

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A663d Araújo, João Victor Alcoforado de.
Desenvolvimento de uma plataforma de banco de dados
para peptídeos antimicrobianos de origem vegetal / João
Victor Alcoforado de Araújo. - João Pessoa, 2023.
9 f. : il.

Orientação: Thaís Gaudêncio do Rêgo.
TCC (Graduação) - UFPB/CI.

1. Peptídeos antimicrobianos. 2. Resistência
antimicrobiana. 3. Mineração de dados. 4. Banco de
dados. I. Rêgo, Thaís Gaudêncio do. II. Título.

UFPB/CI

CDU 004.65

Desenvolvimento de uma Plataforma de Banco de Dados para Peptídeos Antimicrobianos de Origem Vegetal

João Victor Alcoforado de Araújo¹

¹Centro de Informática

Universidade Federal da Paraíba (UFPB) – João Pessoa, PB – Brasil

joaovictor.alcof@gmail.com

Abstract. *The increasing resistance of microorganisms to conventional antibiotics highlights the need to identify new agents with different mechanisms of action. Antimicrobial peptides (AMPs) of plant origin emerge as promising alternatives, due to their comprehensive spectrum of activity and variety of mechanisms of action. However, the lack of specialized data repositories on plant AMPs represents a significant obstacle in the field. In this context, PlantAMP was developed, a database dedicated to this class of peptides. Available at <https://plantamp.herokuapp.com>, PlantAMP brings together information on 2308 plant AMPs.*

Resumo. *A crescente resistência dos micro-organismos a antibióticos convencionais destaca a necessidade de identificar novos agentes com mecanismos de ação distintos. Os peptídeos antimicrobianos (PAMs) de origem vegetal surgem como alternativas promissoras, devido ao seu espectro abrangente de atividade e variedade de mecanismos de ação. No entanto, a falta de repositórios de dados especializados sobre PAMs vegetais representa um obstáculo significativo para área. Nesse contexto, foi desenvolvido o PlantAMP, um banco de dados dedicado a essa classe de peptídeos. Disponível em <https://plantamp.herokuapp.com>, o PlantAMP reúne informações sobre 2308 PAMs vegetais.*

1. Introdução

Estima-se que pelo menos 700 000 pessoas morrem todos os anos de infecções resistentes a antimicrobianos [Kang et al., 2019]. O aumento da resistência de micro-organismos aos antibióticos convencionais ocasiona uma demanda urgente por substitutos que apresentem mecanismos de ação inovadores [Ramazi et al., 2022].

O uso exacerbado de antibióticos durante a pandemia da COVID-19, especialmente prescritos para pacientes com COVID-19 sem evidências significativas de infecção bacteriana, pode ter contribuído para agravar esse problema de saúde global [Garg 2021]. Estudos mostram que o uso excessivo de antibióticos está diretamente correlacionado com o aumento da resistência antimicrobiana, sendo observado que países com maior consumo desses medicamentos registram taxas mais elevadas de resistência [Llor e Bjerrum, 2014].

As classes de antibióticos existentes não oferecem soluções para bactérias super resistentes. Uma abordagem promissora para solucionar esse problema consiste no desenvolvimento de drogas baseadas em peptídeos antimicrobianos (PAMs) [Ramazi et al., 2022]. Os PAMs são uma classe de pequenos peptídeos catiônicos que

desempenham papéis importantes no sistema imunológico inato de diversos seres vivos [Huan et al., 2020]. Além disso, os PAMs possuem uma ampla gama de atividades funcionais documentadas, dentre elas atividade antibacteriana, antifúngica, inseticida e antiviral [Padovan et al., 2010].

Nas plantas, os PAMs atuam como o primeiro mecanismo de defesa contra infecções causadas por micro-organismos patogênicos e estão presentes em todos os tecidos como folhas, raízes, sementes, flores e caules [Quintans et al., 2022]. Além do seu papel na defesa do hospedeiro, os PAMs de origem vegetal são atrativos como modelos simples para o estudo de novos mecanismos de ação contra patógenos [Hammami et al., 2009]. Adicionalmente, esses peptídeos são fáceis de sintetizar e pouco tóxicos. Em contraste com proteínas e anticorpos, eles possuem alta especificidade e seletividade de alvo [Bakare et al., 2022].

O mecanismo de ação dos PAMs consiste principalmente na desestabilização da membrana celular do micro-organismo alvo, mediante interações hidrofóbicas e eletrostáticas, até a lise celular. Além disso, os PAMs podem usar diferentes mecanismos sob diferentes condições para promover a morte de micro-organismos [Singh et al., 2022]. Essas propriedades distinguem os PAMs dos antibióticos convencionais e torna-os alternativas potenciais para o desenvolvimento de uma nova classe de antibióticos [Ramazi et al., 2022]. Ademais, também são candidatos para o melhoramento genético do sistema de defesa de plantas contra patógenos [Quintans et al., 2022].

Atualmente, mais de 60 medicamentos peptídicos estão aprovados no mercado e outros 200 encontram-se em diferentes fases de ensaios clínicos [Das et al., 2020]. Isso demonstra uma necessidade crescente de identificação e classificação de novos PAMs. Para atender a essa necessidade, vários bancos de dados têm fornecido dados relevantes para o *design* e investigação dos potenciais usos dos PAMs. Eles possibilitam aos usuários pesquisar e extrair informações extensivas sobre as estruturas dos peptídeos, mecanismos de ação, propriedades físico-químicas e atividades funcionais [Quintans et al., 2022].

Em relação aos PAMs de origem vegetal, o PhytAMP é o único banco de dados especializado, mas encontra-se indisponível [Das et al., 2020]. Além disso, os PAMs vegetais geralmente são poucos e são insuficientemente documentados em repositórios não especializados [Hammami et al., 2009]. Por essa razão, pesquisadores que investigam essas biomoléculas precisam trabalhar com múltiplos bancos de dados. Essa metodologia introduz complexidades adicionais, uma vez que os sistemas possuem diferentes interfaces, mecanismos de busca, nomenclaturas e modelos de dados [Quintans et al., 2022]. Ademais, a necessidade de realizar consultas em diversos repositórios muitas vezes resulta na obtenção de informações duplicadas, uma vez que os mesmos peptídeos são encontrados em diferentes bases de dados [Aguilera-Mendoza et al., 2015].

Portanto, a ausência de uma fonte especializada e atualizada de PAMs de origem vegetal dificulta a investigação abrangente desses peptídeos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é desenvolver um repositório de PAMs vegetais e suas informações relacionadas, de modo a simplificar, estimular e ampliar a pesquisa dessa categoria de peptídeos. Com base nesse propósito, os objetivos específicos deste estudo consistem em: (i) elaborar uma base de dados abrangente de PAMs vegetais prospectados, (ii) realizar uma análise estatística descritiva desses dados e (iii) criar um sistema para divulgar de maneira

acessível os resultados obtidos.

2. Trabalhos Relacionados

Ao longo das últimas décadas, diversos bancos de dados de PAMs foram estabelecidos, cada um com suas especializações únicas. Por exemplo, o APD3 e o dbAMP se destacam por serem repositórios focados em PAMs naturais, oferecendo informações detalhadas sobre sequências e atividades funcionais [Wang et al., 2016, Jhong et al., 2022]. Em contraste, o DBAASP destaca-se por agregar um espectro mais amplo de informações de PAMs, abrangendo bioatividade, estrutura, toxicidade, espécies e estruturas alvo [Pirtskhalava et al., 2021].

Complementar a essas bases de dados, o DRAMP contém PAMs gerais, patenteados e clínicos [Kang et al., 2019], enquanto o CAMPR3 possui enfoque em sequências, estruturas, assinaturas de famílias e patentes [Waghu et al., 2016]. Em contraste, o ADAM oferece uma perspectiva focada na interação entre sequências primárias e estruturas tridimensionais [Lee et al., 2015].

Especificamente no contexto dos PAMs de origem vegetal, o PhytAMP era o único banco de dados especializado nessas biomoléculas, mas atualmente está indisponível e possuía uma coleção de peptídeos limitada mesmo quando ativo [Hammami et al., 2009]. O PlantPepDB, repositório especializado em peptídeos vegetais bioativos, possui uma coleção de 1910 PAMs vegetais. Entretanto, o repositório não oferece a funcionalidade de *download* da sua coleção de sequências primárias, o que pode limitar sua praticidade para a comunidade científica [Das et al., 2020].

Neste contexto, o PlantAMP, disponível em <https://plantamp.herokuapp.com>, surge como uma solução para a lacuna existente no domínio dos bancos de dados de PAMs vegetais. O PlantAMP não apenas supre a ausência do PhytAMP, como também supera outros bancos de dados em quantidade de PAMs vegetais, contendo 2308 registros. Além disso, o repositório também se destaca por sua interface intuitiva e abordagem centrada no pesquisador, que permite o *download* de sequências primárias com suas informações associadas.

3. Metodologia

3.1. Coleta de Dados

Os dados utilizados neste estudo foram coletados de 8 bancos de dados distintos, nomeadamente PlantPepDB, dbAMP, CAMPR3, DRAMP, ADAM, APD3, DBAASP e PhytAMP. A seleção desses bancos de dados foi baseada em três critérios: (i) existência de licenças que permitem cópia e distribuição de dados, (ii) disponibilidade de métodos para identificação de PAMs vegetais e (iii) a presença de sequências de PAMs com referências documentadas.

A extração de dados foi realizada utilizando as opções de exportação e *download* disponíveis nos respectivos bancos de dados. No entanto, nas situações em que essas opções não estavam disponíveis, foram usados *scripts* de raspagem de dados desenvolvidos em Python. Em seguida, os dados foram transformados para um *schema* unificado, pois cada sistema tem sua própria estrutura e modelagem de dados. Após a transformação,

os dados foram carregados em um sistema de gerenciamento de banco de dados (SGBD) Postgres 13.4.

O processo de extração, transformação e carregamento precisou ser específico para cada fonte de dados, devido às diferenças nos métodos de extração e modelagem de dados.

3.2. Curadoria de Dados

Após organizar os dados coletados em formato tabular, obteve-se 7272 registros. Para obter apenas sequências sem peptídeos sinais, as sequências foram submetidas ao modelo de *machine learning* Signalp 6.0, usando o parâmetro “fast” [Teufel et al., 2022]. Depois, os registros de mesma sequência foram agrupados em um único registro mais completo. Após a aplicação dessa metodologia, o número de peptídeos diminuiu para 2308.

3.3. Propriedades Físico-Químicas

As propriedades físico-químicas dos peptídeos foram calculadas usando suas respectivas sequências primárias. Para tanto, foi utilizado o módulo “Bio.SeqUtils” da biblioteca Biopython [Cock et al., 2009], que permitiu o cálculo das seguintes características: comprimento da sequência, peso molecular, ponto isoelétrico, índice de instabilidade e hidrofobicidade (Gravy). O *script* responsável pelos cálculos das propriedades físico-químicas foi integrado ao *backend* do sistema. Assim, sempre que um novo registro é adicionado, as propriedades descritas são automaticamente calculadas.

3.4. Modelagem de Dados

A modelagem de dados envolveu a análise das informações mais comuns e uniformes nos bancos de dados selecionados, bem como as propriedades físico-químicas que poderiam ser calculadas automaticamente para todas as sequências primárias.

No processo de modelagem, adotou-se com cuidado a técnica de denormalização para simplificar a complexidade do sistema. Dessa forma, utilizou-se o método denormalização vertical, que envolve a consolidação de colunas de tabelas relacionadas em uma única tabela, em vez de manter essas informações em tabelas separadas. Além disso, empregou-se a técnica de campos multivalorados, permitindo o armazenamento de vários valores em uma única coluna, separados por um delimitador.

Como resultado, o *schema* de dados foi definido incluindo as seguintes colunas: id, name, sequence, organism, activity, validation, uniprot_id, pdb_id, pmid, sequence_length, molecular_weight, gravity, isoelectric_point, instability_index e charge. A coluna “id” foi estabelecida como a chave primária da tabela. A coluna “validation” possui uma restrição de domínio, permitindo apenas os valores “Experimentally Validated” ou “Predicted”. O campo “activity” é multivalorado e pode conter um ou múltiplos valores da lista: “Antimicrobial”, “Antibacterial”, “Antifungal”, “Antiparasitic”, “Antitumour”, “Antiviral”, “Insecticidal”, “Antiprotist”, “Antiyeast”, “Antibiotic” e “Antibiofilm”. Além disso, as colunas “uniprot_id”, “pdb_id” e “pmid” também são campos multivalorados, mas não possuem restrição de domínio.

3.5. Desenvolvimento do Sistema

No desenvolvimento do *frontend* do sistema, foram utilizadas as tecnologias HTML5 e CSS3. Adicionalmente, utilizou-se o *framework* jQuery 3.5.1 para integração com o

backend. No *backend*, optou-se pelo *framework* Django 3.2.7, devido à sua simplicidade e variedade de recursos integrados. Para o gerenciamento de dados, escolheu-se o SGBD Postgres 13.4, reconhecido por sua eficiência e por ser uma solução *open source* robusta.

3.6. Descrição da Interface Web

O sistema PlantAMP foi desenvolvido com o objetivo de permitir análises detalhadas de PAMs vegetais. Para isso, a interface *web* foi estruturada em 5 páginas principais: “Home”, “About”, “Browse”, “Help” e “Admin”, além de uma página de detalhes para cada peptídeo.

A página “Home” fornece uma visão geral do PlantAMP, destacando a data da última atualização e os recursos do banco de dados. A página também inclui uma barra de pesquisa que permite ao usuário realizar pesquisas rápidas por palavras-chave. A página “About” descreve a origem, finalidade, pessoas e organizações envolvidas em seu desenvolvimento e manutenção.

A página “Browse” permite aos usuários consultar os PAMs vegetais armazenados no sistema com base em características específicas. Para tanto, apresenta um formulário de consulta que permite uma busca em inglês precisa com base no preenchimento dos campos: identificador, nome, sequência, comprimento da sequência, organismo, atividade e validação. Além disso, apresenta métodos para o *download* dos peptídeos selecionados pelo pesquisador.

Cada peptídeo possui uma página própria com informações detalhadas que incluem dados gerais, propriedades físico-químicas e referências da literatura. As informações podem ser visualizadas clicando na linha da tabela correspondente ao peptídeo.

A página “Help” oferece para os usuários uma descrição detalhada sobre o uso dos vários recursos incorporados ao PlantAMP, além de descrições sobre cada campo apresentado no formulário de pesquisa e nas páginas com as informações detalhadas sobre os peptídeos. Além disso, explica quais foram as metodologias usadas para obter os valores de cada campo.

A página de administração foi desenvolvida para facilitar a manutenção, atualização e curadoria manual dos dados armazenados no banco de dados. A página dispõe de rotinas automatizadas que possibilitam, por exemplo, a importação de novas sequências para o banco de dados.

3.7. Infraestrutura e Hospedagem

A implantação do sistema PlantAMP foi feita utilizando Heroku, uma plataforma em nuvem que permite a hospedagem de aplicações. O Heroku oferece integração direta com várias linguagens e *frameworks*, simplificando o processo de implantação. Além disso, proporciona escalabilidade automática para o sistema responder adequadamente às variações de demanda. A gestão e manutenção simplificada do banco de dados é outra vantagem oferecida pela plataforma.

O Docker foi usado para assegurar a replicação dos ambientes de desenvolvimento e produção, encapsulando a aplicação e seu ambiente em um contêiner Linux. Essa abordagem contribui para a portabilidade e simplificação da manutenção do sistema, garantindo sua execução de maneira uniforme em distintos ambientes.

4. Resultados e Discussão

Através da metodologia de coleta de dados, obteve-se uma coleção de 2308 PAMs vegetais, dos quais 1619 são validados experimentalmente e 689 são preditos por modelos computacionais. A distribuição desses PAMs de origem vegetal nos principais bancos de dados é apresentada na Tabela 1. No entanto, é preciso analisar com cautela esses valores absolutos, devido à possível presença de registros duplicados nos bancos de dados. O PlantAMP resolveu esse problema e ainda assim destacou-se como o banco de dados com o maior número de sequências, conforme evidenciado na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição de PAMs vegetais nos bancos de dados

Banco de Dados	PAMs Vegetais	Endereço
PlantAMP	2308	https://plantamp.herokuapp.com
PlantPepDB	1910	http://14.139.61.8/PlantPepDB
dbAMP	1493	http://csb.cse.yzu.edu.tw/dbAMP
CAMPR3	1310	http://www.camp.bicnirrh.res.in
DRAMP	826	http://dramp.cpu-bioinfor.org
ADAM	765	http://bioinformatics.cs.ntou.edu.tw/adam
APD3	371	https://aps.unmc.edu
DBAASP	324	https://dbaasp.org
PhytAMP	273	http://phytamp.hammamilab.org

Os PAMs apresentam uma diversidade de atividades funcionais, as quais são o ponto-chave em suas aplicações terapêuticas e agrícolas. Uma análise detalhada das atividades dos peptídeos catalogados revelou o seguinte panorama: 1464 peptídeos apresentam atividade antimicrobiana, 851 antifúngica, 398 antibacteriana, 115 antiviral, 102 antitumoral, 88 inseticida, 32 antiparasitária, 4 anti-levedura, 3 antibiofilme e 2 antibiótico. Essa distribuição não apenas demonstra a amplitude do espectro de atividades dos PAMs, mas também destaca a possibilidade de sobreposição de funções, uma vez que um único peptídeo pode manifestar diversas atividades antimicrobianas. Para ilustrar melhor a sobreposição de funções, a Figura 1 apresenta as intersecções entre os 4 maiores grupos de atividades funcionais.

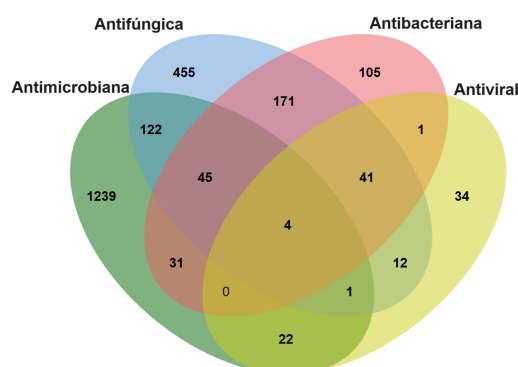


Figura 1. Relações entre bioatividades

Quanto aos aspectos estruturais, o banco de dados fornece uma referência direta entre cada peptídeo e seu respectivo registro no Protein Data Bank (PDB). No entanto,

essa informação está disponível para apenas 8% dos peptídeos catalogados. Esse baixo índice de caracterização estrutural pode ser um obstáculo para o pleno desenvolvimento do potencial terapêutico e aplicação dos PAMs vegetais. Assim, essa lacuna aponta para a importância de intensificar os estudos estruturais nessa área, uma vez que a compreensão detalhada das estruturas dos peptídeos é fundamental para avançar nas pesquisas e aplicações práticas.

O sistema *web* desenvolvido não apenas oferece acesso intuitivo à base de dados prospectada, como também facilita a busca eficiente de peptídeos com características específicas. Cada peptídeo possui uma página dedicada com informações detalhadas, abrangendo dados gerais, propriedades físico-químicas e referências da literatura. Além disso, o sistema permite o *download* de coleções de dados selecionadas com apenas alguns cliques, desempenhando efetivamente o papel de simplificar as tarefas de coleta de dados. Para fins de manutenção da plataforma, foi desenvolvido uma interface de administração para o gerenciamento dos dados do sistema.

A metodologia do trabalho apresenta duas limitações principais. A primeira delas é a ausência de curadoria manual dos dados, uma decisão necessária devido ao elevado volume de informações coletadas. Por último, há ausência de diferenciação entre sequências peptídicas e precursoras nos registros coletados, pois a maioria dos repositórios utilizados como fonte não classifica os dados dessa maneira.

5. Conclusão

Este estudo apresenta o PlantAMP, atualmente o maior banco de dados de PAMs de origem vegetal. O repositório conta com uma coleção de 2308 PAMs vegetais, sendo 1619 experimentalmente validados e 689 preditos computacionalmente. O sistema oferece acesso integrado e padronizado a informações coletadas de 8 grandes banco de dados e se destaca por sua interface intuitiva e abordagem centrada no pesquisador, que permite o *download* de sequências primárias com suas informações associadas. Dessa forma, o sistema simplifica as fases de prospecção, análise funcional e caracterização físico-química de PAMs vegetais. Assim, apresenta-se como um recurso útil para acelerar a descoberta e o desenvolvimento de novos PAMs, contribuindo para o progresso indireto de áreas como biotecnologia, farmácia e agroindústria.

Em trabalhos futuros, objetiva-se aprimorar a qualidade e confiabilidade dos dados do sistema. Para tanto, (i) todos os peptídeos precisam ser manualmente curados e (ii) classificados em sequência peptídica ou precursora.

Referências

- Aguilera-Mendoza, L., Marrero-Ponce, Y., Tellez-Ibarra, R., Llorente-Quesada, M. T., Salgado, J., Barigye, S. J., and Liu, J. (2015). Overlap and diversity in antimicrobial peptide databases: compiling a non-redundant set of sequences. *Bioinformatics*, 31(15):2553–2559.
- Bakare, O. O., Gokul, A., Fadaka, A. O., Wu, R., Niekerk, L.-A., Barker, A. M., Keyster, M., and Klein, A. (2022). Plant antimicrobial peptides (pamps): Features, applications, production, expression, and challenges. *Molecules*, 27(12):3703.
- Cock, P. J., Antao, T., Chang, J. T., Chapman, B. A., Cox, C. J., Dalke, A., Friedberg, I., Hamelryck, T., Kauff, F., Wilczynski, B., et al. (2009). Biopython: freely available

- python tools for computational molecular biology and bioinformatics. *Bioinformatics*, 25(11):1422.
- Das, D., Jaiswal, M., Khan, F. N., Ahamad, S., and Kumar, S. (2020). Plantpepdb: A manually curated plant peptide database. *Scientific reports*, 10(1):2194.
- Garg, S. K. (2021). Antibiotic misuse during covid-19 pandemic: A recipe for disaster. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(6):617.
- Hammami, R., Ben Hamida, J., Vergoten, G., and Fliss, I. (2009). Phytamp: a database dedicated to antimicrobial plant peptides. *Nucleic acids research*, 37(suppl_1):D963–D968.
- Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., and Yi, H. (2020). Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields. *Frontiers in microbiology*, 11:2559.
- Jhong, J.-H., Yao, L., Pang, Y., Li, Z., Chung, C.-R., Wang, R., Li, S., Li, W., Luo, M., Ma, R., et al. (2022). dbamp 2.0: updated resource for antimicrobial peptides with an enhanced scanning method for genomic and proteomic data. *Nucleic Acids Research*, 50(D1):D460–D470.
- Kang, X., Dong, F., Shi, C., Liu, S., Sun, J., Chen, J., Li, H., Xu, H., Lao, X., and Zheng, H. (2019). Dramp 2.0, an updated data repository of antimicrobial peptides. *Scientific data*, 6(1):148.
- Lee, H.-T., Lee, C.-C., Yang, J.-R., Lai, J. Z., Chang, K. Y., et al. (2015). A large-scale structural classification of antimicrobial peptides. *BioMed research international*, 2015.
- Llor, C. and Bjerrum, L. (2014). Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic advances in drug safety*, 5(6):229–241.
- Padovan, L., Scocchi, M., and Tossi, A. (2010). Structural aspects of plant antimicrobial peptides. *Current Protein and Peptide Science*, 11(3):210–219.
- Pirtskhalava, M., Amstrong, A. A., Grigolava, M., Chubinidze, M., Alimbarashvili, E., Vishnepolsky, B., Gabrielian, A., Rosenthal, A., Hurt, D. E., and Tartakovsky, M. (2021). Dbaasp v3: database of antimicrobial/cytotoxic activity and structure of peptides as a resource for development of new therapeutics. *Nucleic acids research*, 49(D1):D288–D297.
- Quintans, I. L. A. d. C. R., de Araújo, J. V., Rocha, L. N. M., de Andrade, A. E. B., do Régo, T. G., Deyholos, M. K., et al. (2022). An overview of databases and bioinformatics tools for plant antimicrobial peptides. *Current Protein and Peptide Science*, 23(1):6–19.
- Ramazi, S., Mohammadi, N., Allahverdi, A., Khalili, E., and Abdolmaleki, P. (2022). A review on antimicrobial peptides databases and the computational tools. *Database*, 2022:baac011.
- Singh, T., Choudhary, P., and Singh, S. (2022). Antimicrobial peptides: Mechanism of action. *Insights Antimicrob. Pept*, 23:1417.

- Teufel, F., Almagro Armenteros, J. J., Johansen, A. R., Gíslason, M. H., Pihl, S. I., Tsirigos, K. D., Winther, O., Brunak, S., von Heijne, G., and Nielsen, H. (2022). Signalp 6.0 predicts all five types of signal peptides using protein language models. *Nature biotechnology*, 40(7):1023–1025.
- Waghu, F. H., Barai, R. S., Gurung, P., and Idicula-Thomas, S. (2016). Campr3: a database on sequences, structures and signatures of antimicrobial peptides. *Nucleic acids research*, 44(D1):D1094–D1097.
- Wang, G., Li, X., and Wang, Z. (2016). Apd3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic acids research*, 44(D1):D1087–D1093.