Check for updates

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2024; 10(4): 386-399
10.34172/jhbmi.2024.07

The Study of the Binding Ability of Antimicrobial Peptides to Spike Protein of the Coronavirus by Docking and Molecular Dynamics Simulation

Mortezaali Sara[1], Zarrabi Mahboobeh[2]*

• **Received:** 25 Dec 2023 • **Accepted:** 5 Mar 2024

Introduction: Since the start of 2020, SARS-CoV-2 has infected a significant number of individuals, prompting extensive research. Antimicrobial peptides can be considered as a promising treatment for emerging viral pathogens due to their safety, efficacy, and specificity.
Method: In this study, first, 104 natural antiviral peptides were chosen from APD databases. Then, the third structure of proteins was modeled by PEP-FOLD 3 server. The structures were refined and optimized for docking operation. Subsequently, peptide-protein docking was performed using AutoDock Vina. The most favorable peptide-protein complex, chosen based on binding energy, was employed for molecular simulation using GROMACS. The simulation was carried out for 100 ns at 310° K and pH=7. Gromos54a7 force field was used in this study and the SPC water model was used as solvent.
Results: The obtained results from molecular dynamics examine the stability of complex structure and energy calculations. RMSD, RMSF, radius of gyration, and SASA analyses indicate the stability of the peptide-protein complex during the simulation. Additionally, LJ, CL, HBond, and ΔG analyses were conducted to calculate the energy interactions between the peptide and the Spike protein.
Conclusion: The results indicate that antimicrobial peptides can effectively bind to the SARS-CoV-2 spike protein, acting as inhibitors with a favorable binding energy. Consequently, these peptides can be employed for therapeutic and experimental studies of COVID-19.

Keywords: Antimicrobial peptide, Spike protein, Molecular dynamics simulation, Docking, COVID-19

• **Citation:** Mortezaali S, Zarrabi M. The Study of the Binding Ability of Antimicrobial Peptides to Spike Protein of the Coronavirus by Docking and Molecular Dynamics Simulation. Journal of Health and Biomedical Informatics 2024; 10(4): 386-99. [In Persian] doi: 10.34172/jhbmi.2024.07

1. MSc. in Microbial Biotechnology, Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran
2. Ph.D. in Biophysics, Assistant Professor, Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran
***Corresponding Author:** Mahboobeh Zarrabi
Address: Alzahra University, Tehran, Iran
• **Tel:** 02185692722 • **Email:** mzarrabi@alzahra.ac.ir

© 2024 The Author(s); Published by Kerman University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cite

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره دهم شماره چهارم. ص ۳۹۹-۳۸۶، ۱۴۰۲
10.34172/jhbmi.2024.07

مقاله پژوهشی

بررسی قابلیت اتصال پپتیدهای ضدمیکروبی به پروتئین spike ویروس کرونا با روش داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

سارا مرتضی علی[1]، محبوبه ضرابی[2]*

• دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/٤ • پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۱۵

مقدمه: از زمان شروع سال ۲۰۲۰، SARS-CoV-2 به طور قابل توجهی باعث بیماری تعداد زیادی از افراد شده و تحقیقات گسترده‌ای را به سوی خود جلب کرده است. پپتیدهای ضد میکروبی به دلیل ایمنی، کارایی و ویژگی منحصر به فرد خود به عنوان یک راه امیدوارکننده برای درمان پاتوژن‌های ویروسی در حال ظهور شناخته می‌شوند.

روش: در این مطالعه ابتدا ۱۰۴ پپتید طبیعی ضدمیکروبی از پایگاه‌های داده APD انتخاب شدند. سپس با سرور pepfold3 ساختار سوم پپتیدها مدل‌سازی شد. ساختارها پس از اصلاح و بهینه‌سازی آماده عملیات داکینگ شدند. متعاقباً داکینگ پپتید-پروتئین با نرم‌افزار اتوداک وینا انجام شد. بهترین کمپلکس پپتید-پروتئین که انرژی اتصال مناسبی در خروجی داکینگ داشت برای شبیه‌سازی مولکولی با برنامه گرومکس انتخاب شد. شبیه‌سازی به مدت ۱۰۰ نانوثانیه در دمای ۳۱۰ درجه کلوین و pH:7 انجام شد. از میدان نیروی gromos54a7 و مدل آب spc به عنوان حلال استفاده گردید.

نتایج: نتایج به دست آمده از دینامیک مولکولی، پایداری ساختار کمپلکس‌ها و محاسبات انرژی را بررسی می‌کند. آنالیزهای RMSD، RMSF، شعاع ژیراسیون و SASA نشان داد که کمپلکس پپتید-پروتئین در طی شبیه‌سازی پایدار است و آنالیزهای LJ، CL، HBond و ΔG جهت محاسبه انرژی بین پپتید و پروتیئن Spike انجام شد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که پپتیدهای ضدمیکروبی می‌توانند به عنوان مهارکننده و با انرژی اتصال مطلوبی به پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 متصل شوند و در نتیجه، این پپتیدها می‌توانند برای مطالعات درمانی و تجربی Covid-19 استفاده شوند.

کلیدواژه‌ها: پپتید ضدمیکروبی، پروتئین اسپایک، شبیه سازی دینامیک مولکولی، داکینگ، کووید-۱۹

•ارجاع: مرتضی علی سارا، ضرابی محبوبه. بررسی قابلیت اتصال پپتیدهای ضدمیکروبی به پروتئین spike ویروس کرونا با روش داکینگ و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۲؛ ۱۰(۴): ۹۹-۳۸۸. doi: 10.34172/jhbmi.2024.07

۱. کارشناسی ارشد زیست فناوری میکروبی، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران
۲. دکترای بیوفیزیک، استادیار، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران
* **نویسنده مسئول:** محبوبه ضرابی
آدرس: تهران، خیابان ده ونک، دانشگاه الزهرا (س)، دانشکده علوم زیستی
• **شماره تماس:** ۰۲۱۸۵۶۹۲۷۲۲ • **Email:** mzarrabi@alzahra.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

مقدمه

در پایان سال ۲۰۱۹ و ابتدای سال ۲۰۲۰، موارد انسانی متعددی از ابتلا به عفونت کروناویروس جدید گزارش شد؛ که این اتفاق برای اولین بار در بازار عمده فروشی غذاهای دریایی Hunanan در ووهان چین مشاهده شد [۱]. این کروناویروس ابتدا در ۱۲ ژانویه ۲۰۲۰ به عنوان novel-۲۰۱۹ Coronavirus یا ۲۰۱۹ nCov توسط سازمان بهداشت جهانی (https://www.who.int/) یا WHO نام‌گذاری شد. سپس در ۱۱ فوریه ۲۰۲۰ سازمان WHO رسماً این بیماری جدید را به عنوان بیماری ۲۰۱۹ کروناویروس یا COVID-19 نام‌گذاری کرد و گروه مطالعاتی کروناویروس نیز در همین تاریخ برای کروناویروس جدید نام SARS-CoV-2 را پیشنهاد کرد [۲].

کرونا ویروس‌ها از نظر ژنتیکی و سرولوژیکی به چهار جنس؛ α ، β، γ و δ تقسیم می‌شوند. عفونت کروناویروس انسانی ناشی از α و β است. عفونت‌های کروناویروسی به طور کلی با عفونت‌های دستگاه تنفسی همراه است؛ که معمولاً دارای علائمی شامل تب، سردرد و سرفه است. همه این ویروس‌ها متعلق به زیرخانواده Coronavirinae در خانواده Coronaviridae هستند [۱]. پیش از SARS-CoV-2، ۶ کروناویروس به عنوان ویروس‌های انسانی شناخته شده بودند که در این میان دو بتاکروناویروس SARS و MERS منجر به عفونت شدید و خطرناک دستگاه تنفسی می‌شدند [۳].

مقایسه بین ژنوم کروناویروس‌های SARS و MERS، نشان می‌دهد که SARS-CoV-2 از نظر کل توالی ژنومی به کروناویروس شبه SARS خفاش، نزدیک‌تر است. بیش‌تر پروتئین‌های رمزگذاری شده ژنومی در SARS-CoV-2 شبیه SARS است؛ اگرچه تفاوت‌هایی نیز دارند [۴].

ژنوم کامل SARS-CoV-2، شامل یک RNA تک رشته‌ای مثبت با طول ۲۶ تا ۳۲ کیلوباز است و شامل یک تعداد متغیر از ۶ تا ۱۱ قالب خوانش باز یا (open reading frame) ORF هستند. دو سوم RNA ویروسی که عمدتاً در ORF اول یعنی ORF1a/b قرار دارد؛ دو پلی پروتئین pp1 و pp1ab را ترجمه می‌کند و ۱۶ پروتئین غیرساختاری (nsp) را کد می‌کند؛ در حالی‌که بقیه ORFها، پروتئین‌های جانبی و ساختاری را کد می‌کنند. بخش باقی مانده ژنوم ویروس، ۴ پروتئین ساختاری ضروری شامل گلکوپروتئین spike، پروتئین کوچک envelope، پروتئین غشایی (m) و پروتئین نوکلئوکپسید را کد می‌کنند. از نظر ژنومیک و فیلوژنتیک کرونا ویروس SARS با SARS-CoV-2 شباهت‌هایی به خصوص در ژن s-glycoprotein و دامین (RBD) receptor-binding دارند[۵].

کرونا ویروس‌ها چهار پروتئین ساختاری اصلی دارد؛ که آن‌ها اسپایک (S)، غشایی (M)، پوششی (E) و کپسید هسته‌ای (N) هستند. همه آن‌ها در انتهای ۳′ ژنوم ویروس کدگذاری می‌شوند. پروتئین S کروناویروس SARS-CoV-2 با اندازه ۱۸۰–۲۰۰ کیلو دالتون، شامل یک N ترمینال خارج سلولی و یک دمین تراغشایی (TM) بر روی غشای ویروس و یک قطعه C ترمینال داخل سلولی کوتاه است و ساختار خار مانندی را در سطح ویروس ایجاد می‌کند. همان‌طور که پیشتر گفته شد، گلیکوپروتئین S تریمر و از پروتئین‌های الحاقی بوده و واسطه اتصال به سلول میزبان است. در بیشتر کرونا ویروس‌ها پروتئین S به وسیله پروتئازهای سلول میزبان به دو زیرواحد S1 و S2 تقسیم می‌شوند. زیرواحد S1 نسبت به S2 در کروناویروس‌ها محافظت شده‌تر است [۶]. پروتئین Spike روی سطح ویروس قرار داشته و با اتصال به (Angiotensin-converting enzyme2) ACE2 سلول‌های میزبان انسان، واسطه ورود ویروس به سلول را فراهم می‌کند. به همین دلیل گلیکوپروتئین S (Spike) توجه زیادی را به عنوان هدفی برای توسعه واکسن‌ها و داروهای ضد SARS-CoV-2 به خود جلب کرده است. اختلال در برهمکنش‌های بین گلیکوپروتئین S و گیرنده ACE2 به طور بالقوه می‌تواند به استراتژی‌های درمانی جدیدی منجر شود [۷]. درمان‌های ضدویروسی از مکانیسم‌های متنوعی برای مهار ویروس و جلوگیری از تکثیر در مراحل ابتدایی بیماری استفاده می‌کنند. در این زمینه، رمدسیویر، هیدروکسی کلروکین و لوپیناویر–ریتوناویر به عنوان سه داروی اصلی ضد ویروسی برای درمان COVID-19 به کار می‌روند [۸]. در ابتدا، هیدروکسی کلروکین برای درمان کووید–۱۹ استفاده شد و نتایج رضایت بخشی نشان داد؛ اما هنوز شواهد کافی و قوی برای تضمین استفاده از این دارو به عنوان یک روش درمانی برای این بیماری وجود ندارد [۹]. رمدسیویر نیز یک داروی ضدابولا با تأیید (Food and DrugAdministration) FDA است که برای درمان کروناویروس به‌کار می‌رود. این دارو نتایج مثبتی در کارآزمایی‌های بالینی ابتدایی نشان داد، اما مطالعات بعدی نتایج مطلوبی نداشته‌اند. با این حال، FDA استفاده اورژانسی از رمدسیویر در درمان بیماران 19–

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

COVID را تأیید کرده است [۱۰]. همچنین داروی لوپیناویر–ریتوناویر که برای درمان HIV کاربرد دارد، به عنوان یک گزینه در درمان COVID-19 مطرح شده است؛ اما در یک مطالعه که اثربخشی این دارو بررسی شد، نتایج قابل قبولی در درمان کوید–۱۹ به دنبال نداشت [۱۱].

پپتیدهای ضد میکروبی (Anti Microbial Peptide) AMPs دسته‌ای از پپتیدهای کوچک‌اند (با توالی کوتاهی از ۱۰ تا ۱۰۰ اسیدآمینه) که به طور گسترده در طبیعت وجود دارند و بخش مهمی از سیستم ایمنی ذاتی موجودات مختلف هستند. ظهور میکروارگانیسم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و افزایش نگرانی‌ها در مورد استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به توسعه AMPها شد؛ که چشم‌انداز خوبی در پزشکی، غذا، دامداری، کشاورزی و ... دارند [۱۲].

AMPها به عنوان یک راه‌حل امیدوار کننده برای مبارزه با میکروارگانیسم‌های مضر در نظر گرفته می‌شوند و و اثر ضد میکروبی AMPها بر روی غشای میکروارگانیسم‌های بیماری‌زای مختلفی از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها گزارش شده است. فعالیت ضد ویروسی AMPها در برابر ویروس‌های پوشش‌دار مشخص شده است و در برخی از ویروس‌های بدون پوشش نیز اثر آن‌ها مشاهده شده است؛ چراکه AMPها برای عملکرد ضدویروسی روی سطح ویروس قرار گرفته و گاهی وارد ویروس می‌شوند و روی پوشش ویروس به طور مستقیم اثر می‌گذارند [۱۳].

رزیدوهای بار مثبت در AMPها منجر به برهمکنش الکترواستاتیکی بین پپتید و مولکول‌های بارمنفی سطح سلولی مانند سولفات هپاران می‌شود. سولفات هپاران متشکل از مولکول‌های گلیکوزامینوگلیکان است که به شدت با اتصال ویروسی مرتبط هستند؛ بنابراین AMPهایی که هپاران سولفات را مسدود می‌کنند؛ ممکن است عفونت ویروسی را نیز کاهش دهند. همچنین، AMPها می‌توانند با جلوگیری از انتشار ویروس از یک سلول به سلول دیگر (گسترش سلول به سلول) اثر ضدویروسی خود را اعمال کنند [۱۴]. با توجه به پتانسیل درمانی پپتیدهای ضد میکروبی در عفونت‌های ویروسی، در این پژوهش با روش‌های محاسباتی مکانیسم اتصال و عملکرد این پپتیدها بر روی پروتئین ویروس بررسی شد.

تاکنون تحقیقات متعددی در رابطه با پتانسیل درمانی پپتیدهای ضدمیکروبی انجام شده است. در یک مطالعه مشابه، بازدارندگی ۲۰۰ پپتید ضد میکروبی علیه پروتئین Mpro کروناویروس بررسی شد که پپتیدهای منتخب داکینگ و شبیه‌سازی در مطالعات تجربی نیز اثر بخشی قابل توجهی نشان دادند [۱۵]. همچنین در مطالعه دیگری، اثر بخشی ۲۳ پپتید طبیعی (به دست آمده از زنبور وحشی) در بازدارندگی SARS-CoV-2 مورد بررسی قرار گرفت. دامین اتصال گیرنده هدف پپتیدها قرار گرفت و در نهایت نتایج قابل قبولی در مطالعه *in silico* به دست آمد [۱۶]. هدف این مطالعه، داکینگ کتابخانه پپتیدی با پروتئین اسپایک و بررسی پایداری ساختار و انرژی پپتید منتخب در بر همکنش با این پروتئین است.

روش

در ابتدا ساختار سه بعدی پروتئین Spike کروناویروس جدید، از پایگاه داده PDB (Protein Data Bank) به آدرس (https://www.rcsb.org/) و با کد 6LZG دریافت شد. این ساختار دمین اتصال به گیرنده (RBD) ویروس بوده که در برهمکنش با ACE2 ساختار آن در آزمایشگاه مطالعه شده است. در فایل این پروتئین جهت آماده‌سازی مولکول برای مطالعات داکینگ، ACE2 حذف شده و بهینه‌سازی روی ساختار نهایی Spike انجام شد. در گام بعدی، کتابخانه پپتیدهای ضدمیکروبی تهیه شد و برای انجام عملیات داکینگ از این ساختار پروتئین Spike در مقابل پپتیدها استفاده شد.

مجموعه داده

برای ساخت کتابخانه پپتیدی از پایگاه داده (Antimicrobial Peptide Database) APD به نشانی (https://aps.unmc.edu/AP/) استفاده شد [۱۷]. پایگاه داده پپتید ضد میکروبی (APD) حاوی ۳۳۲۴ پپتید ضدمیکروبی از شش سلسله حیات است که برای ترویج تحقیق، آموزش و بازیابی اطلاعات در این زمینه به واژه‌نامه، نام‌گذاری، طبقه‌بندی، جستجوی اطلاعات، پیش‌بینی، طراحی و آمار AMPها و موارد دیگر اختصاص داده شده است. داده‌های پپتیدی ذخیره شده در APD، از مقالات (PubMed، PDB، Google و Swiss-Prot) به صورت دستی در بیش از یک دهه جمع‌آوری شده است. در مجموع ۱۰۴ پپتید ضدویروسی طبیعی با طول بین ۵ تا ۵۰ آمینواسید از این پایگاه داده انتخاب شدند. برخی از این پپتیدها دارای ساختار سوم تعیین شده در پایگاه داده PDB بودند و ساختارشان دریافت شد و برخی دیگر فاقد ساختار سوم تجربی بودند که با سرور Pepfold3 مدل‌سازی ساختار این پپتیدها

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

انجام شد [۱۸]. ساختار کلیه پپتیدهای کتابخانه با استفاده از نرم‌افزار MODELLER اصلاح شد [۱۹] و در نهایت با AutoDock Vina داکینگ کتابخانه پپتیدی و پروتئین اسپایک انجام شد [۲۰].

غربالگری مجازی (virtual screening)

جهت غربالگری مجازی، داکینگ پپتید-پروتئین با نرم‌افزار Pyrx-0.8 و الگوریتم AutoDock Vina انجام شد. کلیه فایل‌های pdb مربوط به پپتیدها و پروتئین Spike در نرم‌افزار بارگذاری شد و سپس به pdbqt تبدیل شدند. کمینه‌سازی انرژی بر روی همه ساختارهای پپتیدها انجام شد و پس از تعیین منطقه اتصال (Grid Box)، عملیات داکینگ کتابخانه پپتیدی-پروتئین S آغاز شد. منطقه اتصال داکینگ مطابق پژوهش‌های گذشته در مختصات ۴۰.۳۴، ۳۰.۸۵ و ۶.۶۱ برای اتم مرکزی در ابعاد جعبه ۳۵Å، ۵۰Å و ۳۰Å در ساختار پروتئین گیرنده تعیین شد [۲۱].

دینامیک مولکولی

پس از انجام عملیات داکینگ، بهترین کمپلکس به دست آمده یعنی Spike-AP00241 برای مطالعات دینامیک مولکولی انتخاب شد. معیار انتخاب این پپتید بر اساس انرژی اتصال بهتر صورت گرفت. برای انجام این محاسبات از نرم‌افزار Gromacs-5.1.1 استفاده شد. در ابتدا فایل‌های ساختاری gro رسپتور و پپتید هر کدام به تنهایی ساخته شد و سپس، در یک جعبه شبیه‌سازی واحد در کنار یکدیگر قرار گرفتند. هر کدام از ساختارها لیبل (label) شدند. حجم باکس شبیه سازی nm^2 ۶۱۳/۳۷ و مکعبی شکل در نظر گرفته شد. همچنین از میدان نیروی Gromos54a7 و مولکول آب (Simple Point Charge Mode) SPC در pH=7 استفاده گردید و به دنبال آن سیستم با مولکول‌های NaCl خنثی شد. سپس کمینه‌سازی انرژی انجام شد تا اطمینان حاصل شود که محیط هیچ برخورد فضایی یا هندسه نامناسبی ندارد و پس آن در یک تعادل دو مرحله‌ای NVT و NPT و تحت شرایط دمای ۳۱۰ درجه کلوین و فشار ۱ bar به تعادل رسید. روش کوپلینگ دما، V-rescale انتخاب شد در حالی‌که روش کوپلینگ فشار Parrinello-Rahman در نظر گرفته شد. در نهایت شبیه‌سازی تمام سیستم در ۱۰۰ نانوثانیه انجام شد.

آنالیزهای دینامیک مولکولی شامل ریشه میانگین مجذور انحراف‌ها (RMSD) ریشه میانگین مجذور نوسانات اسید آمینه (RMSF)، شعاع ژیراسیون و SASA برای بررسی پایداری ساختار کمپلکس و Hbond، (Lennard Jones) LJ، (coulombic) CL و ΔG برای محاسبه انرژی برهمکنش بین پپتید و Spike ، مورد بررسی قرار گرفت.

محاسبات RMSD، پایداری سیستم و انحراف ساختار در طول شبیه‌سازی را نسبت به ساختار اولیه نشان می‌دهد. برای این منظور تغییرات کربن آلفا ساختار پروتئینی رسپتور به تنهایی و وقتی که با پپتیدهای طبیعی همراه می‌شود، محاسبه شد. همچنین انعطاف‌پذیری ساختار بر اساس RMSF اتم‌های کربن آلفا محاسبه شد. شعاع ژیراسیون نیز که یکی از پارامترهای تعیین کننده در میزان تراکم ساختار می‌باشد، در طول مدت شبیه‌سازی به دست آمد.

محاسبه انرژی اتصال MMPBSA

مکانیزم مولکولی روش ناحیه سطحی پواسون – بولتزمن (Molecular Mechanics Poisson–Boltzmann Surface Area) MM - PBSA یک روش کارآمد برای محاسبه انرژی‌های آزاد سیستم‌های مولکولی متنوع است. با استفاده از ابزار g-mmpbsa و روش mmpbsa، انرژی آزاد اتصال محاسبه شد. به ترتیب ابتدا انرژی پتانسیل در خلاء، حلال قطبی و حلال غیر قطبی محاسبه شد. انرژی کلی اتصال ΔG با استفاده از محاسبه ΔG قطبی و غیر قطبی مطابق زیر محاسبه شد [۲۲]:

$$\Delta G_{total} = \Delta G_{nonpolar}\,(\Delta G_{nps} + \Delta G_{vdw}) + \Delta G_{polar}(\Delta G_{ps} + \Delta G_{elec})$$

نتایج

نتایج این مطالعه در سه بخش داکینگ، دینامیک مولکولی و MM-PBSA بررسی شد.

داکینگ

پس از انجام virtual screening، نتایج داکینگ بر اساس انرژی (ΔH) مرتب شد و بهترین نتیجه از پپتید AP00241 با انرژی اتصال ۱۲/۲ Kcal/mol – حاصل شد. این نتیجه نشان می‌دهد که پپتید AP00241 با یک برهمکنش مطلوب به

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

پروتئین اسپایک از ناحیه گریدباکس متصل شده است. ۴ پپتید AP00408، AP00408، AP00405، AP01066 و AP00257 به ترتیب جایگاه دوم تا پنجم را به دست آوردند که نتایج ΔH آن در جدول ۱ قابل مشاهده است.

همچنین در ادامه، خصوصیات فیزیکوشیمیایی این پپتیدهای منتخب نیز محاسبه شدند که شامل طول پپتید، شاخص آلیفاتیک، نقطه ایزوالکتریک، چگالی بار، جرم مولکولی، Aromaticity، شاخص Instability و شاخص Boman است که در جدول ۲ قابل مشاهده است.

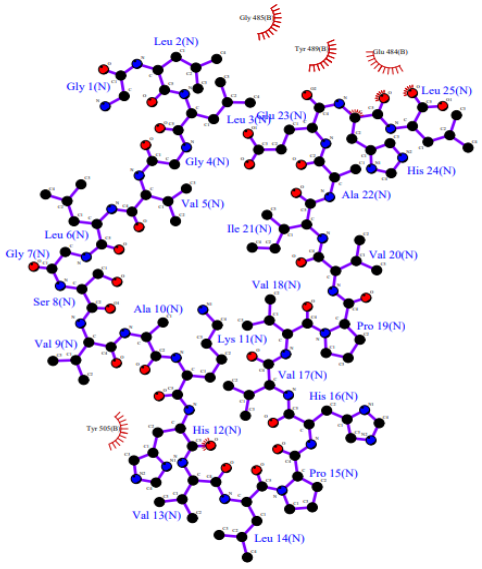
جدول ۱: نتایج داکینگ ۵ پپتید برتر

کد پپتید	نام پپتید	انرژی اتصال	توالی	منشأ پپتید
AP00241	Caerin 1.2	-۱۲/۲	GLLGVLGSVAKHVLPHVVPVIAEHL	Litoria caerula قورباغه
AP00408	RANATUERIN 9	-۱۱/۵	FLFPLITSFLSKVL	Rana catesbeiana قورباغه
AP00405	RANATUERIN 6	-۱۱/۵	FISAIASMLGKFL	Rana catesbeiana قورباغه
AP01066	Cycloviolacin O24	-۱۱/۳	GLPTCGETCFGGTCNTPGCTCDPWPVCTHN	Viola odorata گیاه
AP00257	Caerin 4.1	-۱۱/۲	GLWQKIKSAAGDLASGIVEGIKS	Litoria caerula قورباغه

جدول ۲: خصوصیات فیزیکوشیمیایی پپتیدهای منتخب

نام پپتید	تعداد آمینواسیدها	Hydropathy index	Aliphatic index	PI	Charge Density	جرم مولکولی (g/mol)	Aromaticity	InstabilityInd	BomanInd
AP00241	۲۵	۱/۲۰۴	۱۷۱/۲۰	۱۰/۰۲	۰/۰۰۰۴	۲۵۵۵/۰۷	۰	۲۹/۶۹۶	-۱/۲۲
AP00408	۱۴	۱/۷۵	۱۶۰	۱۲/۸۴	۰/۰۰۱۲	۱۶۲۴/۰۳	۰/۲۱	۱۶/۹۸	-۱/۶۲
AP00405	۱۳	۱/۶۸	۱۳۵/۳۸	۱۲/۸۴	۰/۰۰۱۴	۱۳۹۶/۷۵	۰/۱۵	۲/۷	-۱/۵۵
AP01066	۳۰	-۰/۱۶	۲۲/۶۷	۵/۱۶	-۰/۰۰۰۶	۳۰۷۱/۴۶	۰/۰۶۷	۵۳/۵۳	۰/۷۴۰
AP00257	۲۳	۰/۱۶	۱۱۰/۴۳	۱۰/۴۲	۰/۰۰۰۸	۲۳۲۷/۶۹	۰/۰۴۳	-۲/۲۹	۰/۳۴

جزییات برهمکنش AP00241 و Spike حاصل شده از داکینگ در تصویر ۱ و جدول ۳ قابل مشاهده است. تمام برهمکنش‌های بین پپتید و اسپایک از نوع غیرپیوندی و بیشتر الکترواستاتیک بوده است. رزیدو GLY 485 و TYR 489 از پروتئین اسپایک و LEU 25 و HIS 24 از پپتید بیشترین مشارکت در برهمکنش‌ها را دارند.



تصویر ۱: نمایش برهمکنش AP00241 و اسپایک در داکینگ

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

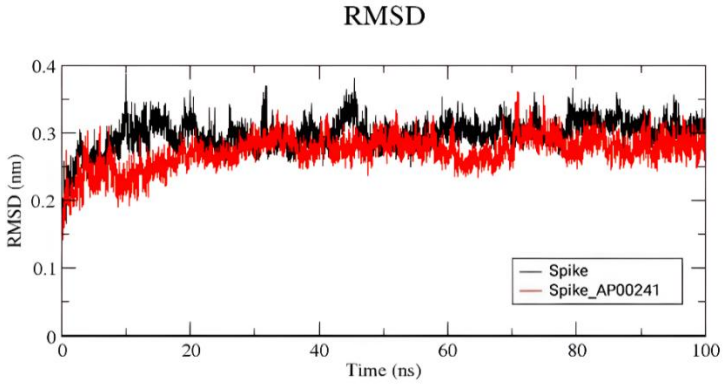
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

جدول ۳: جزییات برهمکنش AP00241 و اسپایک

زنجیره پپتید		نوع برهمکنش	زنجیره پروتئین رسپتور	
اتم شرکت کننده در برهمکنش	رزیدو شرکت کننده در برهمکنش		اتم شرکت کننده در برهمکنش	رزیدو شرکت کننده در برهمکنش
O 160	HIS 12	غیرپیوندی	NH1 698	ARG 403
O 93	SER 3	غیرپیوندی	N2 828	LYS 417
C 356	HIS 24	غیرپیوندی	OE1 1495	GLU 484
O 386	LEU 25	غیرپیوندی	CA 1499	GLY 485
O 386	LEU 25	غیرپیوندی	C 1500	GLY 485
O 370	HIS 24	غیرپیوندی	O 1501	GLY 485
O 386	LEU 25	غیرپیوندی	O 1501	GLY 485
N 6	LEU 2	غیرپیوندی	OD1 1522	ASN 487
O 370	HIS 24	غیرپیوندی	O 1530	CYS 488
O 370	HIS 24	غیرپیوندی	CD1 1540	TYR 489
O 370	HIS 24	غیرپیوندی	CE1 1542	TYR 489
O 160	HIS 12	غیرپیوندی	CE2 1694	TYR 505

دینامیک مولکولی

RMSD: انحراف ریشه میانگین مربعات (Root Mean Square Deviation) RMSD بین ساختارهای ایجاد شده در طول شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در بعد زمان معیاری مناسب و رایج جهت اطمینان از پایداری ساختاری پروتئین می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود در ابتدای شبیه‌سازی هر دو نمودار (گیرنده تنها و پپتید–گیرنده) روند صعودی را نشان داده‌اند. طبق این شکل نمودار RMSD مربوط به اسپایک در هر دو حالت تنها و در کمپلکس تقریباً بر هم منطبق هستند که پایداری اسپایک را در طی شبیه‌سازی تأیید می‌کنند. بعد از ۲۰ نانوثانیه تغییرات RMSD برای هر دو ترکیب به ثبات نسبی در محدوده ۰/۳ نانومتر رسیده و تا انتهای شبیه‌سازی تقریباً ثابت می‌ماند.



نمودار ۱: RMSD در طی ۱۰۰ نانوثانیه

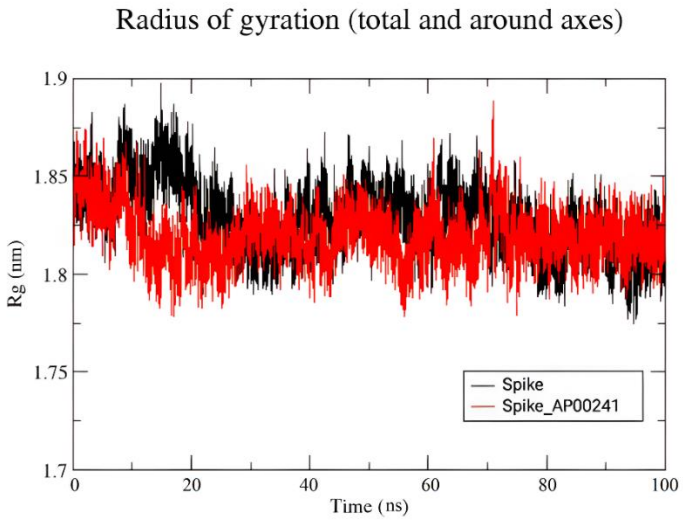
خط مشکی نشان دهنده تغییرات پروتیئن اسپایک به تنهایی و قرمز تغییرات آن هنگامی که با AP00241 همراه است.

Gyration of Radius: شعاع ژیراسیون یکی از پارامترهای مهم در بررسی و مطالعه تغییرات فشردگی پروتئین در طول زمان شبیه‌سازی دینامیک مولکولی می‌باشد. هرقدر که در طول شبیه‌سازی دینامیک مولکولی میزان شعاع ژیراسیون کاهش پیدا کند نشان دهنده فشرده تر شدن پروتئین می‌باشد و بالعکس با افزایش میزان شعاع ژیراسیون اندازه پروتئین نیز بیشتر شده و به

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

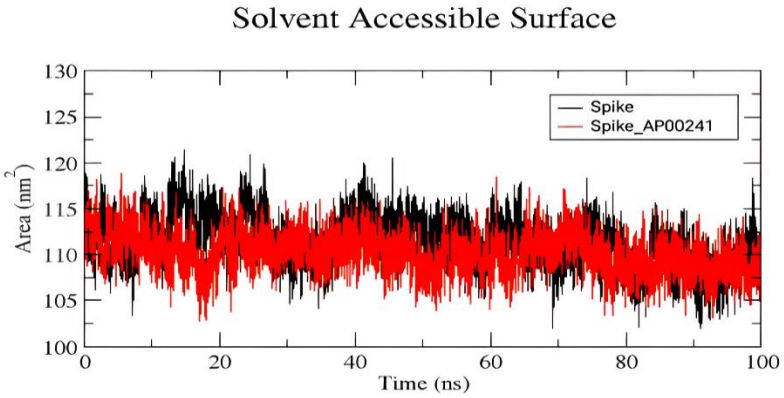
تعبیری پروتئین بازتر می‌باشد. در نمودار ۲ تغییرات شعاع ژیراسیون گیرنده و کمپلکس در طول زمان شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نشان می‌دهد در هر دو ترکیب شعاع مولکول کاهش یافته و بعد از ۷۰ نانوثانیه هر دو نمودار بر هم منطبق می‌شوند. در پایان شبیه‌سازی شعاع ژیراسیون کاهش بسیار کمی نسبت به ابتدای زمان شبیه‌سازی داشته و ساختار در طول زمان پایداری خود را حفظ کرده است.



نمودار ۲: شعاع ژیراسیون در طی شبیه‌سازی

این آنالیز نشان دهنده فاصله از مرکز جرم یک جسم است و تغییرات ساختاری زنجیره پروتئینی رسپتور را نمایش می‌دهد.

SASA: نمودارهای سطح در دسترس حلال (Solvent Accessible Surface Area) SASA نشان دهنده سطحی از پروتئین است که در دسترس حلال است و یک آنالیز مناسب برای بررسی پایداری ساختار پروتئین در طی شبیه‌سازی می‌باشد. همچنین در این آنالیز پایداری ساختار زنجیره پروتئینی رسپتور (اسپایک) در دو حالت تنها و در کمپلکس مورد بررسی قرار گرفت. همانطور که در نمودار ۳ مشخص است، نمودار SASA مولکول اسپایک در هر دو حالت تقریباً مشابه است و این نیز تأییدکننده پایداری ساختار رسپتور در برهمکنش با پپتید در طی شبیه‌سازی است.



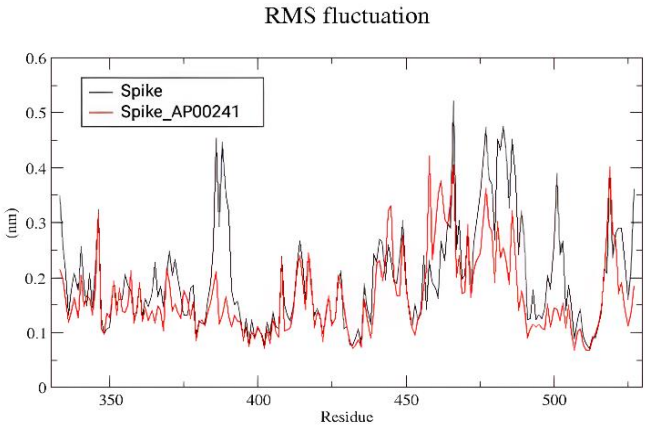
نمودار ۳: سطح در دسترس حلال (SASA) و نمایش پایداری پروتئین در طول شبیه سازی

RMSF (Root Mean Square Fluctuation): جهت بررسی حرکت‌ها و انعطاف‌پذیری ساختاری، محاسبات ریشه میانگین مربعات نوسان اتم‌های کربن‌های آلفا در هر دو ترکیب محاسبه و در نمودار ۴ نمایش داده شد. به طور کلی

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

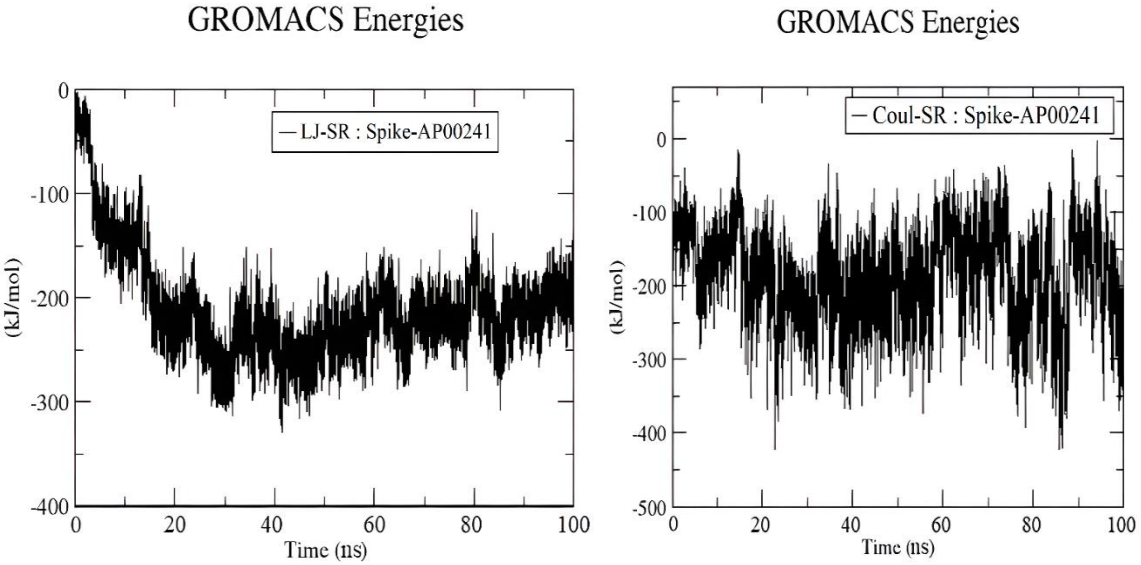
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

اسیدآمینه‌هایی که در C و N ترمینال پروتیئن قرار دارند، به دلیل انعطاف‌پذیری بیشتر، نوسانات بیشتری را نیز از خود نشان می‌دهند. همچنین، بیشتر نوسانات در رزیدوهای انتهایی (۴۸۰ تا ۵۰۰) مشاهده می‌شود که شامل رزیدوهای مهمی (از جمله Tyr489 و Tyr505) در ناحیه دامین اتصال گیرنده پروتئین است.



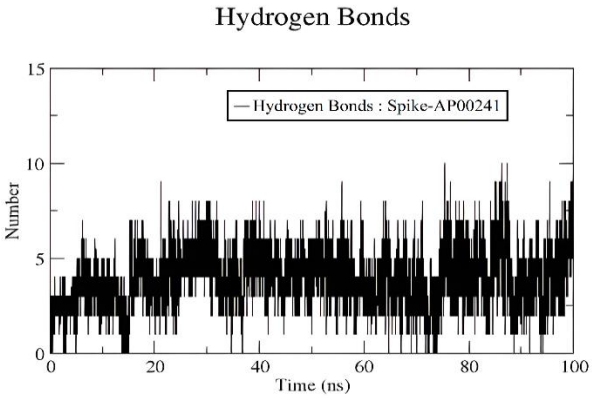
نمودار ٤: نمایش جابه‌جایی رزیدوها در یک لحظه از شبیه‌سازی نسبت به ساختار مرجع

محاسبات انرژی: جهت محاسبه برهمکنش‌های واندروالس پتانسل لناردجونز (LJ) و جهت محاسبه برهمکنش‌های الکترواستاتیک (به غیر از هیدروژنی) پتانسیل کولومبیک (CL) محاسبه شد و در نهایت پیوندهای هیدروژنی بین رسپتور و پپتید نیز محاسبه گردید. در نمودار LJ، انرژی برهمکنش واندروالس بین اسپایک و پپتید تا ۲۰ نانوثانیه افت داشته و سپس تا پایان ۱۰۰ نانوثانیه این برهمکنش ها پایدار باقی ماندند. در نمودار CL نیز برهمکنش‌ها در طول شبیه‌سازی ثابت باقی ماندند (نمودار ۵). در نهایت نمودار Hbond (hydrogen bond) در نمودار ۶ افزایش تعداد پیوندهای هیدروژنی بین پپتید و اسپایک را در طول شبیه‌سازی نشان می‌دهد که پایداری پروتئین و اتصال پپتید به رسپتور را تأیید می‌کند.



نمودار ٥: سمت راست نمودار انرژی کولومبیک و سمت چپ انرژی لنارد-جونز بین اسپایک و AP00241

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]



نمودار ٦: نمودار پیوند هیدروژنی بین اسپایک و AP00241

g-mmpbsa: نتایج محاسبه ΔG برهمکنش در جدول ۴ قرار گرفته است. در این روش اطلاعات دقیق‌تری در مورد انرژی اتصال آزاد نسبت به روش‌های داکینگ مولکولی حاصل می‌شود. داده‌های حاصل از g-mmpbsa نیز تأیید می‌کند که پپتید با انرژی مناسبی به پروتئین رسپتور (یعنی Spike) متصل می شود و مجموع انرژی اتصال معادل ۱۳۴/۵۳- کیلوژول بر مول است.

جدول ٤: محاسبات MM-PBSA کمپلکس Spike-AP00241

Energy terms	Spike-AP00241
van der Waal energy (kJ/mol)	-۲۴۱/۰۶۶
Electrostatic energy (kJ/mol)	-۲۸۳/۱۵۷
Polar solvation energy (kJ/mol	۴۱۷/۸۶۰
SASA energy (kJ/mol)	-۲۸/۱۷۱
Binding energy (kJ/mol)	-۱۳۴/۵۳۳

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه پتانسیل برهمکنش میان کتابخانه پپتیدهای ضدمیکروبی طبیعی با پروتئین اسپایک کروناویروس SARS-CoV-2 بررسی شد. کروناویروس SARS-CoV-2، از طریق پروتئین Spike به گیرنده ACE2 سلول میزبان متصل شده و به این صورت واسطه ورود ویروس به سلول فراهم می‌شود؛ بنابراین اختلال در برهمکنش‌های بین گلیکوپروتئین S و گیرنده ACE2 به طور بالقوه می‌تواند به استراتژی‌های درمانی جدیدی منجر شود [۲۳].

اکثر پپتیدهای ضدویروسی دارای مهار نانومولار در شرایط آزمایشگاهی هستند؛ بنابراین برای ویریون‌ها انتخابی عمل می‌کنند و عوارض جانبی برای سلول میزبان ایجاد نمی‌کنند [۲۴].

نتایج این مطالعه در دو بخش داکینگ و دینامیک مولکولی قابل بررسی است. از داکینگ، علاوه بر پیش‌بینی حالت اتصال AMPها به اسپایک، برای مطالعه برهمکنش پروتئین-پپتید نیز استفاده شد. پپتید ضدمیکروبی Caerin 1.1 با کد AP00241 و انرژی اتصال ۱۲/۲ Kcal/mol- بهترین نتیجه اتصال به رسپتور را کسب کرد و به عنوان کاندید داکینگ، برای مطالعات دینامیک مولکولی انتخاب شد. Caerin 1.1، یک پپتید ضدمیکروبی است که از ترشحات پوستی یک قورباغه درختی استرالیایی از جنس Litoria به دست آمده است. این پپتید همچنین دارای خاصیت ضد سرطانی وضدمیکروبی در برابر طیف گسترده‌ای از سویه‌های گرم مثبت و منفی در شرایط آزمایشگاهی است. پپتید Caerin 1.1 در برابر حرارت مقاوم

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

است و در pH پایین (۵/۵ تا ۷/۴) و در دمای اتاق پایدار است [۲۵].

همچنین در مطالعه انجام شده Rollins-smith و همکاران، مشخص شد که مجموعه‌ای از آنالوگ‌های Caerin 1.1 قادر به مهار انتقال HIV در محیط آزمایشگاهی و در غلظت‌های بسیار پایین بوده و همچنین سمیت سلولی کمی دارد [۲۶].

اکثر پپتیدهایی که در این مطالعه از انرژی مطلوبی در داکینگ برخوردار بودند از منشأ دوزیستان هستند. دوزیستان یکی از غنی‌ترین منابع AMP هستند چرا که پوست دوزیستان به طور مستقیم در معرض انگل‌ها، میکروارگانیسم‌ها، شکارچیان یا عوامل فیزیکی موجود در محیط زندگی آن‌ها قرار دارد و بنابراین یک اندام ایمنی ذاتی مهم برای محافظت از تهاجم پاتوژن‌ها است. AMPها در غدد گرانولار دوزیست ذخیره می‌شوند و بر اثر استرس یا آسیب جسمی آزاد می‌شوند [۲۴].

علاوه بر Caerin 1.1، پپتیدهای RANATUERIN 9، RANATUERIN 6، Cycloviolacin O24 و Caerin 4.1 به ترتیب بهترین انرژی اتصال با اسپایک را در داکینگ نشان دادند.

برای اولین بار در مطالعه Goraya و همکاران، ۹ پپتید به نام RANATUERIN 1-9، با فعالیت ضدمیکروبی علیه استافیلوکوکوس ارئوس از عصاره پوست قورباغه Rana catesbeiana گرفته شد. هر دو این پپتیدها، ضد باکتری گرم مثبت هستند و فعالیت همولیتیک نسبت به گلبول های قرمز خون انسان نشان نداده‌اند [۲۷].

Cycloviolacin O24 نیز یک سیکلوتید گیاهی است که در مکانیسم دفاعی گیاه Viola odorata شرکت می‌کند و فعالیت همولیتیک دارد. سیکلوتیدها خانواده بزرگی از پپتیدهای گیاهی هستند که فعالیت ضدمیکروبی دارند و به دلیل ساختار منحصر به فرد خود که CCK نامیده می‌شود، سبب مقاومت در برابر حرارت، تخریب شیمیایی و آنزیمی می‌شوند. در مطالعه Ireland و همکاران نقش ضدویروس HIV این پپتید تأیید شده بود [۲۸].

Caerin 4.1 نیز همانند Caerin 1.2 از قورباغه Litoria caerula گرفته شده و خاصیت آنتی بیوتیک دارد؛ اما بر خلاف Caerin 1.2 طیف گسترده‌ای از فعالیت ضدمیکروبی ندارد [۲۹]. در مطالعه Boland و همکاران فعالیت ضدباکتری این پپتید بررسی شد که محدوده خاصی از باکتری‌ها شامل میشد و اغلب گرم منفی از جمله پاستورلا همولیتیکا (عامل تب خوکی) را لیز می‌کند [۳۰].

همچنین در این مطالعه خصوصیات فیزیکوشیمیایی محاسبه و بررسی شد.

AP00241، با طول ۲۵ آمینواسید و جرم مولکولی ۲/۵۵۵ کیلودالتون است که نقطه ایزوالکتریک ۱۰/۰۲ را دارا است و ازآنجایی که از ۷ بیشتر است، یعنی تعداد آمینواسیدهای مثبت آن از منفی بیشتر است و شاخص Instability آن نیز عدد ۲۹/۶۹۶ را نشان دهنده پایداری محلول است [۳۱].

GRAVY یا میانگین کل hydropathicity نشان دهنده میانگین مقادیر آبدوستی و آبرگریزی هر یک از آمینواسیدها است. مقدار مثبت ۱/۲۴ به‌طور کلی آبگریزی پپتید را نشان می‌دهد [۳۲]. مقدار شاخص آلیفاتیک نیز ۱۷۱/۲۰ است که پایداری حرارتی پپتید را تأیید می‌کند [۳۳].

چگالی بار، نسبت بار یون به حجم را بیان می‌کند و شاخص Boman پتانسیل اتصال یک پروتئین به پروتئین دیگر را تخمین می زند. برای AP00241 این شاخص معادل ۱/۲۲- است که نشان می‌دهد عمل دارویی ضدمیکروبی آن با حداقل اثرات منفی است [۳۴]. Aromaticity نیز مقدار اسیدهای آمینه آروماتیک را بررسی می‌کند که در این پپتید مقدار آن برابر صفر است.

با بررسی نتایج داکینگ مشخص شد که اتصال AP00241 به اسپایک از طریق RBD بوده است چرا که در یک مطالعه که بر روی Spike انجام شد، رزیدوهای Tyr489 و Tyr505 در دامین اتصال به رسپتور شناخته شدند که در برهمکنش ویروس و سلول میزبان نقش حیاتی دارند [۳۵]. نتایج داکینگ این مطالعه نیز حضور این دو رزیدو را در برهمکنش با پپتید AP00241 تأیید می‌کند.

شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی برای بررسی پایداری ساختاری Spike-AP00241 انجام شد. نتایج دینامیک مولکولی نیز خود شامل دو بخش است. در بخش اول پایداری ساختار کمپلکس‌ها و در بخش دوم محاسبات انرژی انجام شد. برای بررسی پایداری ساختار کمپلکس‌ها، نمودارهای RMSD، RMSF، شعاع ژیراسیون و SASA مطالعه شدند و برای بررسی محاسبات انرژی، انرژی‌های لنارد–جونز، کولومبیک و پیوندهای هیدروژنی مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت محاسبات انرژی آزاد گیبس با افزونه gmmpbsa انجام گرفت.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

نمودارهای RMSD، پایداری سیستم و انحراف ساختار در طول شبیه‌سازی نسبت به ساختار اولیه را نشان می‌دهد. برای این منظور تغییرات کربن آلفا ساختار پروتئینی رسپتور به تنهایی و وقتی که با AP00241 همراه می‌شود، محاسبه شد.

هر دو حالت شبیه‌سازی، یعنی زمانی که رسپتور بدون پپتید است و زمانی‌که با پپتید همراه می‌شود تغییرات RMSD تقریباً در یک محدوده است و تا ۲ انگستروم را نشان می‌دهد. این نکته نشان دهنده، پایداری ساختار Spike در طول شبیه‌سازی است و صحت شبیه‌سازی را تأیید می‌کند.

نمودار RMSF، نوسانات رزیدوهای زنجیره جانبی پروتئین رسپتور را در طول شبیه‌سازی نمایش می‌دهد. در این نمودار رزیدوهایی که در برهمکنش‌ها نقش دارند، نوسانات بیشتری خواهند داشت.

همچنین در این جا، تغییرات Rg برای Spike و پپتید در محدوده ۱/۷۸ تا ۱/۸۹ نانومتر گزارش شده است؛ که تغییرات کمتری نسبت به کمپلکس Spike-ACE2 (تا ۲/۲ نانومتر) نشان می‌دهند [۳۶].

نمودار سطح در دسترس حلال (SASA) نشان دهنده سطحی از پروتئین است که در دسترس حلال است. اگر این تغییرات صعودی باشد، یعنی پروتئین unfold شده و اگر تغییرات نزولی باشد یعنی پروتئین جمع‌تر شده است. نمودار SASA برای پروتئین Spike به تنهایی، ۱۱/۱۱۴۰ و برای Spike-AP00241 ۱/۱۰۱۸ نانومتر محاسبه شد؛ بنابراین این تغییرات جزئی تأیید کننده ثبات ساختار در طی شبیه سازی می‌باشد.

انرژی اتصال کمپلکس اسپایک و AP00241 در g_mmpbsa معادل KJ/mol ۱۳۴/۵۳۳- است و این در حالی است که انرژی اتصال اسپایک و گیرنده سلول میزبان (ACE2) معادل KJ/mol ۱۱۰/۵۸- در یک مطالعه دیگر محاسبه شده است. این موضوع نشان دهنده این است که میل اتصال Spike به پپتید نسبت به گیرنده سلولی بیشتر بوده و می‌تواند به‌طور بالقوه با پپتید مهار گردد [۳۷].

همچنین در یک مطالعه که Kouznetsova و همکاران انجام شد، پتانسیل داروهای FDA-approved در مهار پروتئین اسپایک مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه دو منطقه اتصال اصلی برای برهمکنش میان داروها و پروتئین Spike در نظر گرفته شد که در صورت اتصال دارو به این مناطق، اتصال زیرواحد S1 کروناویروس به ACE2 میزبان مهار می‌شود. دو آمینواسید مهمی که در این نواحی معرفی شدند، Tyr489 و Tyr505 بودند که همچنین در مطالعه حاضر در منطقه اتصال به پپتید نیز نقش مؤثری را ایفا می‌نمودند [۳۸].

به‌طور کلی نتیجه گرفته شد که در این مطالعه پپتید ضدمیکروبی AP00241، میل اتصال بالایی به پروتئین کروناویروسی Spike در داکینگ نشان داد و در دینامیک مولکولی نیز تأیید شد. همچنین این برهمکنش در طی شبیه‌سازی پایدار باقی ماند؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت، که این AMP ممکن است به طور بالقوه برهمکنش بین اسپایک SARS-CoV-2 و گیرنده میزبان سلولی ACE2 را در طول اتصال ویروسی، همجوشی و ورود به سلول‌های میزبان مسدود کند و به عنوان یک مهارکننده مناسب عمل کند، اما برای اطمینان از اثربخشی درمانی آن نیاز به تأیید تجربی است.

تعارض منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که در مورد پژوهش حاضر هیچ‌گونه تضاد منافعی وجود ندارد. در این مطالعه از حمایت مالی سازمان خاصی استفاده نشده است.

References

1. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses J Med Virol 2020;92(4):424-32. doi:10.1002/jmv.25685

2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res 2020;7(1):11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0

3. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology. 2018;23(2):130-7. doi: 10.1111/resp.13196

4. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe. 2020;27(3):325-8. doi:10.1016/j.chom.2020.02.001

5. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. Viruses 2019;11(1):59. doi:10.3390/v11010059

6. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1

7. Papageorgiou AC, Mohsin I. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein as a Drug and Vaccine Target: Structural Insights into Its Complexes with ACE2 and Antibodies. Cells 2020;9(11):2343. doi:10.3390/cells9112343

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

8. Essa RZ, Wu YS, Batumalaie K, Sekar M, Poh CL. Antiviral peptides against SARS-CoV-2: therapeutic targets, mechanistic antiviral activity, and efficient delivery. Pharmacol Rep 2022;74(6):1166-81. doi:10.1007/s43440-022-00432-6
9. Younis NK, Zareef RO, Al Hassan SN, Bitar F, Eid AH, Arabi M. Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: Pros and Cons. Front Pharmacol 2020;11:597985. doi:10.3389/fphar.2020.597985
10. Gil C, Ginex T, Maestro I, Nozal V, Barrado-Gil L, Cuesta-Geijo MÁ, et al. COVID-19: Drug Targets and Potential Treatments. J Med Chem 2020;63(21):12359-86. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00606
11. Patel TK, Patel PB, Barvaliya M, Saurabh MK, Bhalla HL, Khosla PP. Efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in COVID-19: A systematic review of randomized controlled trials. J Infect Public Health 2021;14(6):740-8. doi:10.1016/j.jiph.2021.03.015
12. Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. Front Microbiol 2020;11:582779. doi:10.3389/fmicb.2020.582779
13. Belaid A, Aouni M, Khelifa R, Trabelsi A, Jemmali M, Hani K. In vitro antiviral activity of dermaseptins against herpes simplex virus type 1. J Med Virol 2002;66(2):229-34. doi:10.1002/jmv.2134
14. Elnagdy S, AlKhazindar M. The Potential of Antimicrobial Peptides as an Antiviral Therapy against COVID-19. ACS Pharmacol Transl Sci 2020;3(4):780-2. doi:10.1021/acsptsci.0c00059
15. Jan Z, Geethakumari AM, Biswas KH, Jithesh PV. Protegrin-2, a potential inhibitor for targeting SARS-CoV-2 main protease M^{pro}. Comput Struct Biotechnol J 2023:21:3665-71. doi: 10.1016/j.csbj.2023.07.020.
16. Biswas S, Mahmud S, Mita MA, Afrose S, Hasan MR, Sultana Shimu MS, et al. Molecular Docking and Dynamics Studies to Explore Effective Inhibitory Peptides Against the Spike Receptor Binding Domain of SARS-CoV-2. Front Mol Biosci 2022;8:791642. doi:10.3389/fmolb.2021.791642
17. Wang G, Li X, Wang Z. APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. Nucleic Acids Res 2016;44(D1):D1087-93. doi: 10.1093/nar/gkv1278.
18. Shen Y, Maupetit J, Derreumaux P, Tufféry P. Improved PEP-FOLD Approach for Peptide and Miniprotein Structure Prediction. J Chem Theory Comput 2014;10(10):4745-58. doi:10.1021/ct500592m
19. Sali A, Blundell TL. Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints. J Mol Biol 1993;234(3):779-815. doi:10.1006/jmbi.1993.1626
20. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. J Comput Chem 2010;31(2):455-61. doi:10.1002/jcc.21334
21. Wong FC, Ong JH, Chai TT. SARS-CoV-2 spike protein-, main protease- and papain-like-protease-targeting peptides from seed proteins following gastrointestinal digestion: An in silico study. Phytomed Plus 2021;1(1):100016. doi:10.1016/j.phyplu.2020.100016
22. Homeyer N, Gohlke H. Free Energy Calculations by the Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area Method. Mol Inform 2012;31(2):114-22. doi:10.1002/minf.201100135
23. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. Circ Res 2020;126(10):1456-74. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
24. Loffredo MR, Nencioni L, Mangoni ML, Casciaro B. Antimicrobial peptides for novel antiviral strategies in the current post-COVID-19 pandemic. J Pept Sci 2024;30(1):e3534. doi:10.1002/psc.3534
25. Chen S, Zhang P, Xiao L, Liu Y, Wu K, Ni G, et al. Caerin 1.1 and 1.9 Peptides from Australian Tree Frog Inhibit Antibiotic-Resistant Bacteria Growth in a Murine Skin Infection Model. Microbiol Spectr 2021;9(1):e0005121. doi:10.1128/Spectrum.00051-21
26. Rollins-Smith LA, Smith PB, Ledeczi AM, Rowe JM, Reinert LK. Caerin 1 Antimicrobial Peptides That Inhibit HIV and *Neisseria* May Spare Protective Lactobacilli. Antibiotics (Basel). 2020;9(10):661. doi:10.3390/antibiotics9100661
27. Goraya J, Knoop FC, Conlon JM. Ranatuerins: antimicrobial peptides isolated from the skin of the American bullfrog, Rana catesbeiana. Biochem Biophys Res Commun 1998;250(3):589-92. doi:10.1006/bbrc.1998.9362
28. Ireland DC, Colgrave ML, Craik DJ. A novel suite of cyclotides from Viola odorata: sequence variation and the implications for structure, function and stability. Biochem J 2006;400(1):1-12. doi: 10.1042/BJ20060627
29. Chia BC, Carver JA, Lindner RA, Bowie JH, Wong H, Lie W. Caerin 4.1, an Antibiotic Peptide from the Australian Tree Frog, Litoria caerulea. The NMR-Derived Solution Structure. Australian Journal of Chemistry. 2000;53(4):257-65. doi:10.1071/CH99108
30. Boland MP, Separovic F. Membrane interactions of antimicrobial peptides from Australian tree frogs. Biochim Biophys Acta 2006;1758(9):1178-83. doi:10.1016/j.bbamem.2006.02.010
31. Khater I, Nassar A. Potential antiviral peptides targeting the SARS-CoV-2 spike protein. BMC Pharmacology and Toxicology 2022;23, 91. doi: 10.1186/s40360-022-00627-w
32. Bisana S, Kumar S, Rismiller P, Nicol SC, Lefevre C, Nicholas KR, et al. Identification and functional characterization of a novel monotreme- specific antibacterial protein expressed during lactation. PLoS One 2013;8(1):e53686. doi:10.1371/journal.pone.0053686
33. Panda S, Chandra G. Physicochemical characterization and functional analysis of some snake venom toxin proteins and related non-toxin proteins of

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

other chordates. Bioinformation 2012;8(18):891-6. doi:10.6026/97320630008891
34. Aruleba RT, Tincho MB, Pretorius A, Kappo AP. In silico prediction of new antimicrobial peptides and proteins as druggable targets towards alternative anti-schistosomal therapy. Scientific African 2021;12:e00804. https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2021.e00804
35. Chowdhury SM, Talukder SA, Khan AM, Afrin N, Ali MA, Islam R, et al. Antiviral Peptides as Promising Therapeutics against SARS-CoV-2. J Phys Chem B. 2020;124(44):9785-92. doi:10.1021/acs.jpcb.0c05621
36. Basit A, Karim AM, Asif M, Ali T, Lee JH, Jeon JH, et al. Designing Short Peptides to Block the Interaction of SARS-CoV-2 and Human ACE2 for COVID-19 Therapeutics. Front Pharmacol 2021;12:731828. doi:10.3389/fphar.2021.731828
37. Cavani M, Riofrío WA, Arciniega M. Molecular Dynamics and MM-PBSA Analysis of the SARS-CoV-2 Gamma Variant in Complex with the hACE-2 Receptor. Molecules 2022;27(7):2370. doi:10.3390/molecules27072370
38. Kouznetsova VL, Zhang A, Miller MA, Tatineni M, Greenberg JP, Tsigelny IF. Potential SARS-CoV-2 Spike Protein-ACE2 Interface Inhibitors: Repurposing FDA-approved Drugs. J Explor Res Pharmacol 2022;7(1):17-29. doi: 10.14218/JERP.2021.00050.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

ضمیمه

جدول ۵: نتایج داکینگ کتابخانه پپتیدهای ضدمیکروبی با پروتئین Spike کروناویروس

شماره	کد پپتید	طول توالی (aa)	انرژی اتصال با Spike (Kcal/mol)
۱	AP00024	۱۲	-۸.۸
۲	AP00025	۱۳	-۹.۸
۳	AP00062	۲۷	-۱۱
۴	AP00099	۱۳	-۱۱.۱
۵	AP00121	۲۸	-۷.۸
۶	AP00157	۳۴	-۶
۷	AP00158	۳۴	-۷
۸	AP00173	۳۰	+۲.۷
۹	AP00174	۳۱	-۷.۸
۱۰	AP00188	۳۳	+۲۲.۲
۱۱	AP00212	۱۸	-۸.۹
۱۲	AP00217	۳۴	+۷.۲
۱۳	AP00222	۳۲	-۶.۹
۱۴	AP00223	۳۲	+۹.۶
۱۵	AP00224	۲۹	+۱.۴
۱۶	AP00225	۳۱	-۸.۹
۱۷	AP00240	۲۵	-۱۰.۷
۱۸	AP00241	۲۵	-۱۲.۲
۱۹	AP00242	۲۵	-۱۰.۵
۲۰	AP00243	۲۵	-۹.۴
۲۱	AP00244	۲۵	-۹.۹
۲۲	AP00245	۲۴	-۹.۸
۲۳	AP00248	۲۴	-۹.۹
۲۴	AP00257	۲۳	-۱۱.۲
۲۵	AP00260	۲۲	-۹.۷
۲۶	AP00272	۳۷	+۹.۸
۲۷	AP00277	۲۳	-۱۰.۲
۲۸	AP00325	۱۷	-۹.۳
۲۹	AP00327	۱۳	-۹.۴
۳۰	AP00345	۲۵	-۱۰.۵
۳۱	AP00355	۴۰	-۷.۷
۳۲	AP00367	۲۸	-۷.۶
۳۳	AP00384	۲۴	-۸.۳
۳۴	AP00405	۱۳	-۱۱.۵
۳۵	AP00408	۱۴	-۱۱.۵
۳۶	AP00446	۲۰	-۱۰.۹
۳۷	AP00449	۱۳	-۹.۷
۳۸	AP00497	۲۰	-۱۰.۵
۳۹	AP00505	۲۴	-۱۰.۵
۴۰	AP00512	۳۸	-۶.۷
۴۱	AP00532	۲۰	-۱۰.۶
۴۲	AP00553	۱۰	-۹
۴۳	AP00590	۲۱	-۸.۶
۴۴	AP00640	۲۱	-۱۰.۲
۴۵	AP00663	۳۷	-۹.۱
۴۶	AP00706	۲۱	-۱۰.۱
۴۷	AP00724	۱۸	-۹.۳
۴۸	AP00725	۱۸	-۹.۸
۴۹	AP00742	۴۲	+۱۰.۸
۵۰	AP00744	۴۱	-۲.۸
۵۱	AP00764	۲۴	-۹.۱
۵۲	AP00771	۲۳	-۱۰.۲
۵۳	AP00809	۲۲	-۱۰.۸

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]

۵۴	AP00832	۲۰	-۹.۲
۵۵	AP00898	۱۳	-۹.۱
۵۶	AP01022	۳۱	-۱۰.۵
۵۷	AP01023	۲۸	-۱۰.۵
۵۸	AP01024	۳۰	-۱۰.۲
۵۹	AP01025	۳۰	-۶.۴
۶۰	AP01030	۲۹	-۱۰.۷
۶۱	AP01060	۳۰	-۷.۵
۶۲	AP01061	۳۱	-۶.۷
۶۳	AP01062	۳۰	-۹.۱
۶۴	AP01064	۳۰	-۸.۲
۶۵	AP01066	۳۰	-۱۱.۳
۶۶	AP01080	۳۰	-۷.۷
۶۷	AP01081	۳۰	-۹.۲
۶۸	AP01138	۲۱	-۹.۲
۶۹	AP01223	۱۹	-۹.۱
۷۰	AP01269	۱۸	-۹.۵
۷۱	AP01273	۴۶	+۱۱۶.۲
۷۲	AP01327	۱۷	-۹.۵
۷۳	AP01328	۲۱	-۱۱.۱
۷۴	AP01348	۱۷	-۱۰.۷
۷۵	AP01406	۵	-۶.۹
۷۶	AP01434	۱۳	-۹.۹
۷۷	AP01649	۲۲	-۱۱.۲
۷۸	AP01675	۴۰	+۸۳.۴
۷۹	AP01676	۴۲	-۳.۸
۸۰	AP01788	۴۳	+۳۲.۲
۸۱	AP01978	۱۳	-۹.۱
۸۲	AP02007	۱۵	-۹.۸
۸۳	AP02010	۲۵	-۱۰.۳
۸۴	AP02034	۱۰	-۱۰.۲
۸۵	AP02218	۱۳	-۸.۸
۸۶	AP02334	۱۳	-۹.۸
۸۷	AP02335	۱۳	-۹.۹
۸۸	AP02354	۴۰	+۵۵.۱
۸۹	AP02439	۱۴	-۹.۲
۹۰	AP02450	۱۰	-۱۰
۹۱	AP02478	۲۶	-۸.۴
۹۲	AP02479	۲۲	-۸.۹
۹۳	AP02525	۱۸	-۸.۸
۹۴	AP02526	۲۰	-۱۱.۱
۹۵	AP02556	۱۰	-۹.۳
۹۶	AP02571	۳۱	-۹.۵
۹۷	AP02846	۲۷	-۹.۲
۹۸	AP03022	۳۷	+۲۰۱.۲
۹۹	AP03034	۱۷	-۱۰.۱
۱۰۰	AP03166	۳۳	-۸.۴
۱۰۱	AP03174	۲۸	-۵.۵
۱۰۲	AP03190	۲۸	-۹.۶
۱۰۳	AP03332	۲۳	-۸.۷

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-09-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.07]