

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio *in silico* de bases moleculares en la actividad de antibióticos betalactámicos
***In silico* study of molecular bases in the betalactam antibiotics activity**

Lic. Elso Manuel Cruz Cruz*, Lic. Esley Sánchez Domínguez**, Lic. Sahily Rojas Pérez***

*Licenciado en Química. Doctor en Ciencias Químicas. Investigador Agregado. Profesor Asistente. **Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Profesora Auxiliar. ***Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Investigador Agregado. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Lic. Elso Manuel Cruz Cruz, correo electrónico: elso@ltu.sld.cu

RESUMEN

La variedad de antibióticos betalactámicos es resultado de modificaciones en las cadenas laterales unidas a la base estructural de estos fármacos. Se realiza el análisis integral de propiedades estructurales y electrónicas, estudiadas *in silico*, de una muestra de antibióticos betalactámicos e inhibidores de las betalactamasas; con el objetivo de incrementar los conocimientos acerca de las bases estructurales que sustentan sus características farmacológicas. Se emplearon cálculos semiempíricos para optimizar las geometrías de 17 compuestos betalactámicos. Las propiedades moleculares se calcularon siguiendo la teoría del funcional de la densidad. Se analizaron las densidades de cargas atómicas y los orbitales de frontera. Los cálculos se ejecutaron en computadoras personales. Las propiedades calculadas mostraron variaciones que permitieron definir dos grupos de compuestos: uno para las monobactamas y los inhibidores de las betalactamasas, con menor planaridad en el anillo betalactámico y características electrónicas asociadas a una menor reactividad; el otro grupo está conformado por las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas, más planas, estables estructuralmente y potencialmente más reactivas. Los parámetros estructurales del anillo betalactámico y la densidad de carga positiva del carbono carbonílico, sitio de reacción, no tuvieron variaciones significativas como consecuencia de las modificaciones en las cadenas laterales. El ceftobiprole, cefalosporina de quinta generación, se diferencia del resto de los betalactámicos estudiados por la disposición espacial de las cadenas laterales, con una estructura tridimensional más alargada, a partir de la cual es más fácil el acceso hasta el carbono carbonílico, potenciando una mayor actividad antibacteriana.

Palabras clave: PENICILINAS; CEFALOSPORINAS; ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS; MODELACIÓN MOLECULAR.

Descriptores: PENICILINAS; CEFALOSPORINAS; ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS; MODELADO DE DROGAS.

ABSTRACT

The diversity of betalactam antibiotics results from modifications in the lateral chains linked to the structural basis of these drugs. An *in silico*, integral analysis of the structural and electronics properties of a sample of betalactamic antibiotics and the betalactamases inhibitors was carried out to deepen the knowledge about the structural bases that determine their pharmacological properties. The geometries of 17 betalactamic compounds were optimized with the semiempiric calculations and according to the Parametric Model 3 (PM3). The molecular properties were calculated according to the Density Functional Theory. The density of the atomic charges and the frontier orbitals were analyzed. All the calculations were made in personal computers. The properties calculated showed variations that allowed the definition of two groups of compounds: one for monobactams and the betalactamases inhibitors, with less planarity in the ring and with electronic characteristics associate to less reactivity; and another group including penicillins, cephalosporins and carbapenems, which are plainer, more structurally stable and potentially reactive. The structural parameters of the betalactamic ring and the density of the positive charge of carbonylic carbon as well as the reaction site had no significant changes resulting from the modifications in the lateral chains. Ceftobiprole differs from the others betalactamic compounds due to the spatial disposition of the lateral chains with a larger tridimensional structure that facilitates the access up to the carbonylic carbon, strengthening the antibacterial activity.



Key words: PENICILLINS; CEPHALOSPORINS; BETALACTAM ANTIBIOTICS; MOLECULAR MODELING.

Descriptors: PENICILLINS; CEPHALOSPORINS; BETALACTAM ANTIBIOTICS; DRUGS MODELING.

INTRODUCCIÓN

La utilización de la bencilpenicilina marcó el inicio del uso terapéutico de los antibióticos, permitiendo reducir la mortalidad por enfermedades infecciosas. En la actualidad existe un amplio arsenal de este tipo de fármacos, los que se clasifican atendiendo a diversos criterios como: origen, mecanismo y espectro de acción y estructura química. Este último criterio es el más utilizado en la literatura científica y se fundamenta en la similitud química de los núcleos bases en su estructura molecular; lo que permite agrupar familias con características físico-químicas y farmacológicas comunes. (1-6) En esta clasificación se destacan los que poseen un anillo betalactámico, los antibióticos más prescritos en atención primaria y en hospitales. Estos se dividen en cuatro grandes grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas y monobactamas. En esta familia suelen incluirse los inhibidores de las betalactamasas; los cuales, a pesar de manifestar una reducida actividad antibacteriana, poseen el anillo betalactámico y tienen una reconocida actividad farmacológica al combinarse con los antibióticos, potenciando su acción. (1, 2, 7)

Los antibióticos betalactámicos actúan a nivel de la pared celular de las bacterias. Mediante una inhibición competitiva se unen a las proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs, por las siglas en inglés de Penicillin Binding Proteins), imposibilitando que estas ejerzan su acción catalítica en la unión y entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglicanos, sustancia que le confiere la forma, rigidez y estabilidad a la membrana celular de muchas bacterias de importancia médica. (8, 9) Con el paso del tiempo y en respuesta al uso indiscriminado de los antibióticos, las bacterias han reaccionado desarrollando mecanismos de resistencia que neutralizan su acción. (3-6, 10) Ello ha motivado la búsqueda continua de nuevas fórmulas más potentes y generales. (1-6, 11-14) Consecuentemente, se siguen incorporando a la práctica médica nuevos antibióticos activos frente a agentes patógenos muy resistentes. Según la literatura científica, entre los más prometedores se encuentran dos novedosas cefalosporinas: ceftobiprole y ceftaroline, las que aún son estudiadas en varios ensayos clínicos en fase III. (15-19)

Los estudios de relación estructura - actividad biológica y las investigaciones a nivel molecular, incluyendo la modelación en computadoras de estructuras moleculares, propiedades electrónicas y mecanismos de reacción, constituyen herramientas muy utilizadas en la búsqueda de nuevos conocimientos acerca de los mecanismos de acción

y resistencia que involucran a los antibióticos, así como en el diseño y síntesis de nuevos compuestos de este tipo. (1, 2, 16, 19, 20)

Enmarcados en este contexto, este equipo de autores desarrolla el proyecto de investigación "Estudios *in silico* de biomoléculas de interés médico-farmacéutico" que en sus inicios ha estado enfocado a la evaluación de propiedades estructurales y electrónicas en antibióticos betalactámicos e inhibidores de las betalactamasas, (9, 21-23) en busca de incrementar los conocimientos acerca de las bases moleculares que sustentan las características farmacológicas de estos compuestos. En el presente artículo se realiza el análisis integral de propiedades estudiadas, *in silico*, de una muestra de 17 compuestos betalactámicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

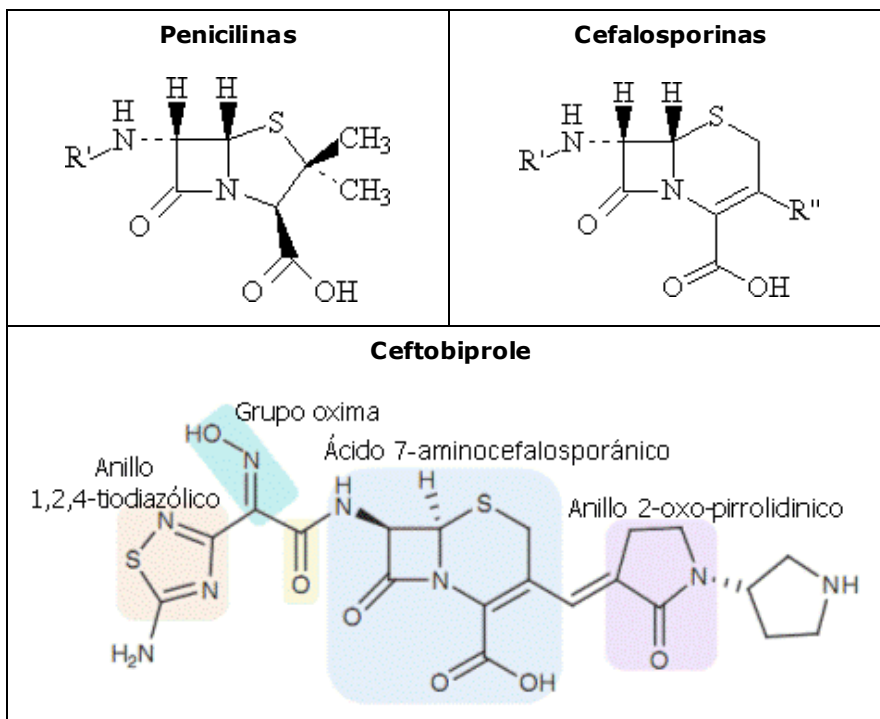
Se hace el análisis integral de propiedades estructurales y electrónicas calculadas de una muestra de antibióticos betalactámicos. Se realizó la modelación *in silico* de 17 compuestos betalactámicos, distribuidos como se detalla: 4 moléculas en representación genérica de cada una de las familias de estos antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas y monobactamas), se utilizó como sustituyente en R' el radical metilo (-CH₃) y en R'' el hidrógeno (H); 3 inhibidores de las betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam); 4 penicilinas (bencilpenicilina, ampicilina, amoxicilina y fenoximetilpenicilina) y 6 cefalosporinas (cefradina, cefalexina, cefadroxilo, cefprozilo, ceftobiprole y ceftaroline). La **figura 1** muestra las estructuras químicas desarrolladas de penicilinas y cefalosporinas, betalactámicos más representados en este estudio; además, se detalla la estructura del ceftobiprole, por resumir en él todos los conocimientos que sobre las cadenas laterales en los betalactámicos existen hasta el presente. (15)

Detalles computacionales. En la modelación molecular se emplearon computadoras personales. Las estructuras tridimensionales se obtuvieron mediante la optimización de las geometrías moleculares aplicando cálculos semiempíricos basados en la modificación de la negación a la superposición diatómica, específicamente el modelo parametrizado 3 (PM3, Parametric Model 3); (24) empleando el paquete de programas MOPAC, versión 7.01.3 para Linux. (25) Una vez obtenidas las geometrías de equilibrio se calcularon las densidades de cargas naturales y los orbitales moleculares, según la teoría del funcional de la densidad (DFT, Density Functional Theory) a un nivel DFT/B3LYP/6-31G(d) // HF/PM3. (26) Se

utilizó la teoría de los orbitales de frontera de Fukui para analizar la reactividad. (27) Estos cálculos se realizaron con el paquete de programas Gaussian 98 versión A.7 para Linux. (28) En la confección de las

estructuras moleculares iniciales y la visualización de resultados de la evaluación de propiedades estructurales y electrónicas se utilizó el programa HyperChem 5.02. (29)

FIGURA 1. Estructuras químicas desarrolladas de penicilinas y cefalosporinas. Detalles estructurales del ceftobiprole



ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los antibióticos betalactámicos realizan su acción a nivel de la pared celular. Mediante una inhibición competitiva se unen a las proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), imposibilitando que estas ejerzan su acción catalítica en la unión y entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglicanos. El mecanismo comienza por el ataque del oxígeno del grupo -OH de la serina, presente en las PBPs, al carbono carbonílico del anillo betalactámico. Se forma un complejo acil-enzima que se estabiliza mediante un enlace covalente, con la simultánea ruptura del anillo betalactámico. El complejo formado tiene una mayor estabilidad y se hidroliza muy lentamente, entorpeciendo la liberación de la enzima, provocando debilidad en la pared celular de las bacterias. La estructura del complejo acil-enzima es determinante en la definición de la potencia antimicrobiana. Así, los antibióticos betalactámicos que forman complejos muy estables, con distancias de enlace menores, pueden ejercer una mayor acción contra esa bacteria. Las conformaciones espaciales y las características electrostáticas del

antibiótico resultan determinantes en este mecanismo. (1, 2, 7, 9, 10)

Las características estructurales y electrostáticas del anillo betalactámico resultan fundamentales en la formación del mencionado complejo antibiótico-enzima. La fortaleza de los enlaces que lo conforman, la magnitud de la carga positiva en el carbono carbonílico y la disposición espacial en las vecindades de ese carbono, son algunas de las características más relevantes. Atendiendo a ello, se analizaron estas propiedades en los resultados de las modelaciones realizadas.

Los valores de las variables geométricas más relevantes muestran una estructura del anillo betalactámico muy similar en todos los compuestos (**tabla 1**). Las diferencias más notables corresponden a la desviación de la planaridad del anillo. Esta resulta mayor en los inhibidores de las betalactamasas y en las monobactamas, en los cuales la geometría del anillo se aleja entre 2,9 y 4,0 grados del plano. En contraste con ello, en las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas, existe mayor planaridad del anillo.

TABLA 1. Parámetros estructurales relevantes en el anillo betalactámico, calculados a un nivel de teoría HF/PM3

Molécula		N ₁ -C ₂	C ₂ -C ₃	C ₂ =O ₅	N ₁ -C ₂ -C ₃	Desv. plano
Penicilinas	Modelo	0,1485	0,1549	0,1196	91,4	0,5
	Bencilpenicilina	0,1484	0,1549	0,1195	91,2	1,5
	Ampicilina	0,1483	0,1548	0,1196	91,2	1,9
	Amoxicilina	0,1483	0,1547	0,1196	91,2	2,0
	Fenoximetilpenicilina	0,1483	0,1548	0,1196	91,2	2,3
Cefalosporinas	Modelo	0,1475	0,1549	0,1198	91,1	0,7
	Cefradina	0,1378	0,1540	0,1201	91,5	0,7
	Cefalexina	0,1469	0,1552	0,1195	90,5	1,4
	Cefadroxilo	0,1469	0,1552	0,1195	90,5	1,4
	Cefprozilo	0,1313	0,1521	0,1220	92,5	3,6
	Ceftobiprole	0,1479	0,1552	0,1196	91,0	0,4
	Ceftaroline	0,1474	0,1552	0,1196	90,9	3,4
Carbapenemas (modelo)		0,1489	0,1539	0,1197	91,8	1,2
Monobactamas (modelo)		0,1456	0,1543	0,1200	91,5	2,9
Inhibidores de betalactamasas	Ácido clavulánico	0,1493	0,1528	0,1196	91,6	3,0
	Sulbactam	0,1485	0,1527	0,1197	91,1	3,3
	Tazobactam	0,1486	0,1525	0,1197	91,0	4,0
Numeración empleada						

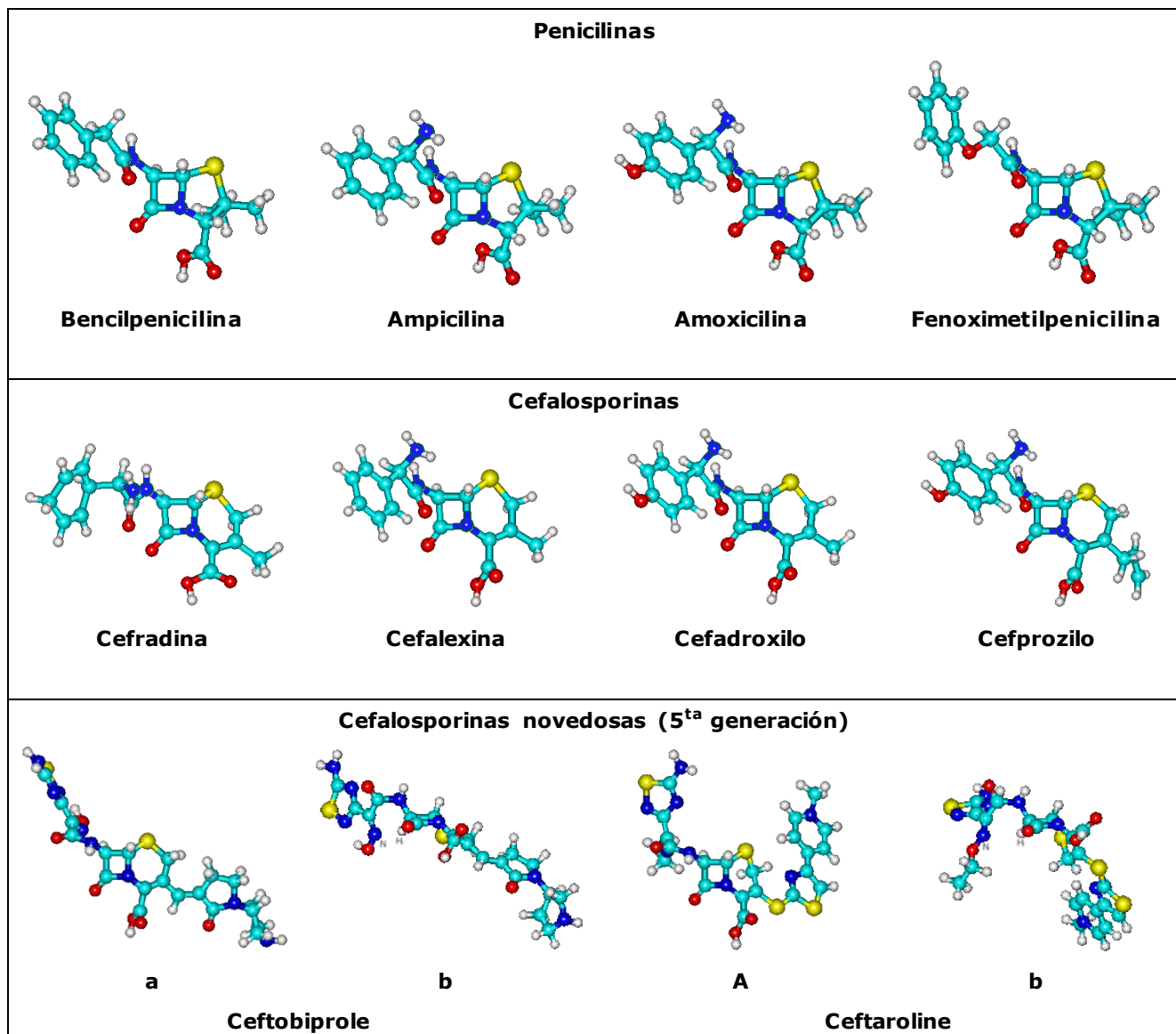
*Distancias de enlace en nm y ángulos en grados.

En todas las moléculas estudiadas, el anillo betalactámico no varía estructuralmente de manera significativa. La presencia de un anillo fusionado al betalactámico, aunque no sea aromático, le confiere mayor estabilidad al aumentar las zonas con densidades de cargas y posibilitar la deslocalización de las nubes electrónicas entre un mayor número de átomos. Esta situación es más marcada si en la cercanía del anillo existen átomos de elevada electronegatividad como el azufre (S), dobles enlaces o grupos carboxilo (-CO₂H), lo que ocurre en las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas (**figura 1**). (9, 21-23) Los cambios en las cadenas laterales, que dan lugar a las diferentes penicilinas y cefalosporinas estudiadas, no afectan las propiedades estructurales y electrónicas del anillo betalactámico.

En las monobactamas, el anillo betalactámico no está fusionado a otro y en los inhibidores de las betalactamasas, aunque existe otro anillo fusionado,

el fragmento del anillo betalactámico que contiene el grupo carbonilo (C₂=O₅) no tiene cadenas laterales en el carbono más cercano, haciendo que el carbono carbonílico (C₂) quede muy expuesto. Estos hechos entran en concordancia con una mayor desviación de la planaridad del anillo betalactámico de estos compuestos, entre 2,9 y 4 grados (**tabla 1**).

En las estructuras tridimensionales obtenidas, **figura 2**, es posible observar como el oxígeno (en rojo), del grupo carbonilo presente en la cadena lateral R' (definida en la **figura 1**), se orienta ligeramente en dirección del anillo betalactámico, pero en un plano por encima de este. Ello se refleja en las distancias atómicas entre el mencionado oxígeno y el carbono carbonílico (C₂) del anillo betalactámico, átomo que define la futura unión del antibiótico al materializar su acción antibacteriana. Las referidas distancias obtenidas para las cefalosporinas se muestran en la **tabla 2**.

FIGURA 2. Representación tridimensional de las estructuras moleculares de las penicilinas y cefalosporinas, optimizadas según la metodología empleada

*En **a** el anillo betalactámico está en posición vertical, **b** en posición horizontal.

TABLA 2. Distancias atómicas entre el oxígeno (del C=O de la cadena lateral R') respecto al carbono carbonílico (C₂) del anillo betalactámico

Cefalosporinas	Distancias (nm)
Cefradina	0,2735
Cefalexina	0,2916
Cefadroxilo	0,2916
Cefprozilo	0,2994
Ceftobiprole	0,4225
Ceftaroline	0,4329

Estas distancias, aunque indican proximidad, no permiten asegurar la existencia de interacciones intramoleculares. Este tipo de interacciones contribuyen a la estabilidad de una molécula aislada, pero va en detrimento de su reactividad. Es notable que en ceftobiprole y ceftaroline, cefalosporinas de última generación y las de mayor actividad antibacteriana, las distancias sean mucho mayores. Ambas cefalosporinas constituyen la más reciente incorporación de antibióticos de esta familia a la práctica clínica a nivel mundial, actualmente siguen sometidas a diferentes estudios. Los resultados de ensayos clínicos en fase III reflejan que tienen un amplio espectro de acción y son reactivas frente a patógenos altamente resistentes a otros antibacterianos. En sus estructuras químicas se han incorporado fragmentos moleculares de

probada importancia en la acción farmacológica de las cefalosporinas (**figura 1**). (15-19)

Adicionalmente, se realizó otro hallazgo significativo, aunque la estructura química del ceftobiprole tiene similitud con el ceftaroline, su conformación tridimensional difiere notablemente, es mucho más alargada (**figura 2**). La cadena lateral R' se dispone de forma extendida. Al colocar el ceftobiprole con el anillo betalactámico en un plano horizontal (visible en la parte inferior de la **figura 2**, en **b**) se observa que existe cercanía suficiente para establecer una interacción por puente de hidrógeno entre el nitrógeno del grupo oxima y el hidrógeno unido al carbono C₃ del anillo betalactámico (distancia = 0,1926 nm); estos átomos se identifican en la figura por sus respectivos símbolos químicos. Aquí radica la explicación a que la estructura del ceftobiprole sea más alargada que el resto de los betalactámicos estudiados, lo que potencia su reactividad. Existen varios trabajos donde se reporta que este fármaco es efectivo frente a bacterias muy resistentes, al reaccionar con PBPs poco reactivas elaboradas por ellas como mecanismo de resistencia; por ejemplo, las PBP1a, PBP2a, PBP2b, PBP2x y PBP3 de estafilococos y neumococos. (5, 15-17)

En el ceftaroline, ambos átomos no forman un puente de hidrógeno, ya que están alejados a 0,2561 nm. A pesar de su elevada capacidad antibacteriana, algunos resultados indican que el ceftaroline pudiera ser menos activo que el ceftobiprole frente a bacterias gramnegativas. Se ha probado su uso combinado con otros antibióticos para superar este hecho. (17, 18)

Todo parece indicar que en las cadenas laterales están las causas directas de las diferencias farmacológicas existentes entre estos compuestos, en detrimento de la idea que las causas directas están en el anillo betalactámico, provocadas por efectos electrónicos que son consecuencias de las cadenas laterales.

Además de las propiedades estructurales, se analizaron propiedades electrónicas relevantes para el mecanismo de acción de estos compuestos betalactámicos. En la **tabla 3** se muestran las densidades de cargas atómicas calculadas de los centros, en el anillo betalactámico, que intervienen directamente en la reacción. Se observa que no existen variaciones significativas entre las diferentes moléculas estudiadas.

TABLA 3. Densidades de cargas atómicas de los centros directamente involucrados en el mecanismo de unión del compuesto betalactámico, calculadas a un nivel DFT/B3LYP/6-31G(d) // HF/PM3

Molécula	N ₁	C ₂	O ₅	Molécula	N ₁	C ₂	O ₅
Penicilinas				Cefalosporinas			
Modelo	-0,517	0,696	-0,523	Modelo	-0,494	0,709	-0,531
Bencilpenicilina	-0,504	0,721	-0,515	Cefradina	-0,530	0,751	-0,609
Ampicilina	-0,505	0,727	-0,599	Cefalexina	-0,498	0,743	-0,602
Amoxicilina	-0,505	0,726	-0,522	Cefadroxilo	-0,498	0,743	-0,525
Fenoximetilpenicilina	-0,504	0,728	-0,519	Cefprozilo	-0,426	0,740	-0,536
Inhibidores de las betalactamasas				Ceftobiprole	-0,483	0,686	-0,515
Ácido clavulánico	-0,516	0,727	-0,514	Ceftaroline	-0,485	0,671	-0,512
Sulbactam	-0,504	0,735	-0,514	Carbapenemas	-0,500	0,739	-0,525
Tazobactam	-0,512	0,726	-0,518	Monobactamas	-0,786	0,704	-0,541

*La numeración de los átomos coincide con la empleada en la **tabla 1**.

En el anillo betalactámico las mayores densidades de cargas negativas recaen sobre los heteroátomos, nitrógeno (N₁) y oxígeno (O₅). Por su parte, el carbono del grupo carbonilo (C₂) constituye el único centro con una marcada densidad de carga positiva. Las variaciones de las densidades de cargas atómicas, al cambiar las cadenas laterales y/o el anillo unido al betalactámico, resultan coherentes con las diferencias en el entorno atómico. De manera análoga a la geometría molecular, el anillo betalactámico muestra poca variabilidad en el comportamiento de las densidades de cargas.

El análisis de los orbitales de frontera es utilizado con frecuencia para relacionarlo con la reactividad de las moléculas; así, cuando las diferencias energéticas entre ellos son pequeñas, las moléculas son muy susceptibles electrónicamente y como consecuencia muy reactivas. Esto ocurre con todas las moléculas modeladas en este estudio. Sin embargo, se debe enfatizar que las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas poseen los menores valores energéticos (entre 0,177 y 0,189 eV), marcando una diferencia respecto a las monobactamas y los inhibidores de las

betalactamasas (entre 0,213 y 0,238 eV). Este hecho se corresponde con la mayor actividad antimicrobiana del primer grupo respecto al último y contribuye a justificar desde un nivel molecular el empleo en la práctica médica de las combinaciones de un antibiótico betalactámico con un inhibidor de las betalactamasas, para neutralizar los efectos de la resistencia bacteriana. En esta combinación de fármacos, los antibióticos son los responsables de la actividad antibacteriana por su mayor reactividad a nivel electrónico y su estabilidad estructural. Las enzimas betalactamasas de las bacterias, por inhibición competitiva, tendrán mayor afinidad por el anillo betalactámico del inhibidor, que estructuralmente está más desprotegido en las vecindades del carbono carbonílico. Esto permitirá al antibiótico "burlar" el ataque de las betalactamasas de las bacterias y unirse a las PBPs, para posteriormente hacer que se destruya su pared celular.

CONCLUSIONES

Se realizó la modelación molecular de antibióticos betalactámicos e inhibidores de las betalactamasas en computadoras personales. Los resultados de este estudio *in silico* aportan nuevos conocimientos acerca de las bases estructurales que sustentan el accionar de estos fármacos. La estabilidad estructural y eléctrica del anillo betalactámico no es afectada de forma significativa por las cadenas laterales. No obstante, existen variaciones de las

propiedades calculadas que permiten definir dos grupos de compuestos: uno para las monobactamas y los inhibidores de las betalactamasas, con menor planaridad en el anillo betalactámico y menos reactividad, según el análisis de sus orbitales de frontera, y otro grupo con las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas, más planas, estables estructuralmente y reactivas. El ceftobiprole, con su estructura tridimensional alargada, reúne las mejores características que potencian su acción farmacológica.

Estos resultados contribuyen a enfatizar la importancia de la etapa de reconocimiento molecular en el mecanismo de reacción de los antibióticos betalactámicos. La existencia en las cadenas laterales de átomos muy electronegativos e hidrógenos muy reactivos, permite la creación de interacciones débiles que facilitan la unión del fármaco a las PBPs de las bacterias.

AGRADECIMIENTOS

A la MSc. Grettel Díaz Ramón por su participación activa en las primeras etapas de la investigación que dieron origen al proyecto "Estudios *in silico* de biomoléculas de interés médico-farmacéutico", el que ha permitido obtener todos estos resultados. A la Dra. Norma Montes de Oca, por sus reiteradas colaboraciones y la revisión crítica del trabajo. Además, a la Dra. C. Liliana Aguilar Castro, por su constante apoyo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Walsh CT, Wencewicz TA. Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. The Journal of Antibiotics [revista en la Internet] 2014 [citado: 20 de junio de 2014]; 67(1): 7-22. Disponible en: <http://www.nature.com/ja/journal/v67/n1/full/ja201349a.html>.
2. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. Nature Reviews Drug Discovery. [revista en la Internet] 2013 [citado: 20 de junio de 2014]; 12(5): 371-87. doi:10.1038/nrd3975. Disponible en: <http://www.nature.com/nrd/journal/v12/n5/full/nrd3975.html>.
3. Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. The Journal of Antibiotics. [revista en la Internet] 2012 [citado: 20 de junio de 2014]; 65(8): 385-95. doi: 10.1038/ja.2012.27. Disponible en: <http://www.nature.com/ja/journal/v65/n8/full/ja201227a.html>.
4. Devasahayam G, Scheld W, Hoffman P. Newer antibacterial drugs for a new century. Expert Opinion On Investigational Drugs [revista en la Internet] Feb. 2010 [citado: 20 de junio de 2014]; 19(2): 215-34. Disponible en: MEDLINE Complete.
5. Cornaglia G, Rossolini G. Forthcoming therapeutic perspectives for infections due to multidrug-resistant Gram-positive pathogens. Clinical Microbiology And Infection: The Official Publication Of The European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases [revista en la Internet] Mar. 2009 [citado: 20 de junio de 2014]; 15(3): 218-23. Disponible en: MEDLINE Complete.
6. Fischbach M, Walsh C. Antibiotics for emerging pathogens. Science (New York, N.Y.) [revista en la Internet] Aug. 2009 [citado: 20 de junio de 2014]; 325(5944): 1089-93. Disponible en: MEDLINE Complete.
7. Marín M, Gudíol F. Antibióticos betalactámicos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(1): 42-55.
8. Ruane KM, Lloyd AJ, Fülöp V, Dowson CG, Barreateau H, Boniface A, et al. Specificity determinants for lysine incorporation in *Staphylococcus aureus* peptidoglycan as revealed by the structure of a MurE enzyme ternary complex. J. Biol. Chem. [revista en la Internet] November 2013 [citado: 20 de junio de

- 2014]; 288(46): 33439-48. doi: 10.1074/jbc.M113.508135. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/288/46/33439.full.html>.
9. Cruz Cruz EM, Díaz Ramón GM. Modelación molecular de antibióticos betalactámicos. *MediSur* [revista en la Internet] 2010 [citado: 17 de junio de 2014]; 8(1): a750. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/viewArticle/750>.
 10. Fenollar-Ferrer C, Frau J, Donoso J, Muñoz F. Evolution of class C β -lactamases: factors influencing their hydrolysis and recognition mechanisms. *Theor Chem Account* [revista en la Internet] 2008 [citado: 20 de junio de 2014]; 121: 209–18. doi:10.1007/s00214-008-0463-2.
 11. Crunkhorn S. Antibacterial drugs: New antibiotics on the horizon? *Nature Reviews Drug Discovery*. [revista en la Internet] February 2013 [citado: 20 de junio de 2014]; 12(2): 99. doi:10.1038/nrd3940. Disponible en: <http://www.nature.com/nrd/journal/v12/n2/full/nrd3940.html>.
 12. Tatsuta K. Total synthesis of the big four antibiotics and related antibiotics. *The Journal of Antibiotics*. [revista en la Internet] 2013 [citado: 20 de junio de 2014]; 66(3): 107–29. doi:10.1038/ja.2012.126. Disponible en: <http://www.nature.com/ja/journal/v66/n3/full/ja2012126a.html>.
 13. Takahashi Y, Igarashi M, Miyake T, Soutome H, Ishikawa K, Komatsuki Y, et al. Novel semisynthetic antibiotics from caprazamycins A–G: caprazene derivatives and their antibacterial activity. *The Journal of Antibiotics*. [revista en la Internet] 2013 [citado: 20 de junio de 2014]; 66(3): 171–8. doi:10.1038/ja.2013.9. Disponible en: <http://www.nature.com/ja/journal/v66/n3/full/ja20139a.html>.
 14. Umemura E, Wakiyama Y, Kumura K, Ueda K, Masaki S, Watanabe T, et al. Synthesis of novel lincomycin derivatives and their *in vitro* antibacterial activities. *The Journal of Antibiotics*. [revista en la Internet] 2013 [citado: 20 de junio de 2014]; 66(3): 195–8. doi:10.1038/ja.2012.107. Disponible en: <http://www.nature.com/ja/journal/v66/n3/full/ja2012107a.html>.
 15. Cruz Cruz EM, Sánchez Domínguez EM. Las nuevas cefalosporinas: ceftaroline y ceftobiprole. *Rev. Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello* [revista en la Internet] 2011 [citado: 17 de junio de 2014]; 36(1). Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/images/articulos/2011/ene-marzo/pdf/vol36.no1.09.pdf>.
 16. Andrew L. Lovering AL, Gretes MC, Safadi SS, Danel F, De Castro L, Page MGP, et al. Structural insights into the anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity of ceftobiprole. *J. Biol. Chem.* [revista en la Internet] July 2012 [citado: 20 de junio de 2014]. Disponible en: <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M112.355644>.
 17. Zhanel G, Snizek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens P, Karlowsky J, et al. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* [revista en la Internet] 2009 [citado: 20 de junio de 2014]; 69(7): 809-31. Disponible en: MEDLINE Complete.
 18. Vidailiac C, Leonard S, Sader H, Jones R, Rybak M. *In vitro* activity of ceftaroline alone and in combination against clinical isolates of resistant gram-negative pathogens, including beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* [revista en la Internet] June 2009, [citado: 20 de junio de 2014]; 53(6): 2360-6. Disponible en: MEDLINE Complete.
 19. Fuda C, Hesek D, Lee M, Heilmayer W, Novak R, Mobashery S, et al. Mechanistic basis for the action of new cephalosporin antibiotics effective against methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal Of Biological Chemistry* [revista en la Internet] Apr 2006 [citado: 20 de junio de 2014]; 281(15): 10035-41. Disponible en: MEDLINE Complete.
 20. Hujer A, Kania M, Gerken T, Anderson V, Buynak J, Bonomo R, et al. Structure-activity relationships of different beta-lactam antibiotics against a soluble form of *Enterococcus faecium* PBP5, a type II bacterial transpeptidase. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* [revista en la Internet] Feb. 2005 [citado: 20 de junio de 2014]; 49(2): 612-8. Disponible en: MEDLINE Complete.
 21. Cruz Cruz EM, Sánchez Domínguez EM. Modelación molecular de cuatro penicilinas: bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina y amoxicilina. *MediSur* [revista en la Internet] 2009 [citado: 17 de junio de 2014]; 7(4): a788. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/viewArticle/788>.
 22. Cruz Cruz EM, Sánchez Domínguez EM. Cálculo de propiedades moleculares de 5 cefalosporinas: cefradina, cefalexina, cefadroxilo, cefprozilo y ceftobiprole. *MediSur* [revista en la Internet] 2010 [citado: 17 de junio de 2014]; 8(5): a1134. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/viewArticle/1134>.
 23. Cruz Cruz EM, Sánchez Domínguez EM. Estudio *in silico* de propiedades moleculares del ceftaroline. *MediSur* [revista en la Internet] 2011 [citado: 17 de junio de 2014]; 9(1): a1296. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/viewArticle/1296>.

24. Stewart J. Optimization of parameters for semiempirical methods IV: extension of MNDO, AM1, and PM3 to more main group elements. *Journal Of Molecular Modeling* [revista en la Internet] Apr 2004 [citado: 17 de junio de 2014]; 10(2): 155-64. Disponible en: MEDLINE Complete.
25. MOPAC: Molecular Orbital Package [Programa para computadora] v 7.01.3. Debrecen: Institute of Nuclear Research, Hungary; 2000 [citado: 26 de febrero de 2009]. Disponible en: <http://esca.atomki.hu/mopac7/LINUX>.
26. Levine IN. Ab initio and Density Functional treatments of molecules. En: *Quantum Chemistry*. 5ta ed. New Jersey: Prentice-Hall Inc.; 2000. p. 480-593.
27. Lewis D. Frontier orbitals in chemical and biological activity: quantitative relationships and mechanistic implications. *Drug Metabolism Reviews* [revista en la Internet] Aug 1999 [citado: 17 de junio de 2014]; 31(3): 755-816. Disponible en: MEDLINE Complete.
28. Gaussian 98 [Programa para computadora] Revision A. 7. Pittsburgh PA: Gaussian Inc.; 1998 [citado: 26 de febrero de 2009]. Disponible en: <http://www.gaussian.com>.
29. HyperChem: Molecular Modeling System [Programa para computadora] v 5.02 (versión de prueba). Gainesville FL: Hypercube Inc.; 1997 [citado: 26 de febrero de 2009]. Disponible en: <http://www.hyper.com>.