

1. Pendahuluan

Latar Belakang

Penyakit Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif dengan onset berbahaya dan gangguan progresif fungsi perilaku dan kognitif termasuk memori, pemahaman, bahasa, perhatian, penalaran, dan penilaian [1]. Penyakit Alzheimer terhitung setidaknya dua pertiga dari kasus demensia pada orang berusia 65 tahun ke atas [1]. Tingkat keparahan gangguan kognitif pada pasien dengan penyakit alzheimer bervariasi. Manifestasi paling awal dapat berupa penurunan subjektif dalam kemampuan mental tanpa adanya gangguan kinerja pada pengujian kognitif objektif [2]. Prevalensi penyakit alzheimer meningkat pesat sebagian besar karena proporsi orang 65 tahun dan lebih tua tumbuh lebih cepat daripada sektor usia lainnya dari populasi di seluruh dunia [3]. Pada tahun 2017, sertifikat kematian resmi mencatat 121.404 kematian akibat penyakit alzheimer, menjadikan penyakit alzheimer sebagai penyebab kematian keenam di Amerika Serikat dan penyebab kematian kelima di antara orang Amerika berusia 65 tahun [4]. Dari Laporan Alzheimer Dunia 2019 ada sekitar 50 juta orang yang menderita demensia secara global, dan jumlahnya kemungkinan akan meningkat tiga kali lipat pada tahun 2050 [5].

Hingga saat ini, belum ditemukan obat yang dapat mengobati penyakit Alzheimer, meskipun ada perawatan yang tersedia hanya dapat memperbaiki beberapa gejala [2]. Terapi yang saat ini disetujui termasuk inhibitor kolinesterase, antagonis reseptor NMDA dan terapi kombinasinya hanya memberikan bantuan gejala sementara. Kemajuan terbaru dalam pengembangan obat dan agen terapeutik yang muncul untuk penyakit alzheimer yang bekerja pada target yang berbeda. Sebagian besar agen terapeutik dalam amiloid target (AChEI, inhibitor BACE-1) tau proteins, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, metal dysregulation, neuroinflammation dan pada beberapa target lain-lain dapat menghambat perkembangan penyakit alzheimer. Dalam uji klinis yang sedang berlangsung, imunoterapi anti-amiloid, inhibitor agregasi A β , inhibitor BACE-1, SALA (Agen penurun selektif A β 42), inhibitor agregasi tau, α -secretase enhancers, anti-tau immunotherapy dan anti-inflammatory agents, dan lain-lain, telah menunjukkan hasil yang menggembirakan pada fase awal [6]. Salah satu pendekatan terapeutik penting dari penyakit alzheimer adalah penghambatan β -site APP cleaving enzyme-1 (BACE-1), yang terlibat dalam langkah pembatas laju dari proses pembelahan protein prekursor amiloid (APP) yang mengarah ke generasi protein (A β) amiloid neurotoksik setelah γ -secretase menyelesaikan fungsinya [7]. β -secretase (BACE-1) memainkan peran penting dalam pembentukan plak β -Amyloid, yang bertanggung jawab atas penurunan kognitif dan memori progresif yang biasa ditemukan pada pasien penyakit Alzheimer. Akibatnya, BACE-1 dianggap sebagai target yang baik untuk upaya pengembangan obat [8].

Di antara metode penemuan obat secara komputasi atau *in silico*, Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) adalah salah satu metode yang telah berhasil ditetapkan untuk memprediksi berbagai hubungan aktivitas struktur kuantitatif [9]. Selain itu, menggunakan metode QSAR dapat menjadi dasar untuk identifikasi bahaya diawal selama pengembangan bahan kimia baru dan pembuatan daftar prioritas dalam melakukan eksperimen penemuan obat [10]. Ada beberapa metode pemodelan yang dapat digunakan pada studi QSAR ini, seperti Multiple Linear Regression (MLR), Partial Least Squares Regression (PLS), Different Types of Artificial Neural Network (ANN), Genetic Algorithms (GAs), dan Support Vector Machine (SVM) [11].

Studi QSAR pada kasus prediksi alzheimer telah banyak dilakukan dengan mengimplementasikan metode-metode machine learning di tahun 2016. Govindan dkk. melakukan penelitian tentang pembangunan model QSAR berbasis klasifikasi kualitatif dan skema regresi kuantitatif yang melibatkan metode pembelajaran mesin linier, non linier, dan jaringan saraf dalam (DNN) yang digunakan dalam literatur ilmiah untuk hubungan aktivitas struktur kuantitatif (QSAR). Penelitian menggunakan Binary fingerprints 1D/2D descriptors dan 3D-Field descriptors untuk memilih deskriptor. Sebanyak 20% dari kumpulan data yang beragam secara kimiawi (205 senyawa) digunakan untuk melatih model dengan 80% sisanya dari analog struktural dan kimia digunakan sebagai bagian dari kumpulan validasi eksternal (1273 senyawa) dan uji prospektif (69 senyawa) masing-masing untuk memastikan kinerja model. Metode pembelajaran mesin yang diselidiki di sini berkinerja baik dalam klasifikasi kualitatif (70% akurasi) dan IC50 kuantitatif prediksi (RMSE 1 log). Hasil dari penelitian pendekatan pembelajaran mesin berbasis deskriptor 1D/2D bila dibandingkan dengan teknik berbasis 3D-field yang dilakukan untuk inhibitor hBACE-1 memberikan dorongan kuat untuk menerapkan metode tersebut secara sistematis dan menghasilkan potensi yang baik untuk desain obat dan optimasi terhadap inhibitor BACE-1 [9].

Pada tahun 2019, Ignacio Ponzini dkk. melakukan penelitian tentang pembangunan model QSAR untuk memprediksi aktivitas inhibitor BACE-1. Mereka menggabungkan berbagai metodologi feature selection dan pendekatan machine learning, model hybridizing strategies, backward elimination dan visual analytics untuk memilih subset deskriptor molekuler yang paling informatif untuk membangun model QSAR. Model klasifikasi QSAR yang diperoleh dari percobaan yang telah dianalisis, dihibridisasi dan dibandingkan, dari perspektif kimia dan matematika, dengan model Gupta untuk membandingkan kekuatan dan kelemahan model yang diusulkan sebagai metode penyaringan virtual. Berkat metodologi ini, penelitian telah mengembangkan model QSAR yang kuat, meningkat

sekitar 8% dari model Gupta dalam hal metrik kinerja pusat (persentase molekul rahasia yang dikoreksi dan nilai ROC rata-rata) dengan mempertahankan model kardinalitas rendah. Model klasifikasi QSAR untuk memprediksi aktivitas inhibitors β - Secretase (BACE-1) mendapatkan Akurasi rata-rata (%CC) yang diperoleh dengan fs-randomization adalah 69%, dan hanya tiga dari seribu percobaan acak yang mencapai kinerja yang serupa dengan subset akhir (sekitar 85%) [12].

Pada tahun yang sama, Hu dkk. Melakukan penelitian untuk membangun model prediksi obat dan target Alzheimer, atribut diskriminator CfsSubsetEval, ConsistencySubsetEval, dan FilteredSubsetEval digabungkan dengan metode pencarian seperti BestFirst, GeneticSearch, dan GreedyStepwise untuk menyaring deskriptor molekuler. Kemudian algoritma pembelajaran mesin seperti BayesNet, SVM, KNN dan C4.5 digunakan untuk membangun model 2D-Structure Activity Relationship(2D-SAR). Hasil pemodelannya digunakan untuk analisis Receiver Operating Characteristic curve (ROC). Hasil dari penelitian Tingkat prediksi kebenaran menggunakan Random forest untuk AChE, BChE, MAO-B, BACE-1, protein Tau dan non-inhibitor masing-masing adalah 77,0%, 79,1%, 100,0%, 94,2%, 93,2% dan 94,9%, yang luar biasa dibandingkan dengan BayesNet, BP, SVM, KNN, AdaBoost dan C4.5. Peneliti menyimpulkan bahwa Random Forest adalah model pembelajar terbaik untuk prediksi obat dan target Alzheimer [13].

Kemudian pada tahun 2021, Dhamodaran dkk. melakukan penelitian menggunakan model 2D-QSAR berbasis ligan terarah multi-target dikembangkan menggunakan turunan N-benzil piperidin berbeda yang menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap asetilkolinesterase (AChE) dan β - Site amyloid prekursor protein cleaving enzyme (BACE-1). Lima kelas yang berbeda dari deskriptor molekuler spatial, structural, thermodynamics, electro-topological and E-state indices digunakan untuk pembelajaran mesin dengan genetic function approximation (GFA) dan metode linear dan nonlinear, support vector machine (SVM) dan artificial neural network (ANN). Dataset yang digunakan untuk pengembangan model QSAR mencakup 57 AChE dan 53 inhibitors BACE-1. Model yang signifikan secara statistik dikembangkan untuk inhibitor enzim AChE ($R^2 = 0.8688$, $q^2 = 0.8600$) dan BACE-1 ($R^2 = 0.8177$, $q^2 = 0.7888$). Prediksi dari model menghasilkan statistik dan prediksi Fischer (F) berdasarkan set uji BACE-1 ($r^2 = 0.7805$, $r^2_{pred} = 0.7128$). Penelitian tersebut berhasil menemukan bahwa metode machine learning nonlinier seperti ANN dan SVM diprediksi lebih baik daripada metode linier GFA [14].

Pada tahun yang sama, Ravi Singh dkk. Melakukan penelitian klasifikasi pada 3536 inhibitor BACE-1 beragam, yang diperoleh dari database Binding DB, dengan mengekstraksi dua jenis deskriptor, yaitu properti molekuler (Mordred) dan sidik jari (Pubchem, MACCS dan KRFP). Penelitian menggunakan beberapa jenis pembelajaran mesin seperti naive Bayesian (NB), nearest known neighbours (kNN), support vector machine (SVM), random forest (RF) and gradient-boosted algorithms (XGB) dan algoritma gradien-boosted (XGB) diterapkan untuk mengembangkan model klasifikasi. Kinerja model dievaluasi dengan menggunakan akurasi, presisi, recall dan skor F1 set tes. Pengklasifikasi NB, kNN, SVM, RF dan XGB terbaik memiliki skor F1 masing-masing sebesar 0,74, 0,85, 0,86, 0,87 dan 0,87 [11].

Pada penelitian ini, penulis bertujuan untuk mengembangkan model prediksi inhibitor BACE-1 sebagai agen terapeutik Alzheimer menggunakan metode Neural Network berbasis fitur fingerprint yang dioptimasi dengan firefly Algorithm. Neural Network adalah model yang paling banyak digunakan karena kumpulan data besar yang tersedia saat ini, daya komputasi yang kuat, dan arsitektur algoritma yang canggih [14]. Adapun alasan dari pemilihan metode firefly Algorithm karena algoritma berbasis kecerdasan swarm dan telah terbukti efektif dalam memecahkan masalah optimasi [15].

Topik dan Batasannya

Topik yang akan dibahas pada tugas akhir ini adalah Implementasi Fingerprint-based Neural Network yang dioptimasi dengan Firefly Algorithm pada Prediksi Inhibitor Human β -secretase 1 (BACE-1) sebagai Agen Terapeutik Alzheimer. Batasan masalah yang digunakan untuk data teknis merupakan data BACE-1 yang menyediakan hasil biner untuk satu set inhibitor human β -secretase 1 (BACE-1). Semua data adalah nilai eksperimental yang dilaporkan dalam literatur ilmiah selama dekade terakhir.

Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang diangkat pada penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana melakukan optimasi arsitektur dengan menggunakan metode Firefly Algorithm?
2. Bagaimana membangun model prediksi dengan menggunakan metode fingerprint-based Neural Network (NN)?
3. Bagaimana hasil performa metode fingerprint-based Neural Network yang dioptimasi dengan Firefly Algorithm dalam melakukan prediksi?

Tujuan

Tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini yaitu:

1. Menggunakan metode Firefly Algorithm untuk melakukan optimasi.
2. Membangun model prediksi dengan menggunakan metode Neural Network (NN).
3. Mengetahui hasil performa metode Fingerprint-based Neural Network yang dioptimasi dengan Firefly Algorithm dalam melakukan prediksi.