



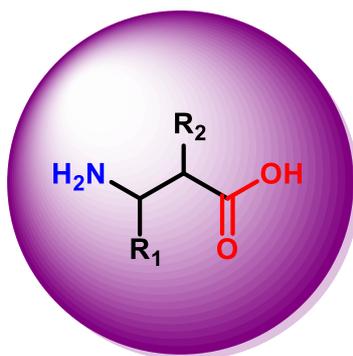
Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

Curso 2023/2024

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS β -AMINOÁCIDOS



Susana Márquez Del-Nero

alu0101450926@ull.edu.es

Tutor: Carlos Javier Saavedra Fernández

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	3
DATOS REFERIDOS A LA MEMORIA	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN	7
2. OBJETIVOS.....	10
3. METODOLOGÍA	11
3.1 Estrategia de búsqueda	11
3.2 Criterios de inclusión	11
3.3 Selección de artículos	11
3.4 Otras herramientas.....	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
4.1 β -Aminoácidos lineales.....	13
4.1.1 β -Alanina	13
4.1.2 Ácido β -aminobutírico	14
4.1.3 Taurina.....	16
4.2 β -Áminoácidos no lineales.....	18
4.2.1 β -Aminoácidos cíclicos	18
4.2.2 β -Aminoácidos heterocíclicos.....	19
4.3 Péptidos con β -aminoácidos en su estructura	21
4.3.1 β -Péptidos	21
4.3.2 α,β -Péptidos	22
5. CONCLUSIONES	24
6. BIBLIOGRAFÍA.....	25

ABREVIATURAS

ACHC	Ácido 2-aminociclohexano-1-carboxílico
BABA	Ácido β -aminobutírico
β^3hLys	β^3 -Homolisina
β^3hVal	β^3 -Homovalina
CoA	Coenzima A
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
ROS	Especies reactivas de oxígeno
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SA	Ácido salicílico
SOD	Superóxido dismutasa
WOS	Web of Science

DATOS REFERIDOS A LA MEMORIA

Número de páginas de la memoria	28
Número de palabras totales de la memoria sin contar resumen, abstract, pie de tablas o figuras y referencias	3482
Número de palabras del resumen	235
Número de palabras del abstract	206

RESUMEN

En esta revisión bibliográfica se hace una recopilación sobre la actividad biológica de los β -aminoácidos y sus derivados peptídicos, destacando sus potenciales aplicaciones en diversos campos, como en la investigación clínica o en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Los β -aminoácidos son moléculas de gran relevancia gracias a la versatilidad de su actividad biológica. Estos compuestos pueden tener una estructura lineal o cíclica, y a su vez son capaces de unirse a otros aminoácidos para formar péptidos. La gran ventaja estructural que presentan los β -aminoácidos y sus derivados es la resistencia proteolítica, lo que se traduce en una elevada estabilidad y, por tanto, una mayor duración de su acción biológica.

Los β -aminoácidos lineales tienen un papel clave en la regulación de las funciones fisiológicas, ya que son moléculas limitantes en la biosíntesis de compuestos vitales para el metabolismo celular. Tanto los β -aminoácidos lineales como los cíclicos presentan capacidad antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana, por lo que son eficaces agentes terapéuticos. Los β -aminoácidos también tienen aplicaciones en la agricultura, ya que son capaces de proteger a las plantas de agentes patógenos y mejoran su tolerancia al estrés causado por condiciones ambientales adversas, como la sequía.

La incorporación de β -aminoácidos en β -péptidos o en α,β -péptidos los convierte en candidatos prometedores en el desarrollo de nuevos fármacos peptídicos para el tratamiento de diversas enfermedades, como la obesidad o la diabetes, gracias a su capacidad de interactuar con enzimas clave.

ABSTRACT

This literature review compiles information on the biological activity of β -amino acids and their peptide derivatives, highlighting their potential applications in various fields, such as clinical research or the development of new therapeutic strategies.

β -amino acids are molecules of great relevance due to the versatility of their biological activity. These compounds can have a linear or cyclic structure and are capable of binding to other amino acids to form peptides. The significant structural advantage of β -amino acids and their derivatives is proteolytic resistance, resulting in high stability and therefore, a longer duration of their biological action.

Linear β -amino acids play a key role in regulating physiological functions as they are limiting molecules in the biosynthesis of vital compounds for cellular metabolism. Both linear and cyclic β -amino acids exhibit antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial capacity, making them effective therapeutic agents. β -amino acids also have applications in agriculture, as they can protect plants from pathogens and improve their tolerance to stress caused by adverse environmental conditions, such as drought.

The incorporation of β -amino acids into β -peptides or α,β -peptides makes them promising candidates for the development of new peptide drugs for the treatment of various diseases, such as obesity or diabetes, thanks to their ability to interact with key enzymes.

1. INTRODUCCIÓN

Los β -aminoácidos son un tipo de aminoácidos en los que el grupo amino ($-\text{NH}_2$) y el grupo ácido, normalmente ácido carboxílico ($-\text{COOH}$), están separados por dos átomos de carbono, como muestra la figura 1a. La separación de dos átomos de carbono entre los grupos funcionales implica que pueden existir dos centros quirales y diversos estereoisómeros, dependiendo de los sustituyentes en posiciones 2 y 3, como refleja la figura 1b. Esto no ocurre en los α -aminoácidos, en los que solo existe un carbono de separación entre los grupos ácido y amino, por lo que solo puede haber un centro quiral y dos enantiómeros (D y L), como se ve en la figura 1c (1).

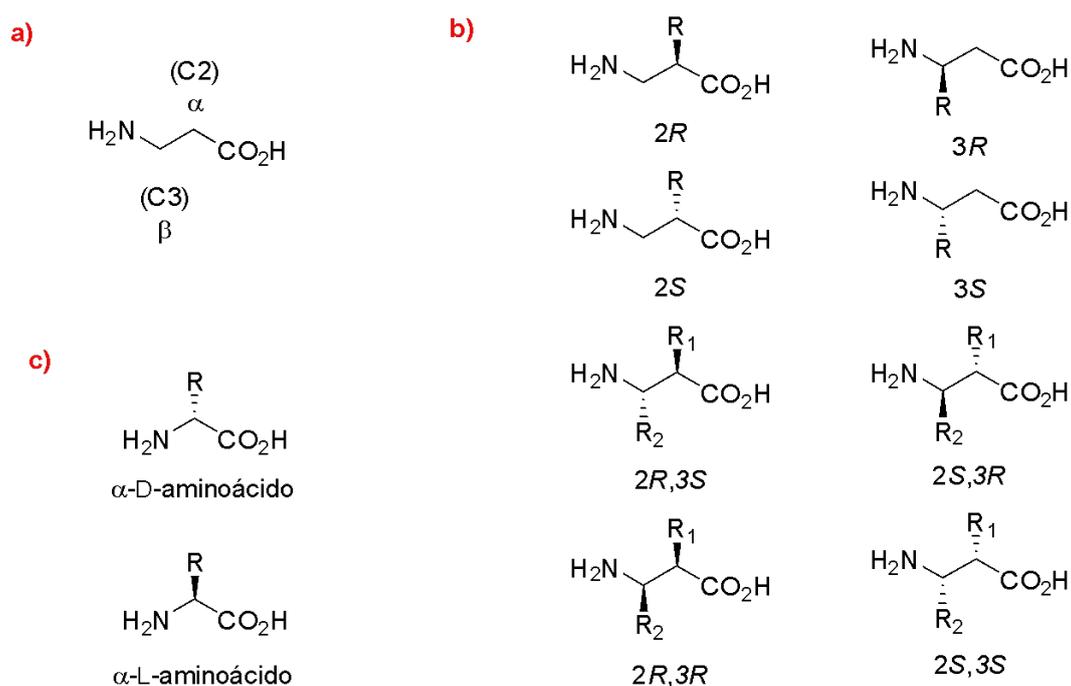
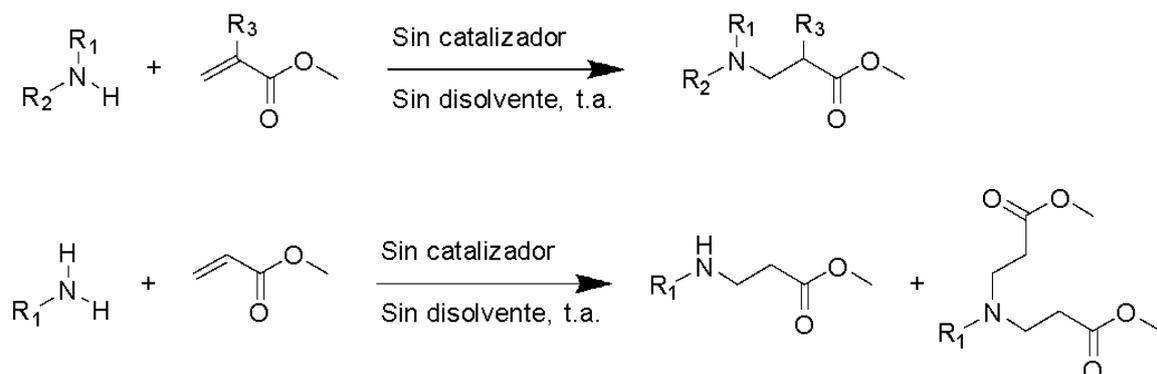


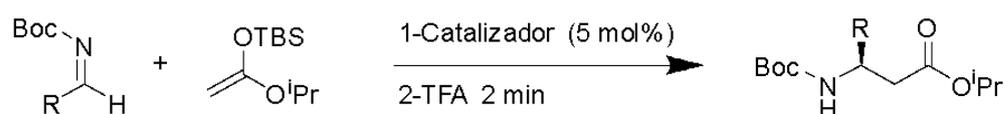
Figura 1. Estructura de los β -aminoácidos (a), estereoquímica de los posibles isómeros de un β -aminoácido (b) y estereoquímica de los isómeros de α -aminoácido (c).

Existen múltiples rutas sintéticas para obtener β -aminoácidos (2), entre las comúnmente utilizadas están la adición conjugada de nucleófilos amina a aceptores de Michael; reacciones tipo Mannich; homologaciones de α -aminoácidos, como la homologación de ácido carboxílico de Arndt-Eistert a través de enzimas transaminasas, que catalizan la transferencia de un grupo amino desde un sustrato donante a un aceptor (3). Estos ejemplos de síntesis de β -aminoácidos pueden verse en la figura 2.

a) Adición de nucleófilo de nitrógeno sobre aceptores de Michael



b) Reacciones tipo Mannich



c) Homologación de Arndt-Eistert

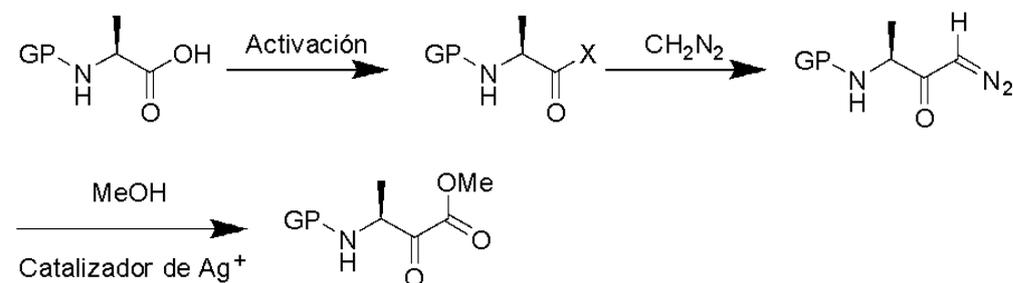


Figura 2. Síntesis de β-aminoácidos.

Las propiedades biológicas que presentan los β-aminoácidos los convierten en compuestos con un elevado interés farmacológico, por lo que se emplean como piezas clave en la síntesis de productos medicinales y fisiológicamente activos. Entre las características que destacan de los β-aminoácidos se encuentran su poder antiinflamatorio, su carácter antioxidante y su eficacia antimicrobiana (4). También tienen un papel importante en la señalización celular y estabilización de membranas. Gracias a los beneficios fisiológicos que ofrecen, son considerados fundamentales para la salud metabólica, cardiovascular y muscular (5).

Una de las propiedades de especial interés de los β-aminoácidos es que presentan resistencia proteolítica. Su menor susceptibilidad a las proteasas se debe a su configuración estructural, ya que tienen un enlace carbono-carbono extra entre el grupo amino y el grupo carboxilo con respecto a los α-aminoácidos, y esto les proporciona mayor solidez conformacional. Su estructura dificulta el reconocimiento y la acción de las enzimas proteolíticas sobre ellos, lo cual es una ventaja para los β-aminoácidos, ya que al ser más estables frente a la degradación enzimática, presentan una vida media superior y una acción más duradera (6).

Se ha comprobado la efectividad de los β -aminoácidos para el tratamiento de múltiples enfermedades, entre las que se encuentran la diabetes o diversas enfermedades infecciosas. Su efectividad terapéutica sugiere que sean compuestos de alto valor en clínica y en la investigación científica, que los estudia en búsqueda del desarrollo de nuevas terapias farmacológicas (7).

Los β -aminoácidos pueden encontrarse tanto de forma libre como constituyendo péptidos (β -péptidos o α,β -péptidos), como puede verse en la figura 3. Los β -péptidos son oligómeros formados exclusivamente por la unión de β -aminoácidos y pueden ser β^2 o β^3 -péptidos, en función de si presentan los sustituyentes en posición 2 o 3, respectivamente. Los α,β -péptidos se forman por combinaciones de α y β -aminoácidos (1).

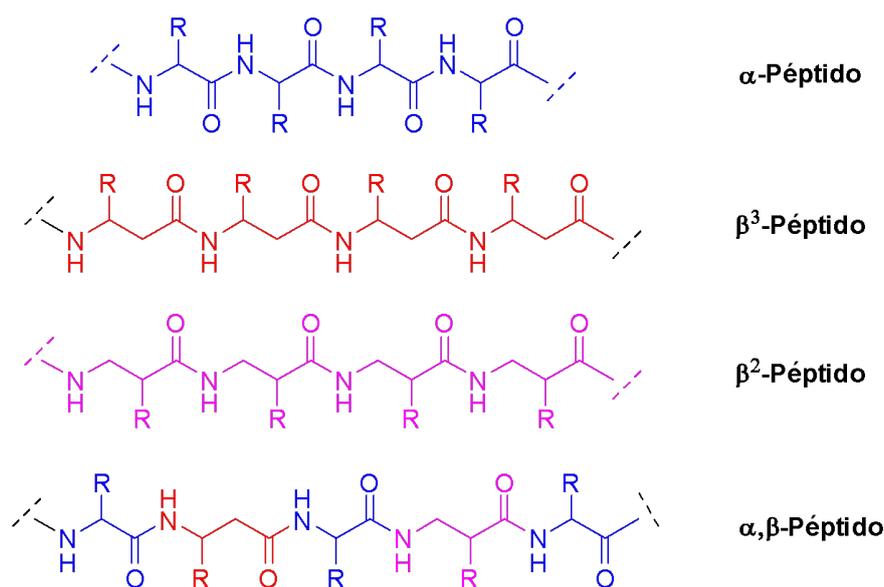


Figura 3. Estructura de los α -péptidos, de los β -péptidos y de los α,β -péptidos.

Los β -péptidos han sido muy investigados por su acción como peptidomiméticos. Al estar constituidos por β -aminoácidos, presentan resistencia a la acción de las proteasas y las peptidasas, lo que provoca que su degradación sea más lenta y que tengan mayor estabilidad biológica y eficacia terapéutica. Otra de las ventajas que presentan estos péptidos es su capacidad para formar estructuras secundarias bien definidas, como pueden ser láminas o hélices. Esto, además de proporcionarles estabilidad estructural, les permite interactuar con los receptores de forma selectiva y así modular la actividad biológica (8).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer la actividad biológica de los β -aminoácidos, para lo cual se procederá a:

1. Analizar la estructura de los β -aminoácidos y observar en qué compuestos están presentes.
2. Señalar las aplicaciones terapéuticas de los β -aminoácidos, β -péptidos y α,β -péptidos.
3. Estudiar la utilidad de los β -aminoácidos y sus derivados para la investigación clínica y el desarrollo de nuevos fármacos.
4. Conocer los procesos metabólicos en los que están implicados los β -aminoácidos y de qué manera los regulan.

3. METODOLOGÍA

3.1 Estrategia de búsqueda

La búsqueda de información se realizó utilizando la base de datos de Web of Science (WOS). Se seleccionó la casilla *tema* (con la que el programa analiza título, resumen y palabras clave de los registros para ofrecer los resultados) y se introdujeron las palabras clave: “β-amino acid*”, activity. Se utilizó el operador *and* para combinar estos términos.

3.2 Criterios de inclusión

Para acotar la búsqueda se aplicaron los criterios de inclusión recogidos en la tabla 1.

Tabla 1: Criterios de inclusión en la búsqueda bibliográfica.

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none">• Idioma del artículo: inglés.• Artículos publicados en los últimos 10 años.• Artículos y artículos de revisión.• Acceso libre con los credenciales de la Universidad de La Laguna.

3.3 Selección de artículos

Una vez aplicados todos los filtros de búsqueda, se seleccionaron los artículos cuyo contenido era más relevante, como se muestra en la figura 4. También se consultaron otros artículos y un libro obtenidos de forma indirecta a través de las referencias de los artículos seleccionados.

3.4 Otras herramientas

Se utilizó el programa ChemDraw para ilustrar algunas de las estructuras químicas y el gestor bibliográfico Endnote para insertar las referencias.

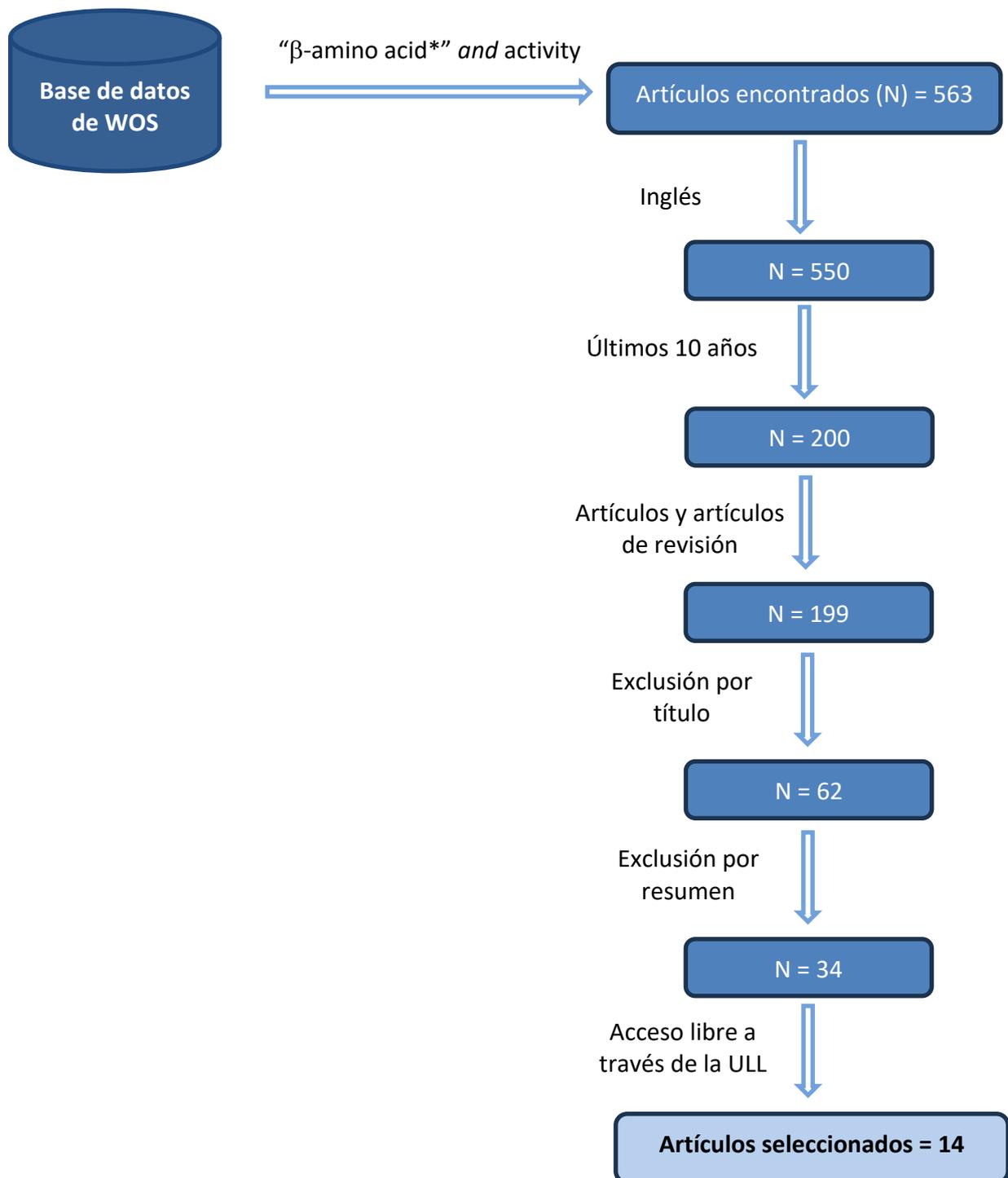


Figura 4: Diagrama de flujo para la selección de artículos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 β -Aminoácidos lineales

4.1.1 β -Alanina

La β -alanina es uno de los β -aminoácidos de mayor importancia y presenta una elevada actividad biológica. A pesar de que su principal fuente es la ingesta a través de la dieta, se encuentra endógenamente de forma natural y puede sintetizarse en el hígado, por lo que es un tipo de aminoácido no esencial (9).

La β -alanina forma parte de la estructura de la molécula de ácido pantoténico o vitamina B5. Como muestra la figura 5, la biosíntesis del ácido pantoténico, catalizada por la pantotenato sintetasa, es a partir del ácido pantoico y la β -alanina; y a su vez, la vitamina B5 es el precursor del cofactor metabólico coenzima A (CoA). Por tanto, la β -alanina contribuye a la disponibilidad tanto del ácido pantoténico como de la CoA (10). Esta última es un cofactor fundamental en todos los organismos y participa en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. Entre los procesos metabólicos en los que interviene la CoA se encuentran la producción de energía a través del ciclo de Krebs y la β -oxidación de ácidos grasos (11).

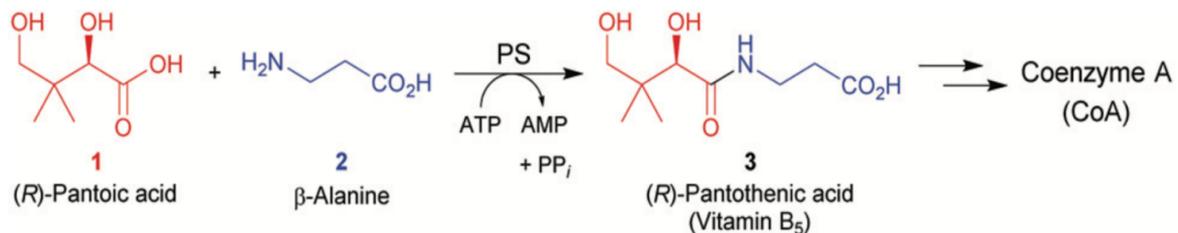


Figura 5: Biosíntesis del ácido pantoténico (10).

En el cuerpo humano, la β -alanina es uno de los precursores de la carnosina, un dipéptido que se localiza fundamentalmente en el músculo esquelético y en el cerebro. La carnosina (figura 6), se forma por la unión de β -alanina y L-histidina en una reacción catalizada por la carnosina sintasa. Por lo tanto, la disponibilidad de ambos sustratos es un factor limitante en su producción (12).

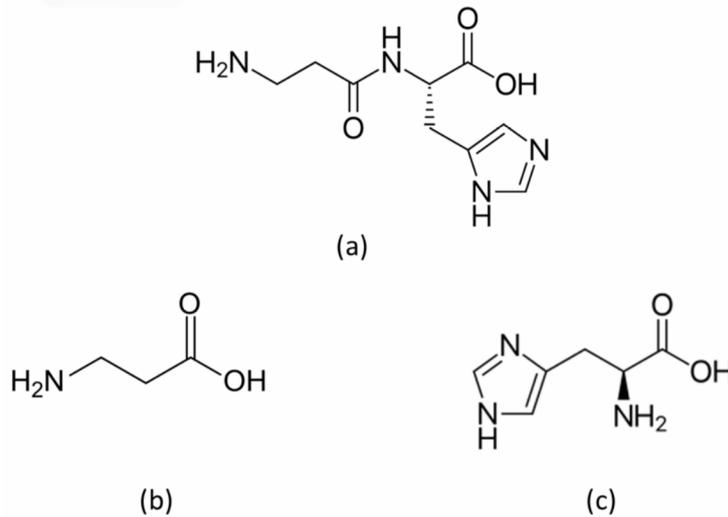


Figura 6: Estructura química de L-carnosina (a), β -alanina (b) y L-histidina (c) (13).

La carnosina tiene un papel fundamental como tampón intracelular y se encarga de la regulación del pH durante la contracción muscular (12). Tiene la capacidad de neutralizar el ácido láctico y de reducir la fatiga muscular producida durante la realización de ejercicio físico de alta intensidad. Además, tiene funciones antiinflamatorias y participa en la regulación del calcio (9).

La carnosina está relacionada el control glucémico y la resistencia a la insulina. Favorece la producción de insulina por las células β -pancreáticas, lo cual permite mantener unos niveles adecuados de glucosa en sangre. También disminuye la resistencia a la insulina, ya que provoca un descenso en el HOMA-IR ("homeostatic model assessment"), que es un marcador que se utiliza para evaluar esta resistencia (14).

Por tanto, la β -alanina, al ser una pieza clave en la síntesis de la carnosina, tiene un papel significativo en la regulación del metabolismo muscular y gracias a sus efectos permite mejorar el rendimiento a nivel deportivo (12). Además, está relacionada con la regulación de los niveles de glucosa y la resistencia a la insulina, por lo que puede tener un papel importante en ciertas enfermedades metabólicas, como la diabetes (14).

4.1.2 Ácido β -aminobutírico

El ácido β -aminobutírico (BABA) es un tipo de β^3 -aminoácido ampliamente utilizado en la agricultura como elicitador de las plantas. Un elicitador es un compuesto que mejora la tolerancia de las plantas al estrés, al inducir en ellas respuestas de defensa que las protegen de agentes patógenos y condiciones ambientales desfavorables (15). En la figura 7 se muestra la estructura química de los enantiómeros *R* y *S* del BABA, que en el carbono β tiene unidos un grupo amino y un grupo metilo (16).

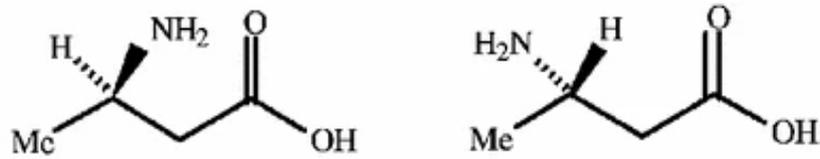


Figura 7: Estructura química de los enantiómeros del ácido β -aminobutírico: a la izquierda el ácido (R)-3-aminobutírico (R-BABA) y a la derecha el ácido (S)-3-aminobutírico (S-BABA) (16).

El BABA produce en las plantas efectos bioquímicos y fisiológicos que las ayudan a mejorar su tolerancia a la sequía. Induce el cierre de las estomas, lo que reduce la pérdida de agua por transpiración y disminuye la entrada de dióxido de carbono (CO_2) en las hojas, evitando la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este β -aminoácido también aumenta la actividad de las enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD), con lo que neutraliza los efectos de ROS y disminuye el estrés oxidativo. Además, las plantas tratadas con BABA acumulan osmoprotectores, como la prolina, que las ayudan a mantener el equilibrio osmótico y la turgencia de sus células (17).

El BABA también es capaz de regular las respuestas genéticas de las plantas cuando se enfrentan a condiciones de calor extremo. Activa la expresión de genes de defensa que codifican proteínas de choque térmico, que están involucradas en la adaptación de las plantas al estrés por temperaturas elevadas y en el mantenimiento de la integridad de las membranas celulares (18).

El tratamiento de las plantas con BABA es eficaz para evitar la pudrición por la penetración de agentes patógenos, como el hongo *Rhizopus stolonifer*. El BABA es un inductor de enzimas involucradas en la defensa de las plantas, como la quitinasa, que degradan la pared celular de los patógenos y así evitan la infección. También induce la acumulación de lignina, que fortalece la pared celular de las plantas e impide que penetren los hongos causantes de la pudrición (19).

En la figura 8 se muestra un resumen de los efectos del tratamiento de las plantas con BABA. En la defensa local produce señales de transducción que activan vías de señalización mediadas por fitohormonas, como el ácido salicílico (SA), que favorecen la acumulación de proteínas relacionadas con la patogénesis con funciones antimicrobianas. Además, el SA protege contra el estrés inducido en las plantas por la sequía, la salinidad y las temperaturas extremas. El BABA también contribuye a la activación de enzimas antioxidantes, como la catalasa (CAT), implicadas en la lignificación de paredes celulares y el depósito de calosa, que son mecanismos que refuerzan la barrera física de las plantas contra la entrada de patógenos. La activación de estos mecanismos de defensa local en las plantas puede extenderse a nivel sistémico (16).

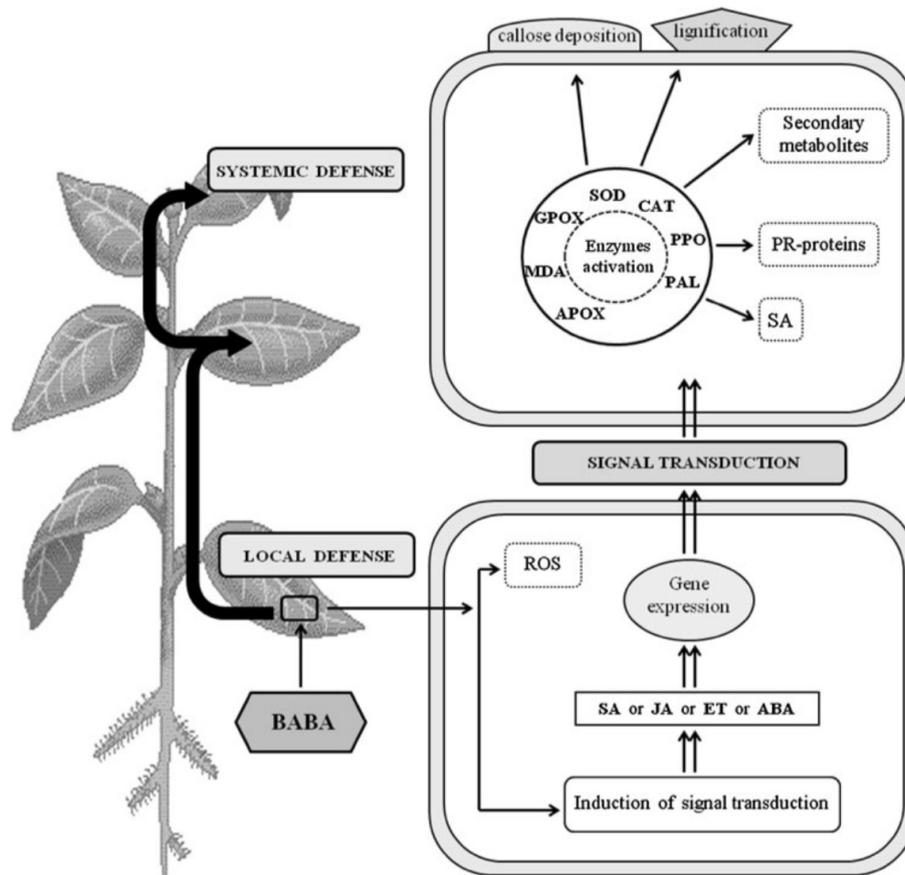


Figura 8: Secuencia de eventos asociados con la acción de BABA durante la inducción de resistencia (especies reactivas de oxígeno ROS, ácido salicílico SA, ácido jasmónico JA, etileno ET, ácido abscísico ABA, ascorbato peroxidasa APOX, catalasa CAT, guaiacol peroxidasa GPOX, malondialdehído MDA, fenilalanina amoníaco liasa PAL, polifenol oxidasa PPO, superóxido dismutasa SOD, proteínas relacionadas con patogénesis PR) (16).

4.1.3 Taurina

La taurina es un análogo estructural de la β -alanina en el que el grupo ácido, en lugar de ser ácido carboxílico, es un ácido sulfónico (figura 9). Se localiza en muchas células corporales, incluidas las cardíacas, las cerebrales y las musculares, y se puede sintetizar de forma endógena en el hígado y el riñón, por lo que es un aminoácido no esencial (20).

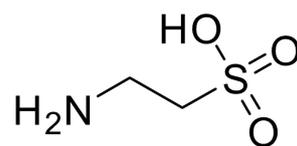


Figura 9: Estructura química de la taurina.

Destaca su marcada actividad antioxidante, con la que protege a las células corporales del estrés oxidativo al disminuir la generación de ROS en las mitocondrias (21). También neutraliza la producción de ROS por el sistema renina-angiotensina, ya que modula la señalización de la angiotensina II y la actividad de la NADPH oxidasa, y así contrarresta el estrés oxidativo que induce este sistema. La taurina inhibe la actividad de enzimas

productoras de ROS, como la xantina oxidasa (XO), y aumenta la actividad de enzimas antioxidantes, como la SOD, con lo que mantiene el equilibrio redox en el organismo. Además, puede neutralizar los radicales libres que se producen en tejidos como el corazón o los ojos, lo que contribuye a la disminución del daño oxidativo (22).

La taurina participa en la activación de los receptores del ácido γ -aminobutírico tipo A (GABA-A), por lo que tiene efectos en la neurotransmisión. Presenta potencial como agente terapéutico en trastornos neurológicos y psiquiátricos que tengan alterada la función de los receptores GABA, como la epilepsia, donde ayuda a prevenir la aparición de convulsiones (21). La taurina ha mostrado efectos en otras enfermedades neurológicas, como el Parkinson, debido a que reduce la neurodegeneración dopaminérgica y la inflamación de la microglía, consiguiendo mejorar el déficit motor (23).

Otro efecto de la taurina es a nivel del corazón, donde modula la sensibilidad al calcio de las miofibrillas cardíacas y consigue optimizar la contracción cardíaca. También favorece la integridad estructural de las células musculares y mejora la resistencia física (21). La taurina ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias, debido a que bloquea la producción de citoquinas proinflamatorias (24). Al reducir la inflamación y promover la regeneración celular, este β -aminoácido promueve la salud hepática y puede tener efectos beneficiosos en la esteatosis y cirrosis hepática (23). En la figura 10, se recogen los múltiples efectos de la taurina a nivel corporal (21).

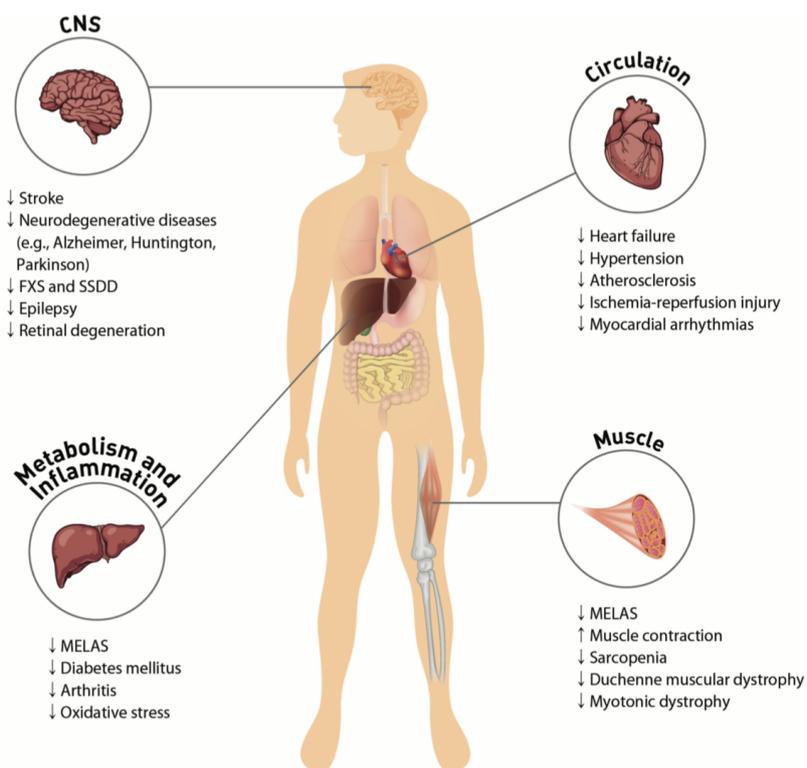


Figura 10: Protección mediada por la taurina contra patologías y enfermedades (21).

4.2 β -Aminoácidos no lineales

En la figura 11, se muestran los distintos tipos de β -aminoácidos en cuya estructura hay un anillo. Estos se dividen en:

- β -aminoácidos cíclicos: son aquellos en los que el grupo ácido y el grupo amino se encuentran unidos a un anillo alifático ($\beta^{2,3}$). La síntesis química de estos compuestos puede ser compleja, debido a la dificultad para controlar la estereoquímica de dos estereocentros en posición adyacente (25).
- β -aminoácidos heterocíclicos: son aquellos cuyo anillo está constituido por al menos un átomo de nitrógeno. Como muestra la figura 11, en función de la posición de las cadenas laterales en el esqueleto (R), se clasifican en aminoácidos β^2 (donde la cadena del anillo está la posición 2) y β^3 (donde la cadena del anillo está la posición 3) (26).

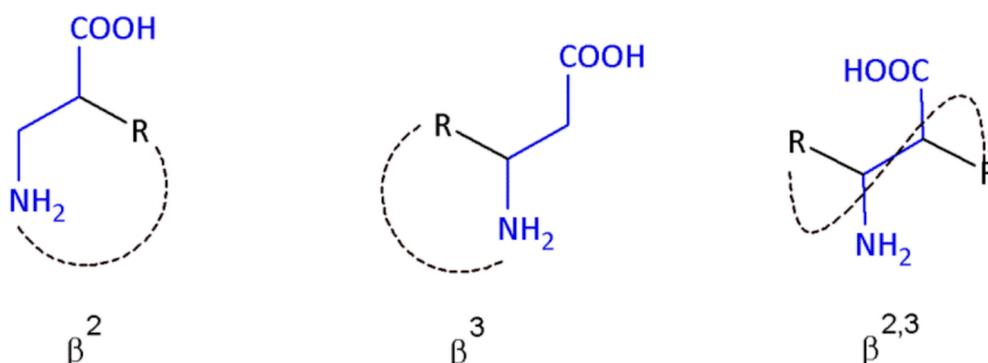


Figura 11: Representación esquemática de β -aminoácidos con estructura cíclica (26).

4.2.1 β -Aminoácidos cíclicos

Entre las posibles aplicaciones de los β -aminoácidos cíclicos destaca su actividad antifúngica. En concreto, los compuestos con un ciclo de 5 o de 6 miembros son los que han mostrado una actividad más potente contra los hongos. Dentro del grupo de los β -aminoácidos con anillo de ciclopentano, la cispentacina ha sido ampliamente estudiada por su marcada actividad antifúngica (25).

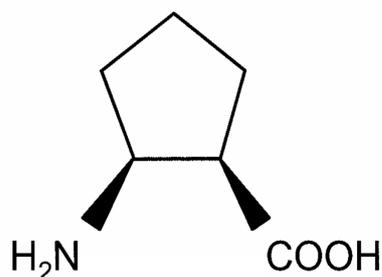


Figura 12: Estructura química de la cispentacina (27).

El ácido 2-aminociclopentanocarboxílico, conocido como cispentacina, fue aislado de un caldo nutritivo de *Bacillus cereus*. Se trata de un compuesto con una elevada actividad antifúngica contra diversas cepas de *Candida*, como *Candida albicans* y *Candida utilis*. Se ha comprobado su eficacia terapéutica en infecciones pulmonares letales de *Candida albicans* en ratones inmunodeprimidos, logrando la supervivencia del 100% de los ratones (25).

El icofungipen (PLD-118), mostrado en la figura 13, es un compuesto sintético derivado de la cispentacina y también presenta carácter antifúngico. El mecanismo de acción del icofungipen consiste en inhibir la enzima isoleucil-ARNt-sintetasa, lo que provoca la supresión de la síntesis de proteínas y por tanto impide el crecimiento de las células fúngicas. El PLD-118 es útil para el tratamiento de infecciones por *Candida*, incluso para las cepas que sean resistentes a los azoles, que son los antifúngicos más comúnmente utilizados (27).

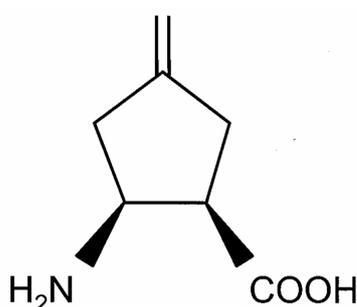
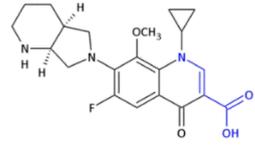
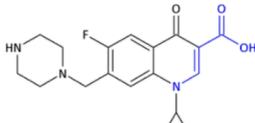


Figura 13: Estructura química del icofungipen (PLD-118) (27).

4.2.2 β -Aminoácidos heterocíclicos

Los β -aminoácidos heterocíclicos presentan una potente actividad antibacteriana, por lo que están presentes en la estructura química de antibióticos, entre los que destacan las fluoroquinolonas. Dentro de este grupo, se encuentran el moxifloxacino, que se utiliza para el tratamiento de la neumonía adquirida en comunidad causada por *Chlamydia pneumoniae*, y el ciprofloxacino, que se emplea para tratar la prostatitis crónica provocada por *Chlamydia trachomatis*. Ambos antibióticos tienen en su estructura química β^2 -aminoácidos, como muestra la tabla 2 (26).

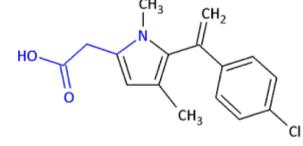
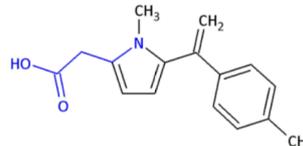
Tabla 2: Derivados heterocíclicos de β^2 -aminoácidos con actividad antibacteriana (26).

<p>Compound 18 Moxifloxacin</p>		<p>Activity against <i>Chlamydia pneumoniae</i></p>
<p>Compound 19 Ciprofloxacin</p>		<p>Activity against <i>Chlamydia trachomatis</i></p>

Otra de las aplicaciones de los β -aminoácidos heterocíclicos, gracias a su actividad antiviral, es en el diseño de compuestos contra el virus de la gripe. Son capaces de inhibir la neuraminidasa, una enzima clave para la replicación del virus de la gripe que facilita la liberación de las partículas virales dentro de las células huésped (28).

La capacidad antiinflamatoria es otra propiedad de los β -aminoácidos heterocíclicos. Son capaces de bloquear la acción de las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2, respectivamente), lo que produce la disminución de la síntesis de prostaglandinas, que son las mediadoras de la inflamación. Compuestos que contienen β^3 -aminoácidos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) zomepiraco y tolmetina (tabla 3), actúan inhibiendo la prostaglandina sintetasa y presentan utilidad para la terapia de enfermedades relacionadas con la respuesta inmune (26).

Tabla 3: Derivados heterocíclicos de β^3 -aminoácidos con actividad antiinflamatoria (26).

<p>Compound 12 Zomepirac</p>		<p>Prostaglandin synthetase inhibitor</p>
<p>Compound 13 Tolmetin</p>		<p>Prostaglandin synthetase inhibitor</p>

Los β -aminoácidos heterocíclicos pueden actuar como agonistas o como antagonistas de receptores. Un ejemplo es su agonismo selectivo de los receptores de adenosina A3, que se asocia con actividades de protección cardiovascular y cerebral. Por otra parte, los β -aminoácidos heterocíclicos cuya función es antagonizar los receptores de adenosina A3, se emplean en terapéutica para el tratamiento contra el asma y la inflamación (26).

4.3 Péptidos con β -aminoácidos en su estructura

4.3.1 β -Péptidos

Los β -péptidos sintéticos, formados por la unión de β -aminoácidos, han sido diseñadas para imitar la estructura y función de los péptidos naturales, pero ofreciendo ventajas estructurales y funcionales. Estas moléculas sintéticas tienen mayor potencial terapéutico por su estabilidad en medios complejos y su resistencia frente a la degradación proteolítica, a la que los péptidos naturales son susceptibles. Además, pueden ser diseñados para una aplicación determinada, controlando su estructura y propiedades para que presenten elevada especificidad y eficacia contra microorganismos patógenos concretos (29).

Por ejemplo, el β -Péptido [(ACHC- β^3 hVal- β^3 hLys)₃] de la figura 14, se diseñó para prevenir la formación de biofilms de *Staphylococcus aureus* en superficies de titanio y así evitar infecciones en implantes ortopédicos. Se realizó un estudio en el que se utilizaron películas de polielectrolitos cargadas con este β -péptido sobre un dispositivo ortopédico y se demostró que reducían la colonización bacteriana de *S. aureus*, respecto a los controles no recubiertos con este β -Péptido (30).

El β -péptido [(ACHC- β^3 hVal- β^3 hLys)₃] unido a una cumarina posee actividad antifúngica, ya que evita la proliferación de *Candida* y previene la formación de biofilms de este hongo, de manera que es capaz de reducir las infecciones, como por ejemplo las asociadas a catéteres urinarios (31).

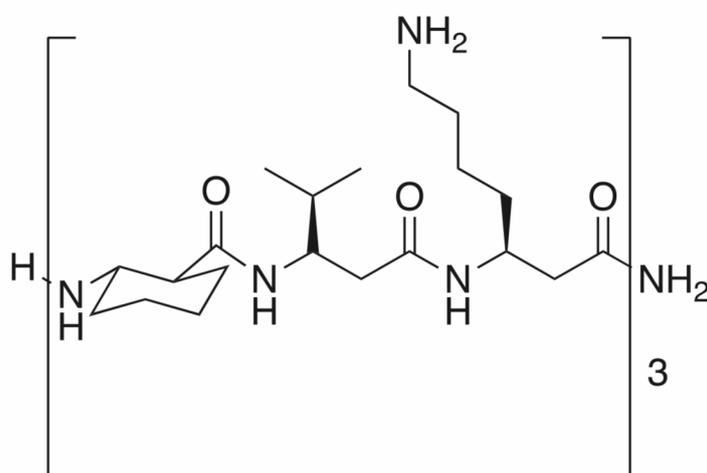


Figura 14: Estructura química del β -Péptido (ACHC- β^3 hVal- β^3 hLys)₃ (30).

4.3.2 α,β -Péptidos

Los α,β -péptidos son oligómeros formados por la combinación de aminoácidos α y β . La inclusión de β -aminoácidos permite controlar el plegamiento de la cadena peptídica y adoptar plegamientos similares a los de los péptidos y las proteínas naturales, de manera que pueden imitar sus secuencias bioactivas e interactuar con los receptores biológicos (32). Un ejemplo se muestra en la figura 15, donde el β -aminoácido aparece en color rojo y el α -aminoácido en color azul.

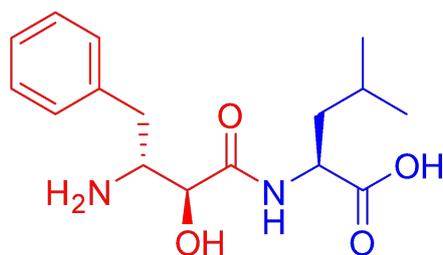


Figura 15: Estructura química de la bestatina, un α,β -péptido.

Se han sintetizado α,β -péptidos formados por β -aminoácidos cíclicos para actuar sobre la proteasa principal del SARS-CoV-2, virus causante de la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Por ejemplo, el α,β -péptido BM7 (figura 16), muestra una potente actividad inhibitoria sobre esta proteasa y una estabilidad elevada en suero, pudiendo alcanzar su vida media más de 160 horas. Se ha comprobado que la sustitución de los β -aminoácidos cíclicos (dibujados en verde en la figura 16) por β -alanina, que es lineal, produce la disminución de la actividad inhibitoria y de la estabilidad en suero, por lo que la estructura cíclica de los β -aminoácidos es fundamental para la actividad del α,β -péptido (33).

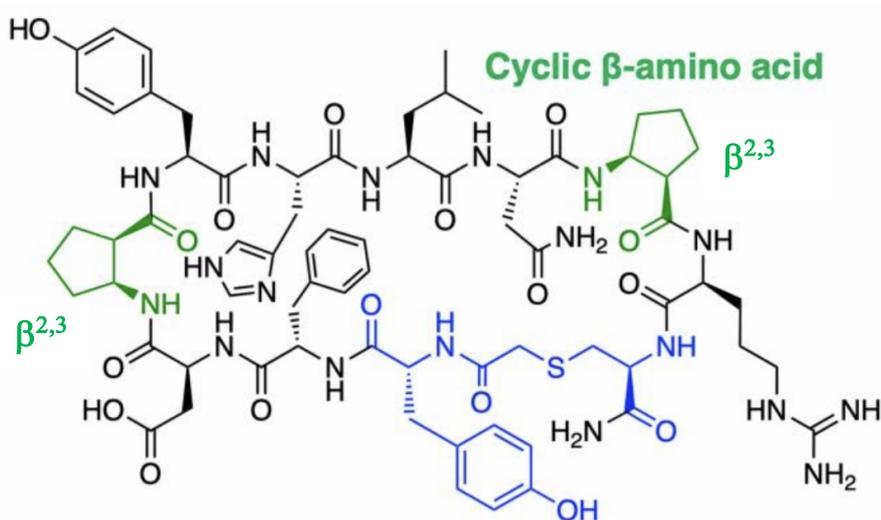


Figura 16: Estructura química de BM7, inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2 (33).

Recientemente se ha realizado el primer estudio en el que se ha demostrado la actividad de los α,β -péptidos como inhibidores de la lipasa pancreática. La incorporación de β -aminoácidos a los α -péptidos confiere estabilidad conformacional a los péptidos y favorece su interacción con la enzima, lo que, unido a su mayor resistencia proteolítica, aumenta la efectividad de los α,β -péptidos. Se ha comprobado que la eficacia de la inhibición es comparable a la del orlistat, que es un medicamento disponible en el mercado para tratar la obesidad. Por tanto, gracias a su actividad anti-lipasa, los α,β -péptidos son compuestos prometedores para el desarrollo de nuevos fármacos con potencial aplicación terapéutica en la obesidad, que además presentan menos efectos secundarios que los fármacos convencionales (34).

Tabla 4: Actividad antilipasa de α,β -péptidos y orlistat (34).

Codes	Short α, β -Mixed Peptides	% Lipase Inhibition
12	N-Boc- β -Pro-Gly-OBz	93
13	N-Boc-Phe- β -Pro-OCH ₃	90
14	N-Boc-O-Bz-Tyr- β -Pro-OCH ₃	89
15	N-Boc-O-Bz-Tyr- β -Pro-COOH	91
17	N-Boc-O-Bz-Tyr- β -Pro- β -Pro-Gly-OBz	92
Standard	Orlistat	98

Los α,β -péptidos también se han usado en el tratamiento de la diabetes tipo 2. El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se une a la superficie de las células β -pancreáticas, pero se degrada rápidamente por las peptidasas, por lo que diseñar análogos de GLP-1 más resistentes es una estrategia terapéutica para la diabetes tipo 2. Se han sintetizados varios α,β -péptidos (ver figura 17) que han demostrado ser agonistas completos del GLP-1, de manera que mantienen una actividad similar, pero al ser estos menos susceptibles a la degradación enzimática, presentan un efecto más duradero que el de GLP-1 (35).

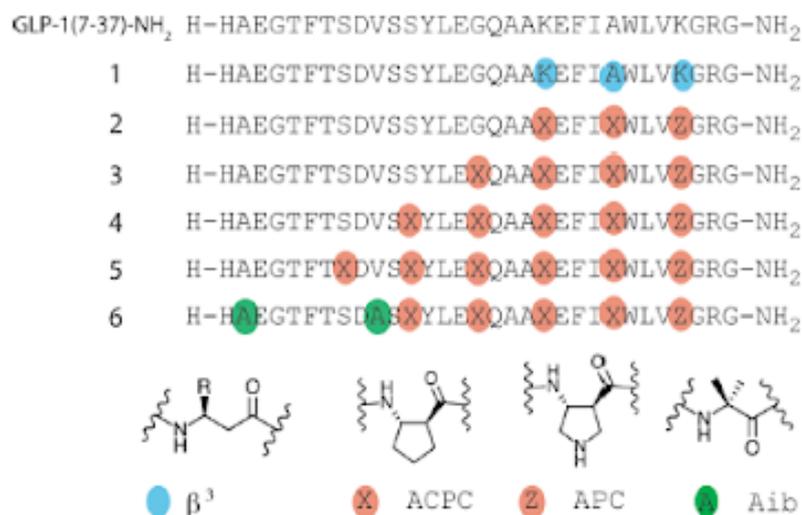


Figura 17: Estructura del GLP-1 y de los α,β -péptidos análogos (35).

5. CONCLUSIONES

1. Los β -aminoácidos, tanto lineales como cíclicos, presentan una gran variedad de actividades biológicas y participan en la síntesis de compuestos esenciales para diversos procesos metabólicos.
2. Los β -aminoácidos, al no ser reconocidos por las proteasas, poseen una gran resistencia a la proteólisis, lo que les proporciona una estabilidad estructural que permite mayor duración de su acción biológica.
3. Los β -aminoácidos y sus derivados tienen carácter antimicrobiano, antiinflamatorio y antioxidante, por lo que presentan un elevado potencial terapéutico.
4. La utilización de β -aminoácidos en la industria agrícola es una estrategia efectiva para mejorar la viabilidad de los cultivos en condiciones ambientales adversas.
5. Los β -péptidos y α,β -péptidos cuentan con ventajas estructurales y funcionales con respecto a los α -péptidos, por lo que son compuestos óptimos para el desarrollo de nuevos fármacos peptídicos.
6. La versatilidad de la actividad biológica de los β -aminoácidos los convierte en objeto de estudio de la investigación clínica, que busca desarrollar estrategias innovadoras para el tratamiento de enfermedades.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Steer DL, Lew RA, Perlmutter P, Smith AI, Aguilar MI. β -amino acids:: Versatile peptidomimetics. *Current Medicinal Chemistry*. 2002;9(8):811-22.
2. Juaristi E, Soloshonok VA. Enantioselective synthesis of β -amino acids second edition preface. In: Juaristi E, Soloshonok VA, editors. *Enantioselective Synthesis of Beta-Amino Acids*, 2nd Edition. Oxford: Blackwell Science Publ; 2005. p. XIII-XIV.
3. Rudat J, Brucher BR, Syldatk C. Transaminases for the synthesis of enantiopure beta-amino acids. *Amb Express*. 2012;2:10.
4. Singh R, Bhasin G, Srivastava R, Geetanjali. β -Aminocarbonyl Compounds: Chemistry and Biological Activities. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2016;13(2):143-53.
5. Wu GY. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids*. 2020;52(3):329-60.
6. March TL, Johnston MR, Duggan PJ, Gardiner J. Synthesis, Structure, and Biological Applications of α -Fluorinated β -Amino Acids and Derivatives. *Chemistry & Biodiversity*. 2012;9(11):2410-41.
7. Chandrakar P, Gunaganti N, Parmar N, Kumar A, Singh SK, Rashid M, et al. β -Amino acid derivatives as mitochondrial complex III inhibitors of *L. donovani*: A promising chemotype targeting visceral leishmaniasis. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;182:14.
8. Lelais G, Seebach D. β^2 -amino acids -Syntheses, occurrence in natural products, and components of β -peptides. *Biopolymers*. 2004;76(3):206-43.
9. Patočka J. β -Amino acids and their natural biologically active derivatives. 5. derivatives of unusual alicyclic and heterocyclic β -amimo acids. *Military Medical Science Letters*. 2011;80(1):2-11.
10. Abidin MZ, Saravanan T, Strauss E, Poelarends GJ. The broad amine scope of pantothenate synthetase enables the synthesis of pharmaceutically relevant amides. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2021;19(20):4515-9.
11. Ragaller V, Lebzien P, Südekum KH, Hüther L, Flachowsky G. Pantothenic acid in ruminant nutrition: a review. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2011;95(1):6-16.

12. Dolan E, Swinton PA, Painelli VD, Hemingway BS, Mazzolani B, Smaira FI, et al. A Systematic Risk Assessment and Meta-Analysis on the Use of Oral β -Alanine Supplementation. *Advances in Nutrition*. 2019;10(3):452-63.
13. Medvidovic-Kosanovic M, Stankovic A, Drulak M, Sak-Bosnar M. Potentiometric, electrochemical and UV/VIS investigation of a copper (II) complex with β -alanyl-L-histidine. *International Journal of Electrochemical Science*. 2018;13(6):5323-32.
14. Matthews JJ, Dolan E, Swinton PA, Santos L, Artioli GG, Turner MD, et al. Effect of Carnosine or β -Alanine Supplementation on Markers of Glycemic Control and Insulin Resistance in Humans and Animals: A Systematic Review and Meta-analysis. *Advances in Nutrition*. 2021;12(6):2216-31.
15. Akbarzadeh S, Morshedloo MR, Behtash F, Mumivand H, Maggi F. Exogenous β -Aminobutyric Acid (BABA) Improves the Growth, Essential Oil Content, and Composition of Grapefruit Mint (*Mentha suaveolens x piperita*) under Water Deficit Stress Conditions. *Horticulturae*. 2023;9(3):14.
16. Justyna PG, Ewa K. Induction of resistance against pathogens by β -aminobutyric acid. *Acta Physiologiae Plantarum*. 2013;35(6):1735-48.
17. Abid G, Ouertani RN, Jebara SH, Boubakri H, Muhovski Y, Ghouili E, et al. Alleviation of drought stress in faba bean (*Vicia faba* L.) by exogenous application of β -aminobutyric acid (BABA). *Physiology and Molecular Biology of Plants*. 2020;26(6):1173-86.
18. Quan J, Zheng WW, Wu MF, Shen ZJ, Tan JR, Li ZW, et al. Glycine Betaine and β -Aminobutyric Acid Mitigate the Detrimental Effects of Heat Stress on Chinese Cabbage (*Brassica rapa* L. ssp. *pekinensi*) Seedlings with Improved Photosynthetic Performance and Antioxidant System. *Plants-Basel*. 2022;11(9):15.
19. Wang J, Cao SF, Wang L, Wang XL, Jin P, Zheng YH. Effect of β -Aminobutyric Acid on Disease Resistance Against *Rhizopus* Rot in Harvested Peaches. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:10.
20. García-Ayuso D, Pierdomenico JD, Martínez-Vacas A, Vidal-Sanz M, Picaud S, Villegas-Pérez MP. Taurine: a promising nutraceutical in the prevention of retinal degeneration. *Neural Regeneration Research*. 2024;19(3):606-10.
21. Schaffer S, Kim HW. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomolecules & Therapeutics*. 2018;26(3):225-41.

22. Baliou S, Adamaki M, Ioannou P, Pappa A, Panayiotidis MI, Spandidos DA, et al. Protective role of taurine against oxidative stress. *Molecular Medicine Reports*. 2021;24(2):19.
23. Jangra A, Gola P, Singh J, Gond P, Ghosh S, Rachamalla M, et al. Emergence of taurine as a therapeutic agent for neurological disorders. *Neural Regeneration Research*. 2024;19(1):62-8.
24. Qaradakhi T, Gadanec LK, McSweeney KR, Abraham JR, Apostolopoulos V, Zulli A. The Anti-Inflammatory Effect of Taurine on Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2020;12(9):23.
25. Kuhl A, Hahn MG, Dumic M, Mittendorf J. Alicyclic β -amino acids in Medicinal Chemistry -: Review article. *Amino Acids*. 2005;29(2):89-100.
26. Bachor U, Maczynski M. Selected β^2 , β^3 and $\beta^{2,3}$ Amino Acid Heterocyclic Derivatives and Their Biological Perspective. *Molecules*. 2021;26(2):24.
27. Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Sarafandi AA, Sein T, Mickiene D, et al. Efficacy of PLD-118, a novel inhibitor of *Candida* isoleucyl-tRNA synthetase, against experimental oropharyngeal and Esophageal candidiasis caused by fluconazole-resistant *C. albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48(10):3959-67.
28. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006;5(12):1015-25.
29. Zhang DH, Shi C, Cong ZH, Chen Q, Bi YF, Zhang JY, et al. Microbial Metabolite Inspired β -Peptide Polymers Displaying Potent and Selective Antifungal Activity. *Advanced Science*. 2022;9(14):11.
30. Lopez ADR, Lee MR, Ortiz BJ, Gastfriend BD, Whitehead R, Lynn DM, et al. Preventing *S. aureus* biofilm formation on titanium surfaces by the release of antimicrobial β -peptides from polyelectrolyte multilayers. *Acta Biomaterialia*. 2019;93:50-62.
31. Raman N, Lee MR, López ADR, Palecek SP, Lynn DM. Antifungal activity of a β -peptide in synthetic urine media: Toward materials-based approaches to reducing catheter-associated urinary tract fungal infections. *Acta Biomaterialia*. 2016;43:240-50.
32. Werner HM, Horne WS. Folding and function in α/β -peptides: targets and therapeutic applications. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2015;28:75-82.

- 33.** Miura T, Malla TR, Brewitz L, Tumber A, Salah E, Lee KJ, et al. Cyclic $\beta^{2,3}$ amino acids improve the serum stability of macrocyclic peptide inhibitors targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 2024;97(5):9.
- 34.** Ahmed N, Asif S, Arfan M, Mahmood Q, Islam A, Gatasheh MK, et al. Synthesis and Characterization of Short α and β -Mixed Peptides with Excellent Anti-Lipase Activities. *Molecules*. 2024;29(4):12.
- 35.** Johnson LM, Barrick S, Hager MV, McFedries A, Homan EA, Rabaglia ME, et al. A Potent α/β -Peptide Analogue of GLP-1 with Prolonged Action in Vivo. *Journal of the American Chemical Society*. 2014;136(37):12848-51.