HUBUNGAN STRUKTUR MOLEKUL OBAT DENGAN AFINITAS TERHADAP RESEPTOR: TINJAUAN STRUKTUR–AKTIVITAS DALAM KIMIA MEDISINAL

Nerdy, Rahma Yulia, Anggi Ersa Nabila Sitorus, Septia Siska Horoni, Zesica Khairunisa, Iffana Isman, Nellia Putri, Nadia Putri Neza, Nurul Syaukia Rahayu Lubis, Frisca Febrilia Tumangger, Atsillah Zayan Faidah S, Noni Kristin Hulu, Najwa Putri Iskandar, Agnes Cindi Rosalia Larosa, Dhyarticha Geralda Sibarani, Sri Kumala Dewi

Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan
E-mail : anggiersasitorus@gmail.com

ABSTRACT

This narrative review examined how molecular structure determined drug affinity toward biological receptors within the framework of medicinal chemistry structure–activity relationships. The review integrated recent evidence on intermolecular forces, physicochemical properties, conformational organization, stereochemistry, solvation, bioisosteric replacement, fluorination, and computational approaches used to interpret ligand–receptor recognition. The findings showed that affinity was not governed by a single functional group or descriptor, but by the cooperative balance of geometric complementarity, electrostatics, hydrogen and halogen bonding, hydrophobic contacts, cation–π interactions, desolvation, and conformational entropy. Small structural modifications could therefore produce either gradual potency changes or pronounced activity cliffs when they altered binding pose, protonation, hydration networks, or receptor dynamics. Structure–activity analysis was most informative when equilibrium affinity was interpreted together with thermodynamic and kinetic parameters and verified by structural or computational evidence. Rational optimization consequently required maintaining target complementarity while controlling lipophilicity, flexibility, polarity, and developability properties.

Keywords : *Medicinal Chemistry, Structure–Activity Relationship, Molecular Structure, Receptor Affinity, Molecular Recognition*

PENDAHULUAN

Kimia medisinal menempatkan struktur molekul sebagai titik awal untuk memahami mengapa suatu senyawa dapat mengenali target biologis, membentuk kompleks, dan menghasilkan respons farmakologis tertentu. Afinitas terhadap reseptor menggambarkan kecenderungan ligan untuk berada dalam keadaan terikat pada target, dan secara termodinamik berkaitan dengan perubahan energi bebas pembentukan kompleks. Dalam praktik penemuan obat, perubahan kecil pada substituen, posisi gugus fungsi, stereokimia, ukuran cincin, atau fleksibilitas dapat mengubah potensi secara bermakna meskipun kerangka utama molekul tetap sama. Fenomena tersebut menjadi dasar hubungan struktur–aktivitas atau structure–activity relationship (SAR), yaitu analisis sistematis terhadap keterkaitan perubahan struktur dengan perubahan aktivitas biologis. Konsep SAR tidak hanya digunakan untuk meningkatkan potensi, tetapi juga untuk memperbaiki selektivitas, menekan interaksi di luar target, dan mempertahankan sifat fisikokimia yang mendukung pengembangan obat. Karena itu, pemahaman hubungan antara struktur molekul dan afinitas reseptor merupakan salah satu fondasi utama optimasi hit dan lead dalam kimia medisinal (Persch, Dumele, & Diederich, 2015; Ferenczy & Keserű, 2020).

Interaksi ligan–reseptor pada dasarnya merupakan proses pengenalan molekuler yang bergantung pada kecocokan spasial dan distribusi sifat kimia antara dua permukaan. Model "kunci dan gembok" berguna sebagai pengantar, tetapi sistem biologis nyata bersifat dinamis karena ligan dan protein dapat mengalami perubahan konformasi selama asosiasi. Ikatan hidrogen, interaksi ionik, gaya dispersi, kontak hidrofobik, interaksi aromatik, ikatan halogen, dan interaksi yang dimediasi air dapat bekerja secara simultan pada satu kantong ikatan. Kontribusi setiap interaksi tidak dapat dinilai hanya dari keberadaannya pada struktur dua dimensi, sebab kekuatan efektifnya ditentukan oleh orientasi, lingkungan dielektrik, kompetisi dengan pelarut, serta biaya desolvasi. Dengan demikian, penambahan gugus yang secara teoritis mampu membentuk satu ikatan hidrogen baru tidak selalu meningkatkan afinitas apabila gugus tersebut harus kehilangan hidrasi yang sangat stabil atau memaksa ligan mengambil geometri yang tidak menguntungkan. Perspektif ini menjelaskan mengapa desain berbasis struktur harus memperhitungkan keseluruhan jaringan interaksi, bukan sekadar menghitung jumlah donor dan akseptor (Caron, Kihlberg, & Ermondi, 2019; Hüfner-Wulsdorf & Klebe, 2021).

Afinitas juga berhubungan erat dengan sifat fisikokimia molekul. Lipofilisitas dapat memperkuat kontak dengan daerah nonpolar pada kantong ikatan, tetapi peningkatan luas permukaan hidrofobik tidak selalu menghasilkan keuntungan energi bebas yang proporsional. Penambahan cincin aromatik atau substituen nonpolar dapat meningkatkan potensi pada satu seri, namun sekaligus menaikkan lipofilisitas, ikatan protein nonspesifik, risiko metabolisme, atau kelarutan yang buruk. Sebaliknya, peningkatan polaritas dapat memperbaiki kelarutan, tetapi dapat menambah biaya desolvasi ketika gugus polar tersebut tidak memperoleh kompensasi interaksi yang memadai di dalam reseptor. Studi termodinamik terhadap perubahan permukaan nonpolar menunjukkan bahwa respons entalpi dan entropi terhadap modifikasi hidrofobik sering tidak sederhana dan dapat menunjukkan kompensasi termodinamik. Oleh sebab itu, afinitas optimal sebaiknya dipandang sebagai hasil optimasi multidimensi yang mempertimbangkan potensi dan kualitas molekul secara bersama-sama (Cramer et al., 2020; Ferenczy & Keserű, 2020).

Dimensi lain yang penting adalah konformasi dan stereokimia. Molekul fleksibel berada dalam ensemble konformasi sebelum berikatan, sedangkan reseptor biasanya hanya mengenali sebagian kecil dari ensemble tersebut sebagai konformasi bioaktif. Jika struktur ligan dapat dipraorganisasi melalui siklisasi atau pembatasan rotasi sehingga mendekati konformasi bioaktif, biaya entropi konformasi pada saat pengikatan dapat berkurang dan afinitas berpotensi meningkat. Namun, rigidifikasi yang salah dapat mengunci ligan dalam geometri yang tidak sesuai dan justru menurunkan aktivitas. Efek stereokimia juga tidak dapat dipisahkan dari geometri tiga dimensi karena enansiomer atau diastereomer memiliki orientasi substituen yang berbeda terhadap residu kantong ikatan. Strategi pembatasan konformasi karena itu merupakan alat optimasi yang kuat, tetapi harus didasarkan pada informasi struktur kompleks dan data SAR yang konsisten (Pinheiro et al., 2019; Qin et al., 2024).

Perkembangan metode komputasi memperluas kemampuan untuk menghubungkan struktur dengan afinitas. Docking molekuler dapat mengusulkan pose ikatan, simulasi dinamika molekul dapat mengevaluasi stabilitas dan fleksibilitas kompleks, sedangkan perhitungan energi bebas berupaya mengestimasi perubahan afinitas akibat modifikasi kimia. QSAR dan pembelajaran mesin menggunakan deskriptor struktur atau representasi molekul untuk mempelajari pola antara struktur dan aktivitas dari kumpulan data. Walaupun pendekatan tersebut dapat mempercepat prioritisasi senyawa, prediksi tetap bergantung pada kualitas data, relevansi domain kimia, representasi keadaan protonasi, serta kemampuan model menggambarkan air dan dinamika reseptor. Model yang baik karena itu digunakan sebagai pendamping bukti eksperimental, bukan sebagai pengganti pengukuran afinitas dan karakterisasi struktural (Achary, 2020; D'Souza, Prema, & Balaji, 2020; Decherchi & Cavalli, 2020).

Kebutuhan akan tinjauan yang integratif muncul karena pembahasan SAR sering terpecah menjadi tema terpisah, misalnya ikatan hidrogen, halogenasi, bioisosterisme, fluorinisasi, rigidifikasi, atau komputasi. Padahal, satu perubahan struktur dapat mengubah beberapa parameter sekaligus: ukuran dan bentuk, pKa, distribusi muatan, lipofilisitas, kelarutan, orientasi dipol, pola hidrasi, serta dinamika pengikatan. Kesenjangan pemahaman terjadi ketika peningkatan aktivitas langsung diasosiasikan dengan satu kontak baru tanpa mempertimbangkan perubahan lain yang menyertai modifikasi tersebut. Artikel ini bertujuan meninjau secara terpadu bagaimana unsur struktur molekul memengaruhi afinitas terhadap reseptor, bagaimana prinsip SAR digunakan untuk menafsirkan efek modifikasi struktur, dan bagaimana bukti termodinamik, kinetik, struktural, serta komputasi dapat digunakan bersama untuk mendukung optimasi obat. Tinjauan difokuskan pada senyawa kecil dan interaksinya dengan target protein, dengan contoh-contoh yang relevan dari literatur kimia medisinal modern.

METODE

Artikel ini disusun sebagai tinjauan naratif terarah mengenai hubungan struktur molekul obat dengan afinitas terhadap reseptor. Penelusuran literatur difokuskan pada artikel ilmiah yang membahas molecular recognition, structure–activity relationship, ligand–receptor affinity, binding thermodynamics, binding kinetics, conformational restriction, hydrogen bonding, halogen bonding, cation–π interaction, fluorination, bioisosterism, water networks, QSAR, dan computational drug design. Sumber diprioritaskan dari publikasi yang dapat diverifikasi melalui

rekaman PubMed dan/atau laman resmi penerbit serta memiliki digital object identifier (DOI) yang aktif. Literatur tahun 2019–2025 diprioritaskan agar pembahasan mencerminkan perkembangan mutakhir, sedangkan satu sumber yang lebih lama digunakan sebagai landasan konseptual pengenalan molekuler karena relevansinya masih kuat. Tidak dilakukan penggabungan statistik atau meta-analisis karena tujuan kajian adalah menyintesis mekanisme kimia dan pola SAR, bukan mengestimasi ukuran efek klinis.

Kriteria inklusi mencakup artikel tinjauan, perspektif, penelitian SAR, serta studi komputasi atau struktural yang memberikan penjelasan eksplisit mengenai dampak perubahan struktur terhadap pengikatan ligan. Literatur dipilih apabila membahas satu atau lebih variabel struktur yang dapat ditautkan dengan afinitas, potensi, selektivitas, energi bebas pengikatan, termodinamika, atau kinetika interaksi. Artikel yang hanya mendeskripsikan efek farmakologis tanpa informasi struktur yang memadai tidak dijadikan sumber utama. Demikian pula, informasi promosi komersial, laman tanpa penelaahan ilmiah, dan sumber tanpa metadata bibliografis yang dapat diverifikasi dikeluarkan. Pemilihan ini dimaksudkan untuk menjaga agar interpretasi SAR bertumpu pada bukti yang dapat dilacak melalui publikasi akademik.

Analisis dilakukan dengan mengelompokkan bukti ke dalam beberapa dimensi konsep, tetapi penyajiannya tetap mengikuti format template tanpa subbagian di dalam hasil dan pembahasan. Dimensi yang dianalisis mencakup komplementaritas bentuk, interaksi elektrostatik dan ikatan hidrogen, kontribusi hidrofobik, interaksi aromatik dan kation–π, ikatan halogen, stereokimia dan fleksibilitas, peran air serta desolvasi, bioisosterisme, fluorinisasi, termodinamika, kinetika, dan pendekatan komputasi. Untuk setiap dimensi, perubahan struktur ditafsirkan berdasarkan konsekuensinya terhadap geometri kompleks, energi interaksi, keadaan protonasi, konformasi, dan lingkungan pelarut. Studi kasus SAR digunakan untuk menunjukkan bahwa hubungan struktur–afinitas dapat bersifat linier pada rentang tertentu atau menunjukkan activity cliff ketika modifikasi kecil mengubah mode pengikatan secara substansial. Pendekatan sintesis ini memungkinkan pembahasan mekanistik tanpa mengubah kajian menjadi daftar contoh senyawa yang terpisah-pisah.

Validitas interpretasi dijaga dengan membedakan afinitas kesetimbangan dari potensi fungsional dan parameter kinetik. Nilai seperti Kd atau Ki dipahami sebagai parameter yang lebih langsung mencerminkan pengikatan, sedangkan IC50 dan EC50 dapat dipengaruhi kondisi uji, konsentrasi substrat, efikasi intrinsik, serta mekanisme sistem biologis. Ketika literatur melaporkan peningkatan potensi akibat modifikasi struktur, pembahasan tidak serta-merta menafsirkan perubahan tersebut sebagai kenaikan afinitas kecuali terdapat dasar pengikatan yang relevan. Selain itu, prediksi docking dan energi komputasi diperlakukan sebagai hipotesis struktural yang perlu dibaca bersama bukti eksperimen. Batasan utama tinjauan ini adalah heterogenitas target, metode uji, dan seri kimia yang membuat besarnya efek suatu substituen tidak dapat digeneralisasi sebagai aturan kuantitatif universal.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil sintesis literatur menunjukkan bahwa afinitas merupakan sifat emergen dari keseluruhan sistem ligan–reseptor, bukan jumlah sederhana dari interaksi individu. Secara termodinamik, pembentukan kompleks menjadi menguntungkan ketika perubahan energi bebas

pengikatan bernilai lebih rendah, tetapi komponen yang membentuknya mencakup perubahan entalpi, entropi, hidrasi, dan reorganisasi konformasi. Interaksi polar yang geometrinya sangat baik dapat memberikan keuntungan entalpi, sedangkan pelepasan molekul air teratur dari permukaan hidrofobik dapat memberikan kontribusi entropi yang menguntungkan. Pada saat yang sama, ligan kehilangan sebagian kebebasan translasi, rotasi, dan konformasi ketika berikatan, sehingga ada penalti entropi yang harus dikompensasi. Protein juga dapat mengubah konformasi dan jaringan airnya selama pengikatan. Kerangka ini menjelaskan mengapa dua analog yang tampak sangat mirip dapat mempunyai afinitas berbeda walaupun jumlah gugus fungsi yang dapat berinteraksi dengan reseptor hampir sama (Ferenczy & Keserű, 2020; Decherchi & Cavalli, 2020).

Komplementaritas bentuk merupakan prasyarat awal agar gugus farmakofor ditempatkan pada orientasi yang tepat. Sebuah substituen yang terlalu besar dapat menimbulkan benturan sterik, sedangkan substituen yang terlalu kecil dapat meninggalkan rongga dan kehilangan kontak van der Waals. Namun, kecocokan bentuk tidak boleh diartikan sebagai struktur reseptor yang kaku karena kantong ikatan dapat mengalami induced fit atau memilih konformasi tertentu dari ensemble yang telah ada. Akibatnya, perubahan volume substituen dapat memengaruhi afinitas melalui dua jalur sekaligus, yaitu kualitas kontak langsung dan biaya reorganisasi protein. Desain analog harus mempertimbangkan apakah kantong memiliki ruang toleransi, apakah substituen mengarahkan inti molekul ke pose baru, dan apakah pose tersebut mempertahankan interaksi jangkar yang penting. Dalam analisis SAR, pola kenaikan potensi yang konsisten pada ukuran substituen tertentu sering menandai batas sterik kantong, sedangkan penurunan tajam setelah satu modifikasi dapat menunjukkan perubahan pose atau benturan lokal (Persch et al., 2015; Kim et al., 2020).

Interaksi elektrostatik memiliki peran besar ketika ligan dan residu target membawa muatan yang saling melengkapi. Gugus amina yang terprotonasi, misalnya, dapat berinteraksi dengan residu asam atau permukaan aromatik melalui kombinasi interaksi ionik dan kation–π. Akan tetapi, kekuatan interaksi dalam protein tidak sama dengan interaksi dua muatan di vakum karena lingkungan dielektrik, air, dan distribusi muatan parsial memodulasi efeknya. Penambahan pusat bermuatan juga dapat meningkatkan kelarutan air tetapi menaikkan biaya desolvasi ketika ion yang sangat terhidrasi masuk ke kantong yang lebih nonpolar. Oleh karena itu, optimasi pKa merupakan bagian penting dari SAR, sebab proporsi bentuk terionisasi pada pH biologis menentukan spesies yang tersedia untuk berikatan. Perubahan substituen elektron-donor atau elektron-penarik dapat menggeser pKa tanpa mengubah kerangka utama, sehingga afinitas dapat berubah melalui perubahan keadaan protonasi dan bukan hanya kontak sterik.

Ikatan hidrogen sering dipakai sebagai bahasa utama desain farmakofor karena sifatnya yang terarah dan mudah dipetakan dari struktur kompleks. Donor dan akseptor yang tepat dapat memperkuat orientasi ligan, meningkatkan selektivitas terhadap pola residu tertentu, dan menstabilkan pose. Namun, ikatan hidrogen baru hanya menguntungkan jika energi yang diperoleh di dalam kompleks mampu mengompensasi putusnya ikatan hidrogen ligan–air dan protein–air sebelum pengikatan. Gugus polar yang tidak terpuaskan di kantong hidrofobik bahkan dapat menjadi penalti. Ikatan hidrogen intramolekul menambah lapisan kompleksitas karena dapat "menyembunyikan" polaritas, memodulasi konformasi, dan mengubah kemampuan donor atau akseptor berinteraksi dengan target. Kajian Caron et al. (2019) menunjukkan bahwa penggunaan ikatan hidrogen intramolekul dalam desain obat harus mempertimbangkan keseimbangan antara

stabilisasi konformasi, permeabilitas, kelarutan, dan keadaan terbuka atau tertutup molekul pada lingkungan berbeda.

Peran lipofilisitas dalam afinitas harus ditafsirkan secara proporsional. Kontak hidrofobik dapat meningkatkan pengikatan ketika substituen nonpolar mengisi subkantong lipofilik dan menggantikan air yang kurang menguntungkan. Namun, strategi "menambah karbon untuk menaikkan potensi" mudah menghasilkan molekul yang besar dan sangat lipofilik, sehingga keuntungan afinitas per atom menurun dan sifat pengembangan memburuk. Cramer et al. (2020) memperlihatkan bahwa perubahan luas permukaan nonpolar dapat menghasilkan respons termodinamik yang tidak intuitif karena entalpi dan entropi saling mengompensasi. Ini berarti penambahan metil, fenil, atau alkil tidak boleh dinilai hanya dari kenaikan aktivitas pada satu titik data. SAR yang sehat menilai apakah peningkatan afinitas disertai efisiensi ligan yang tetap baik, kelarutan yang dapat diterima, dan tidak bergantung pada interaksi hidrofobik nonspesifik.

Cincin aromatik mempunyai fungsi ganda sebagai elemen bentuk dan sumber interaksi π. Permukaan aromatik dapat membentuk kontak dispersi, π–π stacking, maupun interaksi kation–π, bergantung pada orientasi dan pasangan residunya. Infield et al. (2021) menekankan bahwa interaksi kation–π dapat menjadi kontributor penting pada protein membran, termasuk reseptor dan kanal ion, karena sifatnya sesuai dengan lingkungan yang memiliki karakter hidrofobik dan polar sekaligus. Dalam desain ligan, amina kationik yang ditempatkan relatif terhadap residu fenilalanin, tirosin, atau triptofan dapat memperoleh stabilisasi yang tidak selalu tercermin dari analisis ikatan hidrogen konvensional. Sebaliknya, terlalu banyak cincin aromatik dapat meningkatkan planarisasi dan lipofilisitas serta menurunkan kelarutan. Karena itu, kontribusi aromatik yang produktif perlu dibedakan dari sekadar penambahan permukaan hidrofobik.

Ikatan halogen memperluas pilihan interaksi terarah di luar donor–akseptor ikatan hidrogen. Atom Cl, Br, atau I yang terikat pada kerangka organik dapat memiliki daerah elektropositif atau sigma-hole yang berinteraksi dengan donor elektron pada protein. Analisis mekanistik menunjukkan bahwa interaksi ini tidak semata-mata elektrostatik; dispersi, donor–akseptor orbital, dan repulsi sterik turut menentukan geometri serta kekuatannya (Margiotta et al., 2020). Dalam konteks SAR, halogenasi dapat meningkatkan afinitas apabila atom halogen ditempatkan dengan sudut dan jarak yang sesuai terhadap atom akseptor di kantong. Namun, halogenasi juga mengubah lipofilisitas, ukuran, polarizabilitas, dan metabolisme, sehingga kenaikan aktivitas tidak boleh otomatis diatribusikan pada ikatan halogen. Prinsip yang paling berguna adalah memperlakukan halogen sebagai substituen multidimensi yang efeknya harus dikonfirmasi melalui struktur kompleks atau pola analog yang konsisten.

Fluorin memiliki karakter khusus karena ukurannya kecil tetapi elektronegativitasnya tinggi. Substitusi F dapat memodulasi pKa gugus di dekatnya, momen dipol, stabilitas metabolik, preferensi konformasi, dan lipofilisitas tanpa menambah volume sebesar halogen yang lebih berat. Richardson (2021) menekankan bahwa keberhasilan fluorinisasi bersifat sangat kontekstual dan meningkat ketika lingkungan target telah dipahami dengan baik. Analisis berbasis data terhadap ligan reseptor aminergik menunjukkan bahwa fluorinisasi tidak memberi efek universal positif atau negatif; posisi substitusi sangat menentukan, dan beberapa pasangan analog menunjukkan perubahan potensi yang tajam (Pietruś et al., 2021). Temuan tersebut penting bagi SAR karena "menambahkan F" bukan strategi generik untuk menaikkan afinitas. Fluorinisasi lebih tepat

digunakan sebagai alat penyetelan elektronik dan konformasi yang diuji secara sistematis pada posisi-posisi yang rasional.

Stereokimia memberikan bukti paling jelas bahwa struktur tiga dimensi menentukan pengenalan reseptor. Dua enansiomer mempunyai komposisi atom dan konektivitas yang sama, tetapi orientasi ruang setiap gugus terhadap kantong berbeda setelah mereka diposisikan pada interaksi jangkar yang sama. Satu enansiomer dapat menempatkan donor hidrogen ke residu yang tepat dan mengarahkan substituen hidrofobik ke subkantong, sedangkan enansiomer lain dapat kehilangan salah satu interaksi atau mengalami benturan sterik. Perbedaan tersebut dapat memengaruhi afinitas, efikasi, selektivitas, dan bahkan lintasan kinetik asosiasi. Karena itu, data aktivitas campuran rasemat berpotensi menutupi SAR yang sebenarnya apabila hanya satu stereoisomer yang aktif. Dalam optimasi modern, stereokimia harus diperlakukan sebagai variabel desain sejak awal, bukan sekadar atribut yang diselesaikan pada tahap akhir pengembangan.

Fleksibilitas molekul berhubungan dengan kemampuan menjangkau konformasi bioaktif dan biaya entropi untuk menguncinya. Molekul yang sangat fleksibel dapat beradaptasi terhadap beberapa target, tetapi konsekuensinya dapat berupa selektivitas rendah dan penalti entropi yang besar ketika kompleks terbentuk. Pembatasan konformasi melalui pembentukan cincin, penggantian ikatan tunggal dengan unsur lebih kaku, atau penyusunan substituen intramolekuler dapat meningkatkan populasi konformer yang kompeten untuk berikatan. Pinheiro et al. (2019) meninjau strategi rigidifikasi pada berbagai kelas target dan menunjukkan potensinya untuk meningkatkan potensi serta selektivitas. Bukti yang lebih baru pada inhibitor Keap1–Nrf2 menunjukkan bahwa rigidifikasi berbasis struktur dapat menghasilkan peningkatan afinitas yang besar sekaligus memperbaiki aktivitas seluler dan stabilitas metabolik (Qin et al., 2024). Meski demikian, keberhasilan tersebut bergantung pada pengetahuan pose karena rigidifikasi yang tidak tepat dapat menghilangkan kemampuan ligan menyesuaikan diri terhadap geometri kantong.

Air merupakan komponen aktif dari kantong ikatan, bukan latar belakang pasif. Sebelum ligan masuk, rongga protein dapat berisi molekul air dengan tingkat keteraturan dan stabilitas berbeda; sebagian air sangat menguntungkan untuk dipertahankan, sedangkan sebagian lain energetik kurang stabil dan dapat digantikan oleh ligan. Ketika substituen baru menempati posisi air yang tidak menguntungkan, afinitas dapat meningkat karena pelepasan air tersebut memberikan keuntungan termodinamik. Sebaliknya, penghilangan air struktural yang menjembatani ligan dengan protein dapat menurunkan afinitas walaupun kontak langsung tampak lebih banyak. Hüfner-Wulsdorf dan Klebe (2021) menunjukkan bagaimana pemetaan termodinamika air dapat membantu merasionalisasi kontribusi bagian-bagian molekul terhadap SAR. Kajian Sobhia et al. (2022) juga menekankan perlunya mempertimbangkan jaringan air dalam desain berbasis struktur, terutama ketika resolusi struktur kristal tidak menggambarkan seluruh keadaan hidrasi.

Konsekuensi praktis peran air terlihat pada “activity cliff”, yaitu pasangan senyawa yang sangat mirip tetapi memiliki perbedaan aktivitas besar. Satu substituen kecil dapat memutus jaringan air yang menguntungkan, mendorong rotasi residu, atau mengubah orientasi gugus lain dalam ligan. Efek kooperatif ini membuat kontribusi substituen tidak selalu aditif. Dengan kata lain, selisih afinitas antara analog A dan B tidak dapat selalu diprediksi dengan menjumlahkan kontribusi fragmen secara independen. Pendekatan SAR yang lebih kuat menggunakan seri konjenrik dan struktur kompleks untuk mencari perubahan jaringan interaksi, bukan hanya korelasi satu substituen dengan satu nilai potensi. Ketika anomali SAR muncul, air, protonasi, dan

perubahan pose merupakan hipotesis yang perlu diuji sebelum menyimpulkan bahwa data eksperimen bermasalah.

Bioisosterisme menawarkan cara untuk mempertahankan pola pengenalan tertentu sambil mengubah sifat yang tidak diinginkan. Penggantian gugus amida, fenil, atau asam karboksilat dengan motif yang mempunyai ukuran, distribusi elektron, atau kemampuan ikatan hidrogen yang sebanding dapat mempertahankan afinitas sekaligus memodulasi permeabilitas, metabolisme, lipofilisitas, dan selektivitas. Kumari, Carmona, Tiwari, dan Trippier (2020) menunjukkan bahwa penggantian bioisosterik amida dapat mengubah ukuran, bentuk, polaritas, pKa, dan momen dipol, sehingga hasilnya sangat bergantung konteks. Jayashree, Nikhil, dan Paul (2022) menempatkan bioisosterisme sebagai alat utama modifikasi lead untuk memperkuat aktivitas dan mengurangi sifat yang tidak menguntungkan. Dengan demikian, keberhasilan bioisoster tidak ditentukan oleh kemiripan struktur dua dimensi semata, melainkan oleh kemampuannya mempertahankan geometri farmakofor yang dibutuhkan reseptor.

Penggantian cincin fenil merupakan contoh penting karena benzena sangat umum sebagai skafold atau elemen farmakofor, tetapi penggunaan berlebihan dapat menghasilkan molekul planar dan lipofilik. Subbaiah dan Meanwell (2021) menguraikan berbagai pengganti bioisosterik cincin fenil yang dapat meningkatkan potensi, kelarutan, atau stabilitas metabolik sambil menurunkan lipofilisitas dan risiko interaksi yang tidak diinginkan. Dalam konteks afinitas, penggantian fenil dengan heteroaromatik dapat menambahkan vektor ikatan hidrogen atau mengubah distribusi elektron, sedangkan penggantian dengan cincin jenuh tiga dimensi dapat mengubah orientasi substituen dan bentuk molekul. Perubahan semacam itu dapat mempertahankan pusat farmakofor tetapi menggeser cara ligan mengisi kantong. SAR yang dihasilkan sering memberi informasi baru mengenai toleransi bentuk dan kebutuhan elektronik target. Scaffold hopping kemudian memperluas prinsip ini dengan mengganti kerangka inti secara lebih besar untuk memperoleh ruang kimia baru dengan fungsi farmakologis yang serupa (Callis et al., 2022).

Hubungan antara afinitas dan selektivitas perlu dianalisis bersama. Peningkatan afinitas terhadap target utama tidak selalu memperbaiki profil obat apabila modifikasi yang sama meningkatkan afinitas terhadap protein homolog atau off-target. Selektivitas sering muncul dari interaksi dengan residu atau subkantong yang tidak konservatif, termasuk perbedaan bentuk, fleksibilitas, muatan, dan jaringan air. Substituen yang memanjang menuju subkantong unik dapat memberikan keuntungan selektivitas yang lebih bermakna daripada sekadar memperkuat interaksi pada daerah konservatif. Rigidifikasi juga dapat meningkatkan selektivitas dengan membatasi konformasi yang kompatibel dengan target lain. Oleh sebab itu, SAR ideal bersifat multidimensi: setiap analog dinilai terhadap target utama, target pembanding yang relevan, dan parameter fisikokimia untuk memastikan bahwa kenaikan potensi tidak dicapai dengan mengorbankan kualitas keseluruhan molekul.

Afinitas kesetimbangan sendiri belum menggambarkan seluruh aspek pengikatan. Dua ligan dapat mempunyai Kd yang sama tetapi kombinasi laju asosiasi dan disosiasi yang berbeda. Ligan dengan laju disosiasi lambat memiliki residence time lebih panjang, yang pada konteks tertentu dapat mempertahankan okupansi target setelah konsentrasi bebas mulai turun. Decherchi dan Cavalli (2020) menekankan bahwa termodinamika dan kinetika adalah dua dimensi komplementer dalam memahami pengikatan obat–target. Modifikasi struktur yang membentuk interaksi tambahan pada keadaan terikat dapat menurunkan koff, sedangkan perubahan jalur

masuk, desolvasi, atau gerbang konformasi dapat memengaruhi kon. Oleh karena itu, analisis struktur–kinetika dapat menjelaskan perbedaan durasi aksi yang tidak terlihat dari nilai afinitas tunggal dan dapat menjadi sasaran optimasi pada program obat tertentu.

Termodinamika memberikan bahasa untuk menilai "kualitas" afinitas. Perubahan energi bebas yang sama dapat diperoleh dari kombinasi entalpi dan entropi yang berbeda. Analog yang memperoleh afinitas terutama dengan menambah permukaan hidrofobik dapat menunjukkan profil berbeda dari analog yang memperoleh interaksi polar terarah dengan biaya desolvasi yang terkontrol. Ferenczy dan Keserű (2020) mengusulkan bahwa profil termodinamik dapat membantu menghindari kecenderungan optimasi yang hanya meningkatkan ukuran dan hidrofobisitas. Dalam praktik SAR, informasi entalpi dan entropi dapat membantu mengidentifikasi apakah substitusi baru benar-benar memperbaiki jaringan interaksi atau hanya memindahkan keseimbangan antar komponen energi. Namun, kompensasi entalpi–entropi membuat interpretasinya tidak selalu langsung, sehingga data termodinamik paling berguna bila digabungkan dengan struktur kompleks dan seri analog yang dirancang baik.

Contoh SAR reseptor 5-HT2B mengilustrasikan pentingnya memetakan daerah toleransi substituen. Kim et al. (2020) mengeksplorasi kerangka 5-hydroxy-2-(3-phenylpropyl)chromone sebagai antagonis 5-HT2B dan menunjukkan bahwa perubahan struktur pada skafold yang sama dapat menggeser potensi serta selektivitas. Walaupun contoh ini spesifik terhadap satu reseptor, prinsipnya umum: substituen yang diarahkan ke daerah kantong berbeda menguji kebutuhan sterik, elektronik, dan hidrofobik secara sistematis. Seri analog semacam itu lebih informatif daripada membandingkan senyawa dari skafold yang tidak berhubungan karena sebagian besar variabel struktur dapat dikendalikan. Ketika pola SAR dikaitkan dengan model atau struktur reseptor, perubahan potensi dapat diterjemahkan menjadi hipotesis interaksi yang dapat diuji. Hal ini merupakan inti desain iteratif dalam kimia medisinal: sintesis, pengujian, interpretasi, dan desain ulang dilakukan berulang untuk mempersempit hipotesis struktur–afinitas.

Data fluorinisasi reseptor aminergik juga menunjukkan pentingnya matched molecular pairs. Pietruś et al. (2021) menganalisis ribuan pasangan terfluorinasi dan nonterfluorinasi serta menemukan bahwa efek fluor tidak seragam; konteks posisi dan lingkungan kimia menentukan hasil. Temuan ini menantang praktik mengambil kesimpulan dari satu contoh sukses dan menerapkannya pada semua seri. Matched molecular pair analysis membantu mengisolasi efek satu transformasi kimia dengan membandingkan pasangan yang berbeda pada satu perubahan yang terdefinisi. Apabila sejumlah pasangan pada target atau seri serupa menunjukkan arah efek yang sama, keyakinan terhadap aturan SAR meningkat. Sebaliknya, distribusi efek yang lebar menandakan bahwa faktor kontekstual, seperti pose, pKa, atau hidrasi, lebih dominan daripada sifat substituen secara intrinsik.

Konsep efisiensi ligan relevan ketika afinitas dibandingkan antara molekul dengan ukuran berbeda. Menambah atom berat hampir selalu memperbesar peluang membentuk kontak baru, tetapi kenaikan potensi yang kecil dengan peningkatan ukuran besar dapat menghasilkan molekul yang tidak efisien. Dalam fragment-based drug discovery, fragmen awal sering memiliki afinitas moderat namun efisiensi tinggi karena setiap atom berkontribusi secara proporsional terhadap pengikatan. Pengembangan fragmen idealnya mempertahankan interaksi jangkar dan menambahkan pertumbuhan yang benar-benar mengisi ruang atau membentuk kontak produktif. Ferenczy dan Keserű (2020) menekankan bahwa optimasi termodinamik dapat membantu

mengawasi kenaikan ukuran dan hidrofobisitas selama evolusi fragmen menjadi lead. Kerangka ini memperkuat prinsip bahwa tujuan SAR bukan mengejar angka afinitas tertinggi dengan segala cara, tetapi memperoleh molekul yang mengubah setiap modifikasi struktur menjadi keuntungan pengikatan yang terukur dan masih memiliki profil pengembangan yang rasional.

QSAR mengubah hubungan struktur–aktivitas menjadi model kuantitatif dengan menghubungkan aktivitas terhadap deskriptor molekul. Deskriptor dapat menggambarkan sifat elektronik, hidrofobik, topologi, ukuran, polaritas, atau bentuk tiga dimensi. Achary (2020) meninjau penggunaan QSAR dalam virtual screening dan menekankan perannya untuk memprioritaskan kandidat dari ruang kimia yang besar. Model QSAR paling dapat dipercaya ketika data aktivitas diperoleh dengan metode yang sebanding, rentang kimia cukup representatif, dan validasi eksternal dilakukan. Jika data mencampurkan IC50 dari protokol berbeda atau mencakup beberapa mode pengikatan, model dapat mempelajari variasi eksperimen alih-alih hubungan struktur yang sebenarnya. Oleh sebab itu, QSAR merupakan alat untuk merangkum pola dan menghasilkan prediksi terukur, tetapi interpretasi mekanistik tetap memerlukan pengetahuan kimia dan target.

Pembelajaran mesin memperluas QSAR melalui representasi yang lebih kompleks dan kemampuan mempelajari hubungan nonlinier antara struktur dengan interaksi target. D'Souza et al. (2020) meninjau model untuk prediksi drug–target interaction dan menegaskan potensinya untuk mempercepat penyaringan senyawa serta mengurangi jumlah eksperimen awal. Namun, model prediksi afinitas sangat sensitif terhadap bias dataset, kemiripan antara data latih dan data uji, serta cara struktur protein dan ligan direpresentasikan. Hasil numerik yang tampak presisi tidak otomatis berarti akurat secara fisik, terutama di luar domain kimia model. Dalam alur SAR, pembelajaran mesin paling bernilai untuk prioritisasi, identifikasi pola, dan usulan analog, sedangkan keputusan sintetis tetap perlu memeriksa kelayakan kimia, mekanisme interaksi, serta ketidakpastian model. Integrasi antara machine learning dan struktur molekuler akan semakin berguna apabila model dapat menjelaskan fitur yang mendorong prediksi dan diuji secara prospektif.

Docking molekuler memberikan hipotesis pose yang sangat berguna untuk menafsirkan SAR, tetapi skor docking tidak identik dengan afinitas eksperimen. Algoritme scoring harus menyederhanakan fleksibilitas protein, desolvasi, entropi, protonasi, dan interaksi air agar perhitungan cukup cepat. Akibatnya, perubahan skor kecil antar analog tidak seharusnya ditafsirkan sebagai bukti kuantitatif perbedaan afinitas. Decherchi dan Cavalli (2020) menunjukkan bahwa metode simulasi yang lebih maju berusaha menangkap lanskap energi dan peristiwa langka yang relevan bagi pengikatan, tetapi biayanya lebih tinggi. Pendekatan yang kuat menggunakan docking untuk menghasilkan pose, dinamika molekul untuk menguji kestabilan dan adaptasi sistem, kemudian perhitungan energi bebas atau eksperimen untuk membandingkan analog. Konsistensi antara SAR eksperimen dan perubahan interaksi yang diprediksi lebih penting daripada nilai skor tunggal.

Struktur–aktivitas juga perlu membedakan afinitas dengan efikasi. Pada reseptor, terutama GPCR, satu ligan dapat berikatan kuat tetapi bersifat antagonis, agonis parsial, atau agonis penuh tergantung bagaimana ikatan menstabilkan keadaan konformasi reseptor. Modifikasi kecil dapat mempertahankan afinitas tetapi menggeser orientasi residu yang terhubung dengan aktivasi, sehingga respons fungsional berubah. Artinya, posisi dan dinamika ligan di kantong bukan hanya

menentukan “seberapa kuat” ligan terikat, tetapi juga “keadaan reseptor mana” yang distabilkan. Dalam kajian struktur–aktivitas, data binding dan data functional assay sebaiknya dianalisis bersama agar perubahan aktivitas tidak salah diinterpretasikan sebagai perubahan afinitas. Prinsip ini penting ketika tujuan optimasi bukan sekadar okupansi, melainkan profil signaling tertentu.

Dari sisi desain kimia, perubahan gugus fungsi idealnya dirancang sebagai eksperimen hipotesis. Penggantian donor hidrogen dengan akseptor, penghilangan satu heteroatom, inversi amida, substitusi bioisosterik, atau perubahan stereokimia dapat digunakan untuk menguji apakah interaksi tertentu benar-benar esensial. Jika penghilangan donor menurunkan afinitas secara konsisten sementara ukuran dan lipofilisitas relatif tetap, peran ikatan hidrogen menjadi lebih kuat. Jika aktivitas tetap, interaksi yang diasumsikan dari docking mungkin bukan faktor utama atau dapat digantikan oleh air. Strategi analog minimal semacam ini lebih informatif dibanding membuat perubahan besar pada beberapa bagian molekul sekaligus karena sebab perubahan aktivitas lebih mudah ditelusuri. Kimia medisinal yang baik karena itu mengubah sintesis analog menjadi rangkaian eksperimen kausal terhadap model pengikatan.

Bioisosterisme dan scaffold hopping memberi eksperimen hipotesis pada skala yang lebih besar. Ketika satu gugus diganti dengan bioisoster yang mempertahankan vektor farmakofor tetapi mengubah sifat elektronik, perbandingan aktivitas dapat mengungkap toleransi target terhadap polaritas dan geometri. Ketika skafold inti diganti tetapi jarak antar fitur farmakofor dipertahankan, aktivitas yang masih ada mendukung bahwa pengenalan lebih bergantung pada susunan fitur daripada identitas kerangka. Callis et al. (2022) menunjukkan bahwa scaffold hopping telah berkembang dari penggantian heterosiklik sederhana menjadi transformasi topologi yang lebih luas. Pendekatan ini juga berguna untuk mengatasi hambatan pengembangan dan menjelajahi ruang paten tanpa kehilangan fungsi biologis. Bagi kajian hubungan struktur–afinitas, keberhasilan scaffold hopping menegaskan bahwa reseptor “membaca” distribusi bentuk dan sifat kimia tiga dimensi, bukan nama gugus struktur yang digunakan medicinal chemist.

Interaksi cation–π dan halogen memberikan contoh penting bahwa inventaris gaya nonkovalen dalam desain obat lebih luas daripada ikatan hidrogen dan hidrofobik. Infield et al. (2021) menunjukkan peran fungsional cation–π pada protein membran, sedangkan Margiotta et al. (2020) memberikan penjelasan orbital terhadap ikatan halogen dalam sistem ligan–protein. Keduanya bersifat sensitif terhadap geometri, sehingga perubahan posisi substituen beberapa angstrom atau rotasi cincin dapat mengubah kontribusi secara drastis. Ini membantu menjelaskan mengapa isomer posisi orto, meta, dan para dapat menghasilkan potensi berbeda meskipun rumus molekul sama. Dalam SAR, perbedaan isomer posisi dapat menjadi probe spasial untuk menguji arah interaksi dan batas subkantong. Hasil tersebut juga memperingatkan bahwa deskriptor dua dimensi saja mungkin tidak cukup menjelaskan variasi afinitas ketika orientasi tiga dimensi menentukan kualitas kontak.

Peran lingkungan pelarut juga membuat efek polaritas bersifat nonlinier. Menambah heteroatom dapat meningkatkan kemungkinan berinteraksi dengan protein, tetapi juga memperkuat hidrasi ligan di fase bebas. Agar afinitas meningkat, interaksi baru di kompleks harus cukup baik untuk membayar biaya melepaskan air tersebut. Sebaliknya, menghilangkan heteroatom dapat mengurangi biaya desolvasi tetapi sekaligus kehilangan interaksi jangkar. Hüfner-Wulsdorf dan Klebe (2021) menunjukkan bahwa kontribusi air dapat bersifat kooperatif antar bagian skafold, sehingga perubahan lokal tidak selalu memiliki efek lokal saja. Konsep ini

sangat penting ketika analog menunjukkan perubahan afinitas yang tidak selaras dengan logP atau jumlah ikatan hidrogen secara sederhana. Desain berbasis struktur yang mempertimbangkan posisi dan termodinamika air lebih mampu menjelaskan anomali semacam itu dibanding pendekatan yang hanya menggunakan deskriptor global.

Hubungan antara struktur dan afinitas pada akhirnya harus dilihat sebagai lanskap multidimensi. Sumbu struktur mencakup bentuk, stereokimia, konformasi, distribusi muatan, pKa, polarizabilitas, lipofilisitas, dan pola donor–akseptor. Sumbu target mencakup geometri kantong, fleksibilitas, residu konservatif dan nonkonservatif, keadaan konformasi, serta jaringan air. Sumbu eksperimen mencakup metode pengukuran, kondisi buffer, suhu, konsentrasi, dan model biologis. SAR yang tampak sederhana dapat berubah ketika salah satu sumbu ini berubah. Karena itu, generalisasi seperti "menambah halogen meningkatkan afinitas" atau "membuat molekul lebih kaku meningkatkan potensi" harus diganti dengan aturan bersyarat yang selalu merujuk pada konteks kantong, seri kimia, dan bukti eksperimental.

Sintesis literatur juga menunjukkan bahwa strategi terbaik adalah triangulasi bukti. Data binding memberikan ukuran afinitas, data fungsional menunjukkan konsekuensi biologis, struktur kristal atau cryo-EM mengungkap pose statis, NMR dan simulasi memberi informasi dinamika, sedangkan ITC dan analisis kinetik menjelaskan komponen energi serta waktu interaksi. Tidak semua proyek membutuhkan seluruh metode, tetapi semakin besar konsekuensi keputusan optimasi, semakin penting menggunakan bukti ortogonal. Ketika perubahan struktur menghasilkan peningkatan potensi yang tidak sesuai dengan model, anomali tersebut sebaiknya diperlakukan sebagai informasi untuk memperbaiki model, bukan dipaksa mengikuti hipotesis awal. Pola ini menjadikan SAR sebagai proses pembelajaran iteratif yang semakin akurat seiring bertambahnya analog dan data struktural.

Implikasi bagi pendidikan dan praktik kimia medisinal adalah perlunya menghindari interpretasi struktur–aktivitas yang terlalu deterministik. Satu gugus fungsi tidak mempunyai "nilai afinitas" tetap karena kontribusinya bergantung pada orientasi, protonasi, pelarut, dan keadaan reseptor. Modifikasi yang berhasil pada satu target dapat gagal pada target homolog. Literatur mengenai bioisoster, fluorinisasi, rigidifikasi, dan jaringan air secara konsisten menunjukkan ketergantungan konteks tersebut (Richardson, 2021; Jayashree et al., 2022; Sobhia et al., 2022). Oleh sebab itu, prinsip kimia medisinal sebaiknya dipakai untuk menyusun hipotesis yang dapat diuji, bukan sebagai resep substitusi yang berlaku universal. Pendekatan ini menghasilkan keputusan desain yang lebih rasional dan mengurangi kecenderungan mengaitkan perubahan aktivitas dengan satu faktor tanpa bukti.

Perkembangan terbaru juga memperkuat kembali pentingnya interaksi nonkovalen klasik dalam era komputasi. Ulasan Dougherty (2025) mengenai interaksi kation–π menunjukkan bahwa gaya ini tetap relevan sebagai elemen pengenalan molekuler dan terus memperoleh dukungan dari pendekatan eksperimental serta komputasi modern. Ini menggambarkan pola umum di bidang kimia medisinal: kemajuan algoritme tidak menggantikan kimia fisik, tetapi memberikan cara baru untuk mengukurnya, memvisualisasikannya, dan menggunakannya dalam desain. Ketika data struktural resolusi tinggi dan prediksi komputasi tersedia, medicinal chemist dapat merancang analog yang secara lebih spesifik menguji kontribusi interaksi tertentu. Namun, validasi tetap membutuhkan seri molekul dan data pengikatan yang baik. Kekuatan utama pendekatan modern justru terletak pada integrasi antara prinsip dasar dan teknologi analitik baru.

Secara keseluruhan, pola SAR yang paling dapat ditransfer adalah pola mekanistik, bukan substituen spesifik. Afinitas meningkat ketika modifikasi memperbaiki komplementaritas dan interaksi produktif dengan biaya desolvasi serta reorganisasi yang terkendali. Afinitas menurun ketika modifikasi menciptakan benturan sterik, menghilangkan interaksi jangkar, memaksa konformasi tidak menguntungkan, mengganggu jaringan air, atau mengubah keadaan protonasi menjauh dari spesies pengikat. Activity cliff sering muncul ketika perubahan kecil memicu transisi antara dua mode pengikatan atau dua keadaan sistem, sehingga efeknya lebih besar daripada yang diharapkan dari deskriptor sederhana. Dengan kerangka ini, SAR menjadi alat untuk memahami sebab molekuler perubahan afinitas sekaligus memandu desain analog berikutnya secara rasional.

KESIMPULAN

Hubungan struktur molekul obat dengan afinitas terhadap reseptor ditentukan oleh keseimbangan komplementaritas tiga dimensi, interaksi nonkovalen, keadaan protonasi, sifat hidrofobik, stereokimia, fleksibilitas, desolvasi, dan dinamika reseptor. Tidak ada gugus fungsi atau substituen yang secara universal meningkatkan afinitas karena kontribusinya selalu bergantung pada konteks kantong ikatan dan perubahan sifat molekul lain yang menyertainya. Tinjauan ini menunjukkan bahwa analisis SAR paling bermakna ketika perubahan struktur dirancang sebagai eksperimen hipotesis dan ditafsirkan menggunakan data pengikatan bersama informasi struktural, termodinamik, kinetik, serta komputasi. Strategi seperti pembatasan konformasi, fluorinisasi, ikatan halogen, bioisosterisme, dan scaffold hopping dapat meningkatkan potensi atau selektivitas apabila mempertahankan interaksi jangkar dan memperbaiki kecocokan terhadap target tanpa menambah penalti fisikokimia yang berlebihan. Peran jaringan air dan biaya desolvasi harus diperhitungkan karena dapat membalik prediksi yang dibuat hanya dari struktur dua dimensi. Dengan demikian, optimasi obat yang rasional bukan proses menambahkan sebanyak mungkin interaksi, melainkan menyeimbangkan kualitas interaksi, organisasi molekul, dan sifat pengembangan untuk memperoleh ligan dengan afinitas serta selektivitas yang kuat dan dapat dipertanggungjawabkan secara mekanistik.

UCAPAN TERIMAKASIH

Tidak ada keterangan khusus mengenai sumber pendanaan atau kontribusi pihak lain yang disertakan dalam data penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

Persch, E., Dumele, O., & Diederich, F. (2015). Molecular recognition in chemical and biological systems. Angewandte Chemie International Edition, 54(11), 3290–3327. https://doi.org/10.1002/anie.201408487

Caron, G., Kihlberg, J., & Ermondi, G. (2019). Intramolecular hydrogen bonding: An opportunity for improved design in medicinal chemistry. Medicinal Research Reviews, 39(5), 1707–1729. https://doi.org/10.1002/med.21562

Pinheiro, P. S. M., Rodrigues, D. A., Maia, R. C., Thota, S., & Fraga, C. A. M. (2019). The use of conformational restriction in medicinal chemistry. Current Topics in Medicinal Chemistry, 19(19), 1712–1733. https://doi.org/10.2174/1568026619666190712205025

Ferenczy, G. G., & Keserű, G. M. (2020). Thermodynamic profiling for fragment-based lead discovery and optimization. Expert Opinion on Drug Discovery, 15(1), 117–129. https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1691166

Decherchi, S., & Cavalli, A. (2020). Thermodynamics and kinetics of drug-target binding by molecular simulation. Chemical Reviews, 120(23), 12788–12833. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00534

Margiotta, E., van der Lubbe, S. C. C., Santos, L. A., Paragi, G., Moro, S., Bickelhaupt, F. M., & Fonseca Guerra, C. (2020). Halogen bonds in ligand-protein systems: Molecular orbital theory for drug design. Journal of Chemical Information and Modeling, 60(3), 1317–1328. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00946

Cramer, D. L., Cheng, B., Tian, J., Clements, J. H., Wypych, R. M., & Martin, S. F. (2020). Some thermodynamic effects of varying nonpolar surfaces in protein-ligand interactions. European Journal of Medicinal Chemistry, 208, 112771. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112771

Achary, P. G. R. (2020). Applications of quantitative structure-activity relationships (QSAR) based virtual screening in drug design: A review. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 20(14), 1375–1388. https://doi.org/10.2174/1389557520666200429102334

D'Souza, S., Prema, K. V., & Balaji, S. (2020). Machine learning models for drug-target interactions: Current knowledge and future directions. Drug Discovery Today, 25(4), 748–756. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.03.003

Kim, M., Truss, M., Pagare, P. P., Essandoh, M. A., Zhang, Y., & Williams, D. A. (2020). Structure activity relationship exploration of 5-hydroxy-2-(3-phenylpropyl)chromones as a unique 5-HT2B receptor antagonist scaffold. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 30(21), 127511. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127511

Kumari, S., Carmona, A. V., Tiwari, A. K., & Trippier, P. C. (2020). Amide bond bioisosteres: Strategies, synthesis, and successes. Journal of Medicinal Chemistry, 63(21), 12290–12358. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00530

Infield, D. T., Rasouli, A., Galles, G. D., Chipot, C., Tajkhorshid, E., & Ahern, C. A. (2021). Cation-π interactions and their functional roles in membrane proteins. Journal of Molecular Biology, 433(17), 167035. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167035

Hüfner-Wulsdorf, T., & Klebe, G. (2021). Mapping water thermodynamics on drug candidates via molecular building blocks: A strategy to improve ligand design and rationalize SAR. Journal of Medicinal Chemistry, 64(8), 4662–4676. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02115

Subbaiah, M. A. M., & Meanwell, N. A. (2021). Bioisosteres of the phenyl ring: Recent strategic applications in lead optimization and drug design. Journal of Medicinal Chemistry, 64(19), 14046–14128. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01215

Richardson, P. (2021). Applications of fluorine to the construction of bioisosteric elements for the purposes of novel drug discovery. Expert Opinion on Drug Discovery, 16(11), 1261–1286. https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1933427

Pietruś, W., Kurczab, R., Stumpfe, D., Bojarski, A. J., & Bajorath, J. (2021). Data-driven analysis of fluorination of ligands of aminergic G protein coupled receptors. Biomolecules, 11(11), 1647. https://doi.org/10.3390/biom11111647

Jayashree, B. S., Nikhil, P. S., & Paul, S. (2022). Bioisosterism in drug discovery and development—An overview. Medicinal Chemistry, 18(9), 915–925. https://doi.org/10.2174/1573406418666220127124228

Sobhia, M. E., Ghosh, K., Kumar, G. S., Sivangula, S., Laddha, K., Kumari, S., & Kumar, H. (2022). The role of water network chemistry in proteins: A structural bioinformatics perspective in drug discovery and development. Current Topics in Medicinal Chemistry, 22(20), 1636–1653. https://doi.org/10.2174/1568026622666220726114407

Callis, T. B., Garrett, T. R., Montgomery, A. P., Danon, J. J., & Kassiou, M. (2022). Recent scaffold hopping applications in central nervous system drug discovery. Journal of Medicinal Chemistry, 65(20), 13483–13504. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00969

Qin, Y., Poulsen, C., Narayanan, D., Chan, C. B., Chen, X., Montes, B. R., ... Bach, A. (2024). Structure-guided conformational restriction leading to high-affinity, selective, and cell-active tetrahydroisoquinoline-based noncovalent Keap1-Nrf2 inhibitors. Journal of Medicinal Chemistry, 67(21), 18828–18864. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01221

Dougherty, D. A. (2025). The cation-π interaction in chemistry and biology. Chemical Reviews, 125(5), 2793–2808. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.4c00707