

LOS ANTIMICROBIANOS COMO ARMAMENTO CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS: ESTRUCTURA

ANTIMICROBIALS AS WEAPONS
AGAINST INFECTIOUS DISEASES: STRUCTURE

Roberto Vélez García,
Leticia Romero Mantilla,
Margarita María de la Paz Hernández Arenas*

Licenciatura en Biomedicina
Eje de Microbiología
Facultad de Medicina
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

roberto.velezgarcia@viep.com.mx
leticia.romeroma@alumno.buap.mx
margarita.arenas@correo.buap.mx

<https://orcid.org/0009-0005-7658-4916>
<https://orcid.org/0009-0005-5042-4324>
<https://orcid.org/0000-0002-1483-0510>

ISSN 2448-5829

Año 11, No. 32, 2025, pp. 136 - 154

RD-ICUAP

Resumen

Los antimicrobianos son medicamentos que desde su introducción a la clínica han permitido extender la esperanza de vida, ya que combaten las enfermedades infecciosas y minimizan su aparición durante procesos quirúrgicos. La interacción entre el antimicrobiano y los componentes del microorganismo se debe a la química y estructura de la molécula, permitiendo así la interferencia o modificación de los procesos vitales de los microorganismos. A lo largo de los años un número importante de antimicrobianos han sido introducidos a la práctica clínica debido a la creciente resistencia que adquieren o desarrollan los patógenos por el uso inapropiado de estos compuestos por parte del personal de salud y consumidores. Este proceso se ha llevado a cabo mediante el descubrimiento de nuevos compuestos naturales, sintéticos y semisintéticos, a través de la modificación de los radicales del núcleo farmacológico (semi sintéticos), permitiendo así mejorar sus características farmacológicas y elevar la población microbiana susceptible. Con base en lo anterior, esta revisión expone la estructura química y los principales grupos de antimicrobianos que actualmente se emplean, con el fin de proporcionarle al lector una guía concisa y de fácil acceso a las características generales de los fármacos, dándole así, un panorama general que le permita entender situaciones que involucren su uso.

Palabras clave: Antibacteriano; Antimicrobiano; Estructura química; Espectro de actividad.

Abstract

Antimicrobials are medications that, since their introduction to the clinic, have allowed for an extension of life expectancy, as they combat infectious diseases and minimize their occurrence during surgical procedures. The chemistry and structure of the molecule allow the antimicrobial to interfere with or modify the vital processes of the microorganism. Over the years, many new antimicrobials have been used in medicine because microorganisms are becoming resistant due to the wrong use of these drugs by doctors and patients. This has been done by finding new natural, synthetic, and semisynthetic compounds that change parts of the main structure (semisynthetic), which helps improve how these drugs work and increases the number of germs they can affect. Based on the above, this review presents the chemical structure and the main groups of antimicrobials currently in use to provide the reader with a concise and easily accessible guide to the general characteristics of the drugs, thus giving them an overview that allows them to understand situations involving their use.

Keywords: Antibacterial; Antimicrobial; Chemical structure; Spectrum of activity.

Introducción

A principios del siglo XX los antibacterianos (fármaco que destruye o inhibe el crecimiento de bacterias) se introdujeron en la clínica, proporcionando a la comunidad médica una herramienta valiosa para combatir las enfermedades infecciosas. Su introducción permitió salvar innumerables vidas, extender la esperanza de vida y realizar procedimientos médicos que antes eran mortales, como las cirugías (Etebu & Arikekpar, 2016).

Los antibacterianos se clasifican en función de diferentes criterios: origen (naturales, sintéticos y semisintéticos), estructura química (familias), forma de actuar (bacteriostático o bactericida), el espectro de acción (amplio, mediano o estrecho) y por su mecanismo de acción. En donde, los naturales pueden ser producidos por bacterias, hongos y mayoritariamente por actinomicetos (Etebu & Arikekpar, 2016)

Los antibacterianos deben cumplir con las características de un "antibiótico ideal", como son: especificidad por su blanco bacteriano sin alterar procesos en las células del individuo, amplio espectro de actividad, bactericida, baja toxicidad, adecuada farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), carente de unión a proteínas plasmáticas, administración accesible (oral o parenteral) y económico. Respecto a la farmacocinética una semivida plasmática larga para reducir la dosis diaria, buena distribución tisular que incluya el líquido cefalorraquídeo, escasa unión a proteínas y que no tenga interferencia con otros fármacos (Aithal P & Aithal, 2018).

Con base en la estructura química encontramos 18 familias de antibacterianos: betalactámicos, sulfonamidas, trimetoprim, aminoglucósidos, polipéptidos, tetraciclinas, fenicoles, macrólidos, nitrocompuestos, glucopéptidos, estreptograminas, rifampicina, cicloserina, lincosamidas, cetólidos, quinolonas, fosfomicina y oxalidiononas (Hutchings et al., 2019)

Clasificación por estructura química

Beta-lactámicos

Son bactericidas parciales debido a que solo actúan durante la fase de crecimiento celular, su eficiencia depende del tiempo, ya que su efecto máximo es cuando la concentración libre es de 4 a 5 veces mayor que la concentración mínima inhibitoria (CMI), se administra en intervalos cortos y bien definidos (Marín & Gudiol, 2003).

El núcleo básico es un anillo betalactámico, anillo heterocíclico conformado por tres átomos de carbono y uno de nitrógeno, responsable del mecanismo de acción y la baja toxicidad directa en las células eucariotas, carentes de pared celular, sitio de acción de esta familia, no obstante, en su mayoría están unidos a un anillo secundario, así mismo a uno o varios radicales, responsables de modificar las propiedades del compuesto. El anillo secundario diferencia a los distintos tipos de betalactámicos (Gómez et al., 2015; Suárez & Gudiol, 2009).

Penicilinas: Compuestas por un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico, producto obtenido a partir de la condensación de una molécula de valina y de cisteína. Posee un radical en la posición 6 del anillo betalactámico que varía de unas a otras modificando sus propiedades (Figura 1).



Figura 1. Descubrimiento e introducción a la clínica de los antibióticos

La penicilina G (bencilpenicilina) fue el primer β -lactámico utilizado clínicamente, se identificó en 1928 en *Penicillium notatum* (Marín & Gudiol, 2003).

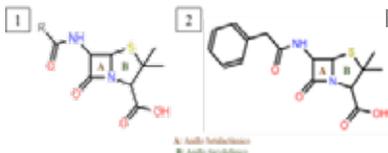


Figura 1. 1) Núcleo betalactámico de las penicilinas; 2) Estructura de la penicilina G. Suárez & Gudiol, 2009. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013)

Cefalosporinas: Poseen un núcleo cefem, conformado por un anillo betalactámico y un anillo dihidrotiazínico. La modificación en los radicales de las posiciones 3 y 7 modifican la conformación espacial de cada cefalosporina y define las interacciones que puede establecer con las proteínas de unión a penicilina (PBP) (Marín & Gudiol, 2003). Actualmente se agrupan en 5 generaciones. El paso de generación se vincula con un incremento de su espectro y de su actividad intrínseca contra Gram-negativos, así como una progresiva reducción de la actividad frente a Gram-positivos. Durante la década de 1950, se descubrió la cefalosporina C en *Cephalosporium acremonium*, primera fuente productora de las cefalosporinas (Gómez et al., 2015).

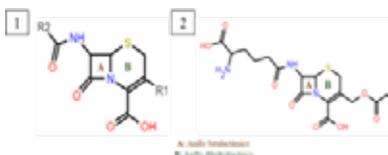


Figura 2. 1) Núcleo betalactámico de las cefalosporinas; 2) Estructura de la cefalosporina C. Suárez & Gudiol, 2009. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Carbapenémicos: Consiste en la fusión de un anillo betalactámico y uno pirrolidínico compartiendo un nitrógeno. La naturaleza y la posición espacial de las cadenas laterales intervienen en la afinidad por las PBP, el espectro y la resistencia a las betalactamasas. Son los betalactámicos de mayor espectro y actividad. La tienamicina se identificó a mediados de la década de

1970 en *Streptomyces cattleya*, como un potente antibiótico de amplio espectro con la típica estructura β -lactama de cuatro miembros fusionada a un nuevo anillo de cinco miembros en el que el carbono, en lugar del azufre, estaba presente en la posición 1 (Marín & Gudiol, 2003).

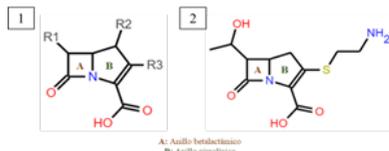


Figura 3. 1) Núcleo betalactámico de los carbapenémicos; 2) Estructura de la tienamicina Suárez & Gudiol, 2009. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Monobactámicos: Deriva del ácido 3-amino monobactámico (3-AMA). Poseen una estructura sencilla monocíclica en la que el anillo betalactámico no está fusionado a otro secundario. El aztreonam, un β -lactama monocíclica con un sustituyente ácido N1-sulfónico, se originó como derivado de un nuevo antibiótico (Marín & Gudiol, 2003).

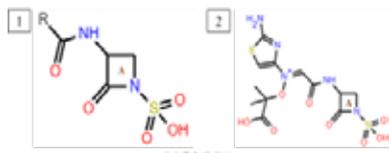


Figura 4. 1) Núcleo betalactámico de los monobactámicos; 2) Estructura del aztreonam Suárez & Gudiol, 2009. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

La modificación de los radicales permite modificar las características del antibacteriano, tales como el espectro, la afinidad por determinados receptores o la resistencia a las betalactamasas (Suárez & Gudiol, 2009).

Antifolatos

Los inhibidores de la biosíntesis del folato han sido antibacterianos de éxito desde la década de los 40's, cuando las sulfonamidas se aplicaron por primera vez de forma tóxica. Uno de los primeros agentes antibacterianos sistémicos de

uso generalizado fue el Prontosil. Este es un pro-fármaco que al metabolizarse genera la sulfanilamida, la cual inhibe a la dihidropteroato sintasa (DHPS) bacteriana por competencia. En esa misma década, se encontró que las 2,4-diaminopirimidinas sustituidas (precursores del trimetoprim, TMP), interfieren en el metabolismo del folato. El uso de sulfamidias o TMP provoca "muerte sin timina" en la célula bacteriana (Estrada et al., 2016)

Sulfamidias: Primeras moléculas sintéticas empleadas eficazmente en el tratamiento de infecciones humanas. Son derivados de la sulfanilamida y poseen acción bacteriostática. Su estructura es similar al ácido para-aminobenzoico (PABA), su grupo farmacóforo es el grupo sulfonamida (Fig. 5.1, círculo verde) unido a un anillo aromático (Figura 5.2, anillo B), el cual tiene una sustitución en posición 4 por un grupo amina. Este grupo amino libre es fundamental para la actividad antibacteriana y cuando se acetila se pierde la actividad. Si se sustituye el grupo sulfonilo de la posición 1, se generan compuestos con propiedades farmacológicas y antibacterianas variadas (Pérez Alba, 2016; Vicente & Pérez-Trallero, 2010).

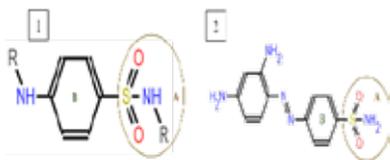


Figura 5. 1) Núcleo farmacóforo de las sulfamidias; 2) Estructura del Prontosil. R: radical, heterociclo o un grupo polar. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Trimetoprim: Es un antimicrobiano sintético utilizado clínicamente en la década de los 60's. Estructuralmente es una 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil)-pirimidina, pertenece al grupo de las diaminopirimidinas (Wróbel et al., 2019).

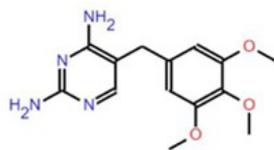


Figura 6. Estructura del trimetoprim. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013)

Aminoglucósidos

Antibacterianos de origen natural (producidos por actinomicetos) o semisintéticos que se introdujeron para uso clínico de rutina, sin embargo, con la llegada de las cefalosporinas, carbapenémicos y fluoroquinolonas fueron reemplazados y usados en combinación sinérgica con las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, ceftazidima, cefoperazona y moxalactama) útiles contra *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia* y *Proteus* indol-positivas (Krause et al., 2023).

Estos antibióticos junto con la espectinomicina forman parte de los aminociclitolos, alcoholes cíclicos aminados, caracterizados por una estructura central de aminoazúcares conectados mediante enlaces glucosídicos a un aminociclitolo dibásico que suele ser una hexosa de estreptidina o desoxiestreptamina; la estructura central es importante, pues tiene una influencia directa en los mecanismos de acción y resistencia (Krause et al., 2023) (Figura 7).

Existen cuatro grupos estructurales para el centro de la molécula y confieren la actividad bactericida: 1 grupo con anillo de estreptidina y 3 con la estructura desoxiestreptamina (Tabla 1) (Serio et al., 2018).



Figura 7. 1) Estructura química de los aminoglucósidos; 2) Estructura de la neomicina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013)

Tabla 1. Grupos químicos de los aminoglucósidos

Aminoglucósidos	Anillo de estreptidina	Expresiones correspondientes a las percepciones negativas, positivas o indiferentes del transfuguismo	
		Estreptomina**	Limitado al tratamiento de la tuberculosis
	Anillo de 2-desoxiestreptamina	2-desoxiestreptaminas con sustituciones en las posiciones 4 y 6	
		Gentamicina*	Primer aminoglucósido de amplio espectro.
		Tobramicina*	Actividad ligeramente superior frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
		Kanamicina**	Sin uso clínico actualmente.
		Amikacina*	Derivado semisintético de la kanamicina: activo frente a gramnegativos resistentes a la gentamicina
		Netilmicina*	Espectro de actividad similar a la amikacina; probablemente el aminoglucósido menos tóxico.

*Micinas de especies *Micromonospora*; **Micinas de especies de *Streptomyces* (Modificado de Microbiología Médica. 1999. Mims, Playford, Rottt, Wakelyn y Williams. Ed Harcourt Brace).

Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos (AMP) están conformados de entre 5 a 100 aminoácidos, alrededor del 50% son hidrofóbicos. No tiene una secuencia altamente conservada, pero tienen carga neta positiva (de +2 a +11). Se encuentran ampliamente en la naturaleza, actualmente se han reportado más de 3,100 AMP naturales, pueden obtenerse de bacterias, plantas, insectos, peces, aves y otros animales. Presentan actividad contra diversos microorganismos como bacterias, hongos, parásitos y virus. Su naturaleza permite su modificación/mutación, a través de la ingeniería de péptidos, dando como resultado la producción de numerosos compuestos con bioactividad mejorada y citotoxicidad reducida (Bin Hafeez et al., 2021).

Bacitracina: La producción de este bactericida fue partir de *Bacillus licheniformis* y *B. subtilis*, descubierto en 1943 y aprobada por la FDA en 1948 para el uso en la prevención y tratamiento de infecciones cutáneas localizadas, agudas y crónicas, limitando su uso a nivel parental debido a su nefrotoxicidad (Nguyen et al., 2022).

La bacitracina puede presentarse de muchas formas dependiendo de los componentes y variabilidad en aminoácidos que posea, entre ellas: A, B1, B2, B3, D1, D2,

D3. Algunas de sus características estructurales son: 4 L-aminoácidos a lo largo de la cadena peptídica; las cadenas laterales cargadas aumentan la posibilidad de interacción con otras proteínas; presencia de

anillo de tiazolina cerca del extremo N-terminal el cual no debe oxidarse para mantener su actividad; y la cadena lateral de L-Lys-6 que forma un enlace con la cadena de L-Asn-12, produciendo una estructura cíclica. La bacitracina tipo A cuenta con la actividad biológica más fuerte y es un polipéptido cíclico que comprende diversos aminoácidos ciclados por condensación del grupo amino con el grupo ácido carboxílico C-terminal, destacando L-histidina, L-asparagina, L-lisina, D-ornitina, D-aspartato, D-fenilalanina, D-glutamato, L-cisteína, L-leucina, L-isoleucina y L-valina (Figura 19) (Pfeffer et al., 1991; Zhu et al., 2021).

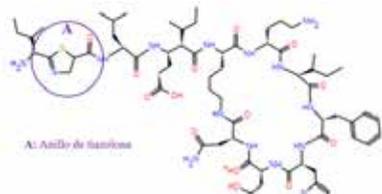


Figura 8. Estructura química de la bacitracina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013)

Polimixinas

Son compuestos lipopéptidos cíclicos, en donde, solo las polimixinas B y E (colistina), que tienen una estructura similar, se han utilizado en el ámbito clínico. La polimixina B se describió en 1947, mientras que la polimixina E se identificó en 1949, se aisló como metabolito secundario de un matraz en fermentación de *Paenibacillus polymyxa* variante colistinus. Son producidas por sistemas de síntesis peptídica no ribosomal (Ledger et al., 2022). Estructuralmente están formados por 10 aminoácidos, dispuestos como un heptapéptido circular unido a un tripéptido exocíclico, que a su vez está unido a un residuo de ácido graso. En la posición 6 del núcleo la colistina tiene un grupo D-leucina, mientras que la polimixina B tiene un isómero D-fenilalanina. Los demás aminoácidos son una variedad de residuos D-leucina y L-treonina, así como cinco residuos conservados de ácido L- α -D-aminobutírico (DAB) en las posiciones 1, 3, 5, 8 y 9 de las moléculas antibióticas, esenciales para conferir al anillo heptapéptídico en el extremo C de los una carga neta positiva a pH fisiológico, y la naturaleza catiónica e hidrofílica esencial para las propiedades antimicrobianas de la colistina, al igual que la cola lipídica (Kelesidis & Falagas, 2015).



Figura 9. 1) Estructura química general de las polimixinas; 2) Estructura de la polimixina B (Ledger, et al., 2022). Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Tetraciclinas

Familia de origen natural descubierta en 1940 a partir de *Streptomyces* spp.; en 1980 surgen los semisintéticos para hacer frente a los problemas de resistencia antibiótica. Son agentes bacteriostáticos de amplio espectro, usados en el tratamiento de infecciones respiratorias, urogenitales y gastrointestinales (Grossman, 2016).

Poseen un núcleo de estructura tetracíclica lineal compuesta de 4 anillos fusionados, denominado núcleo de hidronaftaceno (6-desoxi-6-metil tetraciclina) unido a grupos funcionales, los anillos son designados de izquierda a derecha como A, B, C y D, a los cuales se anclan una variedad de grupos funcionales (Figura 10). En conjunto forman complejos quelantes con diferentes cationes (calcio, magnesio o hierro) lo que explica la insolubilidad en agua y dificultad de absorción (Bastos et al., 2012).

Su actividad antibacteriana se debe a la estructura tetracíclica fusionada de forma lineal, tiene 6 miembros de carbono por anillos, los sitios de quelación pertenecen a lo que se denomina sistema de β -dicetona (posiciones 11 y 12), a los grupos enol de la molécula (posiciones 1 y 3) y grupos carboxamida (posición 2) del anillo A. Las sustituciones en las posiciones 1, 3, 4a, 10, 11 y 12 son contraproducentes pues afecta negativamente la actividad antibacteriana; cambios en 2 y 3 disminuyen la actividad, los radicales que se añadan pueden aumentar los efectos farmacocinéticos pero no modifica el espectro de actividad. En medio básico, el grupo 6-hidroxilo ataca al ácido carboxílico (COOH) de la posición 11 provocando la apertura del anillo B (Fig. 10) y por lo tanto la inactivación del antibiótico (Chopra & Roberts, 2001).

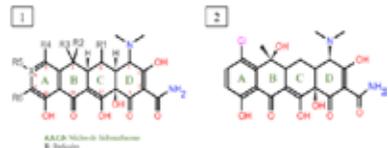


Figura 10. 1) Núcleo farmacóforo de las tetraciclinas. 2) Estructura de la clortetraciclina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013)

Tabla 2. Grupos radicales

	R1	R2	R3	R4	R5
Tetraciclina	H	H	CH3	OH	H
Clortetraciclina	H	H	CH3	OH	Cl
Oxitetraciclina	H	OH	CH3	OH	H
Doxiciclina	H	OH	CH3	OH	H
Minociclina	H	H	H	H	N(CH3)

Modificado de Microbiología Médica. 1999. Mims, Playford, Roltt, Wakelyn y Williams. Ed Harcourt Brace. Chopra and Roberts. 2001. Microb. Mol.Rev.2001. 65(2):232-260.

Fenicoles

Fármacos descubiertos hace más de 60 años atrás, su representante es el cloranfenicol, agente bacteriostático de amplio espectro identificado en 1947 a partir de *Streptomyces venezuelae*. A pesar de su toxicidad hematológica y la resistencia que ha adquirido, son medicamentos de primera línea en infecciones meningocócicas y fiebre tifoidea en países en vías de desarrollo (Epaulard & Brion, 2010).

El cloranfenicol (Cm) es una molécula altamente liposoluble, isómero D-treo de una molécula pequeña, que consiste en un anillo de p-nitrobenzono conectado a una cola de dicloroacetilo (Fig. 11 círculo verde) a través de 2-amino-1,3-propanodiol (Fig. 18 círculo morado), este último es el responsable de la actividad antibacteriana. La posible modificación en la molécula de Cm que es negativa para su efectividad es el cambio del grupo nitro por un grupo metilsulfonil (CH₃-SO₂) (Dinos et al., 2016).

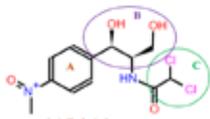


Figura 11. Estructura química del cloranfenicol. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Macrólidos

El primer antibacteriano de este grupo fue la eritromicina obtenida en 1952 a partir de la bacteria *Saccharopolyspora erythraea*,

(actualmente *Streptomyces erythraeus*), útil en pacientes alérgicos o resistentes a penicilinas; fueron aprobados para tratar infecciones como neumonía, sinusitis, faringitis, amigdalitis, infecciones cutáneas no complicadas y otitis media en pacientes pediátricos (Patel & Hashmi, 2023).

Poseen un anillo de macrolactona de 14 a 16 átomos de carbono con sustituciones de grupos polares y no polares, además se asocian con desoxiazúcares por enlaces glucosídicos, uno de ellos es neutral (cladinosa) y el otro aminado (desosamina), las estructuras más pequeñas, 14 a 15 carbonos, se asocian con los macrólidos de uso clínico en humanos (Jednacak et al., 2020). Los radicales que posee (R1 y R2) dependen del tipo de macrólido, puede ser un grupo metoxi (claritromicina), radical etiloxima (roxitromicina), radical metilo (azitromicina) (Cobos-Trigueros et al., 2009).

Sus macrociclos son estructuralmente más grandes, dando alta organización estructural, ocupando un espacio significativo y formando asociaciones de proteína y ligando dentro de sitios de unión no fácilmente accesibles (Zin et al., 2018).

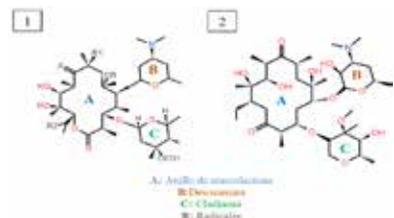


Figura 12. 1) Estructura química de los macrólidos; 2) Estructura de la eritromicina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Nitrocompuestos

La presencia de grupos nitro en los fármacos a menudo se considera “indeseable”, sin embargo, después del descubrimiento del cloranfenicol, los ciclos y heterociclos que contienen un grupo nitro (NO₂) han sido estudiados por sus actividades antimicrobianas, antineoplásicas, antihiper-tensivas, antiparasitarias, tranquilizantes y herbicidas.

El NO₂ tiene una carga positiva que le permite atraer electrones, la resonancia que experimenta el grupo nitro con los anillos aromáticos genera cambios en su polaridad, así como la desactivación de determinadas posiciones, favoreciendo la interacción con sitios nucleófilos de enzimas, generando su inhibición. Los nitroimidazoles y los nitrofuranos son antimicrobianos de origen sintético que poseen cierta semejanza estructural pertenecen a esta familia (Noriega et al., 2022).

Nitrofuranos: Profármacos bacteriostáticos o bactericidas que resultan de la nitración de compuestos heterocíclicos en la década de 1940, el más conocido es la nitrofurantoina aprobada por la FDA en 1953 para el tratamiento de infecciones de tracto urinario, y que ha tenido un resurgimiento después de su desuso en 1970, dada la aparición de resistencia hacia otros antimicrobianos como trimetropin/sulfametoxazol y fluoroquinolonas (Huttner et al., 2015).

El componente estructural es un furano (Fig. 17 anillo B), es un anillo aromático de 5 miembros con 4 átomos de carbono y 1 de oxígeno conectado a un grupo nitro (-NO₂) (Figura 13, círculo morado). Debido a la exigencia clínica se han hecho modificaciones de las cadenas laterales de los nitrofuranos, específicamente del anillo de imidazolidona, correspondiente a la posición del radical 2 (Wijma et al., 2018).

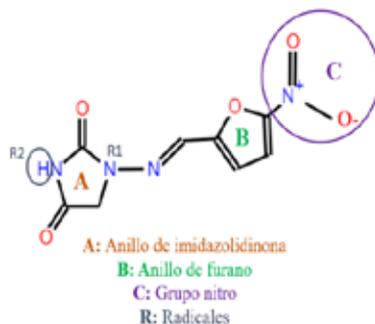
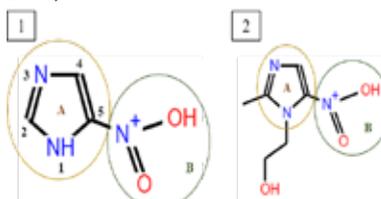


Figura 13. Estructura química de la nitrofurantoina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Nitroimidazoles: En 1955 a partir de *Streptomyces* spp., se obtuvo la azomicina, un nitroimidazol (2 nitro-1H-imidazol) con actividad contra *Trichomonas vaginalis*. Tras la falla en su síntesis, los laboratorios se enfocaron en la actividad de los 5-nitroimidazoles isoméricos, moléculas más accesibles con propiedades antiprotzoarias más efectivas que el producto natural. Uno de los primeros compuestos sintetizados con el mejor equilibrio entre actividad y toxicidad fue el metronidazol, 1- (2-hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol. A partir de ahí y sobre todo entre los años 1970 y 1975 se empezaron a sintetizar una amplia variedad de nitrocompuestos (López Nigro & Carballo, 2008).

En la familia encontramos 2 grupos: los 2-nitroimidazoles y los 5-nitroimidazoles, estos último con actividad antimicrobiana. Los 5-nitroimidazoles están compuestos por un anillo imidazólico; en la posición 5 poseen un grupo nitro, y su diferencia está en los distintos sustituyentes en la posición N₁ y C₂, confiriéndole propiedades particulares que finalmente modifican su farmacocinética (López Nigro & Carballo, 2008).



A: Anillo imidazólico

Figura 14. 1) Estructura química del 5-nitroimidazol. 2) Estructura química del metroimidazol. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Glucopéptidos

Son un grupo de péptidos no ribosomales cíclicos o policíclicos glicosilados. Su núcleo está conformado por un heptapéptido unido a diferentes azúcares y residuos de aminoácidos. Actúan como agentes fijadores de sustratos, precursores de la pared celular. Los miembros más característicos de esta familia son la vancomicina y el lipoglicopéptido teicoplanina, junto con los derivados lipoglicopéptidos semisintéticos telavancina, dalbavancina y oritavancina (Zeng et al., 2016).

Los glucopéptidos representan un arma fundamental en la lucha contra las bacterias farmacorresistentes, tal es el caso de la vancomicina que sigue siendo un tratamiento de referencia contra las infecciones graves por Gram positivos después de más de 50 años de su introducción (Blaskovich et al., 2018).

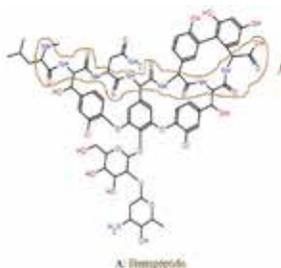


Figura 15. Estructura de la vancomicina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Estreptograminas

Este grupo está conformado por dos compuestos químicamente distintos:

- Grupo A: Macrolactonas cíclicas poliinsaturadas que contienen un anillo oxazol.
- Grupo B: Hepta/hexa-depsipéptidos cíclicos con un esqueleto de aminoácidos con variaciones según el

compuesto.

Originalmente, son mezclas naturales producidas por diferentes miembros de *Streptomyces* o géneros relacionados, en donde cada productor sintetiza una mezcla de varios componentes A y B en proporciones diferentes (Garza-Velasco et al., n.d.).

Actualmente, la única estreptogramina aprobada es la sinercida, una combinación de quinupristina/dalfopristina en proporción 30:70. Ambos componentes son derivados sintéticos de la pristina-micina. En clínica, se usa principalmente para tratar infecciones por Gram-positivos, entre ellos: *S. aureus*, *S. epidermidis*, enterococcus resistentes a la metilicina y *E. faecium* resistente a la vancomicina (Gruenberg, et al, 2023).

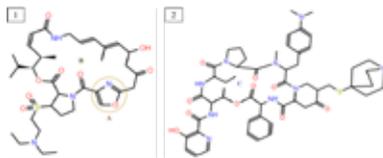
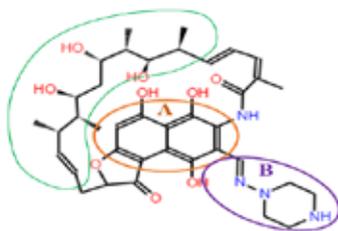


Figura 16. 1) Estructura de la quinupristina ; 2) Estructura de la dalfopristina. (Schwarz, et al, 2016). Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Rifampicina

Agente bactericida semisintético de amplio espectro, derivado de rifamicina B sintetizada por *Streptomyces mediterranei*. Clínicamente es útil para enfermedades como la lepra y la tuberculosis, es útil en el tratamiento de meningitis por las características lipofílicas de la molécula (Vardanyan & Hruby, 2016).

Las rifamicinas pertenecen a la familia de las ansamicinas que tienen estructura en forma de canasta y una cadena alifática que conecta dos extremos de un núcleo de naftoquinona; en el caso particular de la rifampicina, se trata de un derivado 3-(4-metil-1-piperazinil)-iminometilo de la rifamicina B. (Maslow & Portal-Celhay, 2015).



A: Anillo de naftohidroquinona
B: N- imino piperazina
C: Cadena alifática

Figura 17. Estructura química de la rifampicina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Cicloserina

La D-cicloserina (DCS) es un antibacteriano producido por *Streptomyces lavendulae* y *S. garyphalus* descubierto simultáneamente por Merck y Lilly en 1951. Es una 4-amino-1,2-oxazolidin-3-ona que tiene configuración R (de Chiara et al., 2020).

Su utilidad es reducida debido a que es un coagonista del receptor del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) en el cerebro. Se une al sitio modulador de la glicina del receptor NMDA y provoca efectos secundarios adversos, como convulsiones y neuropatía periférica, su uso como antibacteriano se limita a infecciones por *M. tuberculosis*, salvo las más recalcitrantes (Batson et al., 2017).



Figura 18. Estructura de la cicloserina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Lincosamidas

Compuestos bacteriostáticos producidos por *Streptomyces*; destacan las lincomicinas (A y B), Bu-2545 y celestictina.

Estructuralmente las lincosamidas tienen un núcleo tiooctosa (alquilio-lincosamida) unido a una fracción alquil-prolina (Wang et al., 2020).

El primer integrante de este grupo, la lincomicina A, utilizada clínicamente en humanos, cerdos, perros y gatos, se aisló en 1962 de *Streptomyces lincolnensis*. Debido a su parecido estructural que presenta con el extremo 3' del ARN de transferencia I-Pro-Met (ARnt) y el ARnt desacetilado, es capaz de unirse al dominio peptidiltransferasa de la subunidad ribosómica 50S y bloquear la síntesis proteica bacteriana. Se autorizó en 1967, en Estados Unidos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-positivas. Pese a estar aprobada en humanos, raramente es empleada en ellos. Se emplea para tratar infecciones bacterianas en aquellos pacientes con alergia o sensibilidad a penicilina, cefalosporina y macrólidos. Su espectro limitado (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* Grupos A, B, C y G, *Streptococcus pyogenes* y *Peptostreptococcus* spp.), llevó a su modificación química para mejorar la farmacocinética y ampliar su espectro. A partir de ella se derivó la clindamicina, 7-cloro-7-deoxo lincomicina. Aprobada en 1970 por la FDA. Presenta actividad contra *Plasmodium* spp. y *Toxoplasma* spp (Schwarz et al., 2016; Wang et al., 2020)



Figura 19. 1) Estructura química de lincosamidas. 2) Estructura de lincosamida A y clindamicina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Getólidos

Familia derivada de los macrólidos, específicamente de la eritromicina A, que surge para combatir a los microorganismos *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* resistente a macrólidos, el primer fármaco de este grupo llevado a la clínica fue la telitromicina (Cobos-Trigueros et al., 2009).

Comparten una estructura similar a los macrólidos, sin embargo, las modificaciones incluyen: el cambio de la cladinosa en posición 3 por un grupo ceto; la incorporación de un resto cíclico en posición 11,12 o 6, 11; finalmente, en el anillo macrocíclico se ancla una cadena lateral de heteroaril-alquilo (Figura 20) (Van Bambeke et al., 2008).



Figura 20. 1) Núcleo farmacóforo de los cetólidos; 2) Estructura de la telitromicina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Quinolonas

Descubiertas a principios de 1960, son antimicrobianos sintéticos de amplio espectro, análogos del ácido nalidíxico, primer integrante de esta familia, que se sintetizó como producto de la obtención de la cloroquina. Utilizadas en el tratamiento de infecciones de tracto urinario, algunas enfermedades de transmisión sexual e infecciones de vías respiratorias bajas. (Naeem et al., 2016).

Contienen una estructura central con 2 anillos de 6 miembros fusionados relacionada con el compuesto 4-quinolona (compuesto orgánico derivado de la quinolina), se dividen en dos clases distintas: las 2 y 4-quinolonas, que son moléculas bicíclicas que difieren en la posición del grupo carbonilo. Para obtener compuestos con distinta composición química, farmacocinética y propiedades físicas, se puede modificar estructuralmente a N-1, C-5, C-6, C-7, C-8 (Dhiman et al., 2019) (Figura 21).

La naturaleza de "X" en la estructura difiere del tipo de molécula que es, así pues X= C define quinolonas, mientras que X=

N define naftiridonas. Al modificar otros sustituyentes diferentes, la actividad antibacteriana mejora: R1 aumenta la potencia general (grupo ciclopropilo); R5 y R6 incrementan la actividad frente a bacterias Gram positivas (grupos -NH₂, -OH y -CH₃) y Gram negativas (Flúor), de igual forma R7 aumenta la actividad para los dos

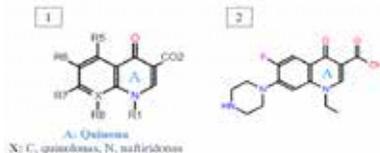


Figura 21. 1) Estructura química de las quinolonas; 2) Estructura de la norfloxacin. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013)

Fosfomicina

Aislada en 1969 de *Streptomyces* spp., (*S. fradiae*, *S. viridochromogenes*, *S. wedmorensis*). La fosfomicina es un bactericida de amplio espectro, análogo al fosfoenolpiruvato (PEP) producido también de forma sintética, considerada un agente antibiótico viejo. Su éxito radica en su capacidad de atacar biopelículas y la actividad sinérgica que muestra con los lactámicos o la amikacina (Falagas et al., 2016).

Derivado del ácido fosfónico (ácido cis-1,2-epoxipropilfosfónico) altamente polar de bajo peso molecular. Las 2 formulaciones disponibles son: sal de calcio (fosfomicina cálcica, C₃H₅CaO₄P) para administración oral y la sal disódica hidrófila (fosfomicina disódica, C₃H₅Na₂O₄P) para administración parenteral (Falagas et al., 2016).

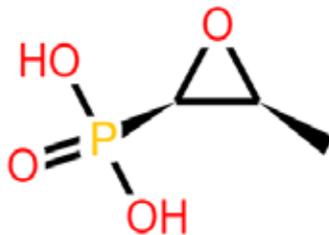


Figura 22. Estructura química de la fosfomicina. Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013)

Oxazolidinonas

Elaborado con JSME (Bienfait & Ertl, 2013).

Representa una nueva clase química de antimicrobianos sintéticos. Son moléculas bacteriostáticas que estructuralmente no tienen relación con ningún agente disponible en la clínica (Marchese & Schito, 2001). El núcleo farmacóforo está conformado por un anillo oxazolidona con configuración S del sustituyente en C5, importante para su actividad, un grupo acilamino metilo unido a C5, se puede sustituir por otros grupos bioisostéricos (grupos que sustituyen a otro que genera problemas, conservando una actividad biológica similar) y, el sustituyente N-arilo (anillo B), requerido para su actividad antibacteriana. La sustitución meta-flúor en el anillo B mejora su actividad y farmacocinética, mientras que la para-sustitución amplía el espectro. El linezolid fue descubierto en 1996 y aprobado en 2000 para uso clínico por la FDA, fue la primera oxazolidinona clínicamente disponible (Foti et al., 2021).

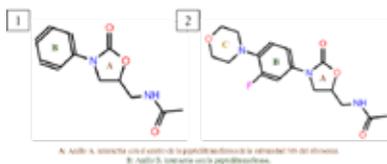


Figura 23. 1) Núcleo farmacóforo de Las oxazolidinonas; 2) Estructura del Linezolid

Declaración de privacidad

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Conflicto de interés

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Agradecimientos

A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por la beca otorgada a R.V.G y L.R.M través de proyecto VIEP 2023 ID Proyecto: 00055 "Análisis del genoma de E. coli patógena extraintestinal y comensal para la prevención, control y tratamiento adecuados de infección de tracto urinario" para el fortalecimiento de investigación.

Referencias

- Aithal P. A., & Aithal, S. (2018). The Concept of Ideal Drug & its Realization Opportunity using Nanopharmaceutical Research Scenario. *International Journal of Health Sciences and Pharmacy*, 2(2), 11–26. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1469963>
- Bastos, L., de Oliveira, A., Watkins, L., Moraes, M., & Coelho, M. (2012). Tetracyclines and pain. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 385, 225–241. <https://doi.org/10.1007/s00210-012-0727-1>
- Batson, S., De Chiara, C., Majce, V., Lloyd, A. J., Gobec, S., Rea, D., Fülöp, V., Thoroughgood, C. W., Simmons, K. J., Dowson, C. G., Fishwick, C. W. G., De Carvalho, L. P. S., & Roper, D. I. (2017). Inhibition of D-Ala:D-Ala ligase through a phosphorylated form of the antibiotic D-cycloserine. *Nature Communications*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-017-02118-7>
- Bienfait, B., & Ertl, P. (2013). JSME: A free molecule editor in JavaScript. *Journal of Cheminformatics*, 5(5). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-5-24>
- Bin Hafeez, A., Jiang, X., Bergen, P. J., & Zhu, Y. (2021). Antimicrobial Peptides: An Update on Classifications and Databases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21). <https://doi.org/10.3390/IJMS222111691>
- Blaskovich, M. A. T., Hansford, K. A., Butler, M. S., Jia, Z., Mark, A. E., & Cooper, M. A. (2018). Developments in Glycopeptide Antibiotics. *ACS Infectious Diseases*, 4(5), 715. <https://doi.org/10.1021/ACSINFECDIS.7B00258>
- Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), 232. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>
- Cobos-Trigueros, N., Ateka, O., Pitart, C., & Vila, J. (2009). Macrolides and ketolides. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(7), 412–418. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.06.002>
- de Chiara, C., Homšak, M., Prosser, G. A., Douglas, H. L., Garza-Garcia, A., Kelly, G., Purkiss, A. G., Tate, E. W., & de Carvalho, L. P. S. (2020). d-Cycloserine destruction by alanine racemase and the limit of irreversible inhibition. *Nature Chemical Biology*,

Dhiman, P., Arora, N., Thanikachalam, P. V., & Monga, V. (2019). Recent advances in the synthetic and medicinal perspective of quinolones: A review. In *Bioorganic Chemistry* (Vol. 92). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103291>

Dinos, G. P., Athanassopoulos, C. M., Missiri, D. A., Giannopoulou, P. C., Vlachogiannis, I. A., Papadopoulos, G. E., Papaioannou, D., & Kalpaxis, D. L. (2016). Chloramphenicol Derivatives as Antibacterial and Anticancer Agents: Historic Problems and Current Solutions. *Antibiotics* 2016, Vol. 5, Page 20, 5(2), 20. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS5020020>

Epaulard, O., & Brion, J.-P. (2010). Fenicoles (cloranfenicol y tianfenicol). *EMC - Tratado de Medicina*, 14(1), 1–6. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(10\)70519-5](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(10)70519-5)

Estrada, A., Wright, D. L., & Anderson, A. C. (2016). Antibacterial Antifolates: From Development through Resistance to the Next Generation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(8). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.AO28324>

Etebu, E., & Ariekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *IJAMBR*, 4, 90–101.

Falagas, M. E., Vouloumanou, E. K., Samonis, G., & Vardakasa, K. Z. (2016). Fosfomicin. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(2), 321–347. <https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15/FORMAT/EPUB>

Foti, C., Piperno, A., Scala, A., & Giuffrè, O. (2021). Oxazolidinone Antibiotics: Chemical, Biological and Analytical Aspects. *Molecules*, 26(14), 4280. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26144280>

Garza-Velasco, R., Gabriela Vilchis-Gaona, E., Hernández-Gómez, L., & Manuel Perea-Mejía, L. (n.d.). Estreptograminas: un modelo interesante para hacerle frente a la resistencia bacteriana.

Gómez, J., García-Vázquez, E., & Hernández-Torres, A. (2015). Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter*, 28(1), 1–9.

Grossman, T. H. (2016). Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(4), a025387. <https://doi.org/10.1101/068687>

- Hutchings, M., Truman, A., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.MIB.2019.10.008>
- Huttner, A., Verhaegh, E. M., Harbarth, S., Muller, A. E., Theuretzbacher, U., & Mouton, J. W. (2015). Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(9), 2456–2464. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKV147>
- Kelesidis, T., & Falagas, M. E. (2015). The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14(11), 1687. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1088520>
- Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2023). Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(6), 1–18. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- Ledger, E. V. K., Sabnis, A., & Edwards, A. M. (2022). Polymyxin and lipopeptide antibiotics: membrane-targeting drugs of last resort. *Microbiology*, 168(2), 1136. <https://doi.org/10.1099/MIC.0.001136>
- López Nigro, M. M., & Carballo, M. A. (2008). LOS NITROIMIDAZOLES COMO MODELO DE MUTAGÉNESIS QUÍMICA Y MUERTE CELULAR NITROIMIDAZOLES AS A MODEL FOR CHEMICAL MUTAGENESIS AND CELL DEATH. *Theoria*, 17(2), 47–62.
- Marchese, A., & Schito, G. C. (2001). The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 7(4), 66–74. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2001.00060.x>
- Marín, M., & Gudiol, F. (2003). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(1), 42–55. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72873-0](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72873-0)
- Maslow, M. J., & Portal-Celhay, C. (2015). Rifamycins. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Vol. 1, pp. 339-349.e3). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00027-8>
- Naeem, A., Lal Badshah, S., Muska, M., Ahmad, N., & Khan, K. (2016). The Current Case of Quinolones: Synthetic Approaches and Antibacterial Activity.

Molecules, 21(4). <https://doi.org/10.3390/molecules21040268>

Nguyen, R., Khanna, N. R., Safadi, A. O., & Sun, Y. (2022, November 21). Bacitracin Topical. StatPearls; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536993/>

Noriega, S., Cardoso-Ortiz, J., López-Luna, A., Cuevas-Flores, M. D. R., & Flores De La Torre, J. A. (2022). The Diverse Biological Activity of Recently Synthesized Nitro Compounds. *Pharmaceuticals*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/PH15060717>

Patel, P. H., & Hashmi, M. F. (2023, February 19). Macrolides. StatPearls; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>

Pérez Alba, Á. (2016). Sulfamidas: aspectos farmacológicos y químico-farmacéuticos.

Pfeffer, S., Höhne, W., Branner, S., Wilson, K., & Betzel, C. (1991). X-Ray structure of the antibiotic bacitracin A. *FEBS Letters*, 285(1), 115–119. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(91\)80738-O](https://doi.org/10.1016/0014-5793(91)80738-O)

Pham, T. D. M., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. T. (2019). Quinolone antibiotics. *MedChemComm*, 10(10), 1719–1739. <https://doi.org/10.1039/C9MD00120D>

Schwarz, S., Shen, J., Kadlec, K., Wang, Y., Michael, G. B., Feßler, A. T., & Vester, B. (2016). Lincosamides, Streptogramins, Phenicol, and Pleuromutilins: Mode of Action and Mechanisms of Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(11). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A027037>

Serio, A. W., Keepers, T., Andrews, L., & Krause, K. M. (2018). Aminoglycoside Revival: Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation. *EcoSal Plus*, 8(1). https://doi.org/10.1128/ECOSALPLUS.ESP-0002-2018/ASSET/OEFF6678-ED27-426B-9CD3-55733364AD55/ASSETS/GRAPHIC/ESP-0002-2018_FIG_004.GIF

Suárez, C., & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116–129. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>

Van Bambeke, F., Harms, J. M., Van Laethem, Y., & Tulkens, P. M. (2008). Ketolides: Pharmacological profile and rational positioning in the treatment

of respiratory tract infections. In *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (Vol. 9, Issue 2, pp. 267–283). <https://doi.org/10.1517/14656566.9.2.267>

Vardanyan, R., & Hruby, V. (2016). Antimicrobial Drugs (pp. 669–675). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411492-0.00032-8>

Vicente, D., & Pérez-Trallero, E. (2010). Tetraciclina, sulfamidas y metronidazol. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(2), 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.10.002>

Wang, S. A., Lin, C. I., Zhang, J., Ushimaru, R., Sasaki, E., & Liu, H. W. (2020). Studies of lincosamide formation complete the biosynthetic pathway for lincomycin A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(40), 24794–24801. <https://doi.org/10.1073/PNAS.2009306117/-/DCSUPPLEMENTAL>

Wijma, R. A., Huttner, A., Koch, B. C. P., Mouton, J. W., & Muller, A. E. (2018). Review of the pharmacokinetic properties of nitrofurantoin and nitroxoline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(11), 2916–2926. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKY255>

Wróbel, A., Arciszewska, K., Maliszewski, D., & Drozdowska, D. (2019). Trimethoprim and other nonclassical antifolates an excellent template for searching modifications of dihydrofolate reductase enzyme inhibitors. *The Journal of Antibiotics* 2019 73:1, 73(1), 5–27. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0240-6>

Zeng, D., Debabov, D., Hartsell, T. L., Cano, R. J., Adams, S., Schuyler, J. A., McMillan, R., & Pace, J. L. (2016). Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(12). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A026989>

Zhu, M., Tse, M. W., Weller, J., Chen, J., & Blainey, P. C. (2021). The future of antibiotics begins with discovering new combinations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1496(1), 82–96. <https://doi.org/10.1111/NYAS.14649>

Zin, P. P. K., Williams, G., & Fourches, D. (2018). Cheminformatics-based enumeration and analysis of large libraries of macrolide scaffolds. *Journal of Cheminformatics*, 10(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/S13321-018-0307-6/FIGURES/1>