

FHAL-P3 HEMOINFORMATIČKA STUDIJA HDAC3 I HDAC6 INHIBITORA

A. Čebzan¹, A. Ilić¹, M. Popović-Nikolić¹, S. Oljačić¹, B. Stanković², K. Nikolić¹

¹Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Beograd, Srbija, ²Univerzitet u Beogradu, Institut za nuklearne nauke "Vinča" – Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Laboratorija za nuklearnu i plazma fiziku, Beograd, Srbija

Histon deacetilaze (HDAC) predstavljaju ključne epigenetičke regulatore koji kontrolišu ekspresiju gena, proliferaciju i diferencijaciju ćelija, a njihova poremećena aktivnost usko je povezana sa nastankom i progresijom brojnih vrsta karcinoma. Među članovima HDAC porodice, HDAC3 i HDAC6 izdvajaju se kao posebno značajne terapijske mete zbog svojih specifičnih bioloških funkcija i uloge u različitim oboljenjima. U ovom radu primenjen je integrisani računarski pristup koji kombinuje mašinsko učenje (ML) u programskom jeziku Python, molekulsko dokovanje korišćenjem GOLD 2022.3.0 paketa i kvantnohemijske proračune u programskom paketu Gaussian 09 kako bi se identifikovale strukturne karakteristike odgovorne za inhibitornu aktivnost prema HDAC3 i HDAC6. U ovom istraživanju ispitivana su jedinjenja koja su deo ChEMBL baze podataka. Razvijeni ML modeli pokazali su izuzetne prediktivne performanse, pri čemu su vrednosti tačnosti, preciznosti, osetljivosti i F1-mere bile gotovo jednake 1,0 za HDAC3 i približno 0,98 za HDAC6, što ukazuje na njihovu visoku robusnost i pouzdanost. Utvrđeno je da se vrednosti metrika ne menjaju značajno za proces unakrsne-validacije, kao ni sa promenom hiperparametra (do 0.05). Analiza značaja deskriptora, potkrepljena rezultatima molekulskog dokovanja i kvantnohemijskih simulacija, otkrila je različite odnose između strukture i aktivnosti za ove dve izoforme. Manji supstituenti sa izraženim elektronski privlačnim efektom u blizini regiona za vezivanje Zn²⁺ jona doprinose većoj inhibitornoj aktivnosti prema HDAC3, dok glomaznije i hidrofobnije grupe favorizuju vezivanje za HDAC6, pružajući vredne smernice za razvoj izoformno selektivnih inhibitora. Dobijeni rezultati potvrđuju da integracija savremenih računarskih metoda predstavlja efikasan pristup za racionalni dizajn novih selektivnih HDAC inhibitora i razvoj budućih epigenetičkih terapija.

Zahvalnica

Ovaj rad je realizovan uz finansijsku podršku Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije (ugovori br. 451-03-33/2026-03/200017, 451-03-33/2026-03/200161 i 451-03-34/2026-03/200161).

FHAL-P3 CHEMOINFORMATICS STUDY OF HDAC3 AND HDAC6 INHIBITORS

A. Čebzan¹, A. Ilić¹, M. Popović-Nikolić¹, S. Oljačić¹, B. Stanković², K. Nikolić¹

¹University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Belgrade, Serbia, ²University of Belgrade, "Vinča" Institute of Nuclear Sciences – National Institute of the Republic of Serbia, Department for Nuclear and Plasma Physics, Belgrade, Serbia

Histone deacetylases (HDACs) are essential epigenetic regulators that modulate gene expression, cell proliferation, and differentiation, and their dysregulation has been implicated in the development and progression of numerous cancers. Among the HDAC family, HDAC3 and HDAC6 have emerged as particularly attractive therapeutic targets owing to their distinct biological functions and disease relevance. In this study, an integrated computational framework combining machine learning (ML) within Python language, molecular docking using GOLD 2022.3.0 package, and quantum chemical calculations utilized by Gaussian 09 was employed to identify the structural determinants governing inhibitory activity toward HDAC3 and HDAC6. In this research, the molecules which are part of ChEMBL database were examined. The developed ML models demonstrated excellent predictive performance, achieving accuracy, precision, recall, and F1-score values approaching 1.0 for HDAC3 and approximately 0.98 for HDAC6, indicating high robustness and predictive reliability. It was found that metrics' values do not change significantly for cross-validation and when values of hyperparameters were changes (less then 0.05). Feature importance analysis, supported by molecular docking and quantum chemical simulations, revealed distinct structure–activity relationships between the two isoforms. Smaller electron-withdrawing substituents located near the Zn²⁺-binding region were found to enhance HDAC3 inhibition, whereas bulkier hydrophobic groups favored HDAC6 binding, providing valuable insights into isoform-selective inhibition. These findings demonstrate the potential of integrated computational approaches to guide the rational design of selective HDAC inhibitors for future epigenetic therapies.

Acknowledgement

This work was supported by the Ministry of Science, Technological Development and Innovation of the Republic of Serbia under Grants No. 451-03-33/2026-03/200017, 451-03-33/2026-03/200161, and 451-03-34/2026-03/200161.