

İntervertebral Disk Dejenerasyonu İçin Potansiyel Moleküler Hedefler ve Yapı Tabanlı İlaç Tasarımı

Potential Molecular Targets and Structure-Based Drug Design for Intervertebral Disc Degeneration

ÖZ

Farmasötik kimyada ve farmakolojide intervertebral disk dejenerasyonunu önleyebilecek olan ilaçların geliştirilmesi için spesifik moleküllerin hedeflenerek araştırılması önem arz eder. Bir ilacın insan vücudundaki etkisi, ligand (ilaç) ve makromolekül (hedef) arasındaki moleküler etkileşimin bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Ligandın etki alanındaki farmakolojik aktivitesi, ligand atomlarının konumuyla ve bu atomlar arasındaki etkileşim şekline bağlıdır. Yapı bazlı ilaç tasarımı, daha etkili ilaçlar tasarlamak için farmakobiyolojik moleküllerin üç boyutlu yapısının kullanılmasını içerir. Bunun önemi, intervertebral disk dejenerasyonunun altında yatan nedenleri ele alacak şekilde uyarlanmış ilaçların geliştirilmesine olanak tanıyan, kesin moleküler hedefleri belirleme potansiyelidir. Bu yaklaşım, ilaç geliştirmenin kesinliğini ve verimliliğini artırarak, daha hedefe yönelik ve etkin tedavilere yol açar ve bu patolojiye sahip bireyler için potansiyel olarak sonuçları iyileştirebilir. Bu derlemede, intervertebral disk dejenerasyonunun giderilebilmesinde biyoinformatik, genomik ve proteomik gibi teknikler kullanarak gerçekleştirilen yapı tabanlı ilaç tasarımında, neden hedef proteini bulmalı ve üç boyutlu yapısını aydınlatmalıyız sorularına yanıt verilebilmesi amaçlandı.

Anahtar Sözcükler: Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, Yapı tabanlı ilaç tasarımı, İntervertebral disk dejenerasyonu, Moleküler doking

ABSTRACT

In pharmaceutical chemistry and pharmacology, it is important to target and investigate specific molecules in order to develop drugs that can prevent intervertebral disc degeneration. The effect of a drug on the human body occurs as a result of the molecular interaction between the ligand (drug) and the macromolecule (target). The pharmacological activity of the ligand in its domain depends on the position of the ligand atoms and the form of interaction between these atoms. Structure-based drug design involves using the three-dimensional structure of pharmacobiological molecules to design more effective drugs. The significance of this is the potential to identify precise molecular targets that will enable the development of drugs tailored to address the underlying causes of intervertebral disc degeneration. This approach increases the precision and efficiency of drug development, leading to more targeted and effective treatments and may potentially improve outcomes for individuals with this condition. In this review, it was aimed to answer the questions of why we should find the target protein and elucidate its three-dimensional structure in structure-based drug design using techniques such as bioinformatics, genomics and proteomics to eliminate intervertebral disc degeneration.

Keywords: Computer-aided drug design, Structure-based drug design, Intervertebral disc degeneration, Molecular docking

GİRİŞ

Yapı tabanlı ilaç tasarımı, uygun ligandları tanımlamak için proteinler veya nükleik asitler gibi makromoleküllerin üç boyutlu (3D) geometrik bilgisini kullanır. Nöral network tabanlı makine öğreniminin yeni ortaya çıkan bir kavramı olan geometrik derin öğrenme, makromoleküler yapıları uygulamıştır. Günümüzde buna yönelik araştırmalarda; moleküler özel-

lik tahmini, ligand bağlanma bölgesi ve poz tahmini, yapıya dayalı yeni moleküler tasarım üzerinde durulmaktadır (7).

Bunun için moleküler doking, parça moleküler orbital hesaplamaları ve moleküler dinamik teknikler kullanan yüksek verimli yapı tabanlı ilaç tasarımından faydalanılır. Öncü ilaç keşfinde daha hızlı ve uygun maliyetli yöntemler için temel bir araç olacak şekilde hızla gelişen bu teknikler sayesinde,

geleneksel ilaç keşif yöntemlerine hesaplamalı bir alternatif sunabilmek hedeflenmektedir. Bu “sanal tarama” tekniği, potansiyel ilaç adaylarından oluşan geniş veri tabanları ile birlikte bir hedef proteinin yapısal verilerini kullanır. Ardından bu teknik ile “hangi potansiyel adayların yüksek afinite ve etkinlikle bağlanma olasılığının yüksek olduğu” belirlenerek, bir dizi farklı hesaplama tekniklerinin uygulandığı aşamaya geçilir (12).

İntervertebral disk (İVD) dejenerasyonu (İVDD); hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve ekonomiye önemli bir yük getiren, bel ağrısının önde gelen sebeplerinden biridir. İVD'nin kritik bir bileşeni olan annulus fibrozus (AF), nükleus pulposus (NP)'u çevreleyerek spinal stabiliteyi sağlar. Özellikle İVDD, diskte dejenerasyon meydana gelmeden önce AF'nin yapısal bütünlüğünün bozulması sebebiyle ortaya çıkar. Her ne kadar İVDD'nin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa bile AF'deki anabolik süreçlerde meydana gelen olumsuz değişikliklerden kaynaklandığı düşünülür. Hücre dışı matris (ECM)'in yapısal bütünlüğünün degradasyonu, dejenerasyonun ayırt edici özelliklerinden biridir (21). Bazal membranlar (BM'ler), disk de dahil olmak üzere çoğu dokuyu çevreleyen tabaka benzeri yapılar oluşturan bir ECM türüdür (4).

Melrose ve ark., gelişmekte olan insan fetal omurgasını gözlemlemek için immüno-lokalizasyon modellerini kullanmış ve BM'lerin multidomain heparan sülfat proteoglikanı olan perlekanın, gelişmekte olan insan fetal omurgasındaki kırık primordiumunun önemli bir bileşeni olduğunu bulmuşlardır (13). Agrekan boyanmasının genel olarak AF'de daha güçlü olduğu ve heparan sülfatın AF'nin dış kısmında yaygın olarak dağıldığını raporlamışlardır (13).

Literatürde İVDD ile ilişkili genleri ve sinyal yollarını araştırmak için biyoenformatik analizler gerçekleştirmiş, ancak BM ile ilişkili moleküllerin İVDD patogenezindeki potansiyel rolü araştırılmamıştır (20). Ek olarak AF'nin, İVDD tedavisinde hedef doku görevi görebileceği düşüncesidir. AF üzerine son yıllarda biyolojik moleküllerin kullanımına dayalı tedaviler, hücre bazlı tedaviler, farmakogen tedavileri ve doku mühendisliği gibi teknikler uygulanmaya başlamıştır (16). Ancak; İVDD'nin patogenezi üzerine yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, AF onarımı ve rejenerasyonu bağlamında ilaç tahminine odaklanan biyoinformatik çalışmaların sayısı henüz yeterli düzeye gelmemiştir.

Bu nedenle, İVDD'nin altında yatan biyolojik mekanizmalar ve BM ile ilişkili moleküller hakkında kapsamlı bir araştırma yapmaya gerek vardır. Çünkü bu bilgi, AF onarımı ve rejenerasyonu için yeni terapötik hedeflerin ve ilaçların keşfedilmesini sağlayabilir (21).

İlaç Tasarımı

İlaç keşif süreci pahalı, karmaşık ve zaman alıcı bir süreçtir. Yeni lider bileşiklerin keşfi medisinal kimyacıların önemli hedefleri arasındadır. Teknolojik gelişmelerle birlikte bilgisayar destekli ilaç tasarım ve geliştirme çabaları da gelişen teknolojiye paralel olarak hızlı bir artış göstermektedir. İlaç tasarımı ve ilaç keşfinde sanal tarama, bilgisayar destekli ilaç tasarımının en önemli yöntemlerinden biridir. Sanal tarama, bir ilaç hedefine bağlanan küçük bir kimyasal bileşiğin tanımlanmasını ifade eder.

İlaç bilgi havuzundan, umut vadeden terapötik bileşiği taramak için etkili bir yöntemdir. Bu sayede ilaç geliştirme çalışmalarında karşılaşılan yüksek maliyet ve düşük doğruluk oranı sorunu ortadan kalkarak, yüksek verimli tarama da önemli bir araç hâline gelmiştir. Genel olarak, yapı tabanlı sanal tarama (SBVS) ve ligand tabanlı sanal tarama (LBVS) olmak üzere iki önemli sanal tarama türü vardır (6).

LBVS, yüksek biyolojik aktiviteye sahip bir bileşiğin ilaç bilgi havuzundan kimyasal ve fizikokimyasal benzerliklerini kullanarak aktivite gösteren bir ilaç molekülü tahmin etmek için kullanılır ve hedef proteinin 3D yapısına bağlıdır. Bu nedenle söz konusu yöntem, hedef reseptör yapısının eksik olduğu ve elde edilen yapısal doğruluğun düşük olduğu durumlarda uygulanır.

Öte yandan SBVS, protein veya hedefin 3D yapısal bilgisinin *in-vitro* veya *in-vivo* deneyler veya hesaplamalı modelleme yoluyla açıklandığı durumlarda uygulanmaktadır. Genel olarak bu yöntem, aktif ilaç molekülü veya bununla ilişkili hedef reseptör arasındaki etkileşimi tahmin etmek ve ilaç-hedef bağlanmasına dahil olan amino asit kalıntılarını tahmin etmek için kullanılır. LBVS ile karşılaştırıldığında, SBVS daha yüksek doğruluk ve hassasiyete sahiptir (6).

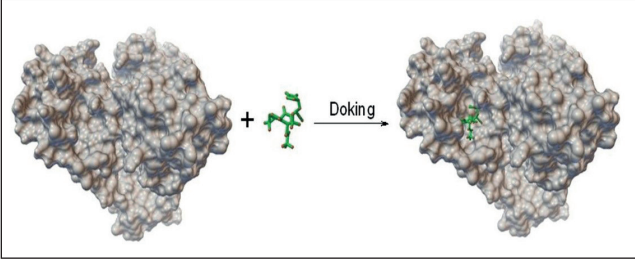
Yapısal biyolojideki hızlı ilerlemelerle, X-ışını kristalografisi ve nükleer manyetik rezonans teknikleri ile reseptör proteinlerinin 3D yapıları açıklanmaktadır.

Günümüzde protein veri bankasında binlerce proteinin 3D yapısı bulunmaktadır. Deneysel protein yapılarının sınırlı olması durumu, araştırmacıları “homoloji modelleme” gibi tekniklere yöneltmiştir. Bu teknik, benzer dizilere sahip proteinlerin benzer katlanma ile benzer 3D yapıya sahip olacağı varsayımına dayanmaktadır. Bilinen yapıdaki proteinlerin (şablon) aminoasit dizi benzerliğine dayanarak, bilinmeyen yapıdaki bir protein (hedef) için 3D modeli öngörülmektedir. Oluşturulacak 3D model, yapı tabanlı ilaç keşif çalışmalarında kullanılmaktadır. Bilgisayarların gelişmesi ile birlikte medisinal kimya alanında da bilgisayar kullanımı giderek artmıştır. Bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemlerinden olan yapı temelli ilaç tasarımı, medisinal kimya alanına yeni bir ufuk getirmiştir. Çoğu ilaç, enzim veya reseptör gibi hedef proteinlerle etkileşime girer. İlaç tasarımı aşamasında, küçük moleküller ile ilgili hedef protein (reseptör/enzim) arasında yapılan “docking” çalışmaları günümüzde gittikçe artan bir önem kazanmaktadır (3).

Moleküler Doking

İlaç adayı moleküller ve biyolojik hedefler arasında meydana gelen etkileşimleri tahmin etmeye yardımcı olan, yapıya dayalı en popüler ve başarılı *in-silico* yöntemlerinden biridir. Küçük bir molekülün (ligand) kararlı skorlamada, makromoleküler bir hedefle (reseptör/enzim) spesifik skorlama fonksiyonlarını kullanarak proteine bağlanma enerjisini ve konformasyonunu tahmin eden hesaplamalı bir yaklaşımdır. Ligandın uygun konformasyonu ile ilgili reseptör arasında, anahtar-kilit ilişkisine benzer bir uyum söz konusudur (Şekil 1). Doking, SBVS'nin temeli hâline gelmiştir ve küçük moleküllü ilaç adaylarının biyolojik etkisini önceden tahmin etmek için kullanılmaktadır (3).

Moleküler docking çalışmaları, 1970'lerin ortasındaki ilk ortaya çıkışından bu yana, ilaç molekülleri ile biyolojik moleküler hedefler arasında nasıl bir etkileşim olduğunun anlaşılmasını



Şekil 1: Hedef proteinin aktif bölgesine yerleşen ligand.

sağlayarak, ilaç keşfi ve geliştirilmesine yardımcı olan önemli bir araç olduğunu kanıtlamıştır. Bu sebeple ilaçların rasyonel tasarımı aşamasında önemli bir kullanım alanı vardır (10).

Sanal tarama; disk dejenerasyonu bulunan hastalar için ilaç geliştirme çalışmalarında, umut vaat edebilecek ilaç moleküllerinin keşfine yardımcı olabilmektedir. BM veri tabanlarında kapsamlı bir araştırma yaparak İVDD ve BM'lerle ilişkili genleri tanımlamaya çalışmışlardır. İlk olarak GeneCards, DisGeNet ve OMIM gibi güvenilir kaynaklardan elde ettikleri 718 İVDD ile ilişkili gen tespit etmişlerdir. Daha sonra "Basement membranBASE" veri tabanından BM'lerle ilişkili 222 gen tespit edilmiştir. Bu iki gen seti keşitirilerek bulunan hem İVDD ile ilişkili hem de BM'ler ile ilişkili ortak olan 41 geni hedef bölge olarak tanımlamışlardır. Daha sonra protein-protein ağı oluşturarak BM için merkez genleri belirlemişlerdir. Belirlenen genlere, gen ontolojisi (GO) analizi yapılarak fonksiyonel rollerini tanımlamışlardır (21). Araştırmacılar "Gene Expression Omnibus" (GEO) veri tabanındaki transkriptom dizileme gen verilerini kullanarak, merkez genleri doğrulamış ve daha sonra AF için potansiyel terapötik hedefleri tahmin etmek amacıyla, "Drug SIGNatures DataBase" ilaç veri tabanını (DSigDB) kullanmışlardır (21).

Moleküler doking yöntemiyle, belirlenen hedef ile ilaç molekülleri arasındaki etkileşim araştırılmıştır. İlaçların; ACAN, dekorin (DCN), fibrilin-1 (FBN1) ve heparin sülfat proteoglikan-2 (HSPG2) dahil olmak üzere hem AF dejenerasyonunda hem de İVDD'de yer alan kritik genlerle potansiyel etkileşimleri araştırılmış ve seçilen ilaçlar arasında glukozamin ve retinoik asitin umut verici ilaç adayları olduğunu ortaya çıkarmışlardır. DSigDB veri tabanından elde edilen tahminlere göre glukozamin ve retinoik asit; ACAN, DCN, FBN1 ve HSPG2 dahil olmak üzere merkez genleri hedef alan önemli ilaçlardır. Bu proteinlerin tahmin edilen ilaçlarla etkileşimini araştırmak ve doğrulamak için moleküler doking gerçekleştirilmiştir. Moleküler doking sonuçları; glukozaminin ACAN ile retinoik asidin ise DCN, FBN1 ve HSPG2 ile iyi bağlanabildiğini göstermektedir.

Novais ve ark. yaşlanmaya bağlı İVDD'de, Src/tirozin kinaz inhibitörü olan dasatinib ile BCL-2'ye bağlanan ve transkripsiyon faktörlerini, hücre döngüsü proteinlerini, pro- ve anti-apoptotik proteinleri modüle eden doğal bir flavonoid olan kuersetin kombinasyonunun faydalı olduğu belirtilmiştir (14).

İnsanlar üzerinde yapılan son klinik çalışmalarda bu kombinasyonun, yaşlanan hücrelerin sayısını azalttığı ve fiziksel performansı artırdığı gözlenmiştir. Kombine kullanılan dasatinib ve kuersetinin invaziv olmayan bir şekilde yaşlanan hücreleri hedefleyebildiğine ve yaşa bağlı İVDD'nin etkilerini hafiflettiğine dair önemli *in-vivo* kanıtlar sağladığı tespit edilmiştir (14).

Shao ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada da yine kuersetinin NP'nin yaşlanma sürecini azaltarak İVDD'yi geciktirdiği bildirilmiştir (15).

Weng ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada geleneksel Çin Tıbbında bel ağrısına karşı kullanılan geyik boynuzları araştırılmıştır. Araştırmacılar geyik boynuzlarının önemli bileşenlerinin polisakkaritler, polipeptitler ve serbest amino asitler olduğunu bildirmiştir. GeneCards, DisGeNet ve OMIM gibi veri tabanlarında hastalıkla ilgili genler araştırılmıştır ve çalışmanın sonunda 2579 hedef protein bulunmuştur (19).

Geyik boynuzlarından tespit edilen beş bileşik, hedef protein üzerine moleküler doking yöntemi ile yerleştirilerek değerlendirilmiştir. Nörotrofik tirozin kinaz-1 reseptör geni (NTR1K), östrojen reseptör-1 geni (ESR1), siklin bağımlı kinaz-2 (CDK2), cullin-3 (CUL3) ve tümör protein p53 geni (TP53) en yüksek derece değerlerine sahip olan ve aynı zamanda çekirdek hedef proteinleri olarak seçilmiştir (19).

Moleküler doking sonucunda bu proteinlerle moleküllerin başarılı bir şekilde kenetlendiği görülmektedir.

Geyik boynuzunun küçük molekülü aktif bileşiklerinin tarama sonuçlarında östradiol ve östron gibi aktif bileşiklerin tamamının steroid hormonları olduğunu tespit edilmiştir. İVDD'nin geyik boynuzları ile tedavisindeki etki mekanizması östrojen reseptörüne bağlanma yoluylaadır. Bazı araştırmacıların omurlar arası diskler ve çevre dokularda çok sayıda östrojen reseptörü bulunduğunu ve 17-beta-östradiol kullanımının İVDD sürecini yavaşlatmada etkili olduğunu bulmuş olması özellikle dikkat çekmektedir. Östrojen sekresyonu İVDD insidansını etkili bir şekilde azaltabilir. Bazı çalışmalar, östrojen sekresyonunun azalmasıyla menopoz sonrası kadınlarda İVDD görülme sıklığının da arttığını göstermiştir. Diğer çalışmalar östrojen varlığının ECM'nin korunmasına yardımcı olduğunu bulmuştur. Moleküler doking sonuçları ESR1 üzerindeki östronun en iyi kenetlenme sonucuna sahip olduğunu göstermiştir ve östronun tedavi için potansiyel bir ilaç adayı olabileceği düşünülmektedir (19).

Glukozamin, kırkırdakta bulunan glikozaminoglikanların doğal olarak oluşan bir bileşendir. Osteoartrit üzerinde terapötik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (18).

Bununla birlikte, glukozaminin canlı organizmalardaki etkinliğini sağlamak için enflamatuar ve mekanik stimülasyon koşulları altında *in-vivo* AF dokusu üzerindeki etkisini araştırmak için daha fazla çalışma yapılması önemlidir. Önceki çalışmalar, glukozamin tedavisinin tavşan AF hücrelerinde agrekan ekspresyonunu azaltabileceğini göstermiştir (17).

Bir diğer glikozaminoglikan sınıfında bulunan hyaluronik asitin de İVDD'nin onarılmasında yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (11).

A vitamininin aktif bir metaboliti olan retinoik asit, bağışıklık tepkisinin modülasyonunda ve sürdürülmesinde çok önemli bir rol oynar (1). AF dejenerasyonunun tedavisinde potansiyel terapötik etkisine rağmen, retinoik asidin farmakolojik etkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, retinoik asidin potansiyel moleküler mekanizmasını ve öngörülen hedeflerini araştırmak için ek araştırmalar gereklidir.

Dasatinib ve kuersetin kombinasyonunun, hücresel yaşlanmayla birlikte diskin ECM kaybını azaltmaya yardımcı olduğunu göstermektedir. Her ne kadar çeşitli çalışmalar bu

tedavinin yaşlanma ve dejenerasyonun azaltılması yoluyla hastalığın ilerlemesini önleme potansiyelini bildirmiş olsa da bu ilaçlar tarafından transkriptomik seviyede modüle edilen moleküler mekanizmalar henüz keşfedilmemiştir (14).

İVDD tedavisinde geyik boynuzlarının hedefi ve mekanizması da literatürde açıklığa kavuşturulamamıştır ve araştırmacılar bu konuda çok az şey bilmektedir, bu da geyik boynuzlarının daha fazla geliştirilmesini ve uygulanmasını bir dereceye kadar sınırlamaktadır (14).

Küçük molekülü ilaçlar, dejeneratif sürecin hafifletilmesi ve dejeneratif İVD'nin rejenerasyonu için umut verici bir terapötik potansiyel göstermiştir. Günümüzde, tıpta odak noktası bireyselleştirilmiş tedavilerdir ve hastada dejeneratif süreci ağırlaştırıcı faktörlerin daha ayrıntılı olarak ele alınması gerekmektedir. Güncel araştırmalar, dejeneratif hücrelerin stresli bir ortama uyum sağlaması ve yenilenmesi için doğal süreci uyarmak amacıyla küçük moleküllerin otofajiyi tetikleme potansiyelini araştırmaktadır.

Ancak, dejeneratif diskin rejenerasyonunda küçük molekülü ajanlarla başarılı bir tedavi elde etmek için uzun süreli tedavinin potansiyel gerekliliği de vurgulanmalıdır. Buna ek olarak, etkili bir tedaviye yönelik farklı sinyal yollarını hedeflemede küçük moleküllerin etki mekanizmasının ve 3D tasarımlarının araştırılması da büyük önem taşımaktadır. Bu küçük moleküllerin birçoğu apoptozun, enflamasyonun, oksidatif stresin ve hücre yaşlanmasının engellenmesinde etkilidir. Bu da disk hücrelerinin dejenerasyonunu önleyebilir (9).

Özetle, mevcut farmakokimyasal bileşik kütüphanelerinin sanal taramasının popülaritesine rağmen, yeni potansiyel ilaç adaylarının araştırılmasında, yeni bileşik önerilerinin çeşitli algoritmalar kullanılarak sıralandığı üretken protokollerden de artık yararlanılmaktadır. Üretken yaklaşımların aktivite potansiyelini artırmak için yakın zamanda, SBVS'nin önde gelen metodolojisi olan moleküler doking ile birleştirilmiş durumdadır (5). Serbest enerji profillerine sahip metadynamik simülasyonlar, ligand bağlanması üzerine hedef protein yapısında uyarılan konformasyonel allosterik değişiklikleri de ortaya çıkarmıştır (8). Ancak, tedaviye yönelik seçici ve güçlü inhibitörlerin aranması için, yapı tabanlı rasyonel tasarım stratejisinin faydasını ve istenen seçiciliği elde etmek amacıyla ikame edicinin yanı sıra uygun alt bölgenin tanımlanması da önemlidir (2).

Sonuç olarak ilerleyen yıllarda hastalıklara ait hedef protein yapılarının daha fazla aydınlatılmaya başlanmasıyla birlikte LBVS, SBVS, bilgisayar destekli ilaç tasarımı, homoloji modelleme ve yapay zekâ tarafından hedefe yönelik tasarlanan aday ilaç molekülleri, İVDD tedavisinde etkin ilaç molekülleri keşfetme açısından fırsat olabilecektir.

KAYNAKLAR

- Abdelhamid L, Luo XM: Retinoic acid, leaky gut, and autoimmune diseases. *Nutrients* 10:1016, 2018
- Chen G, Xie H, You M, Liu J, Shao Q, Li M, Su H, Xu Y: Structure-based design of potent FABP4 inhibitors with high selectivity against FABP3. *Eur J Med Chem* 264:115984, 2024
- Chen L, Morrow JK, Tran HT, Phatak SS, Du-Cuny L, Zhang S: From laptop to benchtop to bedside: Structure-based drug design on protein targets. *Curr Pharm Des* 18:1217-1239, 2012
- Chu G, Shi C, Wang H, Zhang W, Yang H, Li B: Strategies for annulus fibrosus regeneration: From biological therapies to tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol* 6:90, 2018
- Danel T, Łęski J, Podlewska S, Podolak IT: Docking-based generative approaches in the search for new drug candidates. *Drug Discov Today* 28:103439, 2023
- Gupta R, Srivastava D, Sahu M, Tiwari S, Ambasta RK, Kumar P: Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Mol Divers* 25: 1315-1360, 2021
- Isert C, Atz K, Schneider G: Structure-based drug design with geometric deep learning. *Curr Opin Struct Biol* 79: 102548, 2023
- Kailasam Natesan V, Kuppanagounder Pitchaimuthu E: Structure-based drug design and molecular dynamics studies of an allosteric modulator targeting the protein-protein interaction site of PDK1. *J Mol Model* 30:51, 2024
- Kamali A, Ziadlou R, Lang G, Pfannkuche J, Cui S, Li Z, Richards RG, Alini M, Grad S: Small molecule-based treatment approaches for intervertebral disc degeneration: Current options and future directions. *Theranostics* 11:27-47, 2021
- Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J: Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat Rev Drug Discov* 3:935-949, 2004
- Koo YW, Lim CS, Darai A, Lee J, Kim W, Han I, Kim GH: Shape-memory collagen scaffold combined with hyaluronic acid for repairing intervertebral disc. *Biomater Res* 27:26, 2023
- Martin RL, Heifetz A, Bodkin MJ, Townsend-Nicholson A: High-throughput structure-based drug design (HT-SBDD) using drug docking, fragment molecular orbital calculations, and molecular dynamic techniques. *Methods Mol Biol* 2716: 293-306, 2024
- Melrose J, Smith S, Ghosh P, Whitelock J: Perlecan, the multidomain heparan sulfate proteoglycan of basement membranes, is also a prominent component of the cartilaginous primordia in the developing human fetal spine. *J Histochem Cytochem* 51:1331-1341, 2003
- Novais EJ, Tran VA, Johnston SN, Darris KR, Roupas AJ, Sessions GA, Shapiro IM, Diekman BO, Risbud MV: Long-term treatment with senolytic drugs Dasatinib and Quercetin ameliorates age-dependent intervertebral disc degeneration in mice. *Nat Commun* 12:5213, 2021
- Shao Z, Wang B, Shi Y, Xie C, Huang C, Chen B, Zhang H, Zeng G, Liang H, Wu Y, Zhou Y, Tian N, Wu A, Gao W, Wang X, Zhang X: Senolytic agent Quercetin ameliorates intervertebral disc degeneration via the Nrf2/NF-κB axis. *Osteoarthritis Cartilage* 29:413-422, 2021
- Sharifi S, Bulstra SK, Grijpma DW, Kuijter R: Treatment of the degenerated intervertebral disc; closure, repair and regeneration of the annulus fibrosus. *J Tissue Eng Regen Med* 9:1120-1132, 2015
- Sowa GA, Coelho JP, Jacobs LJ, Komperda K, Sherry N, Vo NV, Preuss HG, Balk JL, Kang JD: The effects of glucosamine sulfate on intervertebral disc annulus fibrosus cells in vitro. *Spine J* 15:1339-1346, 2015

18. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002946, 2005
19. Weng R, Lin H, Li Z, Chen D, Lin X, Zhang Z, Chen Q, Yao Y, Li W: Mechanisms of intervertebral disc degeneration treatment with deer antlers based on network pharmacology and molecular docking. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022:8092848, 2022
20. Xunlu Y, Minshan F, Liguoz Z, Jiawen Z, Xu W, Jie Y, Shangquan W, He Y, Long L, Tao H, Xuepeng L: Integrative bioinformatics analysis reveals potential gene biomarkers and analysis of function in human degenerative disc annulus fibrosus cells. *Biomed Res Int* 2019:9890279, 2019
21. Zhou Z, Qin W, Zhang P, He J, Cheng Z, Gong Y, Zhu G, Liang D, Ren H, Jiang X, Sun Y: Potential molecular targets and drugs for basement membranes-related intervertebral disk degeneration through bioinformatics analysis and molecular docking. *BMC Musculoskelet Disord* 24:772, 2023