yoshida, M., Toft, D.O., Pratt, W.B. and Yao, T.P. (2005) HDAC6 Regulates Hsp90 Acetylation and Chaperone-Dependent Activation of Glucocorticoid Receptor. *Molecular Cell*, **18**, 601-607. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2005.04.021>
- [21] Szyk, A., Deaconescu, A.M., Spector, J., Goodman, B., Valenstein, M.L., Ziolkowska, N.E., Kormendi, V., Grigorieff, N. and Roll-Mecak, A. (2014) Molecular Basis for Age-Dependent Microtubule Acetylation by Tubulin Acetyltransferase. *Cell*, **157**, 1405-1415. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.061>
- [22] Woan, K.V., Lienlaf, M., Perez-Villaroel, P., Lee, C., Cheng, F., Knox, T., Woods, D.M., Barrios, K., Powers, J., Sahakian, E., Wang, H.W., Canales, J., Marante, D., Smalley, K.S.M., Bergman, J., Seto, E., Kozikowski, A., Pinilla-Ibarz, J., Sarnaik, A., Celis, E., Weber, J., Sotomayor, E.M. and Villagra, A. (2015) Targeting Histone Deacetylase 6 Mediates a Dual Anti-Melanoma Effect: Enhanced Antitumor Immunity and Impaired Cell Proliferation. *Molecular Oncology*, **9**, 1447-1457. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.04.002>
- [23] Hai, Y. and Christianson, D.W. (2016) Histone Deacetylase 6 Structure and Molecular Basis of Catalysis and Inhibition. *Nature Chemical Biology*, **12**, 741-747. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2134>
- [24] Miyake, Y., Keusch, J.J., Wang, L., Saito, M., Hess, D., Wang, X., Melancon, B.J., Helquist, P., Gut, H. and Matthias, P. (2016) Structural Insights into HDAC6 Tubulin Deacetylation and Its Selective Inhibition. *Nature Chemical Biology*, **12**, 748-754. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2140>
- [25] Porter, N.J., Mahendran, A., Breslow, R. and Christianson, D.W. (2017) Unusual Zinc-Binding Mode of HDAC6-Selective Hydroxamate Inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, 13459-13464. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718823114>
- [26] Ferreira de Freitas, R., Harding, R.J., Franzoni, I., Ravichandran, M., Mann, M.K., Ouyang, H., Lautens, M., Santhakumar, V., Arrowsmith, C.H. and Schapira, M. (2018) Identification and Structure-Activity Relationship of HDAC6 Zinc-Finger Ubiquitin Binding Domain Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**, 4517-4527. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00258>
- [27] Harding, R.J., Ferreira de Freitas, R., Collins, P., Franzoni, I., Ravichandran, M., Ouyang, H., Juarez-Ornelas, K.A., Lautens, M., Schapira, M., von Delft, F., Santhakumar, V. and Arrowsmith, C.H. (2017) Small Molecule Antagonists

of the Interaction between the Histone Deacetylase 6 Zinc-Finger Domain and Ubiquitin. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 9090-9096. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00933>

- [28] Yoo, J., Kim, S.J., Son, D., Seo, H., Baek, S.Y., Maeng, C.Y., Lee, C., Kim, I.S., Jung, Y.H., Lee, S.M. and Park, H.J. (2016) Computer-Aided Identification of New Histone Deacetylase 6 Selective Inhibitor with Anti-Sepsis Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **116**, 126-135. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.046>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2331-012X, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: amc@hanspub.org