

基于虚拟筛选抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 GyrA 靶点药物的研究

汪正河¹ 王献珍² (通讯作者)

1.青海大学临床医学院 青海 西宁 810000

2.青海大学附属医院 青海 西宁 810000

【摘要】：耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染，已然成为全球公共卫生领域面临的重大威胁，传统抗生素的治疗效果正逐渐变弱，当下迫切需要开发新型抗菌药物来应对这一难题^[1]，GyrA 作为 MRSA 的关键靶点，开发其抑制剂对于抗击 MRSA 感染有着意义^[2]，近些年来，模态虚拟筛选方法凭借其高效以及精准的特性，成为筛选可靶向抑制 MRSA GyrA 靶点抗菌药物的关键工具。本文对模态虚拟筛选方法的基本原理、技术流程以及在 MRSA GyrA 靶点药物筛选中的优势进行了综述，还总结了最新的研究进展，凭借对现有文献展开综合分析，本文可为新型抗 MRSA 药物的开发提供理论依据与技术参考，期望能为抗击耐药性细菌感染提供新的解决办法。

【关键词】：模态虚拟筛选；耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；GyrA；抗菌药物；分子对接

DOI:10.12417/2982-3676.25.05.002

1 前言

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）凭借其多重耐药性，成为临床治疗面临的重大难题。在医院及社区感染病例中变得日益凸显，MRSA 的耐药性主要源于获取多种抗生素抵抗基因，*mecA* 基因的存在，致使其对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性^[3]，而且 MRSA 对其他多种抗生素也呈现耐药性，如大环内酯类药物、氟喹诺酮类以及林可霉素等^{[4][5]}。探寻新型抗 MRSA 的抗菌药物成为公共卫生领域急需解决的问题。

GyrA 身为细菌 DNA 旋转酶的关键亚基，是在 DNA 复制以及转录过程中发挥作用的关键酶，成为抗菌药物研发的一个关键靶点，有研究显示，对 GyrA 的抑制可有效阻挡 MRSA 的生长，为新药的研究开发提供了新的方向^{[6][7]}，传统的药物筛选方式一般耗时较长且成本较高，很难契合快速发展的临床需求。于是模态虚拟筛选方法的引入给抗 MRSA 药物的开发给予了新的契机。

模态虚拟筛选方法借助计算机模拟技术，可在较短时间内较为高效地筛选出有潜在活性的分子，有研究显示，借助虚拟筛选，可从化合物库中迅速识别出对 MRSA GyrA 有良好结合能力的抑制剂，比如运用分子对接以及分子动力学模拟相结合的方式，研究人员发现多种天然产物与合成化合物可有效结合 GyrA，并且呈现出良好的抗菌活性^{[8][9]}。这种方法提高了筛选效率，还降低了研发成本，为新抗 MRSA 药物的开发给予了强有力的技术支撑。

虚拟筛选技术还可和机器学习等现代计算技术相融合，以此提升靶点识别以及活性化合物的预测能力，这些技术相互结合让药物研发进程变得日益高效且精准，可迅速回应临床需求。在抗击 MRSA 等耐药菌株的斗争里发挥关键作用^{[10][11]}。

模态虚拟筛选方法为抗 MRSA GyrA 靶点的抗菌药物开发给予了新的思路与方法，该方法有高效且低成本的特性，这使其在未来药物研发进程中拥有广阔的应用前景，随着对这一领域研究的不断推进，期望可研发出更具效力的抗 MRSA 药物，用以应对变得日益严峻的抗药性问题。

2 主体

2.1 MRSA GyrA 靶点的结构与功能

2.1.1 GyrA 的结构特征

GyrA 作为细菌 DNA 旋转酶的一个关键亚单位，主要由 N 端以及 C 端这两个结构域所组成，N 端结构域承担着与 DNA 结合的职能，而 C 端结构域则参与到 ATP 的水解以及与之相关的构象变化之中^[12]。在 GyrA 的活性位点里，关键的酪氨酸残基（Tyr122）于 DNA 的断裂和重新连接进程中发挥着极为关键的作用。此残基的功能对于维系 GyrA 在 DNA 复制以及超螺旋形成过程中的活性而言是必不可少的^[13]，GyrA 与 GyrB 亚基共同构建成同源四聚体，形成 DNA 旋转酶的全酶结构，该结构乃是细菌生长和繁殖所必需的基本酶功能^[14]。

2.1.2 GyrA 在 MRSA 耐药性中的作用

GyrA 发生突变是致使 MRSA 产生耐药性的关键机制，举例来说，GyrA 出现 Ser84Leu 以及 Glu88Lys 突变，这与对喹诺酮类药物的耐药性有着直接关联，此类突变可改变药物和靶点的结合能力，致使药物疗效降低^{[15][13]}，另外 GyrA 出现过表达或者结构发生改变，同样会对药物与靶点的结合产生影响，导致细菌对抗生素的敏感性下降。GyrA 与其他耐药基因比如 *mecA* 共同发挥作用，可提高 MRSA 的多重耐药性，这种相互作用让 MRSA 在抗生素治疗中的应对变得更为复杂^[16]。

2.1.3 GyrA 作为抗菌药物靶点的潜力

GyrA 在细菌里有着高度保守性，成了广谱抗菌药物的理想作用靶点，抑制 GyrA 可有效阻断 DNA 复制进程，致使细菌死亡，这种杀菌机制在理论方面是清晰的^[17]，当前有多种 GyrA 抑制剂，像喹诺酮类药物，已在临床上广泛运用，这些药物的有效性证实了 GyrA 作为靶点的可行性与实用性^[12]。针对 GyrA 的新型抑制剂的研发工作正在开展，预计会为抗 MRSA 药物的开发带来新的思路与办法^[13]，经过的研究与开发，GyrA 的靶向抑制有望在未来抗击 MRSA 感染时发挥更大功效。

2.2 模态虚拟筛选方法的基本原理与技术流程

2.2.1 模态虚拟筛选的定义与分类

模态虚拟筛选 (modal virtual screening) 作为一种借助计算机模拟的药物筛选技术，其借助不同计算方式来对药物分子与靶标蛋白的结合能力给予预测和评估，依据不同筛选策略，模态虚拟筛选主要分为基于配体的筛选 (LBS) 和基于受体的筛选 (RBS) 这两大类。LBS 主要依靠已明确活性分子的结构特点，借助相似性搜索或者药效团模型来筛选潜在药物分子，该方法的优势在于可迅速筛选出与已知活性分子相似的新化合物，节省实验成本以及时间^[18]，RBS 是基于靶蛋白的三维结构，依靠分子对接或者分子动力学模拟来预测小分子的结合能力。此方法着重于靶点的结构信息，并且凭借实际的对接研究来评估候选化合物的结合亲和力，为后续药物优化提供关键依据^[19]。

借助这两种筛选方式相结合，模态虚拟筛选方法可切实整合诸多计算数据，从中筛选出潜在的药物候选分子，该方法在药物发现领域的运用变得日益广泛。在面对耐药性病原体比如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌时，借助虚拟筛选可迅速找出新的抗菌靶点以及药物分子，推动治疗方案的开发进程^[20]。

2.2.2 模态虚拟筛选的技术流程

模态虚拟筛选的技术流程一般囊括几个关键步骤，首先是数据准备阶段，研究人员要获取靶标蛋白像 GyrA 的晶体结构数据，一般能从蛋白质数据库比如 PDB 中获取，例如 PDB ID 为 2XCT 的相关数据，或者借助同源建模去构建目标蛋白的三维结构，这一步对于后续的对接分析而言是基础，能保证有精确的靶标结构用于模拟。

随后开展分子库的构建工作，研究人员可从如 ZINC、PubChem 等公共数据库里获取小分子化合物，也可依据研究的具体需求定制化合物库，这些小分子会被用作候选药物来进行后续的虚拟筛选。

接着开展分子对接工作，一般会运用 AutoDock Vina、Glide 这类软件来进行小分子与 GyrA 的对接模拟操作，借助计算分子间的结合模式以此评估它们的结合能力，分子对接所产生的

结果可为筛选潜在的活性分子给予初步的依据支持。

结合能计算在模态虚拟筛选里是关键的一步，研究人员借助 MM/PBSA 或者 MM/GBSA 方法去预测化合物的结合自由能，这些计算可帮助量化化合物的结合亲和力，为挑选最佳候选分子提供相应依据^[21]。

最后的步骤是对结果展开分析，依照打分函数以及结合模式来对分子给予筛选，从中辨别出有潜在活性的分子，此过程要结合生物学实验的结果验证，目的在于保证筛选出来的化合物在体内也可呈现出良好的活性。

2.2.3 模态虚拟筛选的优势与局限性

模态虚拟筛选方法于药物发现领域有突出优势，其一其有的高效特性以及较低成本，可让研究人员在较短时间内对大量化合物展开筛选。在面对规模庞大的化合物库时，该优势体现得更为较大^[18]，其二虚拟筛选可对化合物的结合模式以及相互作用细节给予预测，可为药物优化提供诸多信息。虚拟筛选还可减少实验资源的浪费，提升研究的整体效率^[19]。

然而模态虚拟筛选并非毫无瑕疵，存在着一定程度的局限性，该方法的成功与否极大程度上取决于靶蛋白结构的精确性，要是靶蛋白的三维结构不够准确，便会直接对对接结果的可信度产生影响，而且虚拟筛选没办法完全模拟体内环境，有可能无法全面反映药物在生物体内的实际表现，致使假阳性率偏高^[20]。故而在运用模态虚拟筛选方法时，研究人员应当慎重解读结果，并且结合实验数据展开综合评估。

2.3 模态虚拟筛选在靶向 GyrA 的抗菌药物开发中的应用

2.3.1 已知 GyrA 抑制剂的虚拟筛选研究

在抗菌药物的研发进程里，针对 DNA 旋转酶的抑制剂，喹诺酮类药物，已经展开了广泛的研究工作，借助虚拟筛选技术，研究者可对这些药物与 GyrA 活性位点的结合方式进行深入剖析，比如说，氧氟沙星 (Ofloxacin) 和 GyrA 的 Tyr122 残基之间存在 π - π 堆积作用，借助分子对接模拟，这种作用的结合稳定性与亲和力得以揭示^[22]。对这种结合模式展开研究，为理解药物作用机制提供了基础数据，同时也为后续新药开发奠定了理论根基。

随着虚拟筛选技术持续发展，研究者们发现了一些新型 GyrA 抑制剂，例如苯并咪唑类化合物的筛选结果说明，这类化合物在体外实验里呈现出良好抑制活性，借助基于结构基础的虚拟筛选，可有效筛选出与 GyrA 结合的潜在抑制剂，再经分子动力学模拟验证其结合稳定性及活性，此过程为新药发现提供了关键参考^[7]。

2.3.2 针对 MRSA GyrA 突变体的虚拟筛选策略

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 中 GyrA 突变体的靶向策略方面，虚拟筛选方法呈现出独特优势，比如在针对

Ser84Leu 突变体的筛选研究里,借助分子动力学模拟来分析突变给结合口袋造成的影响,研究者得以设计出选择性抑制剂,为针对突变体的特异性结合开拓了新思路。此方法提升了药物筛选效率,未来或许可攻克抗药性问题^[22]。

在同一时期,研究者们对多靶点虚拟筛选策略展开了探索,此策略具体是同时针对 GyrA 和 GyrB 进行靶向作用,该策略的研发是为了应对耐药性这一问题,借助药物的双重抑制功能。在临床应用中或许可收获更好的治疗效果,这种有创新性的组合疗法为抗生素的研发指引了新的方向。在面对数量持续增加的耐药性菌株时,可切实有效地提升治疗的成功率^[7]。

2.3.3 结合人工智能的模态虚拟筛选新方法

近些年来,人工智能也就是 AI 技术在药物开发领域的应用变得日益受到关注,借助机器学习辅助的虚拟筛选方式,研究者们可以更高的效率去预测化合物的生物活性,基于随机森林或者深度学习模型来对化合物活性进行预测,可以提升新药发现的效率,还可以降低实验成本,这些技术不断发展,让药物筛选过程变得更加精准,可迅速识别出潜在的 GyrA 抑制剂^[23]。

生成对抗网络(GAN)在药物设计里的应用同样显示出可观潜力,凭借 GAN,研究者可创造出有潜在活性的全新分子骨架,这为药物创新开拓了新的思路,把 AI 和模态虚拟筛选相结合的新方法,提升了药物筛选的速度与准确性,也给抗菌药物研发带来新机遇。在应对复杂耐药性挑战时,这种结合有望带来突破性成果^[24]。

2.4 模态虚拟筛选的挑战与未来发展方向

2.4.1 技术挑战

模态虚拟筛选技术于药物发现领域虽有一定成果,可依然面临诸多技术难题,靶蛋白结构的动态性是关键问题,就拿 GyrA 来说,它的构象改变或许会对虚拟筛选的准确性产生影响,GyrA 是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)里的关键靶点,其结构在结合抑制剂时可能出现变化,这种动态性致使在虚拟筛选过程里难以精准预测它与潜在药物的结合能力^[25]。当下的虚拟筛选方法在溶剂效应以及熵变的模拟方面也存在险阻,溶剂化效应在蛋白质-小分子结合中作用关键,然而现有的计算模型大多时候无法准确体现这一效应,造成预测结果不准确^[26],另外熵变的计算复杂性也增添了虚拟筛选的挑战。在多模态分析中,要考虑多种因素的交互作用^[27]。为提升虚拟筛选的准确性,未来研究需聚焦于改进模型的动态性与计算方法,以便更精准地反映真实生物环境。

2.4.2 实验验证的必要性

虽然虚拟筛选可以较高效率筛选出潜在的抗菌药物,但其最终结果仍要借助实验验证来确定其有效性,体外验证是不可或缺的要凭借最小抑菌浓度(MIC)测定以及酶活性实验来明确候选化合物的抑制活性,比如说。在相关研究里,一些经

虚拟筛选得到的抑制剂在 MIC 测定中呈现出良好的抗菌活性,这意味着其可对 MRSA 的生长起到有效抑制作用^[27]。体内药效学评价也有意义,借助 MRSA 感染模型,可更为全面地评估候选化合物的治疗效果,观察其在生物体内的抗菌活性以及安全性,这种体内实验所反馈的信息可帮助研究者更深入地理解候选药物的作用机制,指导后续的临床研究^[26],将虚拟筛选与实验验证相结合,可较大提升新药研发的成功率与效率。

2.4.3 未来发展方向

随着技术持续进步,模态虚拟筛选会朝着多个方向演进,多模态虚拟筛选会成为未来一项关键趋向,借助结合小分子针对靶点的结合特性(LBS)以及相互作用特性(RBS),可提升筛选效率,比如近些年研究显示,结合不同靶点的虚拟筛选策略可更全面地辨认候选化合物,增加发现新药的可能性^[26]。高通量虚拟筛选平台的研发同样是一个关键方向,整合云计算与分布式计算资源,可加快筛选进程,还可处理规模更大的药物库,提升筛选的全面性与准确性^[28],个性化抗菌药物设计也是未来研究热点之一,依据不同 MRSA 菌株的 GyrA 突变谱,定制特异性抑制剂,可大幅提升治疗的有效性,减少耐药性的发展^[12]。未来的研究需聚焦于这些方向,以此推动抗菌药物开发进程。

3 结论

近些年来,模态虚拟筛选方法于抗药性细菌的药物研发领域呈现出极大潜力,针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA) GyrA 的抗菌药物研发,借助分子对接、机器学习以及实验验证相结合,此类方法提升了筛选效率,而且大幅降低了研发成本,为新药的发现和优化开辟了新的技术途径。

然而即便当下已经发现了多种有潜在活性的分子,虚拟筛选的准确性依旧是一个急需解决的难题。在现有的研究里,大多时候欠缺对靶蛋白动态性以及构象变化的充分考量,这种情况有可能致使筛选出来的分子在实际生物环境中的活性与预先设想的相不一致,未来的研究要更精准地模拟靶蛋白的动态行为,以此提升虚拟筛选的精确程度。开发多模态的筛选策略,像是把不同类型的计算方法和实验手段相结合,会可提高结果的可靠性与全面性。

随着计算能力的逐步提升以及算法持续取得进展,模态虚拟筛选在抗 MRSA 药物研发里的应用前景变得日益广阔,未来研究应着重关注跨学科合作,将生物信息学、结构生物学以及化学合成等领域知识整合,以此达成更为精准的药物设计与筛选,这种多学科整合可优化药物发现流程,而且可以提高新药成功率。在抗击耐药性细菌的战斗中发挥关键作用。

全球抗生素耐药性问题变得日益严峻,模态虚拟筛选方法取得的进展无疑给新药研发给予了新希望,随着技术手段持续完善以及筛选准确性不断提升,未来有望开发出更多有效的

抗 MRSA 药物,为临床治疗给予可靠支持,这一领域的研究可推动科学进步,还可以为公共卫生安全作出积极贡献。在此进程中,需保持开放视野,平衡不同研究的观点与发现,推动抗菌药物研发持续进步。

参考文献:

- [1] Kollipara R,Downing C,Lee M,Guidry J,Curtis S,Tyring S.Current and emerging drugs for acute bacterial skin and skin structure infections:an update.Expert Opin Emerg Drugs.2014;19(3):431-40.
- [2] Luo Y,Wen Z,Xiong Y,et al.The potential target of bithionol against Staphylococcus aureus:design,synthesis and application of biotinylated probes Bio-A2.J Antibiot(Tokyo).2023;76(7):406-415.
- [3] Lian X,Xia Z,Li X,et al.Anti-MRSA drug discovery by ligand-based virtual screening and biological evaluation.Bioorg Chem. 114:105042.
- [4] Intravia JM,Osterman MN,Tosti R.Antibiotic Management and Antibiotic Resistance in Hand Infections.Hand Clin.2020;36(3):301-305.
- [5] Ejaz M,Syed MA,Jackson CR,Sharif M,Faryal R.Epidemiology of Staphylococcus aureus Non-Susceptible to Vancomycin in South Asia.Antibiotics(Basel).2023;12(6).Published 2023 May 27.
- [6] Somda NS,TraoréAME,Hien DFS,et al.Molecular characterization of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated in ready-to-eat food sold in supermarkets in Bobo-Dioulasso:case of charcuterie products.BMC Infect Dis.2024;24(1):722.Published 2024 Jul 23.
- [7] Jakhar R,Khichi A,Kumar D,et al.Development of pharmacophore model to identify potential DNA gyrase inhibitors.J Biomol Struct Dyn.2023;41(19):10125-10135.
- [8] Alotaibi BS,Hakami MA,Jawaid T,Alshammari N,Binsuwaidan R,Adnan M.Identification of potential Escherichia coli DNA gyrase B inhibitors targeting antibacterial therapy:an integrated docking and molecular dynamics simulation study.J Biomol Struct Dyn.2024; 42(17):8885-8896.
- [9] Oluwafemi KA,Jimoh RB,Omoboyowa DA,Olonisakin A,Adeforiti AF,Iqbal N.Investigating the effect of 1,2-Dibenzoylhydrazine on Staphylococcus aureus using integrated computational approaches.In Silico Pharmacol.2024;12(2):102.Published 2024 None.
- [10] Li M,Chen B,Xu M,et al.Identification of TonB-dependent siderophore receptor inhibitors against Flavobacterium columnare using a structure-based high-throughput virtual screening method.Front Microbiol.15:1392178.Published 2024 None.
- [11] Fernandes PO,Dias ALT,Dos Santos Júnior VS,et al.Machine Learning-Based Virtual Screening of Antibacterial Agents against Methicillin-Susceptible and Resistant Staphylococcus aureus.J Chem Inf Model.2024;64(6):1932-1944.
- [12] Jangsangthong A,Suriyakhun N,Tunyong W,et al.Occurrence of antimicrobial resistance and antimicrobial resistance genes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from healthy rabbits.Vet World.2022;15(11):2699-2704.
- [13] Sun Z,Chen J,Liu C,et al.Genomic insights into the spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus involved in ear infections. BMC Infect Dis.2025;25(1):661.Published 2025 May 6.
- [14] Naha A,Ramaiah S.Structural chemistry and molecular-level interactome reveals histidine kinase EvgS to subvert both antimicrobial resistance and virulence in Shigella flexneri 2a str.301.3 Biotech.2022;12(10):258.
- [15] de Oliveira TLR,Cavalcante FS,Chamon RC,Ferreira RBR,Dos Santos KRN.Genetic mutations in the quinolone resistance-determining region are related to changes in the epidemiological profile of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates.J Glob Antimicrob Resist.19:236-240.
- [16] Suriyakhun N,Jangsangthong A,Tunyong W,et al.Investigation of antimicrobial resistance and antimicrobial resistance genes in Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci isolated from rabbit.Vet World.2024;17(6):1328-1335.
- [17] Lee GY,Lee SI,Kim SD,Park JH,Kim GB,Yang SJ.Clonal distribution and antimicrobial resistance of methicillin-susceptible and-resistant Staphylococcus aureus strains isolated from broiler farms,slaughterhouses,and retail chicken meat.Poult Sci.2022;101(10):102070.
- [18] Klarich K,Goldman B,Kramer T,Riley P,Walters WP.Thompson Sampling—An Efficient Method for Searching Ultralarge Synthesis on Demand Databases.J Chem Inf Model.2024;64(4):1158-1171.
- [19] Amarasinghe KN,De Maria L,Tyrchan C,Eriksson LA,Sadowski J,PetrovićD.Virtual Screening Expands the Non-Natural Amino Acid

Palette for Peptide Optimization. *J Chem Inf Model*.2022;62(12):2999-3007.

[20] Narayan S, Gooderham E, Spencer S, McCracken RK, Hedden L. Virtual Primary Care for People With Opioid Use Disorder: Scoping Review of Current Strategies, Benefits, and Challenges. *J Med Internet Res*.26:e54015. Published 2024 Dec 2.

[21] Petrie S, Laur C, Rios P, et al. Quality measures of virtual care in ambulatory healthcare environments: a scoping review. *BMJ Open*.2024;14(4):e078214. Published 2024 Apr 2.

[22] Kalhor H, Sadeghi S, Marashiyan M, et al. Identification of new DNA gyrase inhibitors based on bioactive compounds from streptomyces: structure-based virtual screening and molecular dynamics simulations approaches. *J Biomol Struct Dyn*.2020;38(3):791-806.

[23] Yuan J, Xiao P. [Challenges and countermeasures in the development of artificial intelligence research in ophthalmology]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*.2023;59(4):245-249.

[24] Zhang L, Cheng Z, Xu D, et al. Developing an AI-assisted digital auscultation tool for automatic assessment of the severity of mitral regurgitation: protocol for a cross-sectional, non-interventional study. *BMJ Open*.2024;14(3):e074288. Published 2024 Mar 29.

[25] Li M, Race M, Huang F, Escalon MX. Role of Virtual Reality to Promote Mobilization in the Critical Care Setting: A Narrative Review. *Am J Phys Med Rehabil*.2025;104(5):487-494.

[26] Flores R, Tlachac ML, Shrestha A, Rundensteiner EA. WavFace: A Multimodal Transformer-Based Model for Depression Screening. *IEEE J Biomed Health Inform*.2025;29(5):3632-3641.

[27] Shen A, Yuan M, Ma Y, Du J, Wang M. Complementary multi-modality molecular self-supervised learning via non-overlapping masking for property prediction. *Brief Bioinform*.2024;25(4).

[28] Cant R, Cooper S, Ryan C. Using virtual simulation to teach evidence-based practice in nursing curricula: A rapid review. *Worldviews Evid Based Nurs*.2022;19(5):415-422.