



YENİ BENZO[d]TİYAZOL-2-İLMETİL 4-(2-AMİNOFENİL KARBAMOİL) BENZİL KARBAMAT BİLEŞİĞİNİN SENTEZİ

SYNTHESIS OF NEW BENZO[d]THIAZOL-2-YLMETHYL
4-(2-AMINOPHENYLCARBAMOYL) BENZYL CARBAMATE COMPOUND

Oya BOZDAĞ DÜNDAR*, Taner BULDU

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,
06100-Tandoğan Ankara- TÜRKİYE

ÖZET

Bu çalışmada, histondeasetilaz inhibitörlerinin antikanser özellikleri ışığında benzotiyazol yapısı içeren benzamid türevi olan benzo[d]tiyazol-2-ilmetil 4-(2-aminofenil)karbamoil) benzilkarbamat bileşiği sentez edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen benzotiyazol yapısı içeren benzamid bileşiği antikanser özellikleri ve histon deasetilaz inhibisyon aktiviteleri kapsamında inceleme altındadır.

Anahtar kelimeler: antikanser; benzamid; benzotiyazol; histondeasetilaz (HDAC); histondeasetilaz inhibitörleri (HDACIs); sentez

ABSTRACT

In this study, in the light of anticancer properties of histone deacetylase inhibitors, benzo[d]thiazol-2-ylmethyl 4-(2-aminophenylcarbamoil)benzylcarbamate compound which is derivative of benzamide containing benzothiazole structure has been synthesized. Synthesized benzamide compound containing benzothiazole structure is under investigation within the scope of anticancer properties and histone deacetylase inhibition activities.

Keywords: anticancer; benzamide; benzothiazole; histonedacetylase (HDAC); histonedacetylase inhibitors (HDACIs); synthesis

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Oya BOZDAĞ-DÜNDAR
e-mail: bozdog@pharmacy.ankara.edu.tr

Gönderilme/Submitted: 07.06.2016 Kabul/Accepted: 20.07.2016

GİRİŞ

Kanser, birden fazla genetik ve epigenetik faktörün etkisiyle çok aşamalı olarak ve kalıtsal ya da sonradan kazanılmış mutasyonların hücrelerde birikmesiyle ortaya çıkan bir somatik genetik hastalıktır [1,2]. Kanser, günümüzde dünya genelindeki en önemli sağlık problemleri ve ölüm nedenlerinin başında gelmektedir [1]. GLOBOCAN 2012 verilerine göre 2012 yılında dünyada toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gözlenmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur. 2008 yılında bu rakamlar, sırasıyla, 12,7 ve 7,6 milyondur. Dünyada en çok tanı konulan kanserler; akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) iken kanserden ölümlerin en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mide (%8,8) kanseri nedeniyle gerçekleştiği belirtilmektedir [3].

Kanser vakalarında, deoksiribonükleik asit (DNA)'de oluşan hasar ve genetik mutasyonlar ile hücreler kontrolsüz veya anormal şekilde çoğalır ve büyür. Çevresel faktörler ve kimyasal etmenler DNA'da hasara yol açar. Kansere neden olan karsinojen bileşikler; hücrede DNA'ya bağlanarak, DNA replikasyonunun bozulmasına ve hücrenin farklılaşmasına neden olurlar [4].

Kanser tedavisinde uygulanan yöntemler başlıca dört ana başlık altında toplanabilir:

- cerrahi girişim
- ilaçla tedavi (kemoterapi)
- ışınla tedavi
- immunoterapi [5-7].

Epigenetik ve Kanser

Epigenetik; genotipik değişikliklerden kaynaklanmayan gen ifadesindeki farklılıkları inceleyen bilim dalıdır [8]. Epigenetik, en basit ifadeyle çevre ve genetik arasındaki etkileşimdir; aynı genotipin nasıl olup da farklı fenotiplere yol açtığına en iyi açıklamasıdır [9]. Kalıtım materyali olan DNA molekülü, nükleotid olarak adlandırılan küçük yapı taşlarının birleşmesiyle oluşmaktadır. DNA'nın yapısı ve nükleotidlerin dizilişi bir canlının tüm hücrelerinde aynı olmakla birlikte, hücreler arası farklılıklar, gen ifadesindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. DNA dizisinden bağımsız olarak gen ifadesinde meydana gelen kalıtsal değişiklikler epigenetik olarak adlandırılmaktadır [10]. Epigenetiğin gen ifadesi kontrolündeki en temel etkisi, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya ulaşmasını engelleyecek mekanik değişiklikler oluşturmasıdır. Bu mekanik etki, geri dönüşlü olması ile DNA dizisinde gözlemlenen mutasyonlar açısından farklılık göstermektedir [11].

Epigenetik terimi; DNA dizisindeki değişimlerle açıklanamayan, gen fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler olarak ifade edilmektedir [12]. Terim ilk kez 1942 yılında, vücuttaki tüm

hücrelerin aynı DNA dizilimine sahip olmasına rağmen, farklı genleri ifade etmelerini açıklamak amacıyla kullanılmıştır [13].

Epigenetik değişiklikler, özellikle canlıların embriyodan yetişkin bireye doğru ilerleyen gelişim sürecinde gözlemlenen, hücre farklılaşmaları sırasında ortaya çıkan gen ifadesindeki değişikliklerde önemli rol oynamaktadır. Gen ifadesinde görülen bu değişiklikler, DNA'nın seçici olarak, farklı epigenetik durumlarda bulunan farklı kromatin yapılarına paketlenmesiyle ortaya çıkmaktadır [14].

Epigenetik değişiklikler oldukça dengelidir [15]. Bu dengeli yapılarına rağmen, epigenetik değişiklikler aynı zamanda geri çevrilebilir niteliktedir [16]. Bunun yanı sıra epigenetik değişiklikler kalıtılabilir, yani çevresel koşulların gen ifadesi üzerinde yarattığı etki, bunun o bireye sağladığı avantaj veya dezavantaj, sonraki nesillere aktarılabilir niteliktedir [17].

DNA'nın en önemli görevi, bir organizmayı oluşturan proteinleri ve her proteinin ne zaman, hangi hücre tipinde ve ne kadar üretileceğini belirlemektir [18]. Ökaryotik hücrelerde DNA, histon ve histon olmayan proteinlerle paketlenmiş halde bulunur. Bu yapıya kromatin adı verilir [19]. Ökaryotik hücrelerde kromatinin temel proteinleri histonlardır. H1, H2A, H2B, H3 ve H4 olmak üzere beş tip histon proteini vardır [20]. Histonların kromatindeki toplam kütleleri yaklaşık olarak DNA'nın kütlesine eşittir [21]. Histonlar, lizin ve arjininamino asitlerince zengin olup, bazik yapıda, 102-135 amino asit içeren küçük proteinlerdir ve pozitif yükleri sayesinde DNA'nın negatif yüklü olan fosfat gruplarına kolayca bağlanıp, ökaryotikDNA'nın çekirdeğe sığdırılacak şekilde paketlenmesini sağlamaktadır. Histon proteinleri ökaryotik canlılar arasında yapısal benzerlik göstermektedir ve en yüksek düzeyde korunmuş ökaryotik proteinlerdir [20, 21].

Histonasetilasyonu histon modifikasyonları içinde en çok ilgi çekenlerden biridir ve geri dönüşümlü bir olaydır [22]. Histonasetilasyonu, Histonasetiltransferaz (HAT) ve Histondeasetilaz (HDAC) enzimleri ile kontrol edilir [19]. Asetilasyon, özdeş histonların N-terminal kuyruk bölgeleri arasındaki lizinrezidülerinde oluşur. Histonasetiltransferazlar, asetil gruplarını (CH_3CO), asetilkoenzim A (acetyl-CoA)'dan özdeş histonlar arasında korunmakta olan lizinrezidülerinin ϵ -amino grupları üzerine transfer ederler. Asetilasyon; histonların pozitif yükünü nötralize ederek, DNA'nın negatif yüklü yapısı ile olan ilişkilerini kopartır. Böylece, aktif gen transkripsiyonu için gerekli olan transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasına izin veren daha "açık" bir kromatin yapısı oluşmasını sağlar[23]. Asetilasyon geri dönüşümlü olarak gerçekleşen bir olaydır. Lizin aminoasitinden asetil grubunun çıkartılmasıyla kromatin tekrar kondanse olmakta ve transkripsiyon baskılanmaktadır. Kromatinin belli bir bölgesinde histonların asetile olması, o bölgenin

transkripsiyonel açıdan aktif olduğunu gösterirken, deasetile olması transkripsiyonun baskılandığını göstermektedir [24].

HDAC enzimleri çok çeşitli fizyolojik ve patolojik sistemlerde önemli transkripsiyonel ko-reseptörler olarak ortaya çıkmıştır. 18 adet insan HDAC enzimi tespit edilmiş ve *Saccharomyces cerevisiae* mayası'nın HDAC enzimleri (Rpd3, Hda1 ve Sir2) ile gösterdikleri primer homolojiye göre sınıflandırılmış ve 4 gruba ayrılmıştır:

Sınıf I HDAC enzimleri (HDAC 1,2,3 ve 8) maya transkripsiyonel regülatör RPD3 ile yüksek homoloji gösterir, **sınıf II** HDAC enzimleri HDAC1 (HDAC 4,5,6,7,9 ve 10) ile yakın ilişkilidir, **sınıf III** HDAC enzimleri, aynı zamanda sirtuinler, Sir2 (SIRT 1,2,3,4,5,6 ve 7) ile homologdur ve **sınıf IV** HDAC enzimleri, **sınıf I** ve **II** ile homologdur. **Sınıf II** HDAC enzimleri **sınıf IIa** (HDAC 4,5,7 ve 9) ve **sınıf IIb** (HDAC6 ve 10) formları şeklinde iki alt sınıfa ayrılır [25, 26]. Histon deasetilaz enzimleri ile katalize edilen özdeş histonların amino-terminal uçlarının tekrar pozitif yük kazanmaları, histonlar ile DNA'nın etkileşimini artırır. Böylece, promotör üzerindeki bağlantı bölgeleri bloke edilerek gen transkripsiyonu inhibe edilir [23].

Histon deasetilazlar kanserli hücrelerde aşırı ifade edilmektedir. Histon deasetilazların inhibisyonu, kanser tedavisinde yeni yolak olarak görülmektedir ve bu grup bileşiklerin klinik çalışmaları devam etmektedir[27].

HDAC inhibitörleri:

- Tümör hücresinin hücre siklusunu G1 veya G2/M fazında durdurarak hücrenin proliferasyonunu bloke ederler- **Hücre siklusunun regülasyonu ve kontrolü**
- İnternal ve eksternalapoptotik yolları indükleyerek hücre ölümünü sağlarlar- **Apoptozisin tetiklenmesi**
- Anti-anjiyogenetik moleküllerin upregülasyonu, vaskülogenezisi sağlayan moleküllerin down regülasyonu ile antianjiyogenetik etki gösterirler- **Anjiyogenezisin inhibisyonu** [28].

Bu çalışmada; benzamid yapısı ile ulaşılmaya çalışılan seçici, etkin HDAC inhibitörleri araştırmaları kapsamında, HDAC inhibitörleri için oluşturulan farmakoforik modelde, "cap grubu" olarak tanımlanan yöreye "benzotiyazol" halkasının getirilmesiyle tasarlanmış yeni benzamid bileşiği (**BTBA**)'nin sentez edilmesi ve yeni benzamid yapısındaki bu bileşiğin, HDAC enzimini inhibe etme potansiyelinin ve antikanser aktivitesinin, çeşitli kanser türleri üzerinde incelenmesi, böylece etkin moleküle ulaşılması hedeflenmiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen bileşiklerin saflık kontrolünü yapmak ve R_f değerlerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla adsorban olarak Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmış ve lekelerin belirlenmesi için 254 nm dalga boyundaki ultraviyole (UV) ışığından (Camag UV Lambası) yararlanılmıştır. Elde edilen ürünlerin saflaştırılması amacıyla gerektiğinde kolon kromatografisi yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla sabit faz olarak Silicagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM, Merck) hareketli faz olarak da İTK için belirlenen solvan sistemi kullanılmıştır. İTK ve kolon kromatografisi yöntemlerinde kullanılan solvan sistemi: diklorometan: metanol (100:2) dür. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Büchi Melting Point B-540 cihazında, kapiller yöntemle tayin edilmiştir. Sentezlerde kullanılan kimyasal maddeler E. Merck (Darmstadt, Germany) ve Aldrich (Milwaukee, MI, USA) firmalarından temin edilmiştir. Enstrümantal analizlerin tümü Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır.

Bileşiklerin Sentezi

Benzo[d]tiyazol-2-ilmetanol (BTOH) sentezi

2,5 g (0,020 mol) 2-merkaptanilin ile 4,6 g (0,061 mol) glikolik asit kapalı tüp içinde kuru kuruya 130°C de 12 saat ısıtıldı. Seyreltik HCl ile ekstre edildi ve %20'lik NaOH ile nötralleştirildi. Ham katı madde süzülerek alındı, kurutuldu ve diklorometan: metanol (100:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 1,8023 g ürün elde edildi. Verim: % 54,94 ; E.N : 95,3°C (Kaynak 29: E.N : 90-100°C). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 5.08 (s, 2H, CH₂), 5.29 (s, 1H, OH), 7.39 (td, 1H, Ar-H), 7.48 (td, 1H, Ar-H), 7.89 (d, 1H, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H). MS (ESI+) *m/z* (%bağıl bolluk) : 165.81 (M+H, %100)

4-(((Benzo[d]tiyazol-2-ilmetoksi)karbonilamino)metil)benzoik asid (BTCA) sentezi

0,796 g (4,90 mmol) 1,1'-karbonildiimidazol (KDI) 10 ml susuz tetrahidrofuran (THF) de çözüldü ve buz banyosunda 10 °C'ye soğutuldu. Üzerine 10 ml susuz THF da çözülen 0,450 g (1,14 mmol) benzo[d]tiyazol-2-ilmetanol ilave edildi ve reaksiyon ortamı (A) oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı. 0,824 g (5,45 mmol) 4-(aminometil)benzoik asit 10 ml susuz THF de çözüldü. Üzerine 0,760 ml (5,45 mmol) trietilamin, sonra 0,814 ml (5,44mmol) 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undes-7-en (DBU) ilave edildi (B).

A reaksiyon ortamı, **B** süspansiyonu üzerine ilave edilip oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı. Susuz THF, 50 °C de döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Kalıntıya su ilave edilip, 6N HCl ile pH=5 yapıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı. Elde edilen ham ürün, diklorometan: metanol (100:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 0,310 g ürün elde edildi. Verim : %33,05 ; E.N : 195°C . Spektroskopik analizler: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ, ppm): 4.29 (d, 2H, NH-CH₂), 5.45 (s, 2H, OCH₂), 5.65 (s, 1H, OH), 7.36 (d, 2H, j_o=8.00Hz, Ar-H), 7.52 (td, 1H, Ar-H), 7.48 (td, 1H, Ar-H), 7.88 (d, 2H, j_o=8.00Hz, Ar-H), 7.98 (d, 1H, Ar-H), 8.12 (d, 1H, Ar-H), 8.22 (t, 1H, NH).

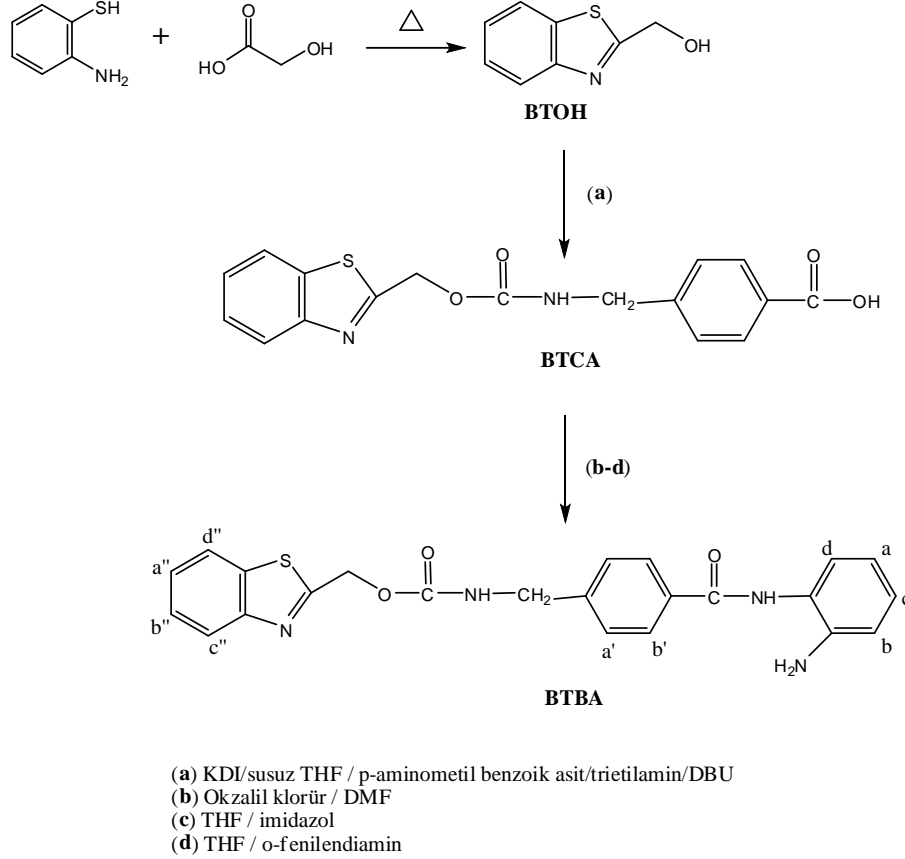
Benzo[d]tiyazol-2-ilmetil 4-(2-aminofenilkarbamoyl)benzilkarbamit (BTBA) sentezi

0,3 g (0,88 mmol) 4-(((benzo[d]tiyazol-2-ilmetoksi)karbonilamino)metil)benzoik asid (**BTCA**) 15 ml toluende çözüldü. Üzerine, önce 20 µl dimetilformamid (DMF) sonra 175 µl okzalil klorür ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Süre sonunda toluen 100 °C de döner buharlaştırıcıda uçuruldu, kalıntı dietileterden yıkandı, kurutuldu. Çökelek 10 ml susuz THF'de çözüldü, üzerine 5 ml susuz THF'de çözülmüş 0,178 g (2,61 mmol) imidazol ilave edildi. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Oluşan çökelek süzüldü. Süzüntü üzerine 0,562 g (5,20 mmol) ortofenilendiamin, sonra 67 µl trifluoroasetikasit ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 15 saat karıştırıldı. THF döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Kloroform ile ekstre edildi. Kloroform döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen ham ürün diklorometan: metanol (100:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 0,052 g ürün elde edildi. Verim : %13,75 ; E.N : 193,3°C. ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz, δ, ppm): 4,31 (d, 2H, NH-CH₂), 4,87 (s, 2H, NH₂), 5,46 (s, 2H, OCH₂), 6,58 (t, 1H, a-H), 6,77 (d, 1H, j_o=8.00 Hz, b-H), 6,95 (t, 1H, c-H), 7,15 (d, 1H, j_o=7.60 Hz, d-H), 7,40 (d, 2H, j_o=8,00Hz, a'-H), 7,93 (d, 2H, j_o=8.00 Hz, b'-H), 8,24 (t, 1H, NH), 9,61 (s, 1H, CONH), 7,44 (t, 1H, a''-H), 7,52 (t, 1H, b''-H), 7,99 (d, 1H, j_o=8,00 Hz, c''-H), 8,12 (d, 1H, j_o=8,00 Hz, d''-H). Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 433,25 (M+H, %100).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Kanser, belirli bir etiyopatolojiye sahip olmadan vücudun çeşitli sistemlerinde ortaya çıkabilen, kontrolsüz hücre büyümesi ve anormal hücre yapılarının organizmaya yayılması ile karakterize olmuş ilerleyici bir hastalıktır. Kemoterapötiklerin kullanımı, cerrahi ve/veya radyoterapi gibi yöntemlerin yanı sıra, kanser tedavisi için tercih edilen etkili yöntemlerden biridir. Histondeasetilaz inhibitörlerinin, kanser hücresi üzerinde proliferasyonun engellenmesi, apoptozis ve anjiogenezisin hibisyonu gibi etkileri bilinmektedir. Bu çalışmada, benzamid türevlerinin antikanser özellikleri ışığında bileşiklerin aktivitelerinin artırılması amacıyla yeni bir benzo[d]tiyazol türevi bileşik (**BTBA**) sentez edilmiştir (Şekil 1). Bunun için önce 2-merkaptanil ile glikolikasitin kuru kuruya ısıtılması sonucu

benzo[d]tiyazol-2-ilmetanol (BTOH) sentez edilmiştir. BTOH'ın KDI ile reaksiyonunu takiben DBU ve trietilamin varlığında 4-(aminometil)benzoik asit ile muamelesi sonucu 4-(((benzo[d]tiyazol-2-ilmetoksi)karbonilamino)metil)benzoik asid (BTCA) sentez edilmiştir. BTCA'nın okzaliz klorür ile açilasyonunu takiben imidazol ile oluşturduğu ara ürünün o-fenilendiamin ile amidifikasyonu sonucu benzo[d]tiyazol-2-ilmetil 4-(2-aminofenilkarbamoil) benzilkarbamat (BTBA) bileşiği sentez edilmiştir. Elde edilen BTBA bileşiğinin yapısı, ¹H-NMR ve Mass verileri ile aydınlatılmıştır.



Şekil 1. Benzo[d]tiyazol-2-ilmetil 4-(2-aminofenilkarbamoil)benzilkarbamat (BTBA) bileşiğinin sentezi

Sentezi gerçekleştirilen benzamid bileşiği BTBA'nın antikanser ve histondeasetilaz enzim inhibisyonu yapma potansiyeli test edilmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir (Project No: 213S097).

KAYNAKLAR

1. Ekmekçi, A., Konaç, E., Önen, H.İ. (2008). Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 21(3), 282-295.
2. Yavaş-Ata, O. (2009). HistoneDeasetilaz inhibitörleri ve demetilize edici ajanlar. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics, 2(1), 44-47.
3. Globocan 2012: <http://globocan.iarc.fr/>
4. Abraham, D.J. (2003). Chemotherapeutic agents, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Vol. 5., New Jersey: A John Wileyandsons, Inc. Publication, 6, pp. 2-81.
5. Gilman, A., Goodman, L.S. (1991). Chemotherapy of neoplastic diseases. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th edition, PergamonPress, U.S.A., pp. 1240-1306.
6. Kayaalp, S.O. (2009). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara, p. 1039-1078.
7. Kar, A. (2010). Medicinal Chemistry. New Age International Publishers, 5th Ed., pp. 801-832.
8. Martin, C., Zhang, Y. (2007). Mechanisms of epigeneticinheritance. Current Opinion in Cell Biology, 19(3), 266-272.
9. Esteller, M. (2006). The necessity of a human epigenome project. Carcinogenesis, 27, 1121-1125.
10. Jiang, Y., Bressler, J., Beaudet, L.A. (2004). Epigenetics and human disease. Annual Review of Genetics, 5, 479-510.
11. Ducasse, M., Brown, M.A. (2006). Epigenetic aberrations and cancer. Molecular Cancer, 5, 60.
12. Nian, H., Delage, B., HO, E., Dashwood, R.H. (2009). Modulation of histone deacetylase activity by dietary isothiocyanates and allylsulfides: studies with sulforaphane and garlic organosulfur compounds. Environmental and Molecular Mutagenesis, 50(3), 213–221.
13. Sweatt, J.D. (2009). Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous. Biological Psychiatry, 65(3), 191-197.
14. Murrell, A., Rakyán, V.K., Beck, S. (2005). From genome to epigenome. Human Molecular Genetics, 14, 3-10.
15. Kouzarides, T. (2007). Chromatin modification sand their function. Cell, 128(4), 693-705.
16. Metivier, R., Gallais, R., Tiffoche, C., Le Péron, C., Jurkowska, R.Z., Carmouche, R.P., Ibberson, D., Barath, P., Demay, F., Reid, G., Benes, V., Jeltsch, A., Gannon, F., Salbert, G. (2008). Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. Nature, 452, 45-50.

17. Richards, E.J. (2006). In herited epigenetic variation-revisiting soft inheritance. *Nature Reviews Genetics*, 7, 395-401.
18. Alberts, B. (2003). *Molecular biology of the cell*, (4th ed.) New York: Garland Science, p. 53.
19. Marson, C.H. (2009). Histone deacetylase inhibitors: design, structure-activity relationships and therapeutic implications for cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9, 661-692.
20. Cooper, M.G., Hausman, E.R. (2004). *The flow of genetic information. The cell a molecular approach*, 3rd Edition, ASM press, USA, pp.150-154.
21. Thiagalingam, S., Cheng, K.H., Lee, H.J., Mineva, N., Thiagalingam, A., Ponte, J.F. (2003). Histone deacetylases: unique players in shaping the epigenetic histone code. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 983, 84-100.
22. Bartova, E., Krejci, J., Harnicarova, A., Galiova, G., Kozubek, S. (2008). Histone modifications and nuclear architecture: a review. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 56(8), 711-721.
23. Pan, L., Lu, J., Huang, B. (2007). HDAC Inhibitors: A potential new category of anti-tumor agents. *Cellular & Molecular Immunology*, 4(5), 337-343.
24. Bora, G., Erdem-Yurter, H. (2007). Epigenetik Hastalıklar ve tedavi yaklaşımları. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38, 48-54.
25. Haberland, M., Montgomery, R.L., Olson, E.N. (2009). The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nature Reviews Genetics*, 10(1), 32-42.
26. Parra, M., Verdin E. (2010). Regulatory signal transduction pathways for class IIa histone deacetylases. *Current Opinion in Pharmacology*, 10, 454-460.
27. Ververis, K., Hiong, A., Karagiannis, C.T., Licciardi, P.V. (2013). Histone deacetylase inhibitors (HDACs): multi targeted anticancer agents. *Biologics*, 7, 47-60.
28. Xu, W.S., Parmigiani, R.B., Marks, P.A. (2007). Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. *Oncogene*, 26, 5541-5552.
29. Scifinder: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>