



# Prediksi Stabilitas Mukroporin sebagai Kandidat Obat Berbasis Peptida melalui Simulasi Dinamika Molekular

(Prediction of the mucroporin stability as a peptide-based drug candidate through molecular dynamics simulations)

**Taufik Muhammad Fakhil\***, Mentari Luthfika Dewi & Eky Syahroni

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Ranga Gading No. 8, Tamansari, Kec. Bandung Wetan, Kota Bandung, Jawa Barat

**ABSTRACT:** Several peptides contained in scorpion venom (*Lychas mucronatus*) show a variety of biological activities with high specificity to the target. This peptide has a potential effect on microbes and shows the potential to modulate various biological mechanisms involved in immunity, nervous, cardiovascular, and neoplastic diseases. Important structural and functional diversity of these peptides proves that peptides from scorpion venom can be used in the development of new specific drugs. Through this research, identification, evaluation, and exploration of the stability of the Mukroporin peptide produced from scorpion venom were conducted using molecular dynamics simulations. The Mukroporin peptide molecular sequence is modeled using the PEPstrMOD server. The best conformation of the modeling results was chosen for its stability observed using Gromacs 2016.3 software. The trajectories formed were then analyzed based on visualisation using VMD 1.9.4 software with RMSD and RMSF graph analysis were performed. The characteristics and toxicity of the Mukroporin peptide molecule were predicted using the ToxinPred server. The results of the trajectory analysis of molecular dynamics simulations prove that the Mukroporin-S2 peptide molecule has the best stability. Therefore, this peptide molecule is predicted to be selected as a peptide-based drug candidate.

**Keywords:** scorpion venom (*Lychas mucronatus*); mucroporin peptide molecule; molecular dynamics simulations; in silico study.

**ABSTRAK:** Beberapa peptida yang terkandung dalam racun kalajengking (*Lychas mucronatus*) menunjukkan beragam aktivitas biologis dengan spesifisitas tinggi terhadap target. Peptida ini memiliki efek potensial terhadap mikroba dan menunjukkan potensi untuk memodulasi berbagai mekanisme biologis yang terlibat dalam imunitas, saraf, kardiovaskular, dan penyakit neoplastik. Keragaman struktural dan fungsional yang penting dari peptida tersebut membuktikan bahwa peptida dari racun kalajengking dapat digunakan dalam pengembangan obat spesifik baru. Melalui penelitian ini dilakukan identifikasi, evaluasi, dan eksplorasi terhadap stabilitas peptida Mukroporin yang diproduksi dari racun kalajengking dengan menggunakan simulasi dinamika molekular. Sekuens molekul peptida Mukroporin dimodelkan dengan menggunakan server PEPstrMOD. Konformasi terbaik hasil pemodelan dipilih untuk diamati stabilitasnya dengan menggunakan perangkat lunak Gromacs 2016.3. Trajektori yang terbentuk kemudian dianalisis berdasarkan visualisasi dengan menggunakan perangkat lunak VMD 1.9.4 serta dilakukan analisis grafik RMSD dan RMSF. Karakteristik dan toksisitas dari molekul peptida Mukroporin diprediksikan dengan menggunakan server ToxinPred. Hasil analisis trajektori dari simulasi dinamika molekular membuktikan bahwa molekul peptida Mukroporin-S2 memiliki stabilitas yang paling baik. Dengan demikian, molekul peptida tersebut diprediksi dapat dipilih sebagai kandidat obat berbasis peptida.

**Kata kunci:** racun kalajengking (*Lychas mucronatus*); molekul peptida mukroporin; simulasi dinamika molekular; studi *in silico*.

## Pendahuluan

Baru-baru ini, produk alami menjadi perhatian besar dalam penelitian dasar untuk penemuan kandidat obat baru [1,2]. Terdapat sekitar 35 persen dari produk obat yang telah disetujui oleh Badan Pengawasan Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) baik secara langsung maupun tidak langsung berasal dari bahan alami termasuk tumbuhan (25%), mikroorganisme (13%) dan hewan (sekitar 3%) [3,4]. Di samping itu, banyak juga toksin atau racun alami

dengan spesifisitas tinggi yang menargetkan elemen seluler untuk digunakan melawan berbagai penyakit seperti toksin botulinum yang berkembang untuk pengobatan dalam bidang dermatologis dan neurologis [5]. Dalam upaya mengoptimalkan kontribusi bahan alami sebagai produk obat, maka perlu dipelajari lebih mendalam terkait sifat, karakteristik, dan mekanisme kerja dari zat-zat farmakognosi yang terkandung di dalamnya [6,7].

### Article history

Received: 13 Juni 2020  
Accepted: 04 Nov 2020  
Published: 30 Des 2020

### Access this article



\*Corresponding Author: Taufik Muhammad Fakhil

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Ranga Gading No. 8, Kota Bandung, Jawa Barat, 40116 | Email: [taufikmuhammadf@gmail.com](mailto:taufikmuhammadf@gmail.com)

Beberapa dekade yang lalu, peptida yang berasal dari racun kalajengking (*Lycbas mucronatus*) telah diisolasi dan dimurnikan serta mendapatkan banyak perhatian secara khusus karena mampu menargetkan kanal ion dan komponen membran sel [8]. Berbagai peptida bioaktif dari racun kalajengking telah banyak dilakukan karakterisasi dengan jumlah total diperkirakan mendekati 100.000, namun sebagian besar hanya 1% polipeptida yang telah diketahui aktif secara biologis maupun rekombinan [9,10]. Menariknya kebanyakan dari peptida tersebut tersusun atas struktur yang sangat stabil dan diprediksi merupakan kandidat yang menjanjikan dalam pengembangan obat baru [11–13].

Racun kalajengking adalah campuran polipeptida, nukleotida, lipid, *mucoprotein*, amina biogenik, dan zat-zat lain yang tidak diketahui. Jumlah senyawa yang diproduksi bervariasi dan mungkin bergantung pada jenis spesimen hewan ini [14,15]. Total peptida yang terkandung dalam racun tidak melebihi 5% dari berat keringnya [16]. Fraksi ini mengandung polipeptida yang biasanya dibagi menjadi kelompok-kelompok yang berbeda dalam kaitannya dengan struktur, target, relevansi farmakologis, dan toksisitas [17,18].

Mukroporin merupakan peptida pertahanan hospes kationik pertama dari racun kalajengking yang dikloning dan terbukti menunjukkan efek spesifik pada penghambatan bakteri [19,20]. Peptida ini dapat secara efektif dan selektif dalam menghambat bakteri gram positif. Desain dioptimalkan menjadi Mukroporin-M1, Mukroporin-S1, dan Mukroporin-S2 melalui substitusi residu asam amino sehingga menghasilkan penghambatan bakteri gram positif pada konsentrasi rendah dan peningkatan penghambatan patogen yang resisten terhadap antibiotika [21–23]. Mukroporin terbukti memiliki aktivitas lain sebagai antivirus terhadap campak, SARS-CoV dan influenza H5N1 [24].

Sebagai upaya dalam pengembangan struktur peptida untuk pengembangan obat, maka perlu dilakukan optimisasi sebelum peptida tersebut diuji terhadap target yang akan ditentukan. Penelitian ini mengidentifikasi dan mengevaluasi stabilitas peptida mukroporin dan turunannya menggunakan simulasi dinamika molekular secara *in silico* [25–27]. Dengan demikian, hasil dari penelitian ini diharapkan mampu didapatkan struktur referensi peptida Mukroporin yang stabil sebagai kandidat obat berbasis peptida.

## Metode Penelitian

### Perangkat Keras

Penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan perangkat keras berupa komputer dan fasilitas HPC (*High Performance Computing*) yang dimiliki oleh Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung.

### Perangkat Lunak

Komputer dilengkapi dengan perangkat lunak dengan sistem operasi Windows 7 dan Linux Ubuntu 16.04 yang dilengkapi dengan *server* PEPstrMOD, *server* ToxinPred, Gromacs 2016.3, BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020, dan VMD 1.9.4.

### Molekul Peptida

Molekul peptida yang digunakan dalam penelitian ini diproduksi dari racun kalajengking (*Lycbas mucronatus*) [28–30]. Molekul peptida ini diperoleh dari penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa memiliki aktivitas terhadap SARS-CoV dan influenza H5N1. Adapun sekuens molekul peptida tersebut meliputi Mukroporin (LFGLIPSLIGGLVSAFK), Mukroporin-M1 (LFRLIKSLIKRLVSAFK), Mukroporin-S1 (SLIGGLVSAFK), dan Mukroporin-S2 (VSAFK) (*Gambar 1*) [21].

### Pemodelan Molekul Peptida

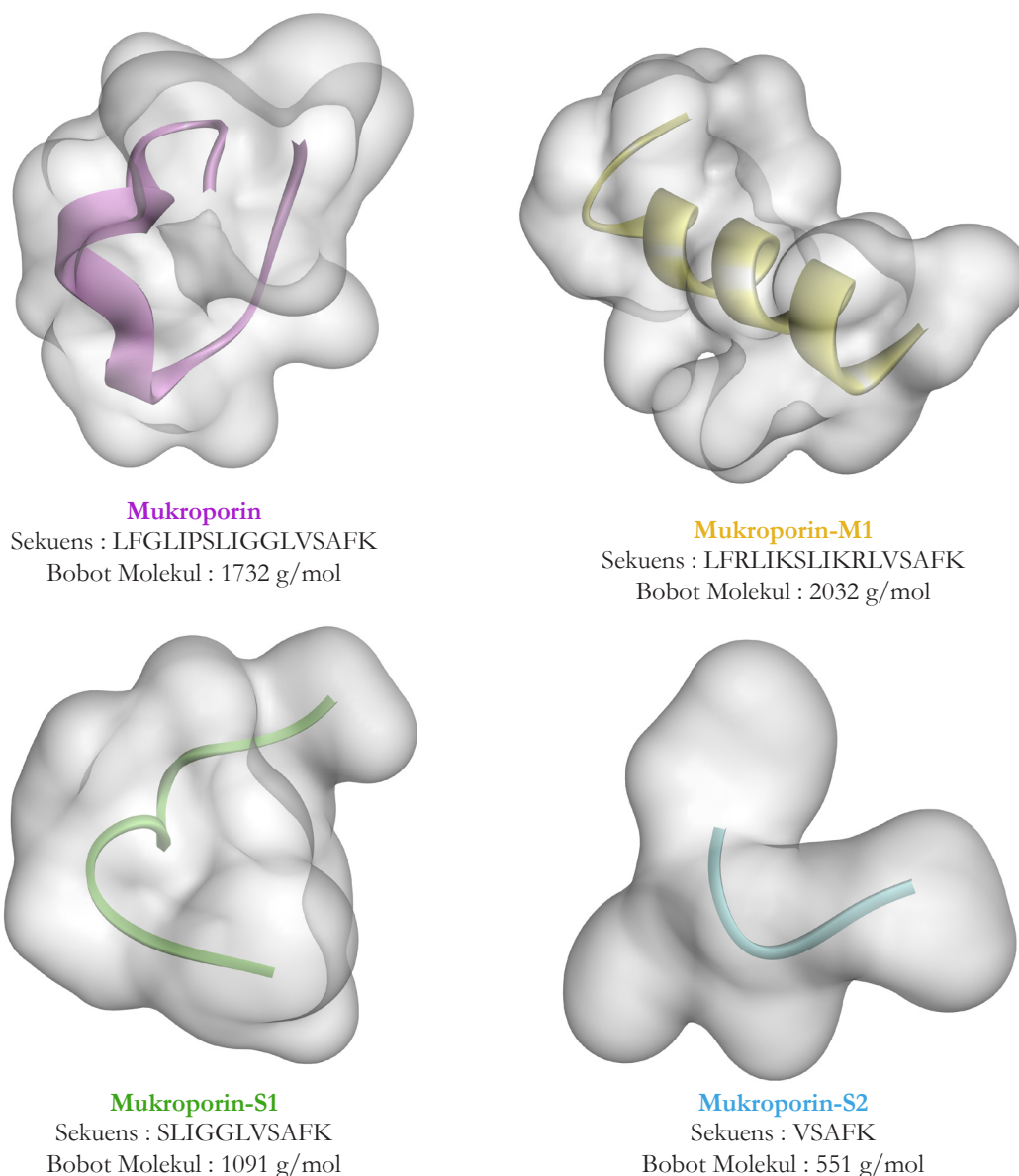
Pemodelan molekul peptida dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *server* PEPstrMOD yang tersedia secara bebas pada website <http://osddlinux.osdd.net/raghava/pepstrmod/.PEPstrMOD> telah dikembangkan untuk memprediksi struktur peptida yang dimodifikasi dari sekuens atau struktur sebagai input. *Server* ini memberikan informasi secara struktural dari molekul peptida yang dimodifikasi untuk tahapan lebih lanjut sehingga dapat diprediksi sifat terapeutik yang diinginkan [31].

### Validasi Pemodelan Molekul Peptida

Tahapan validasi terhadap hasil pemodelan molekul peptida dilakukan dengan pemilihan konformasi terbaik berdasarkan energi total yang telah terintegrasi dalam *server* PEPstrMOD. Energi total tersebut mampu mendefinisikan konformasi struktur molekul peptida yang telah dimodelkan mendekati keadaan yang sebenarnya sehingga diharapkan akan dapat berinteraksi dengan makromolekul reseptor target dan mencapai stabilitas yang optimum [32].

### Simulasi Dinamika Molekular

Simulasi dinamika molekular dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Gromacs 2016.3 untuk



**Gambar 1.** Struktur tiga dimensi hasil pemodelan molekul peptida Mukroporin

mengamati dan mengidentifikasi stabilitas dari molekul peptida [33–37]. Kemudian digunakan medan gaya AMBER99SB-ILDN untuk mendapatkan konformasi struktur molekul peptida yang stabil dan diharapkan mampu menghasilkan data yang mendekati nilai eksperimental [38,39]. Gaya elektrostatis jarak jauh dipilih dengan menggunakan metode *Particle Mesh Ewald* [40]. Netralisasi sistem dilakukan dengan menambahkan ion  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$ . Solvasi ditentukan dengan model air TIP3P berbentuk kubus. Tahap persiapan simulasi meliputi minimisasi, pemanasan hingga suhu 310K, equilibrasi suhu, equilibrasi tekanan, dan proses simulasi (*production run*) selama 250ns dengan *timestep* 2fs. Simulasi dilakukan hingga sistem berada dalam keadaan stabil.

#### Analisis Visualisasi Trajektori

Trajektori hasil simulasi dinamika molekular dievaluasi dengan menggunakan perangkat lunak VMD 1.9.4 agar dapat memberikan informasi berupa animasi dinamika molekul untuk mengamati sifat dan karakteristik dari molekul peptida selama simulasi [41]. Visualisasi dari trajektori ini mampu menjelaskan lebih lanjut metode PEPstrMOD yang telah digunakan dalam memodelkan molekul peptida pada tahapan sebelumnya.

#### Identifikasi *Root Mean Square Deviation* (RMSD)

*Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan suatu metode analisis yang digunakan untuk membandingkan perbedaan struktur makromolekul setelah dilakukan

**Tabel 1.** Nilai energi total hasil pemodelan molekul peptida

Molekul Peptida	Sekuens	Energi Total
Mukroporin	LFGLIPSLIGGLVSAFK	1,514
Mukroporin-M1	LFRLIKSLIKRLVSAFK	0,808
Mukroporin-S1	SLIGGLVSAFK	0,734
Mukroporin-S2	VSAFK	0,011

simulasi dinamika molekular. Analisis ini dilakukan terhadap trajektori untuk mengamati perubahan konformasi yang terjadi selama simulasi. Metode analisis terhadap RMSD dapat menunjukkan perbandingan antara struktur molekul peptida yang terlipat, terbuka sebagian, dan terbuka seluruhnya. Fenomena tersebut menunjukkan adanya perubahan dinamika terkait modifikasi molekul peptida [42].

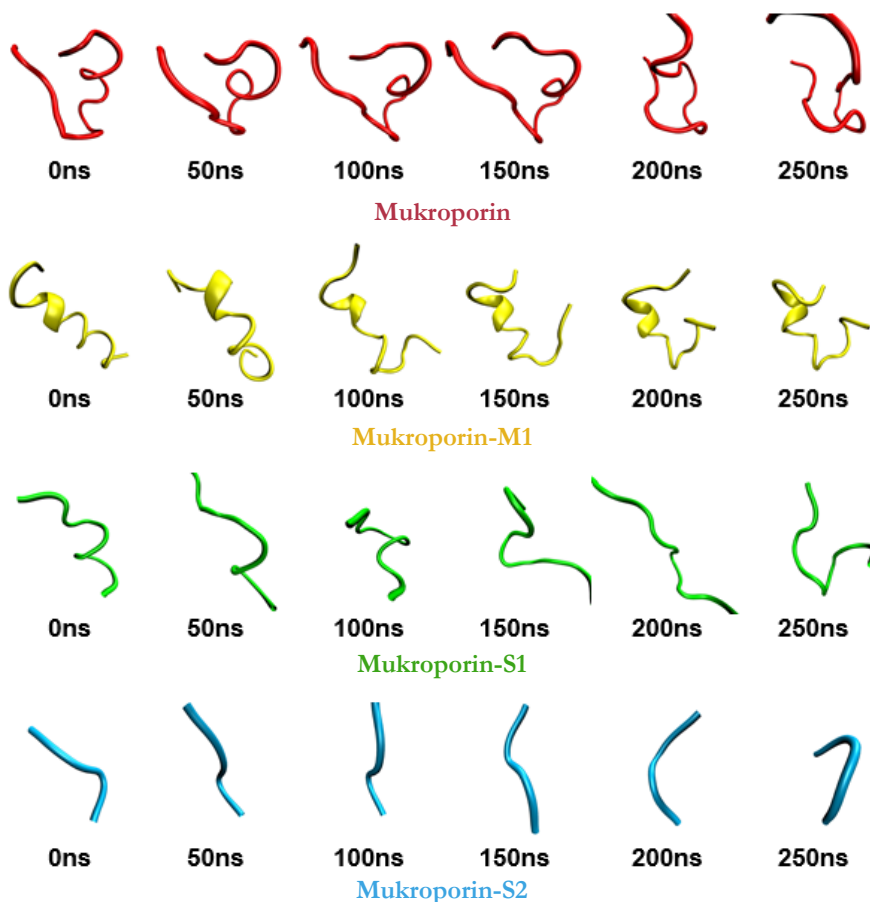
**Evaluasi Root Mean Square Fluctuation (RMSF)**

Root Mean Square Fluctuation (RMSF) adalah ukuran perpindahan kelompok atom dibandingkan terhadap struktur referensi atau struktur rata-rata dari simulasi

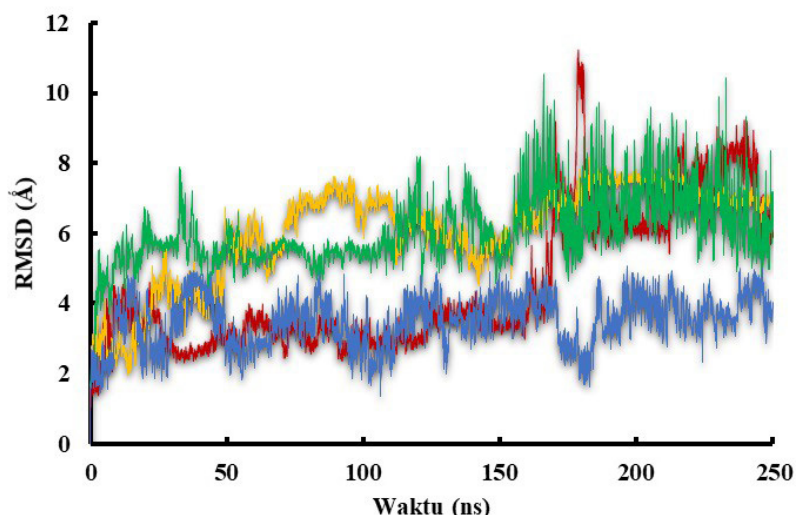
dinamika molekular. Perhitungan RMSF dilakukan terhadap trajektori hasil simulasi untuk mengidentifikasi bagian fleksibel dalam molekul peptida dan residu yang memiliki nilai RMSF rendah dianggap memiliki kestabilan yang lebih baik [43].

**Prediksi Karakteristik dan Toksisitas Molekul Peptida**

Prediksi karakteristik dan toksisitas dilakukan terhadap keempat molekul peptida yang telah dilakukan pemodelan. Server ToxinPred digunakan untuk memprediksi karakteristik dan toksisitas berdasarkan tiga parameter, yaitu nilai Support Vector Machine (SVM), prediksi toksisitas, hidrofobisitas, dan hidrofilisitas [44].



**Gambar 2.** Snapshots konformasi molekul peptida Mukroporin selama simulasi dinamika molekular



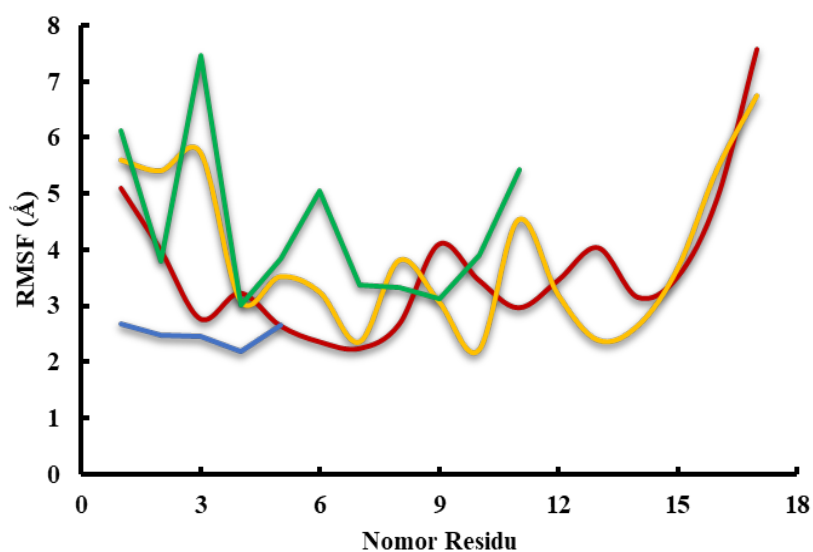
**Gambar 3.** Perbandingan grafik *root mean square deviation* (RMSD) antara Mukroporin (merah), Mukroporin-M1 (kuning), Mukroporin-S1 (hijau), dan Mukroporin-S2 (biru)

### Hasil dan Diskusi

Melalui penelitian ini dilakukan pemodelan dan optimisasi untuk mengidentifikasi stabilitas dari struktur molekul peptida yang diproduksi oleh racun kalajengking (*Lychas mucronatus*) dengan menggunakan simulasi dinamika molekular secara *in silico*. Konformasi dengan energi total terbaik yang diperoleh dari tahapan pemodelan molekul peptida dipilih untuk dilakukan preparasi pada tahap simulasi dinamika molekular (Tabel 1). Simulasi ini dapat memberikan penjelasan lebih lanjut mengenai informasi struktural, dinamika, dan stabilitas energi. Struktur peptida dibuat tidak rigid sehingga dapat bergerak sesuai dengan

fleksibilitasnya dan dapat bergerak tidak terbatas hanya rotasi, namun juga dapat bertranslasi [45].

Berdasarkan *snapshots* yang diambil setiap 50ns dari hasil simulasi dinamika molekular dapat diamati perubahan konformasi masing-masing molekul peptida secara umum terjadi ketika simulasi telah mencapai 150ns (Gambar 2). Secara keseluruhan pose molekul peptida berubah-ubah selama simulasi berlangsung, namun perubahan yang signifikan ditunjukkan oleh molekul peptida Mukroporin. Beberapa bagian dari struktur molekul peptida tersebut pada awal simulasi berbentuk alfa heliks, akan tetapi pada akhir simulasi mengalami perubahan menjadi berbentuk *loop*. Fenomena ini dapat diprediksi akan menurunkan kemampuan molekul peptida dalam berinteraksi dengan



**Gambar 4.** Perbandingan grafik *root mean square fluctuation* (RMSF) antara Mukroporin (merah), Mukroporin-M1 (kuning), Mukroporin-S1 (hijau), dan Mukroporin-S2 (biru)

**Tabel 2.** Hasil prediksi karakteristik dan toksisitas molekul peptida

Molekul Peptida	Nilai SVM	Toksistas	Hidrofobitas	Hidrofilisitas
Mukroporin	-0,91	Non-Toksik	0,26	-0,84
Mukroporin-M1	-1,33	Non-Toksik	-0,10	-0,13
Mukroporin-S1	-1,07	Non-Toksik	0,17	-0,57
Mukroporin-S2	-0,96	Non-Toksik	0,01	-0,24

sisi aktif dari makromolekul reseptor target.

Sementara itu molekul peptida Mukroporin-M1, Mukroporin-S1, dan Mukroporin-S2 tidak mengalami perubahan yang signifikan dan tetap memiliki bentuk seperti pada saat awal simulasi. Molekul peptida Mukroporin-M1 masih stabil dengan struktur alfa heliks hingga akhir simulasi dinamika molekular. Sama halnya dengan struktur molekul peptida Mukroporin-M1 dan Mukroporin-S2 yang tetap berbentuk *loop*. Hal tersebut menandakan bahwa molekul peptida Mukroporin-M1, Mukroporin-S1, dan Mukroporin-S2 akan mampu membentuk interaksi yang stabil dengan area sisi aktif dari makromolekul reseptor target yang meliputi ikatan hidrogen, interaksi elektrostatis, dan interaksi hidrofobik [46].

Nilai RMSD dari molekul peptida dihitung untuk memastikan stabilitas dan rasionalitas dari konformasi yang dipilih. Grafik pada Gambar 3 menunjukkan bahwa keempat sistem tidak memiliki perbedaan yang signifikan, terutama molekul peptida Mukroporin, Mukroporin-M1, dan Mukroporin-S1. Dapat diamati bahwa ketiga molekul peptida tersebut mulai stabil dari 200ns hingga 250ns. Akan tetapi sama halnya dengan visualisasi dari *snapshots* selama simulasi, molekul peptida Mukroporin-S2 memiliki kestabilan yang konstan. Hal ini dibuktikan dengan nilai RMSD rata-rata 3,49 Å. Sementara molekul peptida Mukroporin, Mukroporin-M1, dan Mukroporin-S1 memiliki nilai RMSD rata-rata masing-masing 4,50 Å, 6,05 Å, dan 6,02 Å sehingga menunjukkan grafik yang fluktuatif pada awal simulasi.

Gambar 4 menunjukkan fleksibilitas dari residu asam amino penyusun molekul peptida selama simulasi dinamika molekular. Dapat teramati bahwa sebagian besar residu memiliki fleksibilitas yang tinggi, kecuali pada molekul peptida Mukroporin-S2 dengan nilai RMSF rata-rata 2,49 Å. Sedangkan molekul peptida Mukroporin, Mukroporin-M1, dan Mukroporin-S1 memiliki nilai RMSF rata-rata yang tinggi 3,65 Å, 3,92 Å, dan 4,40 Å. Fleksibilitas tinggi terjadi pada sekitar residu asam amino yang terdapat di bagian ujung dari molekul peptida,

karena residu tersebut berperan penting dalam pengikatan terhadap target.

Kemudian berdasarkan prediksi toksisitas yang telah dilakukan dapat diamati bahwa nilai *Support Vector Machine* (SVM) dari keseluruhan molekul peptida memiliki nilai di bawah 5 (Tabel 2). Hasil tersebut menunjukkan bahwa keempat molekul peptida diprediksi tidak mempunyai sifat beracun secara biologis. Di samping itu, molekul Mukroporin, Mukroporin-M1, Mukroporin-S1, dan Mukroporin-S2 cenderung memiliki karakteristik hidrofilik. Fenomena tersebut memungkinkan molekul peptida akan mampu berikatan dengan bagian sisi aktif dari makromolekul reseptor target.

## Kesimpulan

Melalui penelitian ini telah diprediksikan stabilitas molekul peptida Mukroporin yang diproduksi dari racun kalajengking (*Lycheas mucronatus*) dengan cara mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mengeksplorasi menggunakan simulasi dinamika molekular secara *in silico*. Berdasarkan hasil analisis trajektori hasil simulasi diperoleh bahwa molekul peptida Mukroporin-S2 memiliki stabilitas yang paling baik. Dengan demikian, molekul peptida tersebut memiliki potensi sebagai kandidat obat berbasis peptida.

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM (Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat), Universitas Islam Bandung, atas dukungan finansial yang diberikan melalui skema hibah Penelitian Khusus tahun 2020, No.039/B.04/LPPM/IV/2020.

## Referensi

- [1]. Li K, Chung-Davidson YW, Bussy U, Li W. Recent advances and applications of experimental technologies in marine natural product research. *Marine Drugs*. 2015;13(5):2694-2713. <https://doi.org/10.3390/md13052694>

- [2]. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Products*. 2007;70(3):461-477. <https://doi.org/10.1021/np068054v>
- [3]. Calixto JB. The role of natural products in modern drug discovery. *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*. 2019. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201920190105>
- [4]. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*. 2016;21(5):559. <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>
- [5]. Pennington MW, Czerwinski A, Norton RS. Peptide therapeutics from venom: Current status and potential. *Bioorganic Med Chem*. 2018;26(10):2738-2758. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.09.029>
- [6]. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnology Advances*. 2015;33(8):1582-1614. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.08.001>
- [7]. Cragg GM, Newman DJ. Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2013;1830(6):3670-3695. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008>
- [8]. Bergeron ZL, Bingham JP. Scorpion toxins specific for potassium (K<sup>+</sup>) channels: A historical overview of peptide bioengineering. *Toxins*. 2012;4(11):1082-1119. <https://doi.org/10.3390/toxins4111082>
- [9]. Oukkache N, El Jaoudi R, Ghalim N, Chgoury F, Bouhaouala B, El Mdaghri N, et al. Evaluation of the lethal potency of scorpion and snake venoms and comparison between intraperitoneal and intravenous injection routes. *Toxins (Basel)*. 2014;6(6):1873-1881. <https://doi.org/10.3390/toxins6061873>
- [10]. Rodríguez De La Vega RC, Possani LD. Current views on scorpion toxins specific for K<sup>+</sup>-channels. *Toxicon*. 2004;43(8):865-875. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.03.022>
- [11]. Ortiz E, Gurrola GB, Schwartz EF, Possani LD. Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon*. 2015;93:125-135. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.11.233>
- [12]. Bawaskar HS. Can scorpions be useful? *Lancet*. 2007;370(9599):1664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61688-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61688-2)
- [13]. Touchard A, Aili SR, Fox EGP, Escoubas P, Orivel J, Nicholson GM, et al. The biochemical toxin arsenal from ant venoms. *Toxins*. 2016;8(1):30. <https://doi.org/10.3390/toxins8010030>
- [14]. Zhijian C, Feng L, Yingliang W, Xin M, Wenxin L. Genetic mechanisms of scorpion venom peptide diversification. *Toxicon*. 2006;47(3):348-855. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2005.11.013>
- [15]. Almaaaytah A, Albalas Q. Scorpion venom peptides with no disulfide bridges: A review. *Peptides*. 2014;51:35-45. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.10.021>
- [16]. De Melo ET, Estrela AB, Santos ECG, Machado PRL, Farias KJS, Torres TM, et al. Structural characterization of a novel peptide with antimicrobial activity from the venom gland of the scorpion *Tityus stigmurus*: Stigmurin. *Peptides*. 2015;68:3-10. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.03.003>
- [17]. Ortiz E, Possani LD. The unfulfilled promises of scorpion insectotoxins. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 2015; 21:16. <https://doi.org/10.1186/s40409-015-0019-6>
- [18]. Rowe AH, Xiao Y, Rowe MP, Cummins TR, Zakon HH. Voltage-gated sodium channel in grasshopper mice defends against bark scorpion toxin. *Science (80- )*. 2013;342(6157):441-446. <https://doi.org/10.1126/science.1236451>
- [19]. Domingues TM, Perez KR, Riske KA. Revealing the Mode of Action of Halictine Antimicrobial Peptides: A Comprehensive Study with Model Membranes. *Langmuir*. 2020;36(19):5145-5155. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c00282>
- [20]. Dai C, Ma Y, Zhao Z, Zhao R, Wang Q, Wu Y, et al. Mucroporin, the first cationic host defense peptide from the venom of *Lychas mucronatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):3967-3972. <https://doi.org/10.1128/AAC.00542-08>
- [21]. Li Q, Zhao Z, Zhou D, Chen Y, Hong W, Cao L, et al. Virucidal activity of a scorpion venom peptide variant mucroporin-M1 against measles, SARS-CoV and influenza H5N1 viruses. *Peptides*. 2011;32(7):1518-1525. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.05.015>
- [22]. Zhao Z, Hong W, Zeng Z, Wu Y, Hu K, Tian X, et al. Mucroporin-M1 inhibits hepatitis B virus replication by activating the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway and down-regulating HNF4 $\alpha$  in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 2012;287(36):30181-30190. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.370312>
- [23]. Zeng Z, Zhang Q, Hong W, Xie Y, Liu Y, Li W, et al. A Scorpion Defensin BmKDFsin4 Inhibits Hepatitis B Virus Replication in Vitro. *Toxins*. 2016;8(5):124. <https://doi.org/10.3390/toxins8050124>
- [24]. Yan R, Zhao Z, He Y, Wu L, Cai D, Hong W, et al. A new natural  $\alpha$ -helical peptide from the venom of the scorpion *Heterometrus petersii* kills HCV. *Peptides*. 2011;32(1):11-19. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.10.008>
- [25]. Shenker S, O'Donnell CW, Devadas S, Berger B, Waldspühl J. Efficient traversal of beta-sheet protein folding pathways using ensemble models. *J Comput Biol*. 2011;18(11):1635-1647. <https://doi.org/10.1089/cmb.2011.0176>
- [26]. Georgoulia PS, Glykos NM. On the foldability of tryptophan-containing tetra- and pentapeptides: An exhaustive molecular dynamics study. *J Phys Chem B*. 2013;117(18):5522-5532. <https://doi.org/10.1021/jp401239v>
- [27]. Ho BK, Dill KA. Folding very short peptides using molecular dynamics. *PLoS Comput Biol*. 2006;2(4):e27. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0020027>
- [28]. Mustafa S, Balkhy H, Gabere M. Peptide-Protein Interaction Studies of Antimicrobial Peptides Targeting Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein: An In Silico Approach. *Adv Bioinformatics*. 2019;6815105. <https://doi.org/10.1155/2019/6815105>
- [29]. Hmed B, Serria HT, Mounir ZK. Scorpion peptides: Potential use for new drug development. *Journal of Toxicology*. 2013;958797. <https://doi.org/10.1155/2013/958797>
- [30]. Vilas Boas LCP, Campos ML, Berlanda RLA, de Carvalho Neves N, Franco OL. Antiviral peptides as promising therapeutic drugs. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(18):3525-3542. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03138-w>
- [31]. Singh S, Singh H, Tuknait A, Chaudhary K, Singh B, Kumaran S, et al. PEPstrMOD: Structure prediction of peptides containing natural, non-natural and modified residues. *Biol Direct*. 2015;10:73. <https://doi.org/10.1186/s13062-015-0103-4>
- [32]. Harpreet Kaur, Aarti Garg, G.P.S. Raghava. PEPstr: A de novo Method for Tertiary Structure Prediction of Small Bioactive Peptides. *Protein Pept Lett*. 2007;14(7):626-631. <https://doi.org/10.2174/092986607781483859>
- [33]. Aragonés JL, Noya EG, Valeriani C, Vega C. Free energy calculations for molecular solids using GROMACS. *J Chem Phys*. 2013;139:034104. <https://doi.org/10.1063/1.4812362>
- [34]. Pronk S, Páll S, Schulz R, Larsson P, Bjelkmar P, Apostolov R, et al. GROMACS 4.5: A high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit. *Bioinformatics*. 2013;29(7):845-854. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt055>
- [35]. Abraham MJ, Murtola T, Schulz R, Páll S, Smith JC, Hess B, et al. Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*. 2015;1-2:19-25. <https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001>
- [36]. Makarewicz T, Kaźmierkiewicz R. Molecular dynamics simulation by GROMACS using GUI plugin for PyMOL. *J Chem Inf Model*. 2013;53(5):1229-1234. <https://doi.org/10.1021/ci400071x>
- [37]. van der Spoel D, van Maaren PJ, Caleman C. GROMACS molecule & liquid database. *Bioinformatics*. 2012;28(5):752-753. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts020>
- [38]. Petrov D, Zagrovic B. Are Current Atomistic Force Fields Accurate Enough to Study Proteins in Crowded Environments? *PLoS Comput Biol*. 2014;10(5):e1003638. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003638>

- [39]. Serafeim AP, Salamanos G, Patapati KK, Glykos NM. Sensitivity of Folding Molecular Dynamics Simulations to even Minor Force Field Changes. *J Chem Inf Model.* 2016;56(10):2035-2041. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00493>
- [40]. Wang H, Gao X, Fang J. Multiple Staggered Mesh Ewald: Boosting the Accuracy of the Smooth Particle Mesh Ewald Method. *J Chem Theory Comput.* 2016;12(11):5596-5608. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.6b00701>
- [41]. Humphrey W, Dalke A, Schulten K. VMD: Visual molecular dynamics. *J Mol Graph.* 1996;14(1):33-38. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
- [42]. Sargsyan K, Grauffel C, Lim C. How Molecular Size Impacts RMSD Applications in Molecular Dynamics Simulations. *J Chem Theory Comput.* 2017;13(4):1518-1524. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00028>
- [43]. Junaid M, Muhseen ZT, Ullah A, Wadood A, Liu J, Zhang H. Molecular modeling and molecular dynamics simulation study of the human Rab9 and RhoBTB3 C-terminus complex. *Bioinformation.* 2014;12(2):e0170822. <https://doi.org/10.6026/97320630010757>
- [44]. Gupta S, Kapoor P, Chaudhary K, Gautam A, Kumar R, Raghava GPS. In Silico Approach for Predicting Toxicity of Peptides and Proteins. *PLoS One.* 2013;8(9):e73957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073957>
- [45]. Chakraborty S, Zheng W. Decrypting the structural, dynamic, and energetic basis of a monomeric kinesin interacting with a tubulin dimer in three ATPase states by all-atom molecular dynamics simulation. *Biochemistry.* 2015;54(3):859-869. <https://doi.org/10.1021/bi501056h>
- [46]. Fakih TM. Dermaseptin-Based Antiviral Peptides to Prevent COVID-19 through In Silico Molecular Docking Studies against SARS-CoV-2 Spike Protein. *Pharm Sci Res.* 2020;7(Special Issue on COVID-19):65-70. <https://doi.org/10.7454/psr.v7i4.1079>



Copyright © 2020 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)