

Pengembangan Model Farmakofor untuk Klasifikasi Senyawa Antagonis Reseptor Adenosin A2B = Pharmacophore Model Development for Compound Classification of Adenosine A2B Receptor Antagonists

Ginting, Hanna Christina, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920556019&lokasi=lokal>

Abstrak

Pemodelan farmakofor adalah metode CADD (Computer-Aided Drug Design) berbasis ligan yang diketahui berperan penting dalam menjelaskan interaksi antara ligan dengan target makromolekul. Pemodelan farmakofor memiliki beberapa keterbatasan, seperti sering dihasilkannya positif dan negatif palsu. Oleh karena itu, pengembangan diperlukan untuk memperoleh model yang lebih prediktif. Pada penelitian ini, pengembangan model farmakofor dilakukan menggunakan program LigandScout dan diaplikasikan pada antagonis reseptor adenosin A2B. Senyawa antagonis reseptor adenosin A2B yang diperoleh dari ChEMBL dengan nilai K_i 10 nM sebanyak 88 ligan digunakan sebagai kontrol positif dan nilai K_i > 10 nM sebanyak 1.530 ligan digunakan sebagai kontrol negatif. Model farmakofor dibentuk dari kontrol positif yang dijadikan sebagai training set divalidasi menggunakan test set yang merupakan gabungan dari kontrol positif dan negatif. Kemudian dilakukan analisis statistik dengan mengelompokkan hasil berdasarkan klasifikasi biner untuk dihitung beberapa parameter analisis. Dari penelitian ini, diperoleh model farmakofor antagonis reseptor adenosin A2B yang memiliki fitur satu AR (cincin aromatik), satu H (interaksi hidrofobik), dan dua HBA (akseptor ikatan hidrogen). Nilai AUC100% sebesar 0,65; EF1% sebesar 6,9; EF5% sebesar 2,3 diperoleh sebagai parameter validasi model. Berdasarkan analisis statistik, diperoleh akurasi sebesar 0,4067; error rate sebesar 0,5993; sensitivitas sebesar 0,8295; spesifisitas sebesar 0,3824; presisi sebesar 0,0717; tingkat penemuan palsu sebesar 0,9283; dan nilai prediksi negatif sebesar 0,9500. Dari hasil ini, model farmakofor dengan penurunan weight sebesar 0,1 pada fitur farmakofor AR didapatkan sebagai model yang memiliki hasil optimasi terbaik.

.....Pharmacophore modeling is a ligand-based CADD (Computer-aided Drug Design) method that is known to represent the important role of ligands interactions with macromolecular targets. Pharmacophore modeling has several limitations, such as often false positives and negatives values are generated. Thus, model development is needed to obtain a more predictive model. In this study, the development of a pharmacophore model was carried out using LigandScout and applied to adenosine A2B receptor antagonists. The adenosine A2B receptor antagonist compounds obtained from ChEMBL with K_i value 10 nM (88 ligands) were used as positive controls and K_i value > 10 nM (1.530 ligands) were used as negative controls. The pharmacophore model was formed from positive controls that were used as a training set, validated using a test set which is a combination of positive and negative controls, and statistical analysis was carried out by grouping the results based on binary classification and calculating several analytical parameters. From this study, a pharmacophore model of adenosine A2B receptor antagonist was obtained and had one AR (aromatic ring), one H (hydrophobic interaction), and two HBA (hydrogen bond acceptor) features. The values of AUC100% (0.65); EF1% (6.9); EF5% (2.3) were obtained from model validation parameters. In addition, the values of accuracy (0.4067); error rate (0.5993); sensitivity (0.8295); specificity (0.3824); precision (0.0717); false discovery rate (0.9283); and negative predictive value (0.9500) were

obtained from statistical analysis. From these results, the optimized pharmacophore model with 0.1 feature Weight deduction on AR feature gave the best results.