

基于转录组数据的抗白色念珠菌化合物的预测和抗菌活性初步验证



李盛辉^{1, 2, 3}, 梁振生^{1, 2, 3}

1. 广州中医药大学第一附属医院药学部 (广州 510410)
2. 广东省岭南特色医院制剂转化工程技术研究中心 (广州 510410)
3. 广东省中医临床研究院 (广州 510410)

【摘要】目的 采用基于转录组数据的方法预测新的抗白色念珠菌化合物并验证其生物活性。**方法** 从 GEO 数据库中获得氟康唑处理白色念珠菌的转录组数据筛选获得差异表达基因。采用 Metascape 进行 KEGG 和 GO 富集分析、String 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络。差异基因采用 CMap 平台进行抗白色念珠菌化合物预测,测定预测化合物的最小抑菌浓度,并采用扫描电镜观察白色念珠菌形态变化,化合物与核心基因进行分子对接预测潜在的抗菌作用机制。**结果** 选取 GSE159545 数据集进行差异基因分析,共获得 448 个差异表达基因,其中上调基因 222 个,下调基因为 224 个;PPI 网络中度值排名前 10 的基因分别为 *TRP5*、*HIS4*、*TRP3*、*PGII*、*HIS5*、*URA7*、*DIMI*、*RPL7*、*ILV2* 和 *GUA1*;CMap 排名前 10 的化合物中染色素 A3、放线菌酮、坦罗莫司和阿霉素为已知具有抗白色念珠菌活性的化合物;生物活性实验显示,GSK-1059615 具有抗白色念珠菌活性,最小抑菌浓度为 32 μg/mL,GSK-1059615 与色氨酸合酶、CTP 合酶、60 S 核糖体蛋白和乙酰羟酸合酶具有较强的结合能,是其潜在的抗菌靶点。**结论** 采用转录组数据和 CMap 相结合的方法预测新的抗白色念珠菌化合物抗白色念珠菌化合物发现提供了新思路和新方法。

【关键词】 转录组;白色念珠菌;CMap;分子对接;蛋白质-蛋白质相互作用;最小抑菌浓度;生物活性

【中图分类号】 R915

【文献标识码】 A

Prediction and preliminary validation of anti-*Candida albicans* compounds based on transcriptome data

LI Shenghui^{1,2,3}, LIANG Zhensheng^{1,2,3}

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510410, China

2. Transformation Engineering Technology Research Center of Guangdong Lingnan Characteristic Hospital Preparation, Guangzhou 510410, China

3. Guangdong Clinical Research Academy of Chinese Medicine, Guangzhou 510410, China

Corresponding author: LI Shenghui, Email: hifico@163.com

【Abstract】Objective To predict new compounds against *Candida albicans* based on transcriptome data and validate their biological activity. **Methods** Obtained transcriptome data of *Candida albicans* treated with Fluconazole from the GEO database and screened for differentially

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202410061

通信作者: 李盛辉, 主管药师, Email: hifico@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

expressed genes. Metascape was used for KEGG and GO enrichment analysis, and the String database was used to construct the protein-protein interaction (PPI) network. The differentially expressed genes were predicted for anti-*Candida albicans* compounds using the CMap platform. The minimum inhibitory concentration of the predicted compounds was determined, and scanning electron microscopy was used to observe the morphological changes of *Candida albicans*. Molecular docking between the compounds and core genes was performed to predict potential antimicrobial mechanisms of action. **Results** The GSE159545 dataset was selected for differential gene analysis, resulting in a total of 448 differentially expressed genes, with 222 upregulated genes and 224 downregulated genes. The top 10 genes with the highest degree value in the PPI network were *TRP5*, *HIS4*, *TRP3*, *PGI1*, *HIS5*, *URA7*, *DIM1*, *RPL7*, *ILV2*, and *GUA1*. Among the top 10 compounds ranked by CMap, Colchicine A3, Cycloheximide, Sirolimus, and Doxorubicin were known compounds with anti-*Candida albicans* activity. Bioactivity experiments showed that GSK-1059615 possesses anti-*Candida albicans* activity, with a minimum inhibitory concentration of 32 $\mu\text{g/mL}$. GSK-1059615 has strong binding energy with Tryptophan synthase, CTP synthase, 60 S ribosomal protein, and Acetohydroxyacid synthase, suggesting they are potential antimicrobial targets. **Conclusion** The combination of transcriptomic data and CMap provides a novel approach and new ideas for predicting new anti-*Candida albicans* compounds.

【Keywords】 Transcriptome; *Candida albicans*; CMap; Molecular docking; Protein-protein interaction; Minimum inhibitory concentration; Bioactivity

过去的 10 年里，由于易感人群数量的增加，白色念珠菌引起的感染发病率显著提升。近期，世界卫生组织发布了其首个真菌病原体优先名单，念珠菌种类被列入中、高和关键优先类别^[1]。白色念珠菌是人体内常见的机会致病性真菌，常见于手术后、低免疫功能人群的院内感染。白色念珠菌临床常用的药物有多烯类抗真菌药物、棘白菌素类抗真菌药物、唑类抗真菌药物、阿唑类药物等，由于临床长期广谱高剂量使用诱发了菌株的耐药性产生，导致药物的临床治疗效果不佳^[2]，因此持续开发新的抗白色念珠菌药物具有重要的现实意义。

从头开发新的抗菌药物存在诸多困难，例如对化合物安全性、药动学的研究将极大地提高研发周期和研发经费，而从已有的药物中发现新的抗菌药物将有助于改善上述问题，该研发策略也被称为药物重定位。随着现代测序技术、生物信息学技术的发展，研究人员可以更高效地挖掘药物的新用途。CMap (connectivity map) 数据库构建了一个转录组数据和化合物效应的桥梁，数据库中包含 1 300 种 FDA 批准的药物以及在研的化合物对不同细胞的 7 000 多份转录组数据，依据相同功效的药物具有类似的转录组数据，因此可以实现对药物重定位^[3]。Li 等^[4] 研究中，将单细胞转录组数据与 CMap 相结合，发现抗抑郁药物帕罗西汀可抑制了 G 蛋白偶联受体激酶 2 和核苷酸

结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 的表达，降低了 p65 的磷酸化水平，恢复了 Nrf2 的表达，并缓解了炎症和氧化应激，发挥肾保护功能。Wang 等^[5] 研究将加权相关性网络分析 (weighted correlation network analysis, WGCNA) 与 CMap 结合发现紫杉醇可通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路发挥抗黑色素瘤作用。为了发现新的抗白色念珠菌药物，本研究采用转录组数据与 CMap 相结合的方法，通过“药物重定位”，尝试从已有的药物分子库中筛选出新的抗白色念珠菌药物，并对其抗菌活性进行初步验证。

1 资料与方法

1.1 转录组数据的获取和差异表达分析

在 GEO (gene expression omnibus) 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 中以“*Candida albicans*”“fluconazole”进行检索筛选转录组数据，下载相关数据导入 easyGEO 软件进行分析，对照组为未处理白色念珠菌，实验组为氟康唑处理 7 h 的白色念珠菌，以 $|\log\text{FC}| \geq 1$ 和 $P < 0.05$ 为截断值进行筛选获得差异表达基因。将差异表达基因导入 Metascape (<https://metascape.org/gp/index.html>) 平台进行 KEGG 和 GO 富集分析^[6]，String (<https://string-db.org/>) 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI)

网络, Cytoscape 软件导出 PPI 网络图, 并进行度 (degree) 值分析获得核心基因。

1.2 抗白色念珠菌化合物的预测及活性验证

分别将表达上调或下调最大的 150 个差异基因导入 CMap (<https://clue.io/query>) 平台。比对参数: 基因表达 L1000, Touchstone, Individual Query, 1.0。经过计算获得潜在抗白色念珠菌化合物, 化合物的分值越接近 -100, 表明可能性越大。

1.3 预测化合物的抗菌活性验证

将化合物 JNK-9L (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号: J611279)、GSK-1059615 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号: G427136)、GDC-0941 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号: G126357) 采用倍比稀释法配置为 0.125~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度的溶液, 白色念珠菌 (广东省微生物菌种保藏中心) 培养过夜后, 在 96 孔板中分别加入 100 μL 的菌液和 100 μL 的药液, 并在 28 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱继续培养 24 h, 记录各化合物对菌株的最小抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 值。采用扫描电镜观察 JNK-9L 对白色念珠菌结构的影响, 正常培养基处理白色念珠菌为对照组, 1/2 MIC 药物处理后的白色念珠菌为模型组, 离心获得菌体, 经 2.5% 戊二醛固定、PBS 缓冲液冲洗、乙醇梯度脱水, 黏样、镀

金之后制备电子显微镜样品, 进行扫描电镜观察并记录结果。采用牛津杯法测定细菌平板药物敏感性, 将 $3 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ CFU/mL 的菌液与融化的 PDA 混合均匀, 双层倒板法均匀倒入培养皿中凝固后, 在牛津杯中加入 200 μL 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 药液, 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 两性霉素 B (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号: A657418) 为阳性对照组, 无菌水为阴性对照组。于 28 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱内培养 36~48 h 后, 记录抑菌圈大小。

1.4 化合物与核心基因的分子对接

从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库检索并下载化合物的 GSK-1059615 的 SDF 文件, 从 PDB (protein data bank) 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 下载核心基因编码蛋白的 PDB 文件。在 Discovery Studio 2019 软件中, 并依次进行小分子化合物能量最小化、蛋白准备、活性位点确定和 LibDockScore, 并对小分子化合物和蛋白的相互作用键进行 2D 分析。

2 结果

2.1 差异表达基因筛选

对 GEO 数据库进行检索, 选取 GSE159545 数据集进行差异基因分析共获得 448 个差异表达基因, 其中上调基因 222 个, 下调基因为 224 个 (图 1)。

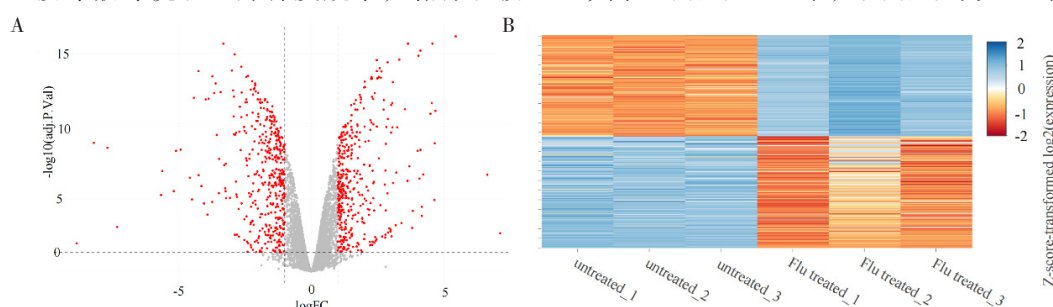


图1 氟康唑处理白色念珠菌差异表达基因的筛选

Figure 1. Screening of differentially expressed genes in *Candida albicans* treated with Fluconazole

注: A. 差异表达基因火山图; B. 差异表达基因热图。

2.2 GO和KEGG富集分析

选取 Metascape 数据库进行氟康唑处理白色念珠菌差异表达基因的 GO 和 KEGG 富集分析。结果显示, 生物过程主要富集于小分子代谢过程 (small molecule metabolic process)、有机羟基化合物代谢过程 (organic hydroxy compound metabolic process) 和天冬氨酸家族氨基酸代谢过程 (aspartate family amino acid metabolic process); 细胞组分主要富集于核糖体前体 (preribosome)、90 S 核

糖体前体 (90 S preribosome) 和过氧化物酶体 (peroxisome); 分子功能主要富集于氧化还原酶活性 (oxidoreductase activity)、维生素结合 (vitamin binding) 和裂合酶活性 (lyase activity) (图 2A)。KEGG 富集主要于次级代谢产物生物合成 (biosynthesis of secondary metabolites)、代谢途径 (metabolic pathways)、类固醇生物合成 (steroid biosynthesis)、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢 (glycine, serine and threonine metabolism) 和苯

丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成 (phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis) 等信号通路 (图2B)。

2.3 PPI网络构建及核心基因筛选

运用String平台构建氟康唑处理白色念珠菌差异表达基因的PPI网络, 该网络共有302个节

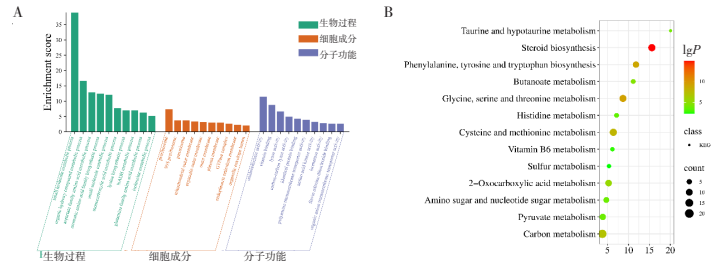


图2 差异表达基因的GO和KEGG富集分析

Figure 2. GO and KEGG enrichment analysis of differentially expressed genes

注: A. GO富集分析, B. KEGG富集分析。

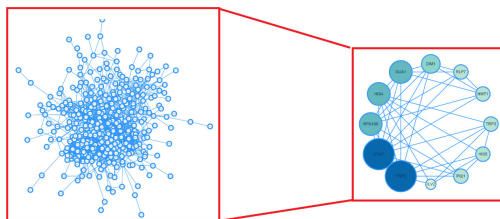


图3 白色念珠菌差异表达基因的PPI网络

Figure 3. PPI network of differentially expressed genes in *Candida albicans*

2.4 抗白色念珠菌化合物预测

将差异表达基因输入CMap平台, 进行抗白色念珠菌化合物的预测, 排名前10的化合物分别为JNK-9L、染色素A3、放线菌酮、坦罗莫司、蟾毒灵、GSK-1059615、GDC-0941、HG-5-113-01、阿霉素和渥曼青霉素。通过文献报道染色素A3、放线菌酮、坦罗莫司和阿霉素具有抗白色念珠菌活性, 渥曼青霉具有抗真菌活性, 蟾毒灵具有抗菌活性(表1)。

2.5 预测化合物的抗菌活性验证

分别测定化合物JNK-9L、GSK-1059615、GDC-0941对白色念珠菌的抗菌活性, 结果显示, JNK-9L和GDC-0941无抑制活性, 而GSK-1059615对白色念珠菌的MIC为32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 抑菌圈为16 mm(图4)。通过扫描电镜观察可以发现, 正常白色念珠菌形态完整, 表面光滑, 经GSK-1059615处理后, 白色念珠菌皱缩、塌陷(图5)。

2.6 GSK-1059615与核心基因的分子对接研究

选取化合物GSK-1059615与核心基因进行分

子对接研究, 结果发现GSK-1059615与色氨酸合酶、CTP合酶、60S核糖体蛋白和乙酰羟酸合酶具有较强的结合能, LibDock分数均大于90, 是GSK-1059615潜在的杀菌靶点(表2)。进一步通过分子与靶点的互作分析显示GSK-1059615能与靶点蛋白结合产生多个化合键, 与靶点蛋白结合紧密(图6)。

子对接研究, 结果发现GSK-1059615与色氨酸合酶、CTP合酶、60S核糖体蛋白和乙酰羟酸合酶具有较强的结合能, LibDock分数均大于90, 是GSK-1059615潜在的杀菌靶点(表2)。进一步通过分子与靶点的互作分析显示GSK-1059615能与靶点蛋白结合产生多个化合键, 与靶点蛋白结合紧密(图6)。

表1 抗白色念珠菌化合物预测

Table 1. Prediction of anti-*Candida albicans* compounds

预测分值	化合物	活性	文献报道抗菌活性
-96.20	JNK-9L	JNK抑制剂	—
-95.54	染色素A3	DNA结合剂	抗白色念珠菌 ^[7]
-94.10	放线菌酮	蛋白合成抑制剂	抗白色念珠菌 ^[8]
-93.42	坦罗莫司	MTOR抑制剂	抗白色念珠菌 ^[9]
-93.34	蟾毒灵	ATP酶抑制剂	抗菌 ^[10]
-91.51	GSK-1059615	PI3K抑制剂	—
-91.51	GDC-0941	PI3K抑制剂	—
-90.14	HG-5-113-01	蛋白激酶抑制剂	—
-90.10	阿霉素	拓扑异构酶抑制剂	抗白色念珠菌 ^[11]
-89.25	渥曼青霉素	PI3K抑制剂	抗真菌 ^[12]

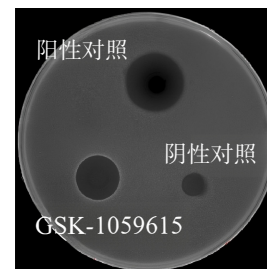


图4 牛津杯法测定GSK-1059615对白色念珠菌的抑菌活性

Figure 4. Determination of the antibacterial activity of GSK-1059615 against *Candida albicans* using the Oxford cup method

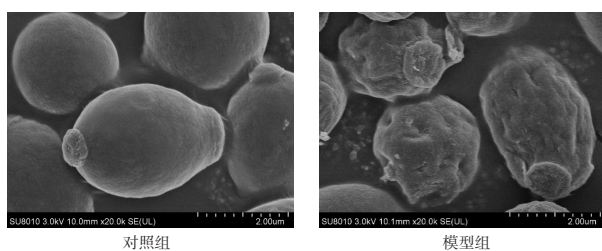


图5 化合物对白色念珠菌形态的影响

Figure 5. The effect of compounds on the morphology of *Candida albicans*

表2 GSK-1059615与核心基因的分子对接研究

Table 2. Molecular docking study of GSK-1059615 with core genes

基因	编码蛋白	LibDock分数
TRP5	色氨酸合酶 ^[13]	94.95
HIS4	组氨酸生物合成三功能蛋白	78.39
TRP3	多功能色氨酸生物合成蛋白	85.69
PGI1	葡萄糖-6-磷酸异构酶	80.47
HIS5	组氨酸醇磷酸氨基转移酶	77.77
URA7	CTP合酶 ^[14]	101.87
DIM1	二甲基腺苷转移酶	82.49
RPL7	60 S核糖体蛋白 ^[15]	100.03
ILV2	乙酰羟酸合酶 ^[16]	114.62
GUA1	GMP合酶	68.59

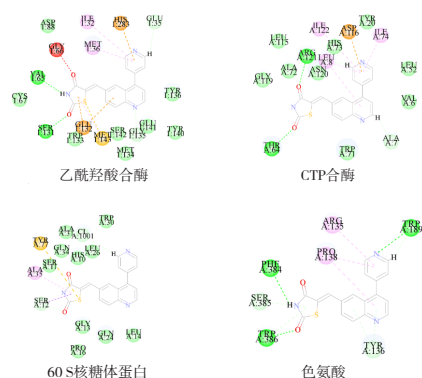


图6 GSK-1059615与靶点蛋白色氨酸、CTP合酶、60 S核糖体蛋白和乙酰羟酸合酶的分子对接

Figure 6. Molecular docking of GSK-1059615 with target proteins Tryptophan synthase, CTP synthase, 60 S ribosomal protein, and Acetylhydroxyacid synthase

3 讨论

本研究通过转录组数据和 CMap 分析预测了多个潜在的抗白色念珠菌化合物，其中染色质素 A3、放线菌酮、坦罗莫司和阿霉素均为已知的具有抗白色念珠菌活性的化合物，表明本研究的方法具有较高的可行性。JNK-9L、GSK-1059615、GDC-0941 和 HG-5-113-01 等化合物未见抗真菌活性的报道，本研究最终选择了 JNK-9L、GSK-1059615、GDC-0941 进行抗白色

念珠菌活性验证，结果显示 GSK-1059615 具有较好的抗白色念珠菌活性，MIC 为 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，而通过扫描电子显微镜结果显示 GSK-1059615 白色念珠菌形态发生显著变化，最终皱缩死亡。

GSK-1059615 的化学式为 (Z)-5-((4-(pyridin-4-yl)quinolin-6-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione，其分子式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ，分子量为 333.36。GSK-1059615 是一种针对的抑制剂，具有显著的抗癌活性，如在胃癌研究中，GSK-1059615 可以显著抑制 AGS 细胞和人原代胃癌细胞的生长、存活、增殖和细胞周期进程，阻断 PI3K-AKT-mTOR 级联激活，下调胃癌细胞中 microRNA-9 表达^[17]，在头颈部鳞状细胞癌中研究，GSK1059615 靶向 PI3K-AKT-mTOR 通路通过程序性坏死通路杀死肿瘤细胞，并可与环孢素 A 发挥协同抗肿瘤作用^[18]。

为了探索 GSK-1059615 的潜在抗白色念珠菌机制，研究将 GSK-1059615 与 PPI 网络中的核心基因进行分子对接研究，结果显示 GSK-1059615 与色氨酸、CTP 合酶、60 S 核糖体蛋白和乙酰羟酸合酶具有较强的结合能，LibDock 分数均大于 90，是 GSK-1059615 潜在的杀菌靶点。色氨酸是一个经典的抗菌靶点，色氨酸生物合成途径是细菌生长所必需的，美国国家癌症研究所针对该靶点进行虚拟筛选发现了 28 种潜力化合物，最终发现了 3-amino-3-imino-2-phenyldiazenylpropanamide 具有显著的抗菌活性^[19]。CTP 合酶参与嘧啶代谢，克唑替尼可通过靶向 CTP 合成酶，导致 ATP 结合能力丧失，破坏嘧啶代谢中的 CTP 生产，从而发挥抗菌作用^[20]。乙酰羟酸合酶是参与支链氨基酸生物合成途径的一个酶，Wu 等^[16]的研究中设计了 68 种新型的乙氧基磺酰脲类乙酰羟酸合酶抑制剂，其中化合物 sodium ((4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)carbamoyl)((2-(ethoxycarbonyl)phenoxy)sulfonyl)amide 对白色念珠的 MIC 可达到 2.5 mg/L ^[16]。GSK-1059615 可能通过影响上述靶点发挥抗菌作用。

抗菌实验显示 GSK-1059615 的抗真菌活性不如两性霉素 B，这可能限制其在临床上的直接应用，然而，其抗癌作用表明可能具有多靶点作用，这在治疗某些特定的真菌感染时可能具有独特的优势，尤其是在应对多重耐药菌株时。此外 GSK-1059615 的抗癌活性，表明其对正常细胞具

有一定的细胞毒性风险，因此，未来的研究需要进一步评估其安全性和毒性，特别是在用于真菌感染治疗时。

综上所述，发现新型抗白色念珠菌药物意义重大，本研究采用转录组数据和 CMap 相结合的方法预测新的抗白色念珠菌化合物，并发现了一个新的具有抗白色念珠菌化合物 GSK-1059615，本研究为抗白色念珠菌化合物发现提供了新思路和新方法。

参考文献

- Katsipoulaki M, Stappers MHT, Malavia-Jones D, et al. *Candida albicans* and *Candida glabrata*: global priority pathogens[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2024: e00021-23. DOI: [10.1128/mmlr.00021-23](https://doi.org/10.1128/mmlr.00021-23).
- Oliva A, De Rosa FG, Mikulska M, et al. Invasive *Candida* infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2023, 21(9): 957-975. DOI: [10.1080/14787210.2023.2240956](https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2240956).
- 陈儒, 王艺, 王卫国. 基于 CMap 数据库分析骨质疏松症相关基因及潜在治疗药物 [J]. *西部医学*, 2020, 32(8): 1150-1155. [Chen R, Wang Y, Wang WG. Analysis of osteoporosis-related genes and potential therapeutic drugs based on the CMap database[J]. *Medical Journal of West China*, 2020, 32(8): 1150-1155.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2020.08.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2020.08.012).
- Li Y, Gao S, Guo Z, et al. Screening of potential drugs for the treatment of diabetic kidney disease using single-cell transcriptome sequencing and connectivity map data[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024: 150263. DOI: [10.1016/j.bbrc.2024.150263](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150263).
- Wang Y, Chen S, Ma T, et al. Promotion of apoptosis in melanoma cells by taxifolin through the PI3K/AKT signaling pathway: Screening of natural products using WGCNA and CMAP platforms[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112517. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.112517](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112517).
- 胡燕芳, 安明伟, 唐勇, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨乌梅丸治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制 [J]. *西部医学*, 2023, 35(4): 506-511. [Hu YF, An MW, Tang Y, et al. Exploration of the mechanism of action of Wumei Wan in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Medical Journal of West China*, 2023, 35(4): 506-511.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.008).
- Cho E, Kwon OS, Chung B, et al. Antibacterial activity of chromomycins from a marine-derived *Streptomyces microflavus*[J]. *Marine Drugs*, 2020, 18(10): 522. DOI: [10.3390/md18100522](https://doi.org/10.3390/md18100522).
- Dal Pizzol M, Freitas EC, Locatelli C, et al. Antifungal efficacy and safety of cycloheximide as a supplement in optisol-GS[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021: 2091-2098. DOI: [10.2147/DDDT.S298059](https://doi.org/10.2147/DDDT.S298059).
- Ajetunmobi OH, Wall G, Vidal Bonifacio B, et al. High-throughput screening of the repurposing hub library to identify drugs with novel inhibitory activity against *Candida albicans* and *Candida auris* biofilms[J]. *J Fungi*, 2023, 9(9): 879. DOI: [10.3390/jof9090879](https://doi.org/10.3390/jof9090879).
- Ibarra-Vega R, Galván-Hernández AR, Salazar-Monge H, et al. Antimicrobial compounds from skin secretions of species that belong to the bufonidae family[J]. *Toxins*, 2023, 15(2): 145. DOI: [10.3390/toxins15020145](https://doi.org/10.3390/toxins15020145).
- Wakharde AA, Halbandge SD, Phule DB, et al. Anticancer drugs as antibiofilm agents in *Candida albicans*: potential targets[J]. *ASSAY Drug Devel Technol*, 2018, 16(5): 232-246. DOI: [10.1089/adt.2017.826](https://doi.org/10.1089/adt.2017.826).
- Singh V, Praveen V, Tripathi D, et al. Isolation, characterization and antifungal docking studies of wortmannin isolated from *Penicillium radicum*[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 11948. DOI: [10.1038/srep11948](https://doi.org/10.1038/srep11948).
- Sun L, Zhang S, Kou S, et al. Design, synthesis, and antibacterial activity of derivatives of tryptophanyl-tRNA synthetase inhibitor indolmycin[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 241: 114647. DOI: [10.1016/j.ejmech.2022.114647](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114647).
- Yoshida T, Nasu H, Namba E, et al. Discovery of a compound that acts as a bacterial PyrG (CTP synthase) inhibitor[J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(9): 1280-1285. DOI: [10.1099/jmm.0.046052-0](https://doi.org/10.1099/jmm.0.046052-0).
- Lin J, Zhou D, Steitz TA, et al. Ribosome-targeting antibiotics: modes of action, mechanisms of resistance, and implications for drug design[J]. *Ann Rev Biochem*, 2018, 87(1): 451-478. DOI: [10.1146/annurev-biochem-062917-011942](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062917-011942).
- Wu RJ, Ren T, Gao JY, et al. Chemical preparation, biological evaluation and 3D-QSAR of ethoxysulfuron derivatives as novel antifungal agents targeting acetohydroxyacid synthase[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 162: 348-363. DOI: [10.1016/j.ejmech.2018.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.005).
- Bei S, Li F, Li H, et al. Inhibition of gastric cancer cell growth by a PI3K-mTOR dual inhibitor GSK1059615[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(1): 13-20. DOI: [10.1016/j.bbrc.2019.02.032](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.02.032).
- Xie J, Li Q, Ding X, et al. GSK1059615 kills head and neck squamous cell carcinoma cells possibly via activating mitochondrial programmed necrosis pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 50814. DOI: [10.18632/oncotarget.15135](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15135).
- Bosken YK, Ai R, Hilario E, et al. Discovery of antimicrobial agent targeting tryptophan synthase[J]. *Protein Sci*, 2022, 31(2): 432-442. DOI: [10.1002/pro.4236](https://doi.org/10.1002/pro.4236).
- Zheng YD, Zhong T, Wu H, et al. Crizotinib shows antibacterial activity against Gram-positive bacteria by reducing ATP production and targeting the CTP synthase PyrG[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3): e00884-22. DOI: [10.1128/spectrum.00884-22](https://doi.org/10.1128/spectrum.00884-22).

收稿日期: 2024 年 10 月 24 日 修回日期: 2024 年 01 月 09 日
 本文编辑: 李 阳 钟巧妮