

文章编号:1005-0108(2006)05-0316-07

组蛋白去乙酰酶抑制剂的研究进展

王 欣, 刘 丹, 吕金玲, 俞伟设, 许 野, 赵临襄
(沈阳药科大学 制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘 要: 组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)通过对组蛋白氮端氨基酸残基进行乙酰化或去乙酰化, 调节组蛋白的乙酰化水平, 调控基因表达, 该过程与癌症的发生具有密切的关系。组蛋白去乙酰酶抑制剂通过增加细胞内组蛋白的乙酰化程度, 提高 p21 等基因的表达水平等途径, 抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导细胞分化和(或)凋亡。该文对 HDAC 抑制剂的研究进展进行系统的综述。

关键词: 药物化学; 研究进展; 综述; 组蛋白去乙酰酶抑制剂

中图分类号: R914 **文献标识码:** A

Progress in the research of histone deacetylase inhibitors

WANG Xin, LIU Dan, LÜ Jin-ling, YU Wei-she, XU Ye, ZHAO Lin-xiang

(School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC) are enzymes having opposite function. They modulate the degree of acetylation of histone and regulate gene expression by addition or removal, respectively, of acetyl groups to ϵ -amino groups in *N*-terminal tails of histone and have affinity with the occurrence of cancers. Recent researches found that histone deacetylase inhibitors can inhibit proliferation, induce differentiation and/or apoptosis of tumor cells by up-regulating histone acetylation and the expression of transcription factors, such as p21, p53. According these, many HDAC inhibitors have been found or synthesized as new potent effective anticancer drugs. The research progress of HDAC inhibitors systematically are reviewed.

Key words: medicinal chemistry; research progress; review; histone deacetylase inhibitors

基因转录的有序调控是机体细胞维持正常功能的前提, 如果基因转录调控功能紊乱, 细胞就可能发生癌变。最近的研究发现, 肿瘤的发生与核心组蛋白的乙酰化及去乙酰化的失衡有密切的关系。在有机体内, 负责组蛋白乙酰化和去乙酰化的是一对功能相互拮抗的蛋白酶: 组蛋白乙酰转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰酶(HDAC)。机体利用这两种酶对组蛋白氮端氨基酸残基进行乙酰化和去乙酰化, 调节染色质的结构, 进而调控基因转

录。研究表明, 组蛋白去乙酰酶抑制剂在体外和体内实验中均能引起乙酰化核小体组蛋白的堆积, 提高 p21 基因的表达水平, 抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导细胞分化或凋亡, 可用于多种恶性血液病及实体瘤的治疗。科研人员对 HDAC 抑制剂的体内、外活性进行了系统的研究, 部分 HDAC 抑制剂已经进入临床研究阶段, 本文对 HDAC 抑制剂的研究进展进行综述, 并根据部分抑制剂的结构, 初步探讨其构效关系。

收稿日期: 2006-04-07

基金项目: 国家自然科学基金海外青年学者合作研究基金项目(30328030)

作者简介: 王欣(1979-), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 硕士研究生; 赵临襄(1964-), 女(汉族), 山西太原人, 博士生导师, 主要从事药物化学研究工作, Tel: (024)23986420, E-mail: linxiang.zhao@vip.sina.com。

1 HDAC 与癌症的关系

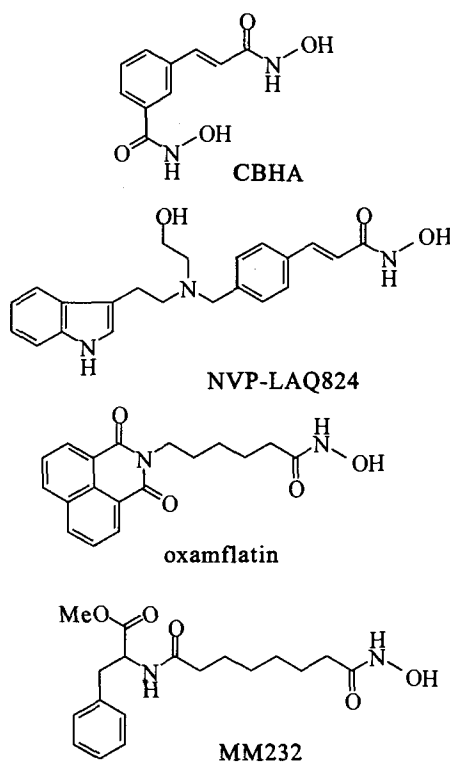
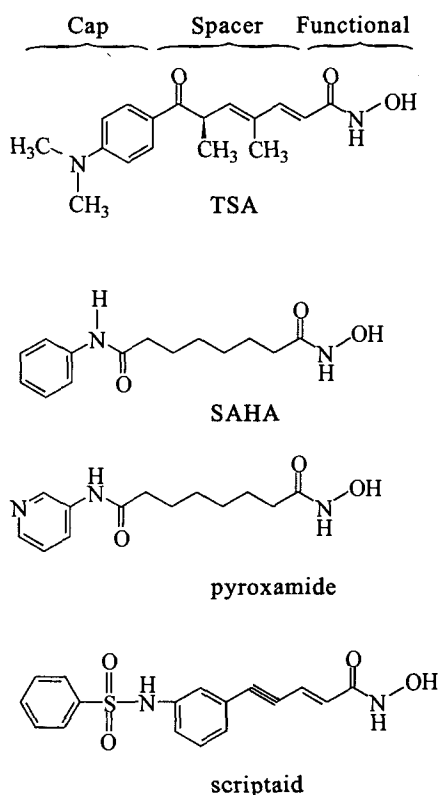
组蛋白的乙酰化水平与肿瘤的产生、增殖、致癌基因和肿瘤抑制基因的表达水平有密切的关系。HAT 通过对核心组蛋白分子 N 端 25~40 个氨基酸范围内的赖氨酸残基进行乙酰化修饰,使染色质处于松散、开放的状态,进而转录因子、转录调节复合物和 RNA 合成酶能够更加接近染色质,使得基因表达更加容易;HDAC 的作用与 HAT 相反,它使染色质处于一种紧密的超螺旋结构,基因表达受到抑制^[1-3]。同时,HDAC 还与多种特征性明显的致癌基因和肿瘤抑制基因的表达有密切的关系,研究证明,HDAC 与急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的发生密切相关^[4,5]。HDAC 还可通过改变 p21、p53 等基因的乙酰化程度来改变基因的表达。如:改变 p21 基因的表达能够抑制细胞周期 G1/S 关键点的转换,使细胞生长停滞于 G0/G1 期,进而抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡。此外,HDAC 还能够抑制 p21mRNA 的表达,降低 p21 的转录水平^[6]。p53 基因可以通过促进 p21 基因的表达抑制肿瘤细胞的生长,它的活性与它的乙酰化状态有密切的关系,HDAC 能使 p53 基因去乙酰化,降低 p53 基因的活性^[7]。

2 HDAC 抑制剂的分类

随着对 HDAC 与癌症发生之间关系研究的不断深入,人们发现:抑制 HDAC 的活性,能够引起细胞中乙酰化组蛋白的堆积,使 p21、p53 等基因的表达水平增加,达到抑制肿瘤细胞的增殖、诱导细胞分化和(或)凋亡的目的。HDAC 抑制剂在体外和体内实验中还表现出抗代谢和抗血管生成的活性。糖蛋白 RECK 对基质金属蛋白酶有向下调节作用,可抑制肿瘤的转移和血管生成。HDAC 抑制剂能增加 RECK 的表达,抑制基质金属蛋白酶的活性及癌细胞的转移^[8]。自 20 世纪 90 年代以来,人们已获得了多种结构不同的 HDAC 抑制剂,目前已有多种 HDAC 抑制剂进入临床试验阶段^[9-11]。研究证明,它们能够抑制多种肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞分化和(或)凋亡,是一类具有广泛应用前景的抗肿瘤药物。

2.1 异羟肟酸类

异羟肟酸类 HDAC 抑制剂的结构均由环、脂肪链和异羟肟酸 3 部分组成。主要包括曲古抑菌素(trichostatin A, TSA)、SAHA(suberoylanilide hydroxamic acid)、NVP-LAQ824、pyroxamide、CBHA、oxamflatin、scriptaid、MM232 等,是目前研究得最多、最深入的一类 HDAC 抑制剂。

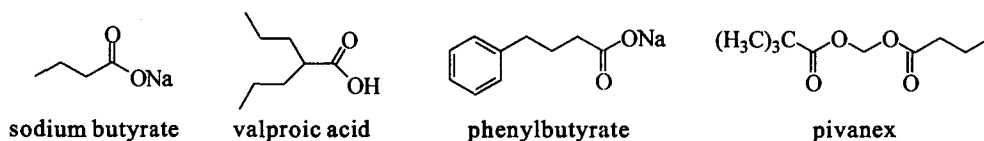


TSA 是 HDAC 的可逆抑制剂。体外试验表明, TSA 通过对 p21 等基因的去乙酰化作用抑制多种肿瘤细胞株, 如 TSA 能够增加 p21 的表达水平, 阻断神经胶质瘤细胞的生物周期循环, 抑制细胞增殖^[12]。在体外实验中 TSA 对 HDAC 的抑制活性已得到充分证明, 常作为验证其他物质是否具有 HDAC 抑制性的对照药物, 但由于它在体内不稳定, 影响了它的体内活性。在考察静脉注射或口服给药对实体瘤及恶性血液病的用药安全性、药物动力学性质和生物活性的 I 期临床研究中, SAHA 取得了较好的抗肿瘤效果且未发现严重的毒副反应^[13,14]。在针对头颈转移瘤(SCCHN)的 II 期临床实验中, 大部分受试者对每天 400 mg 剂量的 SAHA 表现出良好的耐受性, 肿瘤的生长也受到一定程度的抑制^[15]。pyroxamide 能抑制多种肿瘤细胞的生长, 诱导其分化和(或)凋亡。连续 21 d 腹腔注射 pyroxamide [$100 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$, $200 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$] 能明显的抑制前列腺癌细胞株 CWR22 细胞的生长, 除伴有轻微的腹膜炎外, 未发现其他明显的损伤^[16]。NVP-LAQ824 是根据 TSA、SAHA 的结构设计合成的 HDAC 抑制剂, 在急性淋巴母细胞白血病中, NVP-LAQ824 除了能通过上调 p21 的表达水平, 抑制肿瘤细胞的生长, 还能够激活 caspase-3、caspase-9 途径, 诱导细胞凋亡^[17]。

NVP-LAQ824 在针对恶性血液病的 I 期临床实验中显示出剂量依赖性的抗肿瘤活性和较好的耐受性^[9]。CBHA ($200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 能完全抑制小鼠体内成神经纤维瘤的生长, 用药小鼠除出现毛发松散和大便稀软等皮肤、结肠毒性外, 未发现其他毒副作用^[18]。

2.2 短链脂肪酸类

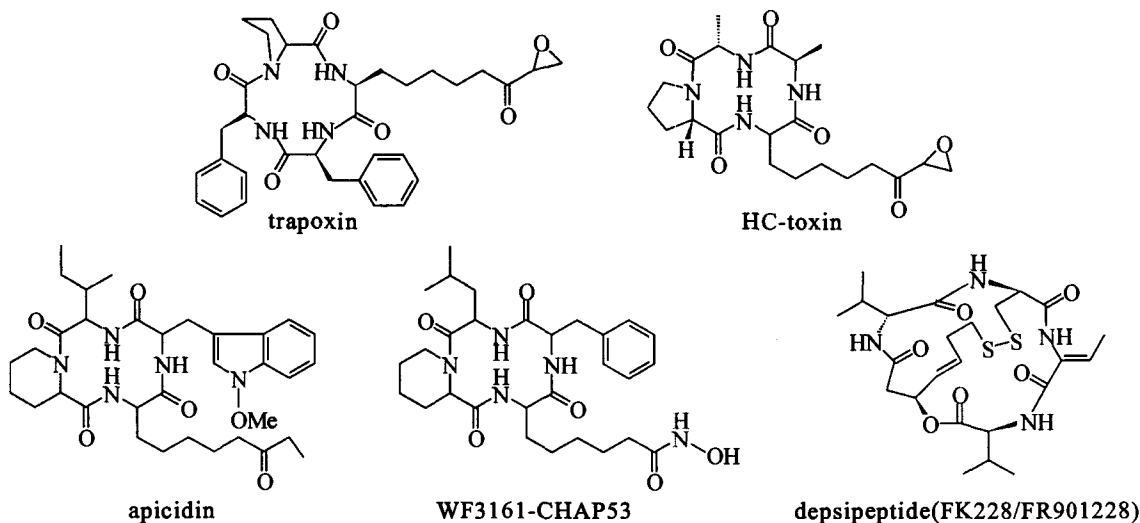
这类 HDAC 抑制剂结构比较简单, 主要有正丁酸、丙戊酸和苯丁酸及其盐类化合物。正丁酸是人结肠中的厌氧菌发酵食物纤维产生的短链脂肪酸, 广泛存在于水果、蔬菜及牛乳中。研究表明: 正丁酸能增加人胃癌细胞株细胞中 p21 基因的表达水平, 抑制癌细胞的生长^[19]。流行病学调查显示, 高纤维饮食与结肠癌的发生呈负相关, 这与纤维素在肠道厌氧菌作用下形成丁酸等短链脂肪酸有关^[20]。与其他 HDAC 抑制剂相比, 正丁酸在体内代谢迅速, 选择性也较差。针对这些问题, 科学家试图将正丁酸制成前药(如 pivanex), 以改善其药物动力学性质^[21]。丙戊酸是一种临床应用多年的抗惊厥药物, 耐受性较好, 研究发现它也是一种 HDAC 抑制剂。体外和体内实验表明, 丙戊酸通过提高组蛋白的乙酰化水平, 增加 p21 基因表达, 抑制成神经细胞瘤细胞株的增殖, 诱导急性髓性白血病细胞的分化^[22,23]。



2.3 环肽类

环肽类 HDAC 抑制剂主要包括 trapoxin、FK228、apicidin、HC-toxin、WF3161-CHAP53 等。

此类化合物的分子中均含有一个环四肽结构, trapoxin、HC-toxin 等化合物在碳链末端含有环氧酮基结构。

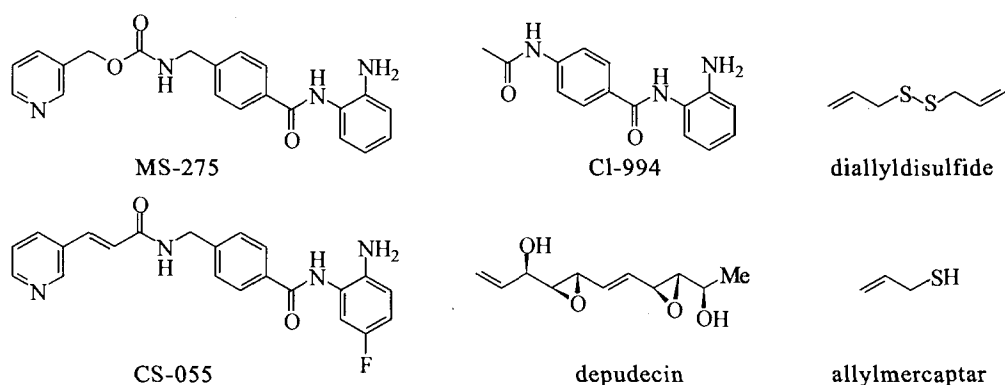


环肽结构的 trapoxin 是 HDAC 的不可逆抑制剂,能引起多种哺乳动物细胞中的组蛋白乙酰化程度的提高^[24]。apicidin 也是 HDAC 的不可逆抑制剂,它通过上调 p21 基因的表达水平、激活细胞凋亡路径等途径,能够抑制人胃癌细胞株 AGS 细胞、人骨肉瘤细胞株 MG63 细胞、人乳腺癌细胞株 MCF7 细胞以及 ZR-75-1 细胞的生长,诱导 HL60、K562 细胞凋亡^[25,26]。

2.4 其他类

HDAC 抑制剂 MS-275、depudecin、CI-994、CS-055 等的结构与以上 3 种类型的结构均不相同,是一类结构比较特殊的 HDAC 抑制剂。MS-275 对骨肉瘤、成神经细胞瘤、成神经管细胞瘤、

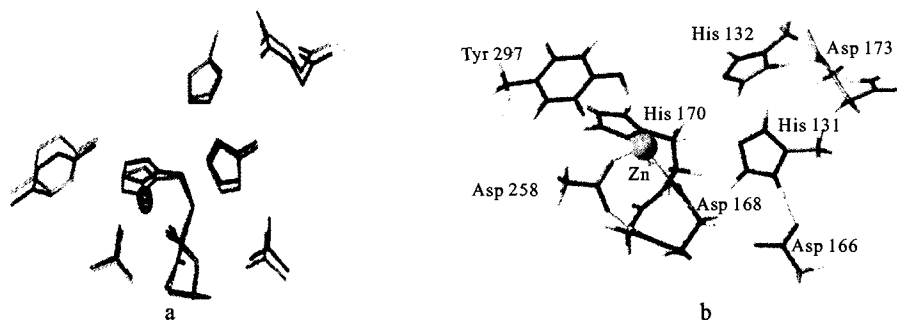
成视网膜细胞瘤及恶性杆状肿瘤等多种肿瘤细胞具有抑制细胞增殖的活性。以注射了未分化的肉瘤细胞 US 的腓肠肌为模型,评价 MS-275 的体内活性,连续使用 MS-275 $[24.5 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}]$ 5 d,可以使肿瘤的体积减小 60%,且未见明显的毒副反应^[27]。针对淋巴瘤、实体瘤的 I 期临床研究数据表明,MS-275 进入患者体内后被迅速吸收,半衰期约为 39~80 h,分析受试者的外周血液,可以发现血液中组蛋白乙酰化水平明显提高^[28,29]。depudecin 是一种结构比较特殊的 HDAC 抑制剂,含有两个环氧环和 6 个手性碳原子,是 HDAC 的不可逆抑制剂^[30]。浓度为 $4.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 depudecin 可以使 50% 的 HDAC 失去活性^[31]。



3 HDAC 抑制剂的构效关系

随着新型、高效、低毒的 HDAC 抑制剂不断被发现、合成,科研人员开始运用计算机辅助设计和量子力学的理论,对各类 HDAC 抑制剂与 HDAC 的结合方式及 HDAC 抑制剂的构效关系进行研究和总结。通过对 HDAC 类似蛋白(histone deacetylase like protein, HDLP)进行 X 射线

衍射研究发现:HDLP 是与 HDAC 具有相同活性位点的蛋白(见图 1),HDAC 的催化位点是一条细长的带状管道和与带状管道临近的空穴。带状管道四周被具有疏水性和芳香性的氨基酸残基覆盖,管道的底部含有一个与组氨酸、天冬氨酸、组氨酸-天冬氨酸对和酪氨酸相配合的锌离子(见图 1);与带状管道临近的空穴结构具有较好的弹性,主要由疏水性的氨基酸构成^[32]。



a: superposition between the catalytic cores of HDLP(green) and HDAC(red);

b: empty catalytic core model for HDAC

Figure 1 The structure of HDAC

异羟肟酸类 HDAC 抑制剂是 HDAC 的底物类似物,其脂肪链的长度恰好与管道的深度相符,

可伸入管道,末端的异羟肟酸基团与管道底部的锌离子形成双齿螯合;而芳香环则像帽子一样覆

盖在带状管道的入口处,使整个分子能充分地
HDAC 结合^[33]。异羟肟酸基虽然能与活性位点
紧密的结合,但它的药代动力学性质不太理想,因
此人们尝试用其他能与锌离子螯合的基团替代异
羟肟酸基(见图 2)。运用量子化学的理论对不同
取代基与活性位点结合时的能量进行计算和分析
得出:当 A 或 D 部分为硫原子、C 部分为 sp^3 杂化
的碳原子时,取代基与锌离子只能形成单齿螯合,
形成双齿螯合的条件虽然比形成单齿螯合的条件
苛刻,但螯合效果更好;C 部分需具有氢键供体,
这对于配体-受体的结合十分重要;另外,化学硬
度高的取代基与活性位点的结合效果更好;值得
一提的是,提高取代基的酸性可以在一定程度上
克服该取代基在以上 3 个方面的不足,但当其
 pK_a 值低于生理 pH 值时,其与锌离子的螯合能
力则迅速降低^[32]。

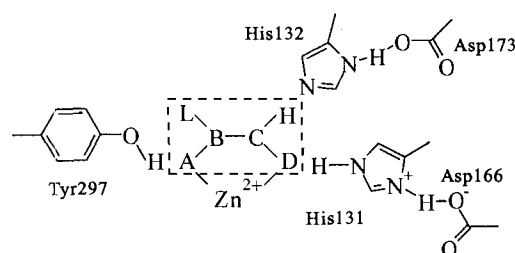


Figure 2 Common framework for bidentate zinc chelators as HDAC inhibitors

Guo YS 等^[34]设计了一系列以不同取代吡啶
为环的异羟肟酸类 HDAC 抑制剂的类似物,并用
CoMFA 法进行构效关系分析,结果显示:在吡啶
环的 4 位(绿色部分)引入体积较大的基团,在黄
色区域引入体积小的基团,对活性有利;在吡啶环
的 4 位或 5 位(红色部分)引入吸电基团(如 Br、
F),在蓝色区域引入供电基团有利于提高生物活
性(见图 3)。

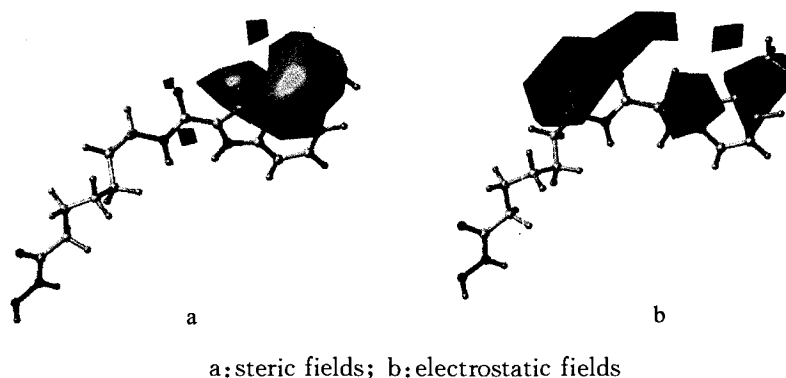


Figure 3 Stereoview of the contour plots of the CoMFA

对于环肽类 HDAC 抑制剂,体积较大的环肽
结构能够与管道入口处的“凹槽”紧密结合,酮羰
基可以与 HDAC 中带状管道中的锌离子和极性
氨基酸残基相互作用,环氧基能使 HDAC 中的活
性位点烷基化,不可逆地抑制 HDAC 酶的活性,
若将环氧基换成异羟肟酸,则表现出对 HDAC 的
可逆性抑制^[35]。与 TSA 不同,MS-275 是以活性
管道最狭窄部位 Phe141 和 Phe198 的 2 个苯环为
靶点,阻塞 HDAC 的生理底物(组蛋白氮端 Lys
乙酰化侧链)伸向催化中心的通道,其中 2'-氨基
与 Tyr91 或 Glu92 形成氢键,中间的苯环与
Phe141 和 Phe198 形成三明治结构。与异羟肟酸
类 HDAC 抑制剂同锌离子螯合的机制相比,MS-
275 的选择性更强,毒性更低,耐受性更好^[36]。

4 结语

近年的研究表明,肿瘤的产生与细胞内组蛋

白的乙酰化水平有密切的关系,增加细胞内乙酰
化组蛋白的含量,可以对肿瘤细胞的生长起到抑
制作用,并诱导其分化和(或)凋亡。抑制细胞内
HDAC 的活性,可以增加细胞内组蛋白的乙酰化
程度,提高 p21、p53 等基因的表达水平,进而达到
抑制肿瘤细胞的增殖,诱导肿瘤细胞分化和(或)
凋亡的目的。目前,已经发现了约 4 种结构类型
的 HDAC 抑制剂,它们在体外和体内实验中均能
使乙酰化组蛋白堆积、p21 或 p53 基因表达水平
增加,表现出显著的抗肿瘤活性。值得注意的是,
HDAC 抑制剂的这些作用只针对肿瘤细胞而对
正常细胞无效,因此其抗肿瘤作用具有很好的选
择性。SAHA、MS-275 等 HDAC 抑制剂已经进入
临床研究阶段,这些临床研究结果将为人类进一
步攻克肿瘤治疗的难题带来新的曙光。与此同
时,各国的药学工作者利用计算机辅助药物设计
的方法,结合已有的药理活性数据,合成了一系列

HDAC抑制剂的类似物,并总结出了部分HDAC抑制剂的构效关系,为进一步研究合成新颖、高效、稳定的HDAC抑制剂指明了方向。相信在未来的几年内会有更多的具有显著抗肿瘤效果与临床应用前景的HDAC抑制剂不断问世。

参考文献:

- [1] Johnstone RW. Histone deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(4):287-299.
- [2] Marks PA, Rifkind RA, Richon VM, *et al.* Histone deacetylase and cancer: cause and therapies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(3):194-202.
- [3] Varghese S, Gupta D, Baran T, *et al.* Alkyl-substituted polyaminohydroxamic acids: a novel class of targeted histone deacetylase inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(20):6350-6365.
- [4] Bhalla K, List A. Histone deacetylase inhibitors in myelodysplastic syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004, 17(4):595-611.
- [5] Vigushin DM, Coombes RC. Histone deacetylase inhibitors in cancer treatment[J]. *Anticancer Drugs*, 2002, 13(1):1-13.
- [6] 陈紫恒, 房静远, 陆娟, 等. 组蛋白乙酰化对人结肠癌细胞系细胞周期的影响[J]. *胃肠病学*, 2002, 7(Suppl.):60-61.
- [7] Glozak MA, Sengupta N, Zhang X, *et al.* Acetylation and deacetylation of non-histone proteins[J]. *Gene*, 2005, 363(1):15-23.
- [8] Liu LT, Chang HC, Chiang LC, *et al.* Histone deacetylase inhibitor up-regulates RECK to inhibit MMP-2 activation and cancer cell invasion[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(12):3069-3072.
- [9] Ottmann OG, Deangelo DJ, Stone RM, *et al.* A phase I, pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of a novel histone deacetylase inhibitor LAQ824 in patients with hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14s):3024-3028.
- [10] 谢爱华, 廖晨钟, 李伯玉, 等. 以组蛋白去乙酰酶为靶标的抗癌药物研发进展[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(1):10-14.
- [11] Nervi C, Coco FL, Minucci S. Valproic acid plus retinoic acid induce myeloid differentiation in chemotherapy-resistant acute myeloid leukemia patients[J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2004, 104:Abstract 1805.
- [12] Wetzel M, Premkumar DR, Arnold B, *et al.* Effect of trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, on glioma proliferation *in vitro* by inducing cell cycle arrest and apoptosis[J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(6s):549-556.
- [13] Kelly WK, Richon VM, O'Connor O, *et al.* Phase I clinical trial of histone deacetylase inhibitor: suberoylanilide hydroxamic acid administered intravenously[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(10):3578-3588.
- [14] Richardson P, Schlossman RL, Mitsiades CS. Phase I clinical trial of oral administration of the histone deacetylase (HDAC) inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM)[J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2004, 104:Abstract 1503.
- [15] Blumenschein G, Lu C, Kies M, *et al.* Phase II clinical trial of suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) in patients (pts) with recurrent and/or metastatic head and neck cancer (SCCHN)[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14s):5578.
- [16] Butler LM, Webb Y, Agus DB, *et al.* Inhibition of transformed cell growth and induction of cellular differentiation by pyroxamide, an inhibitor of histone deacetylase[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(4):962-970.
- [17] Romanski A, Bacic B, Bug G, *et al.* Use of a novel histone deacetylase inhibitor to induce apoptosis in cell lines of acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologic*, 2004, 89(4):419-426.
- [18] Coffery DC, Kutko MC, Glick RD, *et al.* The histone deacetylase inhibitor CBHA inhibits growth of human neuroblastoma xenografts *in vivo*, alone and synergistically with all-trans retinoic acid[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(9):3591-3594.
- [19] Shin JY, Kim HS, Park J, *et al.* Mechanism for inactivation of the KIP family cyclin-dependent kinase inhibitor genes in gastric cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(2):262-265.
- [20] 房静远, 萧树东. 结肠癌分子治疗的靶: DNA甲基化和组蛋白乙酰化[J]. *胃肠病学*, 2001, 6(4):193-194.
- [21] Entin-Meer M, Rephaeli A, Yang X, *et al.* Butyric acid prodrugs are histone deacetylase inhibitors that show antineoplastic activity and radiosensitizing capacity in the treatment of malignant gliomas[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(12):1952-1961.
- [22] Li XN, Shu Q, Su JM, *et al.* Valproic acid induces growth arrest, apoptosis, and senescence in medulloblastomas by increasing histone hyperacetylation and regulating expression of p21Cip1, CDK4, and

- CMYC[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(12): 1912 - 1922.
- [23] Gottlicher M, Minucci S, Zhu P, *et al*. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells[J]. *EMBO J*, 2001, 20(24): 6969 - 6978.
- [24] Yoshida M, Furumai R, Nishiyama M, *et al*. Histone deacetylase as a new target for cancer chemotherapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, 48(Suppl. 1): 20 - 26.
- [25] Kwon SH, Ahn SH, Kim YK, *et al*. Apicidin, a histone deacetylase inhibitor, induces apoptosis and Fas/Fas ligand expression in human acute promyelocytic leukemia cell[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(3): 2073 - 2080.
- [26] Cheong JW, Chong SY, Kim JY, *et al*. Induction of apoptosis by apicidin, a histone deacetylase inhibitor, via the activation of mitochondria-dependent caspase cascades in human Bcr-Abl-positive leukemia cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(13): 5018 - 5027.
- [27] Jaboin J, Wild J, Hamidi H, *et al*. MS-275, an inhibitor of histone deacetylase, has marked *in vitro* and *in vivo* antitumor activity against pediatric solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(21): 6108 - 6115.
- [28] Gore L, Holden SN, Basche M. Updated results from a phase I trial of the histone deacetylase (HDAC) inhibitor MS-275 in patients with refractory solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14s): 3026.
- [29] Ryan QC, Headlee D, Acharya M, *et al*. Phase I and pharmacokinetic study of MS-275, a histone deacetylase inhibitor, in patients with advanced and refractory solid tumors or lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(17): 3912 - 3922.
- [30] Oikawa T, Onozawa C, Inose M, *et al*. Depudecin, a microbial metabolite containing two epoxide groups, exhibits anti-angiogenic activity *in vivo* [J]. *Biol Pharm Bull*, 1995, 18(9): 1305 - 1307.
- [31] Kwon HJ, Owa T, Hassig CA, *et al*. Depudecin induces morphological reversion of transformed fibroblasts via the inhibition of histone deacetylase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(7): 3356 - 3361.
- [32] Vanommeslaeghe K, Loverix S, Geerlings P, *et al*. DFT-based ranking of zinc-binding groups in histone deacetylase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(21): 6070 - 6082.
- [33] Finnin MS, Donigian JR, Cohen A, *et al*. Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors[J]. *Nature*, 1999, 401(6749): 188 - 193.
- [34] Guo YS, Xiao JF, Guo ZR, *et al*. Exploration of a binding mode of indole amide analogues as potent histone deacetylase inhibitors and 3D-QSAR analyses [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(18): 5424 - 5434.
- [35] Furumai R, Komatsu Y, Nishino N, *et al*. Potent histone deacetylase inhibitors built from trichostatin A and cyclic tetrapeptide antibiotics including trapoxin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(1): 87 - 92.
- [36] Xie AH, Li BY, Liao CZ, *et al*. Docking study of HDAC implication for benzamide inhibitors binding mode[J]. *Acta Phys Chim Sin*, 2004, 20(6): 569 - 572.

2006 国际化学生物学及组合化学研讨会 (ISCBCC) 通知

由山东大学和 Journal of Combinatorial Chemistry Asian Office 联合主办的“2006 国际化学生物学及组合化学研讨会”将于 2006 年 12 月 28~30 日在山东济南举行。本次国际研讨会将讨论新世纪组合化学与其他学科,特别是与药理学及化学生物学结合发展的课题。会议内容包括大会特邀报告、专题报告和分组讨论等。讨论及征文内容主要覆盖以下研究领域:

- Combinatorial synthesis
- Chemical biology
- Medicinal chemistry and QSAR
- Solid-phase synthesis
- Natural product chemistry
- Lead discovery and optimization
- Combinatorial techniques in polymer, catalyst, and material discovery
- Analytical methods

本次会议已特邀了两院院士以及来自美国、欧洲和亚洲等地区的众多国内外著名专家学者到会。组合化学杂志(JCC)亚洲分部成立一周年庆典将与本次会议同期举行。这次会议不仅能够让我们了解到该研究领域的发展方向及最新研究进展,还将极大地促进我国学者与其他国家的科学家的学术交流。会议详情请登入:
<http://www.isbcc.sdu.edu.cn>