

# Pengembangan model farmakofor untuk klasifikasi senyawa Antagonis Reseptor Adenosin A2A = Pharmacophore model development for compound classification of Adenosine A2A Receptor Antagonists

Farah Salsabila, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20528019&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

Pemodelan farmakofor merupakan suatu metode perancangan obat dengan pendekatan komputasi (*in silico*) yang berperan penting untuk mengetahui aksi spesifik antara ligan dengan target makromolekul. Pemodelan farmakofor memiliki beberapa keterbatasan, seperti sering dihasilkannya senyawa positif palsu dan negatif palsu dalam rasio yang tinggi. Oleh sebab itu, pengembangan perlu dilakukan untuk memperoleh model farmakofor yang lebih prediktif. Pada penelitian ini, dilakukan pengembangan model farmakofor yang diaplikasikan pada senyawa antagonis reseptor adenosin A2A menggunakan perangkat lunak LigandScout. Senyawa antagonis reseptor adenosin A2A diperoleh dari ChEMBL dengan nilai  $K_i$  10 nM sebanyak 94 ligan digunakan sebagai training set dan nilai  $K_i > 10$  nM sebanyak 3.556 ligan digunakan sebagai decoy set. Pembentukan model farmakofor dan optimasi dilakukan menggunakan training set dan divalidasi menggunakan test set yang merupakan gabungan dari training set dan decoy set. Kemudian, dilakukan analisis statistik melalui perhitungan beberapa parameter analisis berdasarkan kelompok klasifikasi biner. Dari penelitian ini, diperoleh empat fitur farmakofor dari model antagonis reseptor adenosin A2A yang mencakup 1 H (Hydrophobic Interaction), 2 HBA (Hydrogen Bond Acceptor), dan 1 HBD (Hydrogen Bond Donor). Selain itu, diperoleh nilai parameter validasi model yaitu AUC100% sebesar 0,65; EF1% sebesar 4,3; dan EF5% sebesar 3,6 serta nilai ketujuh parameter analisis statistik yaitu akurasi sebesar 0,3789; error rate sebesar 0,6211; sensitivitas sebesar 0,9894; spesifisitas sebesar 0,3684; presisi sebesar 0,0326; nilai prediksi negatif sebesar 0,9974; dan false discovery rate sebesar 0,9674. Nilai dari parameter-parameter tersebut diperoleh dari hasil optimasi model farmakofor yang berbeda-beda sehingga belum ditemukan satu model yang memiliki nilai terbaik untuk semua parameter.

.....Pharmacophore modeling is a drug design method with a computational approach (*in silico*) that represents the important role of ligand's specific actions with macromolecular targets. Pharmacophore modeling has several limitations, such as frequent false positives and false negatives in high ratios. Therefore, model development is needed to obtain a more predictive pharmacophore model. In this study, the development of a pharmacophore model was applied to the adenosine A2A receptor antagonist compound using LigandScout. The adenosine A2A receptor antagonist compound obtained from ChEMBL with  $K_i$  value 10 nM (94 ligands) was used as a training set and a  $K_i$  value  $> 10$  nM (3,556 ligands) was used as a decoy set. The pharmacophore model and its optimization were formed from a training set, validated using a test set which is a combination of a training set and a decoy set. Then, statistical analysis is carried out by calculating several parameters based on the analysis of binary classification groups. From this study, four pharmacophore features of the adenosine A2A receptor antagonist model were obtained, consisting of 1 H (Hydrophobic Interaction), 2 HBA (Hydrogen Bond Acceptor), and 1 HBD (Hydrogen Bond Donor). In addition, the values of AUC100% (0.65); EF1% (4.3); and EF5% (3.6) were obtained from model validation parameters and the values of accuracy (0.3789); error rate (0.6211); sensitivity (0.9894); specificity (0.3684); precision (0.0326); negative predictive value (0.9974); and a false discovery rate

(0.9674) were obtained from the seven statistical analysis parameters. The value of these parameters were obtained from the optimization results of different pharmacophore models. Accordingly, the model that has the best values for all parameters has not been determined.