

Pengembangan Protokol *Structure-Based Virtual Screening* dan Optimasi Kecerdasan Buatan untuk Identifikasi Ligan Reseptor Histamin H₄

Gerry Nugraha

18/435918/SPA/00655

INTISARI

Reseptor histamin H₄ manusia (hHRH₄), yang merupakan bagian dari keluarga *G-protein coupled receptor* (GPCR), memiliki potensi signifikan sebagai target terapeutik untuk berbagai kondisi medis, termasuk inflamasi, gangguan sistem saraf, alergi, regulasi sel imun, remodelasi jantung, dan kanker. Namun, hingga saat ini belum ada obat komersial yang dikembangkan secara spesifik untuk menargetkan hHRH₄. Penelitian ini bertujuan untuk mengatasi kesenjangan ini dengan mengembangkan protokol yang mengintegrasikan kecerdasan buatan untuk mengidentifikasi ligan yang secara selektif berikatan dengan hHRH₄.

Struktur reseptor hHRH₄ telah berhasil dimodelkan secara homologi menggunakan templat struktur kristal reseptor histamin H₁, dihasilkan nilai *Z-score* sebesar -0,445 yang menunjukkan kualitas model mirip dengan struktur aslinya. Penambatan molekul juga berhasil memprediksi interaksi antara antagonis *seliforant* (SENS-111) sebagai senyawa penuntun dengan struktur reseptor hHRH₄, yaitu ditemukannya ikatan hidrogen yang terbentuk dengan asam amino Asp94 dengan jarak 2,06 Å. Energi bebas ikatan yang dihasilkan sebesar -8,0930 kkal/mol, menunjukkan stabilitas sistem yang baik.

Simulasi dinamika molekul dijalankan hingga interval 100 ns. Hasilnya, energi potensial sistem paling stabil terbentuk pada interval 519 ps, dengan nilai energi bebas ikatan paling rendah yaitu -8,4300 kkal/mol. Penilaian visual menunjukkan adanya ikatan hidrogen antara *seliforant* dengan Asp94, jarak atom donor dan akseptor sebesar 2,02 Å. Pose molekul hasil penambatan mirip dengan pose referensi, diindikasikan setelah penambatan ulang 1000 kali pada validasi internal, dimana semua nilai RMSD menunjukkan nilai kurang dari 2 Å.

Optimasi protokol dikerjakan melalui penambatan ulang molekul sebanyak lima kali dengan sepuluh iterasi, tujuannya untuk menanamkan kecerdasan artifisial dalam meningkatkan sensitivitas dan akurasi prediksi melalui pendekatan *machine learning* RPART. Dataset yang digunakan terdiri dari 27.864 senyawa aktif dan *decoys*, total data yang dihasilkan untuk melatih kecerdasan protokol adalah 1.393.200. Didapatkan nilai *F-measure* yang meningkat dari 0,029 menjadi 0,455, menunjukkan performa optimal protokol dalam memilih ligan aktif dan *decoys*.

Proses *screening* protokol terhadap dataset senyawa alam dilakukan pada 6.978 senyawa. Berhasil ditemukan dua kandidat senyawa dari tanaman mawar/ *Rosa hybrida* (kode: LTS0024429 dan LTS0121682), dan satu dari tanaman anggur/ *Vitis vinifera* (kode lotus: LTS0123801) yang memiliki interaksi spesifik dengan Asp94. Pada akhirnya, Penelitian ini telah berhasil mengembangkan protokol SBVS yang diintegrasikan dengan kecerdasan artifisial, membuka peluang baru dalam penemuan obat antihistamin H₄. Kemampuan selektif protokol terhadap ligan aktif menunjukkan potensi signifikan dalam mempercepat dan meningkatkan efisiensi proses penemuan obat berbasis komputasi.

Kata kunci: Reseptor Histamin H₄, *Seliforant*, SBVS, Pemodelan homologi, Penambatan molekul, Dinamika molekul, Kecerdasan buatan.

Development of a Structure-Based Virtual Screening Protocol and Artificial Intelligence Optimization for the Identification of Histamine H₄ Receptor Ligands

Gerry Nugraha

18/435918/SPA/00655

ABSTRACT

The human histamine H₄ receptor (hHRH₄), which is part of the G-protein coupled receptor (GPCR) family, has significant potential as a therapeutic target for various medical conditions, including inflammation, nervous system disorders, allergies, immune cell regulation, cardiac remodeling, and cancer. However, to date, no commercial drugs have been developed specifically to target hHRH₄. This study aimed to address this gap by developing a protocol that integrates artificial intelligence to identify ligands that selectively bind to hHRH₄.

The hHRH₄ receptor structure was successfully homology modeled using a histamine H₁ receptor crystal structure template, resulting in a Z-score value of -0.445, which indicates that the quality of the model is similar to the original structure. Molecular tethering also successfully predicted the interaction between the seliforant antagonist (SENS-111) as a guide compound with the hHRH₄ receptor structure, namely the discovery of hydrogen bonds formed with the amino acid Asp94 with a distance of 2.06 Å. The resulting bond free energy was -8.0930 kcal/mol, indicating good system stability.

Molecular dynamics simulations were run at 100ns intervals. Consequently, the most stable potential energy of the system was formed at an interval of 519 ps, with the lowest bond free energy value of -8.4300 kcal/mol. Visual assessment showed the presence of hydrogen bonds between the seliforant and Asp94, and the distance between the donor and acceptor atoms was 2.02 Å. The pose of the tethered molecule was similar to the reference pose, as indicated after 1000 re-tagging in the internal validation, where all RMSD values were less than 2 Å.

Optimization of the protocol was performed by re-bonding the molecule five times with ten iterations, aiming to instill artificial intelligence to improve the sensitivity and accuracy of the prediction through the RPART machine learning approach. The dataset used consists of 27,864 active compounds and decoys, the total data generated to train the protocol intelligence is 1,393,200. The F-measure value increased from 0.029 to 0.455, indicating the optimal performance of the protocol for selecting active ligands and decoys.

The protocol screening process against the natural compound dataset was performed on 6,978 compounds. Two candidate compounds from rose/Rosa hybrida (codes: LTS0024429 and LTS0121682), and one from grape/Vitis vinifera (lotus code: LTS0123801) were found to have specific interactions with Asp94. Ultimately, this study successfully developed an SBVS protocol integrated with artificial intelligence, opening up new opportunities for antihistamine H₄ drug discovery. The selective ability of the protocol towards active ligands shows significant potential in accelerating and improving the efficiency of computation-based drug discovery processes.

Keywords: Histamine H₄, Seliforant, SBVS, Homology modeling, Molecular docking, Molecular dynamics, Artificial intelligence