



## Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi

<http://dergipark.gov.tr/yyufbed>



Araştırma Makalesi

### Antimikrobiyal ve Antikanser Aktiviteye Sahip Cyclo(Trp-Trp) Dipeptidinin 3-Boyutlu Moleküler Yapısı

Sefa ÇELİK<sup>\*1</sup>, Sevim AKYÜZ<sup>2</sup>, Ayşen ERBÖLÜKBAŞ ÖZEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, 34134, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Kültür Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, 34156, İstanbul, Türkiye

Sefa ÇELİK, ORCID No: 0000-0001-6216-1297, Sevim AKYÜZ, ORCID No: 0000-0003-3313-6927,  
Ayşen ERBÖLÜKBAŞ, ÖZEL ORCID No: 0000-0002-8680-8830

\*Sorumlu yazar e-posta: scelik@istanbul.edu.tr

#### Makale Bilgileri

Geliş: 02.04.2021

Kabul: 24.05.2021

Yayınlanma Ağustos 2021

DOI: 10.53433/yyufbed.908710

#### Anahtar Kelimeler

Cyclo(Trp-Trp),  
Tryptofan,  
Konformasyon Analizi,  
Moleküler Modelleme

**Öz:** Antimikrobiyal ve antikanser gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip olan Cyclo(Trp-Trp) dipeptidinin ( $C_{22}H_{20}N_4O_2$ ) en düşük enerjili moleküler geometrisi, teorik konformasyon analizi hesabını takiben yapılan Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi hesaplamalarıyla belirlenmiştir. İlk olarak Ramachandran haritaları ve yan zincir dihedral açıları ( $\chi$ ) katkısıyla yapılan konformasyon analizi ile dipeptide ait en olası moleküler geometriler belirlenmiş, bunlar içerisinde en düşük enerjili sekiz konformasyona ait dihedral açılar konformasyon analizi öncesi ve sonrası olmak üzere karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Bu konformasyonlara ait toplam enerji ve toplam enerjiye katkı veren van der Waals, elektrostatik, hidrojen ve torsiyon enerjileri hesaplanmıştır. Bu sekiz konformasyon içerisinde en düşük enerjili konformer, Gaussian03 programına başlangıç verisi olarak tanıtılmış ve DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde optimize edilmiştir. Ayrıca teorik konformasyon analizi sonucunda bulunan en düşük enerjili konformer ile optimize moleküler geometri karşılaştırmalı olarak verilerek dihedral açılardaki değişimler belirlenmiştir.

### 3-Dimensional Molecular Structure of Cyclo (Trp-Trp) Dipeptide with Antimicrobial and Anticancer Activity

#### Article Info

Received: 02.04.2021

Accepted: 24.05.2021

Published August 2021

DOI: 10.53433/yyufbed.908710

#### Keywords

Cyclo(Trp-Trp),  
Tryptophan,  
Conformational analysis,  
Molecular modeling

**Abstract:** The lowest energy molecular geometry of the Cyclo(Trp-Trp) dipeptide ( $C_{22}H_{20}N_4O_2$ ), which has important biological activities such as antimicrobial and anticancer, was determined by Density Functional Theory calculations made following theoretical conformation analysis calculation. First, the most probable molecular geometries of the dipeptide were determined with the contribution of Ramachandran maps and sidechain dihedral angles ( $\chi$ ), and the dihedral angles belonging to the eight conformations with the lowest energy were tabulated in comparison with before and after conformation analysis. The total energy of these conformation and van der Waals, electrostatic, hydrogen and torsion energy values contributing to this total energy were calculated. Among these eight conformations, the lowest energy conformer was introduced as the starting data to the Gaussian03 program and optimized at DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) level of theory. In addition, the changes in dihedral angles were determined by comparing the lowest energy conformer found as a result of theoretical conformation analysis and optimized molecular geometry.

## 1. Giriş

2,5-Diketopiperazinler (DKP), iki amino asitten oluşan halka dipeptitlerdir. Son yıllarda DKP'ler, katı yapıları ve yan zincirleri nedeniyle ilaç keşfi alanında dikkat çekmektedir (Wang, 2013). DKP'lerin yapıları, reaksiyonları, tıbbi kimyasal özellikleri ve potansiyel terapötik uygulamaları ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur (Borthwick, 2012; Huang ve ark., 2014). Ayrıca, DKP'ler, gelecekte potansiyel tıbbi kullanım için büyük bir umut vaat eden keşfedilmemiş bir biyoaktif halka peptittir (Huang ve ark., 2014). İnsan kolon kanseri hücre hatlarından biri olan HT-29 hücre hatlarının, histidin aminoasiti içeren cyclo(Gly-His) ve cyclo(Ala-His) gibi siklik (cyclo) dipeptitlerle önemli ölçüde inhibe edildiği gözlenmiştir (Kilian ve ark., 2013). Cyclo(Gly-Leu) dipeptidi başta rahim ağzı, kolon ve meme kanserleri olmak üzere önemli biyolojik aktivitelere sahiptir (Van der Merwe ve ark., 2008). Cyclo(Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-Ala) (GRGDSPA) heptapeptidi kanser hücrelerinin metastazını etkili bir şekilde inhibe edebilmektedir (Zhu ve ark., 2009). 2020 yılında doğrusal ve halka peptitler üzerine yapılan çalışmada incelenen halka peptitlerin daha yüksek antiinflamatuvar aktivite sergilediği ve bu sayede bu bileşiklerin enflamatuvar bozuklukların tedavisinde daha iyi aktivite gösterdiği bulunmuştur (Kaur ve ark., 2020). Cyclo (-Pro-Tyr) dipeptidinin antikanser molekül olarak kullanılabilmesi ve karaciğer kanserini, normal hücreleri etkilemeden, tedavi etmek için bu dipeptidin yeni bir strateji oluşturabileceği bulunmuştur (Karanem ve ark., 2020).

2000 yılında halka dipeptitler üzerine yapılan çalışmada cyclo(trp-trp) dipeptidinin kanser terapisinde kullanılabilir bir ajan olduğu bulunmuştur (Graz ve ark., 2000). Halka dipeptitler üzerine yapılan çalışmalarda cyclo(trp-trp) dipeptidinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Milne ve ark., 1998; Mander & Liu, 2010). 2010 yılında yapılan çalışmada da bu dipeptidin bazı bakteri türlerine karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Lee ve ark., 2010).

Yapı-aktivite ilişkisi, benzer yapılara sahip kimyasalların benzer biyolojik aktiviteler sergilediğini belirten "benzer özellik" ilkesine dayanmaktadır (Tong ve ark., 2003; Johnson & Maggiora, 1990).

Bu ilişki kapsamında cyclo(trp-trp) dipeptidinin aktivite gösterdiği en kararlı yapının, yani konformerin, belirlenmesi bu aktivitenin açıklanmasında anahtar bir role sahiptir. Bu çalışmada olası konformasyonların belirlenebilmesi için, aminoasitlerin  $\phi$ ,  $\psi$  ve  $\chi$  dihedral açılarının tanımlandığı Ramachandran haritaları (Ramachandhan ve ark., 1963; Ramachandhan, 1968) kullanılarak moleküler mekanik yaklaşıma dayalı hesaplama yapan teorik konformasyon analizi (TKA) programı kullanılmıştır (Maksumov ve ark., 1983).

Hesaplama sonrası bulunan konformasyonlar arasından en düşük enerjili sekiz konformasyon ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu kapsamda en kararlı 8 konformasyona ait toplam enerji ve bu enerjiye olan katkılar, triptofan aminoasidinin konformasyon analizi öncesi ve sonrasındaki yan zincirine ait dihedral açıdaki değişimler Maksumov vd. tarafından yazılan TKA programı kullanılarak hesaplanmıştır (Maksumov ve ark., 1983). Son olarak bu sekiz konformasyon arasından da en düşük enerjili konformer Gaussian programına giriş verisi olarak tanımlanarak yoğunluk fonksiyoneli teorisi ile optimize edilmiştir. TKA hesabı ile bulunan en düşük enerjili konformer ile optimize geometri karşılaştırılarak yan ve ana zincirdeki değişimler belirlenmiştir.

## 2. Materyal ve Yöntem

TKA hesabında konformasyonlar, toplam enerjileri ve bu enerjiye katkı sağlayan van der Waals etkileşimleri, elektrostatik etkileşimler, hidrojen bağları ve dönü enerjisi ile birlikte hesaplanmaktadır.

Van der Waals enerjisi 1966 yılında Scott ve Scheraga tarafından belirlenen Slater-Kirkwood denkleminde yararlanılarak Lennard-Jones 6-12 potansiyel fonksiyonu ile hesaplanmıştır (Scott & Scheraga, 1966).

Elektrostatik enerji, bir moleküldeki atomlar üzerinde lokalize edilmiş net yüklere bağlı olarak monopollü yaklaşımı ile Coulomb yasası temelinde hesaplanır (Mlynek ve ark., 1980).

Tekli bağlar etrafında rotasyona engelden (torsiyon bariyeri) sorumlu olan temel enerji bileşenlerini belirleyebilmek için uygulanan teorik modellerle rağmen, bu engelin kaynağı tam olarak anlaşılmamıştır. Bu nedenle, bunların elektrostatik, van der Waals ve hidrojen bağ katkılarıyla yeterince temsil edilmediği durumlarda, torsiyon bariyerlerini kalibre etmek için deneysel veriler

kullanılmıştır. Torsiyon potansiyellerinin bariyer yükseklikleri ilgili deneysel verilerin mevcut olmadığı durumlarda ise teorik hesaplama sonuçları kullanılmıştır (Momany ve ark., 1975; Mills ve ark., 1988).

Hidrojen bağ enerjisi, sulu çözeltiler için  $r = 1.8 \text{ \AA}$  bağ uzunluğuna karşılık gelen  $1.5 \text{ kcal/mol}$  hidrojen bağı ayrışma enerjisi değerine sahip Morse potansiyeli kullanılarak belirlenmektedir (Akverdieva & Godjaye, 2017).

Maksumov vd. tarafından yazılan TKA programında (Maksumov ve ark., 1983), giriş verisi olarak tanıtılan dihedral açılar IUPAC-IUB'a göre belirlenmiştir (Mills ve ark., 1988). Hesaplanan tüm konformasyonlar arasından en düşük enerjili sekiz konformer belirlenmiştir. Bunlar arasından en düşük enerjili konformer (I) Gaussian03 programına (Frisch ve ark., 2003) başlangıç verisi olarak tanıtılarak Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (Becke, 1993), B3LYP fonksiyoneli ve 6-31++G(d,p) baz seti ile optimize edilmiş ve Mulliken yükleri hesaplanmıştır.

### 3. Bulgular

TKA hesabında Cyclo(Trp-Trp) dipeptidinin giriş verisi olarak DKP halkası düzlemsel olarak tanıtılmıştır ve olası konformasyonlar yan zincir dihedral açılarna bağlı olarak belirlenmiştir (Degeilh & Marsh, 1959; Dorset, 2010).

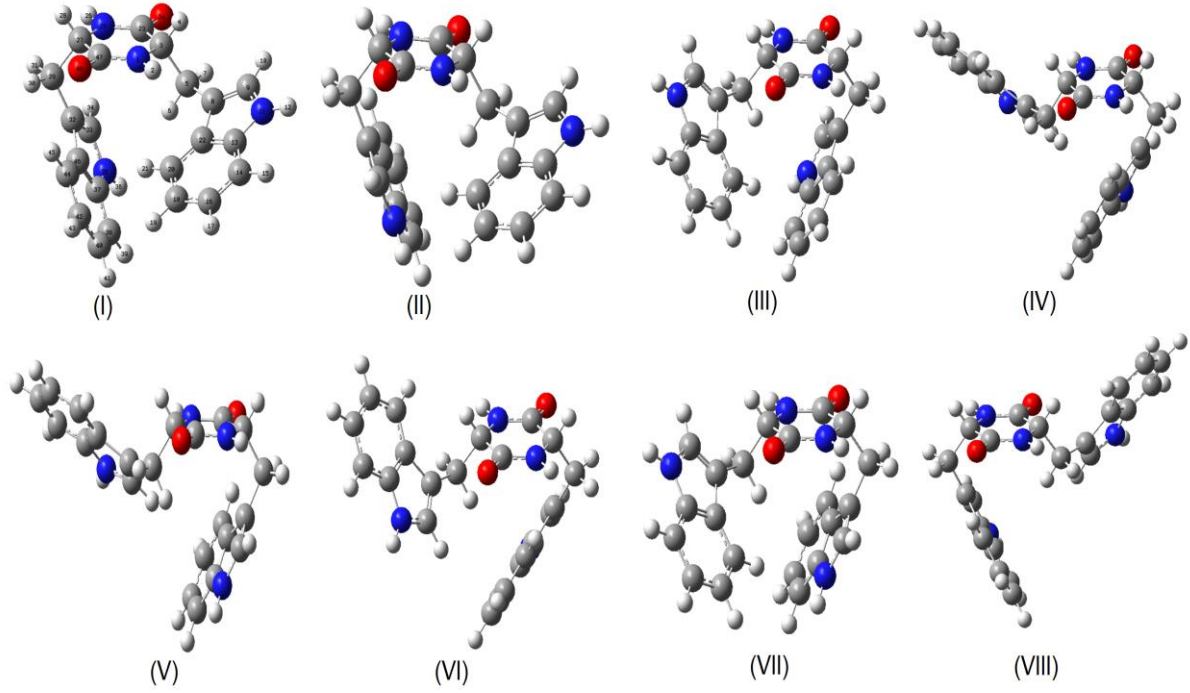
TKA hesabı öncesi ve sonrasına ait yan zincir dihedral açılardaki değişim ve konformasyonlara ait enerjiler Çizelge 1 ve Çizelge 2' de gösterilmiştir. Bu konformasyonlar Şekil 1' de verilmiştir.

Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi ile hesaplanan optimize geometri ile yük dağılımı Şekil 2 ve Şekil 3'de gösterilmiştir. Konformasyon analizi ve Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi hesabı sonrası moleküler geometriye ait dihedral açılardaki değişim Çizelge 3' de verilmiştir.

TKA hesabı sonrasında en kararlı sekiz konformere ait enerjiler sırasıyla  $-9.28$ ,  $-8.29$ ,  $-7.77$ ,  $-7.74$ ,  $-7.51$ ,  $-7.34$ ,  $-6.49$  ve  $-5.98 \text{ kcal/mol}$  olarak hesaplanmıştır ve toplam enerjiye en fazla katkının van der Waals enerjisinden olduğu belirlenmiştir. Bu katkı sırasıyla  $-9.79$ ,  $-8.78$ ,  $-8.56$ ,  $-8.30$ ,  $-8.03$ ,  $-8.17$ ,  $-7.14$  ve  $-6.80 \text{ kcal/mol}$ 'dür. Demir & Godjaev (2002) tarafından Pol-Rfamide II heptapeptidi üzerine yapılan çalışma da olası konformasyonlar için molekülün kararlılığında van der Waals etkileşmesinin önemli katkısı sağladığı, diğer önemli katkıların ise sırasıyla elektrostatik ve torsiyon etkileşmeleri olduğu bulunmuştur. Alieva ve ark. (2006) tarafından tirozin hidroksilazın N-terminal dizisi Met1-Val60 üzerine yapılan konformasyon analizi hesabında olası kararlı konformasyonlarda  $-212.0$  ile  $-236.3 \text{ kcal/mol}$  aralığında van der Waals etkileşiminin en yüksek katkısı sağladığı bulunmuştur. Celik & Kecel-Gunduz (2017) tarafından Cyclo(Tyr-Cys) ve Cyclo(Phe-Cys) dipeptitleri üzerine yapılan konformasyon analizinde van der Waals etkileşiminin yüksek katkı sağladığı bulunmuştur.

Konformasyon analizi ve Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi optimizasyonu sonrasında bulunan en kararlı konformasyonlar incelendiğinde (Şekil 4), triptofan aminoasidine ait yan zincirin DKP halkası üzerine doğru büküldüğü ve bu iki aminoaside ait yan zincirlerin birbirlerine yaklaştığı bulunmuştur. Ayrıca TKA hesabında düzlemsel kabul edilen DKP halkasının, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi optimizasyonu sonucunda düzlemsel yakın olduğu bulunmuştur (Şekil 4). Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi optimizasyonu sonucunda DKP halkası üzerindeki  $w1(N1-C47)$ ,  $w2(C23-N25)$ ,  $\phi1(N1-C3)$ ,  $\phi2(N25-C27)$ ,  $\Psi1(C3-C23)$  ve  $\Psi2(C27-C47)$  dihedral açıları sırasıyla  $-2.6^\circ$ ,  $-11.9^\circ$ ,  $6.8^\circ$ ,  $15.7^\circ$ ,  $0.2^\circ$ ,  $-7.7^\circ$  hesaplanmıştır. Celik ve ark. (2012) tarafından Cyclo(His-Phe) dipeptidi üzerine DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde yapılan hesaplamalarda DKP halkası üzerindeki dihedral açılar sırasıyla  $-4.31^\circ$ ,  $-9.86^\circ$ ,  $12.40^\circ$ ,  $7.05^\circ$ ,  $-4.82^\circ$  ve  $-0.11^\circ$  hesaplanmıştır. Mendham ve ark. (2009) tarafından cyclo(L-Ser-L-Ser) dipeptidi üzerine yapılan X ışını kristalografisinde bu dihedral açılar  $4.5^\circ$ ,  $5.4^\circ$ ,  $-4.1^\circ$ ,  $-3.2^\circ$ ,  $-1.0^\circ$  ve  $-1.7^\circ$  bulunmuştur.

TKA hesabının, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi optimizasyonu ile benzer sonuç vermesi, TKA hesabının Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi optimizasyonu için başlangıç parametresi olarak kullanılabileceğini ve bu sayede de daha kısa sürede doğru sonuçlar alınabileceğini göstermektedir.



Şekil 1. Cyclo(Trp-Trp) dipeptidine ait en kararlı sekiz konformer

Çizelge 1. Cyclo(Trp-Trp) dipeptidinin en düşük enerjili sekiz konformerinin TKA hesabı öncesi (giriş) ve sonrasına ait (çıkış) yan zincir dihedral açılardaki değişim (°) ve konformasyonlara ait enerjiler

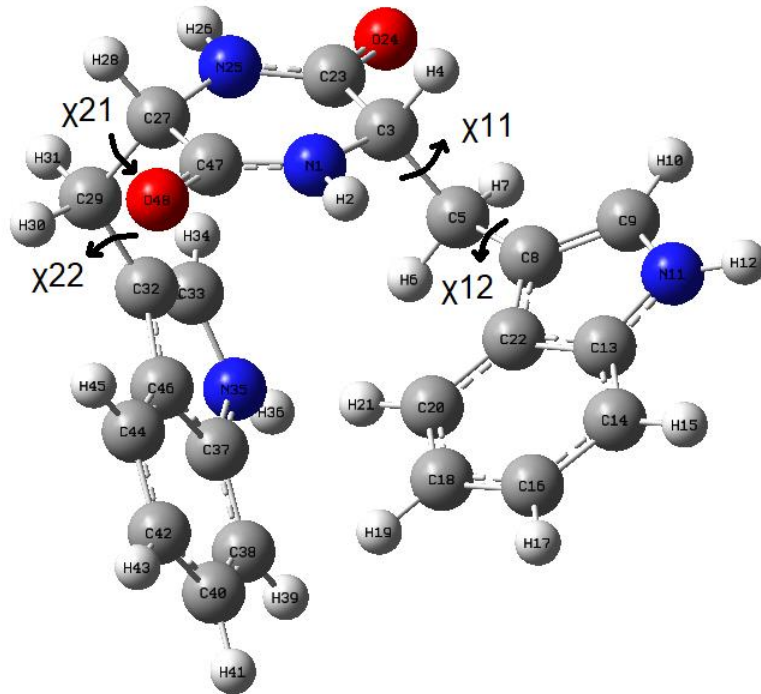
Konformer	$E_{\text{bağlı}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{toplam}}$ (kcal/mol)		$\chi$ 11	$\chi$ 12	$\chi$ 21	$\chi$ 22
(I)	0	-9.28	GİRİŞ	-60.0	-90.0	60.0	-90.0
			ÇIKIŞ	-56.4	-88.9	66.5	-81.1
(II)	0.99	-8.29	GİRİŞ	-60.0	-90.0	60.0	90.0
			ÇIKIŞ	-57.9	-89.3	65.3	94.3
(III)	1.51	-7.77	GİRİŞ	60.0	90.0	180.0	90.0
			ÇIKIŞ	62.9	93.6	196.0	66.8
(IV)	1.54	-7.74	GİRİŞ	60.0	90.0	-60.0	90.0
			ÇIKIŞ	70.9	107.3	-53.9	101.5
(V)	1.77	-7.51	GİRİŞ	60.0	-90.0	-60.0	90.0
			ÇIKIŞ	58.2	-92.8	-52.7	94.2
(VI)	1.94	-7.34	GİRİŞ	60.0	90.0	180.0	-90.0
			ÇIKIŞ	70.7	108.5	195.9	-119.6
(VII)	2.79	-6.49	GİRİŞ	60.0	-90.0	180.0	90.0
			ÇIKIŞ	56.6	-90.6	193.7	65.1
(VIII)	3.3	-5.98	GİRİŞ	180.0	-90.0	60.0	-90.0
			ÇIKIŞ	197.2	-122.2	59.6	-88.6

Çizelge 2. Cyclo(Trp-Trp) dipeptidinin en kararlı konformerlerine ait enerji katkıları

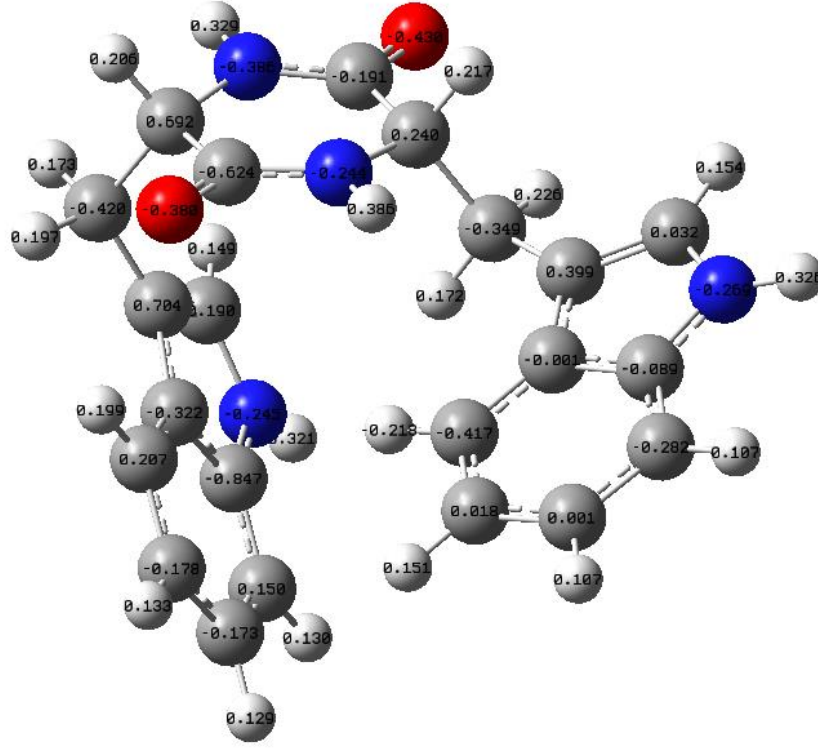
Konformer	E <sub>bağlı</sub> (kcal/mol)	E <sub>toplam</sub> (kcal/mol)	E van der Walls (kcal/mol)	E elektrostatik (kcal/mol)	E <sub>torsiyon</sub> (kcal/mol)
(I)	0	-9.28	-9.79	0.04	0.47
(II)	0.99	-8.29	-8.78	0.03	0.46
(III)	1.51	-7.77	-8.56	0.06	0.73
(IV)	1.54	-7.74	-8.30	0.03	0.53
(V)	1.77	-7.51	-8.03	0.02	0.50
(VI)	1.94	-7.34	-8.17	0.05	0.78
(VII)	2.79	-6.49	-7.14	0.05	0.60
(VIII)	3.3	-5.98	-6.80	0.05	0.77

Çizelge 3. Cyclo(Trp-Trp) dipeptidinin yan zincir torsiyon açılarındaki (°) değişim

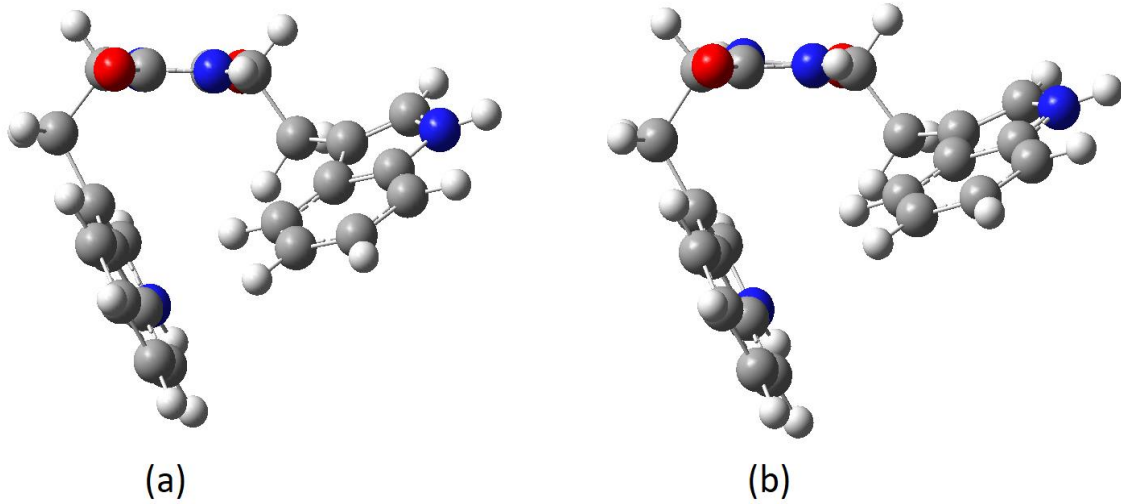
Cyclo(Trp-Trp)	$\chi_{11}$	$\chi_{12}$	$\chi_{21}$	$\chi_{22}$
TKA	-56.4	-88.9	66.5	-81.1
DFT-B3LYP/6-31++G(d,p)	-65.9	-90.3	64.2	-86.4



Şekil 2. Cyclo(Trp-Trp) dipeptidinin DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesinde optimize yapısı



Şekil 3. Dipeptidin optimize yapısına ait yük dağılımı



Şekil 4. Cyclo(Trp-Trp) dipeptidinin TKA (a) ve DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesi optimizasyonu (b) sonrası moleküler geometri karşılaştırması

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, Cyclo(Trp-Trp) dipeptidinin teorik konformasyon analizi sonrası belirlenen en kararlı konformeri Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi, B3LYP fonksiyoneli ve 6-31++G(d,p) baz seti kullanılarak incelenmiştir. Hesaplama sonrası dipeptide ait optimize geometride DKP halkasının düzlemsel yakın olduğu ve yan zincire ait yönelimin teorik konformasyon analizi ile belirlenen en düşük enerjili konformasyon ile son derece uyumlu olduğu gözlenmiştir. Cyclo(Trp-Trp) dipeptidinin konformasyon olasılıklarının belirlenmesi, bir ilaç olarak fonksiyonlarının anlaşılabilirliği bakımından

oldukça önemlidir. Diketopiperazin türevi moleküllerin sentezinde belirlenen bu konformasyonlar referans olarak kullanılabilir.

## Teşekkür

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin ÖNAP-2423 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

## Kaynakça

- Akverdieva, G., & Godjajev, N.M. (2017). Improvement of program of calculation of molecular conformation. *Journal of Modern Technology and Engineering*, 2(2), 140-145.
- Alieva, I. N., Mustafayeva, N. N., & Gojajev, N. M. (2006). Conformational analysis of the N-terminal sequence Met1–Val60 of the tyrosine hydroxylase. *Journal of Molecular Structure*, 785(1-3), 76-84. doi: 10.1016/j.molstruc.2005.09.026
- Becke, A.D. (1993). Density-functional thermochemistry, III. The role of exact Exchange. *The Journal of chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. doi: 10.1063/1.464913
- Borthwick, A.D. (2012). 2,5-Diketopiperazines: synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products. *Chemical reviews*, 112(7), 3641-3716. doi: 10.1021/cr200398y
- Celik, S., Ozel, A. E., Kecel, S., & Akyuz, S. (2012). Structural and IR and Raman spectral analysis of cyclo (His-Phe) dipeptide. *Vibrational Spectroscopy*, 61, 54-65. doi:10.1016/j.vibspec.2012.01.014
- Celik, S., & Kecel-Gunduz, S. (2017). Conformational Analysis of Cyclo (Tyr-Cys) and Cyclo (Phe-Cys) Dipeptides. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 21(2), 306-310.
- Degeilh, R., & Marsh, R.E. (1959). A refinement of the crystal structure of diketopiperazine (2, 5-piperazinedione). *Acta Crystallographica*, 12(12), 1007-1014. doi: 10.1107/S0365110X59002845
- Demir, L., & Godjaev, N. M. (2002). Conformational Analysis of Pol-Rfamide II (Glu<sup>1</sup>-Trp<sup>2</sup>-Leu<sup>3</sup>-Lys<sup>4</sup>-Gly<sup>5</sup>-Arg<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup>-NH<sub>2</sub>) Heptapeptide. *Turkish Journal of Chemistry*, 26(6), 825-832.
- Dorset, D.L. (2010). Direct methods and refinement in electron and X-ray crystallography—diketopiperazine revisited. *Zeitschrift für Kristallographie International journal for structural, physical, and chemical aspects of crystalline materials*, 225(2-3), 86-93. doi: 10.1524/zkri.2010.1198
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery Jr., J. A., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J.E., Hratchian, H.P., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Ayala, P.Y., Morokuma, K., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Zakrzewski, V.G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M. C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R.L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C., & Pople, J. A. (2004). Gaussian 03, Revision C. 02, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- Graz, C.J.M., Grant, G.D., Brauns, S.C., Hunt, A., Jamie, H., & Milne, P.J. (2000). Cyclic dipeptides in the induction of maturation for cancer therapy. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 52(1), 75-82. doi: 10.1211/0022357001773535
- Huang, R.M., Yi, X.X., Zhou, Y., Su, X., Peng, Y., & Gao, C.H. (2014). An update on 2, 5-diketopiperazines from marine organisms. *Marine Drugs*, 12(12), 6213-6235. doi: 10.3390/md12126213
- Johnson, M., & Maggiora, G.M. (1990). *Concepts and Applications of Molecular Similarity*. New York, USA: John Wiley.

- Karanam, G., Arumugam, M. K., & Natesh, N. S. (2020). Anticancer effect of marine sponge-associated *Bacillus pumilus* AMK1 derived dipeptide Cyclo (-Pro-Tyr) in human liver cancer cell line through apoptosis and G2/M phase arrest. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 26(1), 445-457. doi: 10.1007/s10989-019-09850-2
- Kaur, K., Kaur, S., & Kapoor, V. K. (2020). Chemical synthesis and anti-inflammatory investigations of some cyclic peptide derivatives. *Plant Archives*, 20(2), 3531-3540.
- Kilian, G., Davids, H., & Milne, P. J. (2013). Anticancer activity of the liposome-encapsulated cyclic dipeptides, cyclo (His-Gly) and cyclo (His-Ala). *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(3), 207-211. doi: 10.1691/ph.2013.2131
- Lee, K.H., Kim, G.W., & Rhee, K.H. (2010). Identification of *Streptomyces* sp. KH29, which produces an antibiotic substance processing an inhibitory activity against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 20(12), 1672-1676. doi: 10.4014/jmb.1007.07035
- Maksumov, I.S., Ismailova, L.I., & Godjaev, N.M. (1983). The program for semiempirical calculation of conformations of the molecular complexes. *Journal of Structural Chemistry (in Russian)*, 24, 147.
- Mander, L., & Liu, H.W. (2010). *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*. Oxford, UK: Elsevier.
- Mendham, A. P., Dines, T. J., Snowden, M. J., Withnall, R., & Chowdhry, B. Z. (2009). IR/Raman spectroscopy and DFT calculations of cyclic di-amino acid peptides. Part III: Comparison of solid state and solution structures of cyclo (L-Ser-L-Ser). *Journal of Raman Spectroscopy*, 40(11), 1508-1520. doi: 10.1002/jrs.2306
- Mills, I., Cvitas, T., Homann, K., Kallay, N., & Kuchitsu, K. (1988). *IUPAC-IUB Quantity. Units and Symbols in Physical Chemistry*. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications.
- Milne, P.J., Hunt, A.L., Rostoll, K., Van Der Walt, J.J., & Graz, C.J.M. (1998). Medicinal chemistry: The biological activity of selected cyclic dipeptides. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50(12), 1331-1337. Doi: 10.1111/j.2042-7158.1998.tb03355.x
- Mlynek, J., Bleha, T., & Tvaroska, I. (1980). Calculation of electrostatic interactions in torsional potential of the internucleotide phosphodiesteric unit. *Chemical Papers*, 34(1), 3-17.
- Momany, F.A., McGuire, R.F., Burgess, A.W., & Scheraga, H.A. (1975). Energy parameters in polypeptides. VII. Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interactions, hydrogen bond interactions, and intrinsic torsional potentials for the naturally occurring amino acids. *The Journal of Physical Chemistry*, 79(22), 2361-2381. doi: 10.1021/j100589a006
- Ramachandran, G.N. (1968). Need for nonplanar peptide units in polypeptide chains. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, 6(10), 1494-1496. doi: 10.1002/bip.1968.360061013
- Ramachandran, G.N., Ramakrishnan, C., & Sasisekharan, V. (1963). Stereochemistry of polypeptide chain configurations. *Journal of Molecular Biology* 7, 95. doi: 10.1016/s0022-2836(63)80023-6.
- Scott, R.A., & Scheraga, H.A. (1966). Conformational analysis of macromolecules. II. The rotational isomeric states of the normal hydrocarbons. *The Journal of Chemical Physics*, 44(8), 3054-3069. doi: 10.1063/1.1727180
- Tong, W., Welsh, W.J., Shi, L., Fang, H., & Perkins, R. (2003). Structure-activity relationship approaches and applications. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 22(8), 1680-1695. doi: 10.1897/01-198
- Van der Merwe, E., Huang, D., Peterson, D., Kilian, G., Milne, P. J., Van de Venter, M., & Frost, C. (2008). The synthesis and anticancer activity of selected diketopiperazines. *Peptides*, 29(8), 1305-1311. doi: 10.1016/j.peptides.2008.03.010
- Wang, Y., Wang, P., Ma, H., & Zhu, W. (2013). Developments around the bioactive diketopiperazines: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 23(11), 1415-1433. doi: 10.1517/13543776.2013.828036
- Zhu, F., Liu, Z., & Chi, X. (2009). Anti-metastatic effect of repeated cyclic-GRGDSPA peptide produced by intein protein trans-splicing on murine B16 melanoma cell. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 12, 665-667.