



Universidad de La Laguna
Facultad de Farmacia



Departamento de
Química Orgánica

***“Revisión bibliográfica de la actividad
antimicrobiana de las 2,5-dicetopiperazinas”***

**GRADO EN FARMACIA
TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO 2022-2023**

Alumna: Nayara León Hernández

Tutor: Carlos Javier Saavedra Fernández

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
ABSTRACT.....	2
RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS.....	6
2. MATERIALES Y MÉTODOS	7
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
3.1 Actividad antiviral	8
3.2 Actividad antibacteriana y antifúngica.....	9
3.3 Modo de acción y estrategias futuras	16
4. CONCLUSIONES	18
5. BIBLIOGRAFÍA.....	19

ABREVIATURAS

DCP	Dicetopiperazina
Pro	Prolina
Phe	Fenilalanina
Leu	Leucina
Met	Metionina
Tyr	Tirosina
Ile	Isoleucina
Val	Valina
Hyp	Hidroxiprolina
Arg	Arginina
Trp	Triptófano
His	Histidina
CMI	Concentración mínima inhibitoria
GPRC	Receptores acoplados a proteínas G
µg	Microgramo
ml	Mililitro
EPN	Nematodos entomopatógenos
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
CCR5	C-C quimiocina receptora de tipo 5

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is one of the most important threats to human health. To deal with it, new drugs are being developed. This work is dedicated to the antimicrobial activity of 2,5-diketopiperazines. The bibliographic review of articles related to antiviral, antibacterial and antifungal activity was carried out in different electronic databases (ScienceDirect, Punto Q, Web of Science, Scopus). 5 articles where the activities of 2,5-diketopiperazines were located based on their amino acid residues were selected and, although good results were obtained, the activity levels are relatively low compared to clinical drugs. The studies carried out show that diketopiperazines can be considered privileged structures that bind to multiple classes of unrelated receptors with high affinity and with a wide range of biological applications that are being studied for the development of future drugs.

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos es una de las amenazas más importantes a la salud humana. Para enfrentarse a ella, se están desarrollando nuevos fármacos. Este trabajo está dedicado a la actividad antimicrobiana de las 2,5-dicetopiperazinas. La revisión bibliográfica de artículos relacionados con la actividad antiviral, antibacteriana y antifúngica se realizó en diferentes bases electrónicas (ScienceDirect, Punto Q, Web of Science, Scopus). Se seleccionaron 5 artículos donde se localizaron las actividades de las 2,5-dicetopiperazinas en función de sus residuos de aminoácidos y aunque se obtuvieron buenos resultados, los niveles de actividad son relativamente bajos en comparación con los fármacos clínicos. Los estudios llevados a cabo muestran que las 2,5-dicetopiperazinas pueden considerarse estructuras privilegiadas, que se unen a múltiples clases de receptores no relacionados con alta afinidad y con una amplia gama de aplicaciones biológicas que son objeto de estudio para el desarrollo de futuros fármacos.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han supuesto una grave amenaza a la sociedad a través de la Historia. La introducción de los antibióticos en la práctica clínica en la década de los cuarenta del pasado siglo supuso una de las intervenciones más importantes y aumentó en varios años la esperanza de vida de la población. Sin embargo, la resistencia bacteriana a los antibióticos y la prevalencia de la resistencia fúngica a los remedios antifúngicos es una amenaza creciente. Cada vez aparecen más microorganismos resistentes a múltiples fármacos lo que hace que sea urgente descubrir nuevos fármacos o agentes novedosos, algo que puede llevar muchos años antes de considerar un producto seguro y eficaz. Para el desarrollo de nuevos medicamentos, los costos asociados han incrementado dramáticamente y hay gran necesidad de desarrollar medicamentos más activos y selectivos, y además los residuos producidos en su síntesis causen menor impacto ambiental.

Los péptidos sintéticos cada vez adquieren una mayor importancia como materiales activos y pueden representar un origen sin estudiar de nuevos agentes para el tratamiento de diversas enfermedades. Estos péptidos han mostrado cierto potencial como una posible nueva clase de agentes antimicrobianos (1, 2) y se cree que el mecanismo por el cual ejercen su efecto es la formación de poros en la membrana plasmática de las bacterias, lo que conduce a la fuga de contenido celular y posterior muerte del bacteria.

Como se puede ver en la **figura 1**, las 2,5-dicetopiperazinas son el péptido cíclico más pequeño derivado del plegamiento de cabeza a cola de un dipéptido lineal. Debido a su estructura quiral, rígida y funcionalizada, se unen a una gran variedad de receptores con alta afinidad, dando una amplia gama de actividades biológicas tales como antitumorales, antibacterianas, antiviral y antioxidantes.(3)

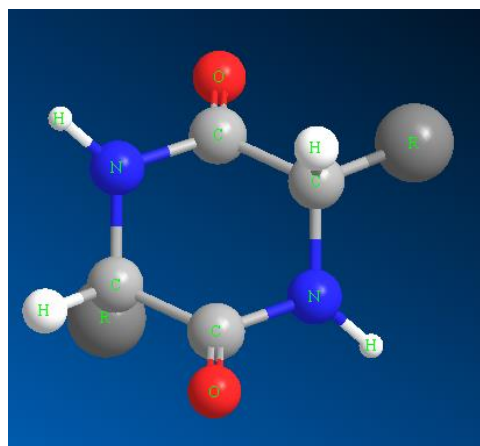
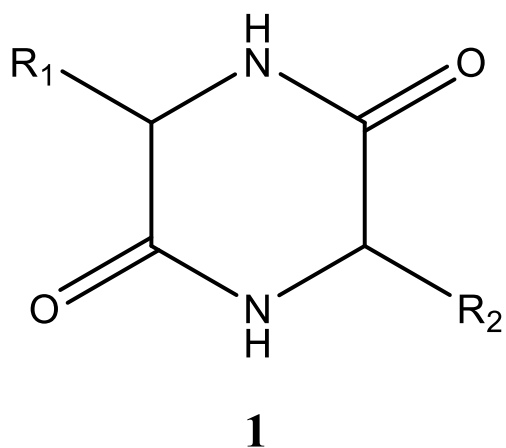


Figura 1. Estructura general de una 2,5-dicetopiperazina, donde R_1 y R_2 representan las cadenas laterales de los aminoácidos. (4)

2. OBJETIVOS

- Realizar una revisión bibliográfica de las actividades antimicrobianas de las 2,5-dicetopiperazinas (DCP).
- Estudiar la actividad antimicrobiana de las DCP dependiendo de la naturaleza de los aminoácidos que la componen.
- Analizar las estrategias futuras basadas en la acción de las DCP y en la capacidad de evitar la formación de biopelículas.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

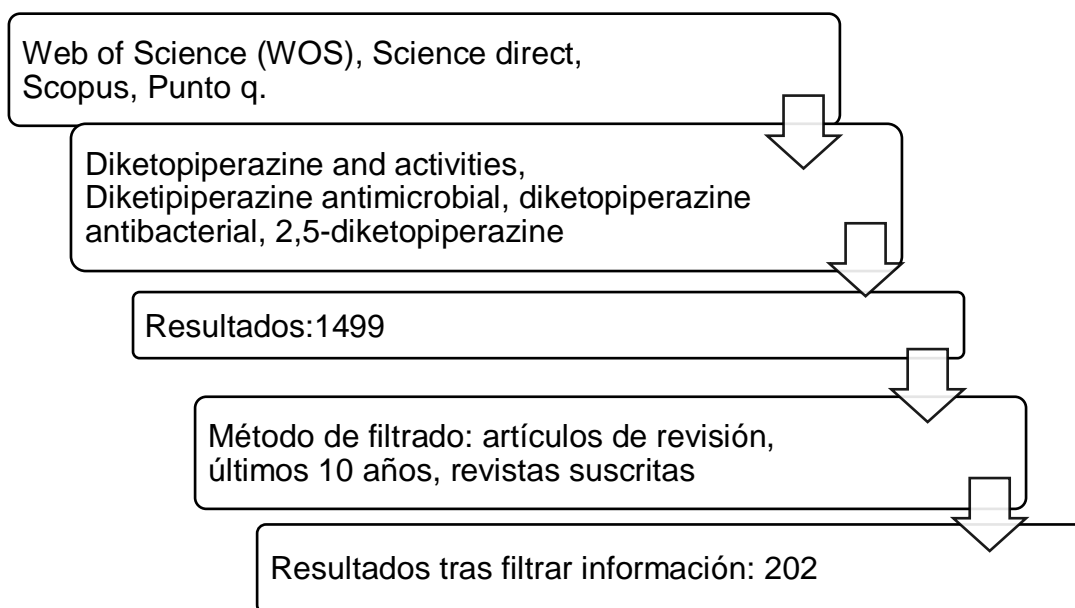
En esta revisión bibliográfica se llevó a cabo el estudio de las dicetopiperazinas en función de la actividad antimicrobiana que presentan.

Se recurrió a las siguientes bases de datos, revistas y bibliotecas virtuales gratuitas para recopilar información: ScienceDirect, Punto Q, Scopus, Web of Science utilizando las siguientes palabras clave solas o en combinación:

Diketopiperazine and activities, biological, 2,5 diketopiperazine fungi, Diketopiperazine and antimicrobial, Diketopiperazine and antibiotic.

Este proceso de búsqueda bibliográfica permite conocer las múltiples actividades biológicas de las dicetopiperazinas entre las que se incluye la actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral y entre las que se excluyen la actividad antitumoral y actividad neuroprotectora.

Estrategia de búsqueda



Se ha realizado la lectura de los resúmenes de los registros más destacados y se han seleccionado los artículos más interesantes.

Artículos
seleccionados: 5

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La revisión bibliográfica finalizó con el hallazgo de las diferentes actividades antimicrobianas de las 2,5-dicetopiperazinas.

3.1 Actividad antiviral

Los análogos de nucleósidos comprenden una clase significativa de agentes antivirales con la capacidad de inhibir enzimas involucradas en la biosíntesis de nucleósidos y nucleótidos y en el metabolismo de ácidos nucleicos tales como polimerasas, quinasas y otras. Intentando usar el motivo el anillo dicetopiperazínico como análogos de base nitrogenada de ácido nucleico, se han sintetizado agentes antivirales que contenían 2,5-dicetopiperazinas como la porción de aglicona. En la **figura 2** se muestran los aductos **2** y **3**, preparados a partir de β -ribonucleósidos y β -arabinonucleósidos respectivamente.(3)

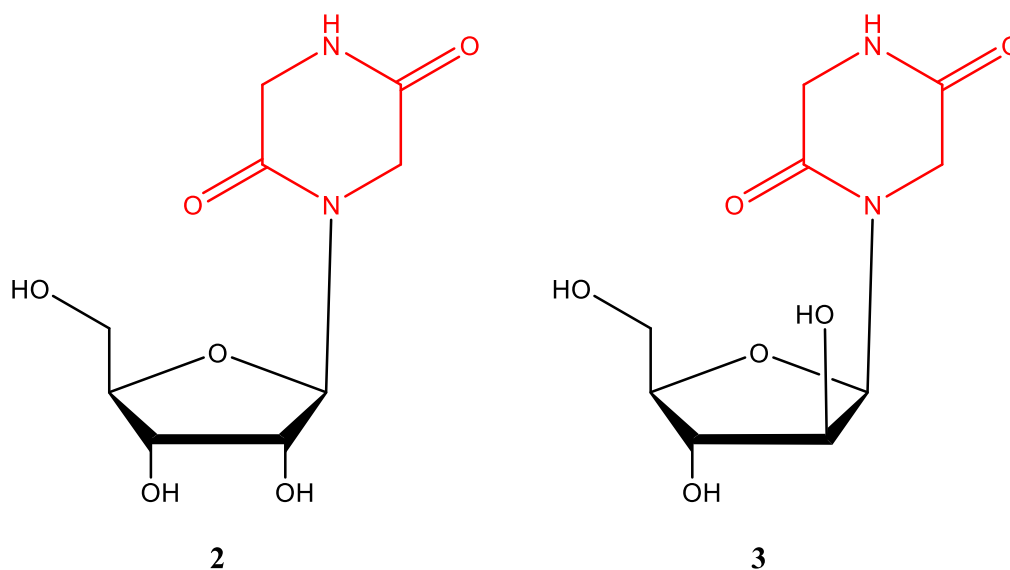
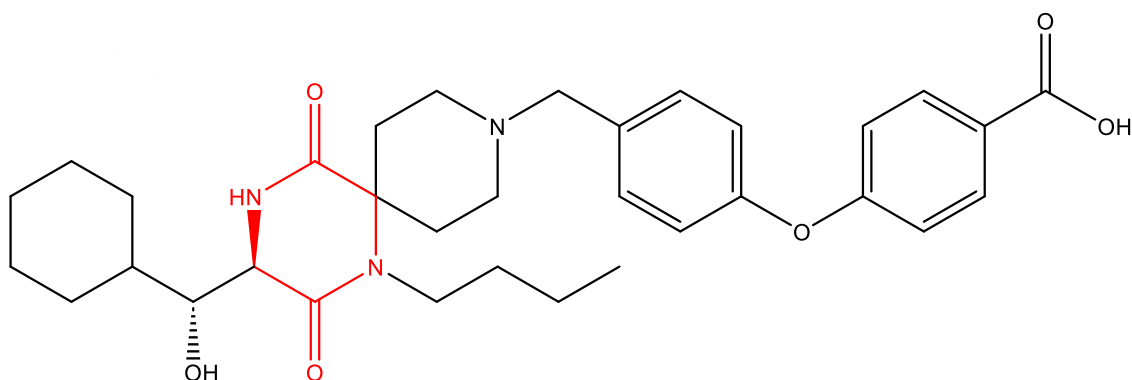


Figura 2. Dicetopiperazinas como análogos de bases pirimidínicas observadas en agentes antivirales. (5)

La elección del núcleo dicetopiperazínico se basó en su similitud con las bases pirimidínicas y también en los informes de derivados piperazínicos con actividad antagonista al VIH-1. La actividad antiviral se probó en 14 tipos de virus, mostrando una inhibición en el rango de $\mu\text{g/ml}$ contra el virus de la estomatitis vesicular, el virus coxsackie, el virus respiratorio sincitial y el VIH-1. Los arabinósidos **3** fueron inhibidores más eficaces que los correspondientes ribósidos **2**. (3)

Existe un creciente interés en los antagonistas de los receptores de quimiocinas CCR5 como inhibidores de la entrada del VIH-1 para un enfoque del tratamiento del SIDA. (6) CCR5 pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y el primero en su clase de estos antagonistas antivirales CCR5 fue el espirodicetopiperazina aplaviroc, exhibiendo una potente actividad antiviral contra cepas de VIH resistentes a múltiples fármacos. La estructura de este compuesto se muestra en la **figura 3**.



4

Figura 3. Aplaviroc. Antagonistas de CCR5 (7)

El compuesto Aplaviroc **4** mostró una alta afinidad con CCR5 e impidió la unión VIH-1-gp120/CCR5, mostrando una potente acción antagonista, incluso contra cepas resistentes a fármacos anti-VIH. El desarrollo clínico del fármaco Aplaviroc se terminó debido a su hepatotoxicidad (8). Recientemente, se ha demostrado que la rapamicina reduce la dosis efectiva anti-VIH de Aplaviroc hasta 25 veces, minimizando así su toxicidad potencial, y podría proporcionar un medio eficaz para controlar el VIH R5 resistente a los medicamentos (9).

3.2 Actividad antibacteriana y antifúngica

Los dipéptidos cíclicos, como metabolitos secundarios bioactivos naturales, exhibieron el efecto inhibitorio contra los microorganismos. En la **tabla 1**, se muestran las actividades antibacterianas de las DCP según los residuos de aminoácidos que la forman, esta tabla se recoge en la revisión por Kaili Zhao, Ruirui Xing y Xuehai Yan. (10)

Compounds	Species	MIC value (M)	Compounds	Species	MIC value (M)
Cyclo(D-Pro-L-Leu) ^[33]	<i>B. subtilis</i>	7.62×10^{-5}	Cyclo(L-Leu-L-Pro) ^[34]	<i>C. albicans</i>	1.23×10^{-4}
	<i>S. aureus</i>	1.52×10^{-4}		<i>F. oxysporum</i>	6.15×10^{-5}
	<i>E. coli</i>	1.52×10^{-3}		<i>R. solani</i>	1.54×10^{-5}
	<i>A. flavus</i>	7.62×10^{-5}		<i>P. expansum</i>	3.08×10^{-5}
	<i>C. albicans</i>	3.05×10^{-4}		<i>E. faecium</i> K-98-642	2.38×10^{-4}
	<i>F. oxysporum</i>	7.62×10^{-5}	<i>E. faecium</i> K-98-229	1.19×10^{-4}	
	<i>R. solani</i>	3.81×10^{-5}	<i>E. faecalis</i> K-99-137	1.19×10^{-4}	
	<i>P. expansum</i>	1.90×10^{-5}	<i>E. faecalis</i> K-99-158	1.19×10^{-4}	
Cyclo(L-Pro-L-Met) ^[33]	<i>B. subtilis</i>	2.81×10^{-4}	<i>E. faecalis</i> K-99-266	2.38×10^{-4}	
	<i>S. aureus</i>	2.81×10^{-4}	<i>E. faecalis</i> K-99-243	2.38×10^{-4}	
	<i>E. coli</i>	1.40×10^{-4}	<i>E. faecalis</i> K-99-34	5.95×10^{-5}	
	<i>P. aeruginosa</i>	5.61×10^{-4}	<i>E. faecalis</i> K-00-184	5.95×10^{-5}	
	<i>A. flavus</i>	5.61×10^{-4}	<i>E. faecalis</i> K-00-221	5.95×10^{-5}	
	<i>C. albicans</i>	2.81×10^{-4}	<i>E. faecalis</i> K-00-277	2.38×10^{-4}	
	<i>F. oxysporum</i>	3.51×10^{-5}	Cyclo(D-Pro-D-Phe) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	1.23×10^{-7}
	<i>R. solani</i>	7.02×10^{-5}	Cyclo(D-Pro-D-Val) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	2.55×10^{-7}
	<i>P. expansum</i>	3.51×10^{-5}	Cyclo(D-Pro-D-Ile) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	2.38×10^{-7}
	Cyclo(D-Pro-L-Phe) ^[33]	<i>B. subtilis</i>	1.31×10^{-4}	Cyclo(D-Pro-D-Leu) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>
<i>S. aureus</i>		6.56×10^{-5}	Cyclo(D-trans-4-OH-Pro-D-Phe) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	2.68×10^{-7}
<i>E. coli</i>		1.31×10^{-4}	Cyclo(D-Val-D-Leu) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	2.36×10^{-7}
<i>P. aeruginosa</i>		2.62×10^{-4}	Cyclo(D-Pro-L-Phe) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	4.10×10^{-7}
<i>A. flavus</i>		2.62×10^{-4}	Cyclo(D-Pro-L-Val) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	5.61×10^{-7}
<i>C. albicans</i>		2.62×10^{-4}	Cyclo(D-Pro-L-Ile) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	5.71×10^{-7}
<i>F. oxysporum</i>		6.56×10^{-5}	Cyclo(D-Pro-L-Leu) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	6.19×10^{-7}
<i>R. solani</i>		1.31×10^{-4}	Cyclo(L-Pro-D-Phe) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	5.33×10^{-7}
<i>P. expansum</i>		1.64×10^{-5}	Cyclo(L-Pro-D-Val) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	7.14×10^{-7}
Cyclo(L-Pro-L-Phe) ^[33]		<i>B. subtilis</i>	6.56×10^{-5}	Cyclo(L-Pro-D-Ile) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>
	<i>S. aureus</i>	6.56×10^{-5}	Cyclo(L-Pro-D-Leu) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	5.71×10^{-7}
	<i>E. coli</i>	3.28×10^{-5}	Cyclo(D-Leu-D-His) ^[35]	<i>V. anguillarum</i>	2.80×10^{-7}
	<i>P. aeruginosa</i>	1.31×10^{-4}	Cyclo(L-Pro-L-Leu) ^[36]	<i>B. subtilis</i>	7.62×10^{-5}
	<i>A. flavus</i>	5.25×10^{-4}		<i>S. aureus</i>	1.52×10^{-4}
	<i>C. albicans</i>	2.62×10^{-4}		<i>E. coli</i>	1.19×10^{-3}
	<i>F. oxysporum</i>	1.64×10^{-5}		<i>A. flavus</i>	7.62×10^{-5}
	<i>R. solani</i>	1.64×10^{-5}		<i>C. albicans</i>	2.38×10^{-4}
<i>P. expansum</i>	8.20×10^{-6}	<i>F. oxysporum</i>		7.62×10^{-5}	
Cyclo(L-Pro-L-Tyr) ^[33]	<i>B. subtilis</i>	2.46×10^{-4}		<i>R. solani</i>	3.81×10^{-5}
	<i>S. aureus</i>	1.23×10^{-4}		<i>P. expansum</i>	1.90×10^{-5}
	<i>E. coli</i>	1.23×10^{-4}	Cyclo(D-Pro-L-Leu) ^[36]	<i>B. subtilis</i>	1.52×10^{-4}
	<i>A. flavus</i>	1.23×10^{-4}		<i>S. aureus</i>	3.05×10^{-4}
	<i>C. albicans</i>	1.23×10^{-4}		<i>E. coli</i>	1.52×10^{-4}
	<i>F. oxysporum</i>	3.08×10^{-5}		<i>P. aeruginosa</i>	7.62×10^{-5}
	<i>R. solani</i>	3.08×10^{-5}		<i>A. flavus</i>	3.05×10^{-4}
	<i>P. expansum</i>	1.54×10^{-5}		<i>C. albicans</i>	7.62×10^{-5}
Cyclo(L-Pro-D-Tyr) ^[33]	<i>B. subtilis</i>	4.92×10^{-4}		<i>F. oxysporum</i>	1.52×10^{-4}
	<i>S. aureus</i>	1.23×10^{-4}		<i>R. solani</i>	1.90×10^{-5}
	<i>A. flavus</i>	6.15×10^{-5}	<i>P. expansum</i>	3.81×10^{-5}	

Tabla 1. Actividad antimicrobiana de las DCP y sus derivados. (11-16)

Compounds	Species	MIC value (M)	Compounds	Species	MIC value (M)
Cyclo(D-Pro-L-Tyr) ^[36]	<i>B. subtilis</i>	9.62×10^{-5}	Cyclo(D-Leu-D-Arg) ^[37]	<i>Micrococcus luteus</i> JCM 1464	
	<i>S. aureus</i>	6.15×10^{-5}		<i>Aspergillus niger</i> ATCC 6.72 $\times 10^{-5}$ 9642	
	<i>E. coli</i>	6.15×10^{-5}		<i>Staphylococcus aureus</i> 2.15 $\times 10^{-6}$ TK 784	
	<i>A. flavus</i>	1.23×10^{-4}		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> IFO 1008	6.72×10^{-5}
	<i>C. albicans</i>	1.23×10^{-4}			
	<i>F. oxysporum</i>	3.08×10^{-5}			
	<i>R. solani</i>	3.08×10^{-5}			
	<i>P. expansum</i>	1.54×10^{-5}			
Cyclo(L-Trp-L-Arg) ^[37]	<i>B. subtilis</i>	2.97×10^{-5}			
	<i>S. aureus</i>	5.95×10^{-5}			
	<i>S. epidermidis</i>	5.95×10^{-5}			
	<i>S. faecalis</i>	1.19×10^{-4}			
	<i>E. faecium</i>	5.95×10^{-5}			
	<i>P. aeruginosa</i>	4.65×10^{-4}			
	<i>Proteus vulgaris</i>	1.86×10^{-3}			
	<i>Proteus mirabilis</i>	4.65×10^{-4}			
	<i>K. pneumonia</i>	9.29×10^{-4}			
	<i>S. typhi</i>	2.38×10^{-4}			
Cyclo(D-Trp-D-Arg) ^[37]	<i>B. subtilis</i>	3.65×10^{-4}			
	<i>S. aureus</i>	1.87×10^{-4}			
	<i>S. epidermidis</i>	9.36×10^{-5}			
	<i>S. faecalis</i>	1.46×10^{-3}			
	<i>E. faecium</i>	7.31×10^{-4}			
	<i>P. aeruginosa</i>	7.31×10^{-4}			
	<i>P. vulgaris</i>	2.92×10^{-3}			
	<i>P. mirabilis</i>	2.92×10^{-3}			
	<i>K. pneumonia</i>	3.65×10^{-4}			
	<i>S. typhi</i>	3.65×10^{-4}			
Cyclo(L-Trp-L-Trp) ^[41]	<i>B. subtilis</i>	1.17×10^{-5}			
	<i>S. aureus</i>	1.46×10^{-6}			
	<i>S. epidermidis</i>	2.34×10^{-5}			
	<i>S. faecalis</i>	1.17×10^{-5}			
	<i>E. faecium</i>	5.85×10^{-6}			
	<i>P. aeruginosa</i>	1.46×10^{-6}			
	<i>P. vulgaris</i>	1.17×10^{-5}			
	<i>P. mirabilis</i>	1.87×10^{-4}			
	<i>K. pneumonia</i>	5.85×10^{-6}			
	<i>S. typhi</i>	9.36×10^{-5}			
Cyclo(L-Trp-L-Trp) ^[41]	<i>A. baumannii</i> 1-12, 23-29, 38	6.72×10^{-5}			
	<i>A. baumannii</i> 13-22, 30-35	3.36×10^{-5}			
	<i>A. baumannii</i> 36-41	3.36×10^{-5}			
	<i>Candida albicans</i> IFO 6258	1.34×10^{-4}			
	<i>Bacillus subtilis</i> IAM 1069	1.34×10^{-4}			
		3.36×10^{-5}			

Tabla 1 Actividad antimicrobiana de las DCP y sus derivados (continuación). (11-16)

En primer lugar, se aislaron numerosos dipéptidos cíclicos basados en Pro de bacterias y hongos, y se analizaron sus actividades antimicrobianas (17). La serie de DCP basadas en el aminoácido prolina (Pro), que se muestran en la **figura 4**, como los ciclo(D-Pro-L-Leu) **5**, ciclo(L-Pro-L-Met) **6**, ciclo(D-Pro-L-Phe) **7**, ciclo(L-Pro-L-Phe) **8**, ciclo(L-Pro-L-Tyr) **9** y ciclo(L-Pro-D-Tyr) **10** se aislaron de la cepa bacteriana *Rhabditis EPN Bacillus sp.* Estas DCP mostraron una

actividad antibacteriana significativa frente a bacterias médicas y agrícolas (11). Además, estas DCP basados en Pro exhibieron una actividad antifúngica más significativa que el fungicida estándar bavistin contra *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani* y *Pencillium expansum*.

El ciclo(L-Pro-L-Leu) **11** aislado de *Streptomyces sp.* KH-614 poseía actividad antibacteriana contra las cepas de enterococos resistentes a la vancomicina, como *Enterococcus faecalis* K-99-137, *Enterococcus faecium* K-98-229, *E. faecalis* K-99-34, *E. faecalis* K-99-158 (12).

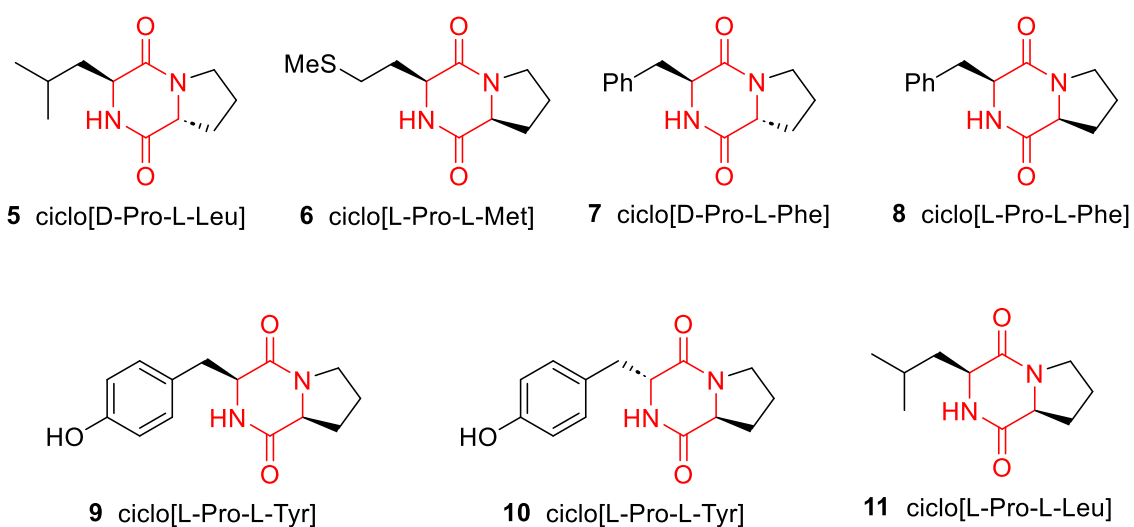


Figura 4. DCP con unidades de prolina con actividad antimicrobiana.

Varias de las DD-2,5-dicetopiperazinas que contienen Pro, mostradas en la figura 5, como los ciclos, ciclo(D-Pro-D-Phe), ciclo(D-Pro-D-Leu), ciclo(D-Pro-D-Val), ciclo(D-Pro-D-Ile) y ciclo(trans-4-OH-D-Pro-D-Phe), también nombrado como ciclo(D-Hyp-D-Phe) registraron una excelente actividad antibacteriana contra *Vibrio anguillarum* variando la CMI de 0,03 a 0,07 $\mu\text{g/mL}$. Este estudio indicó que la estereoquímica de los aminoácidos juega un papel importante en la actividad antibacteriana de las DCP (13).

Los ciclos, ciclo(L-Pro-L-Leu) **11**, ciclo(D-Pro-L-Leu) **5** y ciclo(D-Pro-L-Tyr) **17** mostraron una actividad antifúngica superior al fungicida estándar bavistin contra *Aspergillus flavus*, *Candida albicans* y *F. oxysporum*. El ciclo(D-Pro-L-Leu) **5** exhibió actividad antibacteriana contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, mientras que ciclo(L-Pro-L-Leu) **11** y ciclo(D-Pro-L-Tyr) **18** poseían la capacidad solo contra *S. aureus* (14).

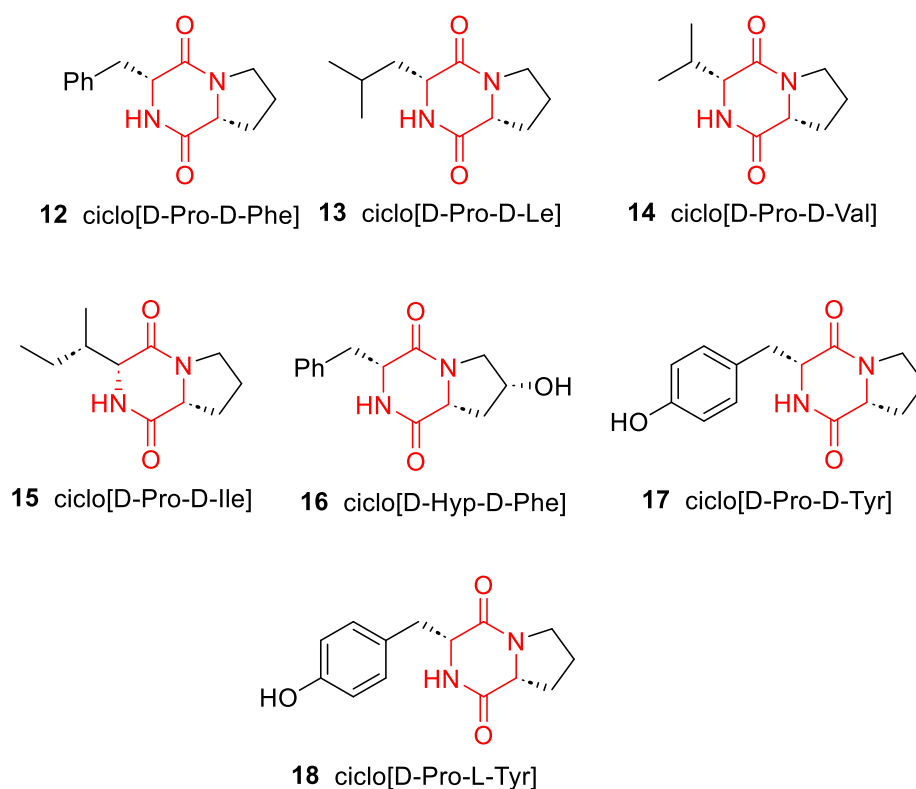


Figura 5. DCP con unidades de D-prolina con actividad antimicrobiana.

Algunos dipéptidos cíclicos que contienen arginina (Arg) mostraron la capacidad de inhibir el crecimiento de microorganismos. Las tres DCP, mostradas en la **figura 6**, obtenidas del *Achromobacter sp.*, ciclo(D-Leu-D-Arg) **19**, ciclo(L-Trp-L-Arg) **20** y ciclo(D-Trp-D-Arg) **21** exhibieron actividad antibacteriana contra *B. subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, etc (15). Es de destacar que, los dipéptidos cíclicos anteriores que contienen Arg combinado con ampicilina mostraron un efecto sinérgico contra el patógeno bacteriano de las heridas y mostraron una inhibición significativa de la formación de biopelículas (15).

El ciclo (L-Leu-L-Arg) **22** aislado de *Streptomyces sp.* cepa TN17 fue activa contra *Micrococcus luteus* LB 14110, *S. aureus* ATCC, *E. coli* ATCC 8739, así como *Fusarium sp* (18).

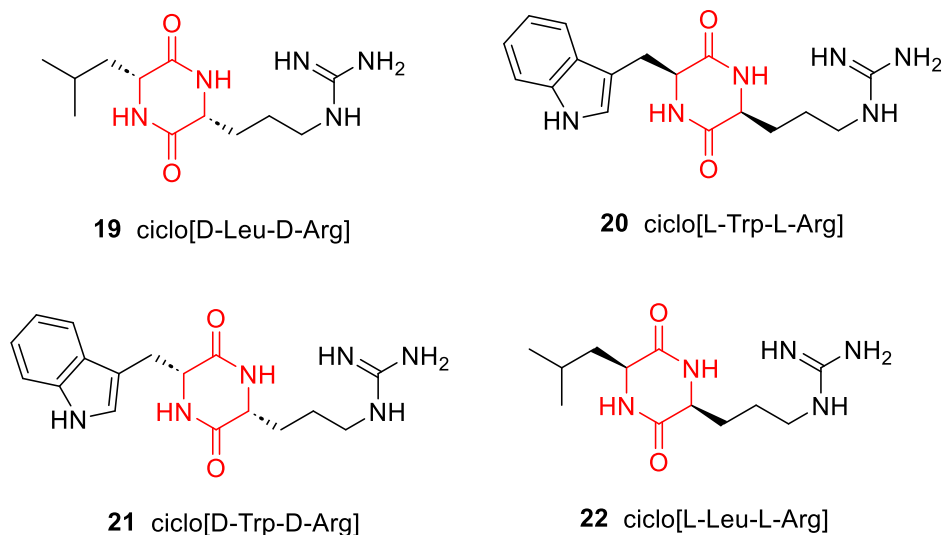


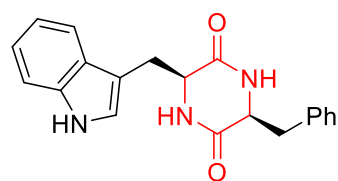
Figura 6. DCP con unidades de arginina con actividad antimicrobiana.

También se ha descubierto que los dipéptidos cíclicos que contienen dos residuos de aminoácidos aromáticos (triptófano Trp, fenilalanina Phe y tirosina Tyr) exhiben propiedades antibacterianas, algunos ejemplos se muestran en la **figura 7**.

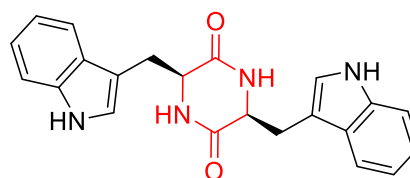
El ciclo(L-Trp-L-Phe) **23** exhibió mejor actividad antibacteriana contra *Vibrio cholerae* y *Salmonella typhi* que los antibióticos estándar (19). Los ciclos ciclo(L-Trp-L-Trp) **24**, ciclo(L-Trp-L-Pro) **25** y ciclo(L-Phe-L-Pro) **8** mostraron actividad antibacteriana dependiente de la concentración en bacterias Gram-positivas (*S. aureus*, *B. subtilis* y *Streptococcus pneumoniae*) y Gram-negativas (*E. coli*, *P. aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*), pero los niveles de concentración efectiva podrían ser relativamente altos debido a la escasa solubilidad (20).

El ciclo(L-Trp-L-Trp) **25** producido por *Streptomyces sp.* fue eficaz contra *B. subtilis*, *M. luteus*, *S. aureus*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Acinetobacter baumannii* resistente a múltiples fármacos (16).

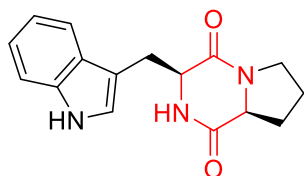
Las DCP que contienen Tyr o Phe mostraron la actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. El ciclo(L-His-L-Tyr) **26** mostró una actividad antifúngica más significativa que ciclo(L-His-L-Phe) **27**, lo que demuestra que la presencia del grupo hidroxilo en el anillo aromático es importante para la actividad. Ambos exhibieron propiedades antifúngicas contra *C. albicans* (21).



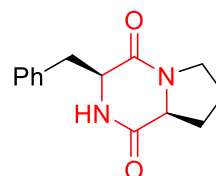
23 ciclo[L-Trp-L-Phe]



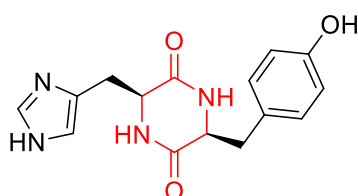
24 ciclo[L-Trp-L-Trp]



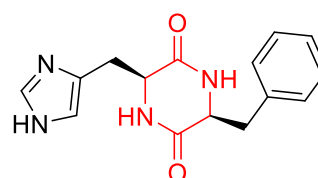
25 ciclo[L-Trp-L-Pro]



8 ciclo[L-Phe-L-Pro]



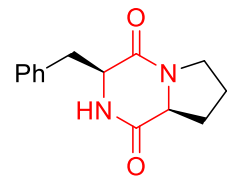
26 ciclo[L-His-L-Tyr]



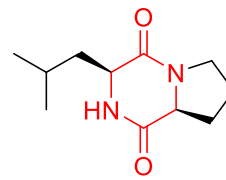
27 ciclo[L-His-L-Phe]

Figura 7. DCP con unidades de aminoácidos aromáticos con actividad antimicrobiana.

Aunque muchos dipéptidos cíclicos poseían actividad antimicrobiana, su actividad antimicrobiana es relativamente baja en comparación con los agentes antibacterianos y fungicidas estándar. Sin embargo, la combinación de varias DCP o combinaciones con los antibacterianos o los antifúngicos estándar puede aumentar la actividad antimicrobiana. Por ejemplo, la combinación de ciclo(L-Phe-L-Pro) **8** y ciclo(L-Leu-L-Pro) **11**, mostrados en la **figura 8** mostró un efecto sinérgico en la inhibición del crecimiento de enterococos resistentes a la vancomicina. Esta estrategia de combinación aumentó significativamente la actividad antibacteriana contra *E. coli*, *S. aureus* y *M. luteus* con CMI en el rango de 0,25 a 0,5 µg/ml (22).



8 ciclo[L-Phe-L-Pro]



11 ciclo[L-Leu-L-Pro]

Figura 8. DCP usados de forma combinada para aumentar la actividad antimicrobiana (7)

3.3 Modo de acción y estrategias futuras

La resistencia bacteriana a los antibióticos convencionales se ha convertido en un problema grave en el control de infecciones y ha dado lugar a intensos esfuerzos de investigación para desarrollar un nuevo agente antimicrobiano eficaz. Los antibióticos de péptidos cíclicos han demostrado ser bien tolerados y no parecen tener efectos nocivos. La rápida acción de estos péptidos, junto con el hecho de que actúan sobre la integridad de la membrana en lugar de sobre los procesos biosintéticos vitales, propone que la resistencia a este tipo de agente podría ser más lenta de desarrollar que los antibióticos convencionales.

Las DCP muestran un papel importante como agentes de detección de quórum (un fenómeno de comunicación bioquímica) (23) Varias cepas bacterianas producen factores patógenos cuando se esparcen como biopelículas, donde están protegidas contra agentes tóxicos y, aunque no se ha establecido el papel preciso que desempeñan las dicetopiperazinas en la comunicación bacteriana de célula a célula, es digno de mención su potencial para actuar evitando la formación de biopelículas bacterianas. (3)

Dirigirse al fenómeno de detección de quórum es uno de los enfoques ampliamente adoptados en el descubrimiento de fármacos para desarrollar agentes antimicrobianos, particularmente para prevenir la virulencia y las infecciones asociadas con la formación de biopelículas. (23)

Una variedad de compuestos basados en compuestos de 2,5-dicetopiperazina han mostrado múltiples bioactividades, pero los niveles de actividad son relativamente bajos en comparación con los fármacos clínicos. Sin embargo, el desarrollo de análogos sintéticos de las DCP naturales podría permitir aumentar

la actividad y mejorar su estabilidad in vivo, así como su eficacia farmacológica (24).

Las numerosas formas disponibles para funcionalizar un andamio 2,5-dicetopiperazina se abren para el diseño de nuevos compuestos antimicrobianos altamente activos.

4. CONCLUSIONES

En función de la naturaleza de sus aminoácidos y su estereoquímica, las DCP presentan actividades antibacterianas y antifúngicas muy diversas que pueden ser más significativas si usan varios DCP de manera combinada o combinadas con agentes antibacterianos y fungicidas estándar.

La creciente gama de bioactividades exhibidas por los compuestos que contienen este heterociclo, permite esperar muchos desarrollos adicionales de esta plantilla en el descubrimiento de fármacos.

Las DCP poseen efectos antibacterianos, antifúngicos, antivirales y antibiofilm. Un ejemplo es el Aplaviroc, un antiviral que se encuentra entre los fármacos que han sido desarrollados a partir de la estructura de la 2,5-DCP y que tiene una gran actividad contra el virus del VIH.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Goldberg J. Cyclic peptide antibiotics; self-assembly required. *Trends in Biotechnology*. 2001;19(10):379.
2. Bradbury J. Cyclic peptides yield promising antimicrobial results. *The Lancet Infectious Diseases*. 2001;1(2):71.
3. Martins MB, Carvalho I. Diketopiperazines: biological activity and synthesis. *Tetrahedron*. 2007;63(40):9923-32.
4. Milne PJ, Kilian G. The Properties, Formation, and Biological Activity of 2,5-Diketopiperazines. In: Mander L, Liu HW, editors. *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology, Vol 5: Amino Acids, Peptides and Proteins*. Amsterdam: Elsevier Science Bv; 2010. p. 657-98.
5. Sinha S, Srivastava R, De Clercq E, Singh RK. Synthesis and Antiviral Properties of Arabino and Ribonucleosides of 1,3-Dideazaadenine, 4-Nitro-1, 3-dideazaadenine and Diketopiperazine. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2004;23(12):1815-24.
6. Habashita H, Kokubo M, Hamano S-I, Hamanaka N, Toda M, Shibayama S, et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of the Combinatorial Library with a New Spirodiketopiperazine Scaffold. Discovery of Novel Potent and Selective Low-Molecular-Weight CCR5 Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006;49(14):4140-52.
7. Borthwick AD. 2,5-Diketopiperazines: Synthesis, Reactions, Medicinal Chemistry, and Bioactive Natural Products. *Chemical Reviews*. 2012;112(7):3641-716.
8. Lemoine RC, Wanner J. Small Molecule Antagonists of the Chemokine Receptor CCR5. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2010;10(13):1299-338.
9. Latinovic O, Heredia A, Gallo RC, Reitz M, Le N, Redfield RR. Rapamycin enhances aplaviroc anti-HIV activity: Implications for the clinical development of novel CCR5 antagonists. *Antiviral Research*. 2009;83(1):86-9.
10. Zhao KL, Xing RR, Yan XH. Cyclic dipeptides: Biological activities and self-assembled materials. *Peptide Science*. 2021;113(2):13.

11. Kumar N, Mohandas C, Nambisan B, Kumar DRS, Lankalapalli RS. Isolation of proline-based cyclic dipeptides from *Bacillus* sp N strain associated with rhabditid entomopathogenic nematode and its antimicrobial properties. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*. 2013;29(2):355-64.
12. Rhee KH. Isolation and characterization of *Streptomyces* sp KH-614 producing anti-VRE (vancomycin-resistant enterococci) antibiotics. *Journal of General and Applied Microbiology*. 2002;48(6):321-7.
13. Fdhila F, Vazquez V, Sanchez JL, Riguera R. DD-diketopiperazines: Antibiotics active against *Vibrio anguillarum* isolated from marine bacteria associated with cultures of *Pecten maximus*. *Journal of Natural Products*. 2003;66(10):1299-301.
14. Kumar SN, Mohandas C, Siji JV, Rajasekharan KN, Nambisan B. Identification of antimicrobial compound, diketopiperazines, from a *Bacillus* sp N strain associated with a rhabditid entomopathogenic nematode against major plant pathogenic fungi. *Journal of Applied Microbiology*. 2012;113(4):914-24.
15. Deepa I, Kumar SN, Sreerag RS, Nathand VS, Mohandas C. Purification and synergistic antibacterial activity of arginine derived cyclic dipeptides, from *Achromobacter* sp associated with a rhabditid entomopathogenic nematode against major clinically relevant biofilm forming wound bacteria. *Frontiers in Microbiology*. 2015;6:16.
16. Lee KH, Kim GW, Rhee KH. Identification of *Streptomyces* sp KH29, Which Produces an Antibiotic Substance Processing an Inhibitory Activity Against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2010;20(12):1672-6.
17. Liu R, Kim AH, Kwak MK, Kang SO. Proline-Based Cyclin Dipeptides from Korean Fermented Vegetable Kimchi and from *Leuconostoc mesenteroides* LBP-K06 Have Activities against Multidrug-Resistant Bacteria. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:15.
18. Smaoui S, Mellouli L, Lebrihi A, Coppel Y, Ben Fguira LF, Mathieu F. Purification and structure elucidation of three naturally bioactive molecules from

the new terrestrial *Streptomyces* sp TN17 strain. *Natural Product Research*. 2011;25(8):806-14.

19. Kumar SN, Mohandas C, Nambisan B. Purification of an antifungal compound, cyclo(L-Pro-D-Leu) for cereals produced by *Bacillus cereus* subsp *thuringiensis* associated with entomopathogenic nematode. *Microbiological Research*. 2013;168(5):278-88.

20. Milne PJ, Hunt AL, Rostoll K, Van Der Walt JJ, Graz CJM. The biological activity of selected cyclic dipeptides. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1998;50(12):1331-7.

21. McClelland K, Milne PJ, Lucieto FR, Frost C, Brauns SC, Van De Venter M, et al. An investigation into the biological activity of the selected histidine-containing diketopiperazines cyclo(His-Phe) and cyclo(His-Tyr). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2004;56(9):1143-53.

22. Rhee KH. Cyclic dipeptides exhibit synergistic, broad spectrum antimicrobial effects and have anti-mutagenic properties. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2004;24(5):423-7.

23. Balachandra C, Padhi D, Govindaraju T. Cyclic Dipeptide: A Privileged Molecular Scaffold to Derive Structural Diversity and Functional Utility. *Chemmedchem*. 2021;16(17):2558-87.

24. Isaksson J, Brandsdal BO, Engqvist M, Flaten GE, Svendsen JSM, Stensen W. A Synthetic Antimicrobial Peptidomimetic (LTX 109): Stereochemical Impact on Membrane Disruption. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;54(16):5786-95.