

新型抑白念珠菌化合物CHR3的活性评价及铁代谢相关机制初探

赵玉淼¹, 刘志伟¹, 田学鲁², 陈 标^{1*}

¹济宁市第一人民医院中心实验室, 山东 济宁

²济宁市皮肤病防治院检验科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年6月9日; 录用日期: 2026年7月3日; 发布日期: 2026年7月10日

摘 要

目的: 筛选新型抑白念珠菌化合物, 并进行活性评价及分子机制探究。方法: 以白念珠菌标准株ATCC MYA-2876 (SC5314)为筛选菌株, 高通量筛选实验室已有化合物库获得潜在抑菌化合物; 微量肉汤稀释法用于检测候选化合物的最小抑菌浓度(Minimum Inhibitory Concentration, MIC); 抑菌生长曲线来评价候选化合物对白念珠菌的浓度依赖作用; 结合转录组分析和实时荧光定量PCR技术分析候选化合物处理后白念珠菌毒力相关基因及铁代谢相关基因的表达变化。结果: 通过高通量筛选获得候选化合物CHR3, 化学分子式比对后确定该化合物是青灰霉素A。CHR3对SC5314的MIC为2 µg/mL, 并可浓度依赖性抑制白念珠菌增殖。转录组分析显示, CHR3处理后白念珠菌基因表达谱发生明显改变, 差异表达基因涉及代谢、遗传信息加工及细胞组分等相关生物过程。对这些差异基因进一步分析发现, ALS3、ECE1、EFG1、HGC1和HWP1等毒力相关基因表达下调, 实时荧光定量PCR检测结果与转录组数据下调趋势一致。FTR2、CFL5和FRE30等铁摄取或铁还原相关基因表达降低。结论: CHR3是一种新型高活性抑白念珠菌的青灰霉素A类候选化合物, 其作用可能与毒力基因下调及铁代谢相关通路扰动有关。本研究为CHR3后续靶点确证、结构优化及抗白念珠菌先导化合物开发提供了实验依据。

关键词

白念珠菌, CHR3, 青灰霉素A, 高通量筛选, 铁代谢, 毒力基因

Activity Evaluation and Iron-Metabolism-Related Mechanistic Exploration of CHR3 as a Novel Anti-*Candida albicans* Compound

*通讯作者。

文章引用: 赵玉淼, 刘志伟, 田学鲁, 陈标. 新型抑白念珠菌化合物 CHR3 的活性评价及铁代谢相关机制初探[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 883-892. DOI: 10.12677/acm.2026.1672597

Yumiao Zhao¹, Zhiwei Liu¹, Xuelu Tian², Biao Chen^{1*}¹Central Laboratory, Jining No.1 People's Hospital, Jining Shandong²Department of Laboratory, Jining Dermatoses Prevention and Treatment Hospital, Jining Shandong

Received: June 9, 2026; accepted: July 3, 2026; published: July 10, 2026

Abstract

Objective: To screen small-molecule compounds with inhibitory activity against *Candida albicans* and preliminarily investigate their potential antifungal mechanism. **Methods:** The *C. albicans* reference strain ATCC MYA-2876 (SC5314) was used for high-throughput screening of an in-house compound library. The minimum inhibitory concentration of the candidate compound was determined by broth microdilution. Growth inhibition curves were used to evaluate the concentration-dependent antifungal effects of candidate compounds against *C. albicans*. Transcriptome sequencing and quantitative real-time PCR were performed to analyse changes in virulence-related and iron-metabolism-related genes after compound treatment. **Results:** CHR3 was identified as an active candidate compound and confirmed by structural comparison as caerulomycin A. CHR3 inhibited SC5314 with a minimum inhibitory concentration of 2 µg/mL and suppressed *C. albicans* growth in a concentration-dependent manner. Transcriptome analysis showed marked transcriptional remodeling after CHR3 treatment, with differentially expressed genes enriched in metabolic processes, genetic information processing and cellular-component-related pathways. Virulence-associated genes including ALS3, ECE1, EFG1, HGC1 and HWP1 were downregulated, and iron uptake or ferric reductase-related genes including FTR2, CFL5 and FRE30 were also decreased. Quantitative real-time PCR confirmed the expression trends observed in transcriptome sequencing. **Conclusion:** CHR3 is a caerulomycin A-related candidate compound with potent inhibitory activity against *C. albicans*. Its antifungal effect may be associated with suppression of virulence-related genes and disruption of iron-metabolism-related pathways. These findings provide experimental evidence for further target validation, structural optimization and lead development of CHR3 against *C. albicans*.

Keywords

Candida albicans, CHR3, Caerulomycin A, High-Throughput Screening, Iron Metabolism, Virulence Genes

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

白念珠菌(*Candida albicans*)存在人体皮肤、口腔、胃肠道和泌尿生殖道黏膜等组织上,是临床常见机会致病真菌,也是引发侵袭性念珠菌病的重要病原体之一[1]。正常情况下,白念珠菌以定植形式存在;而当免疫功能受损、黏膜屏障破坏、长期使用广谱抗菌药物时,白念珠菌将引起口腔、阴道、皮肤黏膜及血流感染[2]。侵袭性念珠菌病具有诊断延迟、治疗窗口窄和病死率高等特点,在重症医学、血液肿瘤、器官移植及长期置管患者中发生率高。世界卫生组织真菌重点病原体清单已将白念珠菌列入高优先级菌株,提示其临床负担和药物研发价值仍然突出[1]。

目前临床常用抗真菌药物主要包括唑类、多烯类和棘白菌素类。唑类药物可以抑制麦角固醇合成,从而破坏细胞膜的结构与功能发挥抗菌作用;多烯类药物能够结合真菌细胞膜上的麦角固醇,形成膜上微孔,细胞内物质流出,导致真菌细胞死亡;棘白菌素类药物则抑制细胞壁上 β -1,3-葡聚糖合成酶,导致细胞壁缺陷,使真菌细胞裂解死亡。这些药物由于作用靶点有限,长期反复使用导致白念珠菌耐药问题不断出现[3]-[6]。因此,发现具有新的作用靶点和抑菌分子机制的新型抗白念珠菌先导化合物,是抗真菌药物研发的重要方向。

白念珠菌致病性不仅取决于真菌增殖,还依赖黏附定植、酵母-菌丝形态转换、生物膜形成等毒力多个过程。ALS3、HWP1、ECE1、HGC1 和 EFG1 等基因分别参与黏附、生物膜成熟、菌丝相关毒力、细胞周期调控和形态转换等关键环节,这些毒力过程相关基因表达变化与白念珠菌致病性相关[7][8]。评价新型抑菌化合物对真菌毒力的影响是解析抑菌分子机制的重要组成部分。因此,在评价新型抗白念珠菌化合物时,除最低抑菌浓度外,还需关注其在毒力和代谢网络过程中的影响。

铁代谢对白念珠菌生存和生长至关重要。白念珠菌铁摄取基因激活后可以通过相关代谢通路维持能量供应[9][10]。白念珠菌铁获取功能下降后,可能会限制其在宿主中的适应能力,抗真菌药物可以通过靶向铁代谢通路发挥抗菌作用[9]。因此,检测候选化合物处理后铁代谢相关基因改变,可以初步阐明该化合物的抑菌分子机制。

天然产物是新药研发的重要来源。青灰霉素 A (caerulomycin A, CaeA)属于青灰霉素类天然产物,具有 2,2'-联吡啶核心骨架和可修饰胍基结构。青灰霉素类化合物已被报道具有抗真菌、抗细菌、细胞毒性和免疫调节等多种生物活性,其独特的联吡啶结构提示其可能与金属离子配位、能量代谢或细胞应激反应相关[11][12]。在细菌研究中,2,2'-联吡啶及天然联吡啶衍生物可通过干扰关键金属离子或线粒体能量代谢影响微生物生长[13][14]。然而,青灰霉素 A 类化合物在白念珠菌中的直接靶点和抑菌机制尚未阐明。

本研究依托实验室已有化合物库开展高通量表型筛选,获得具有显著抑白念珠菌活性的候选化合物 CHR3,并通过结构比对确认其为青灰霉素 A。为明确 CHR3 的抗白念珠菌作用及潜在机制,本研究系统评价其体外抑菌活性;此外,还进一步通过转录组测序和实时荧光定量 PCR 分析其对白念珠菌毒力相关基因和铁代谢相关基因的影响。研究结果可为 CHR3 后续靶点确证、结构优化和抗白念珠菌候选药物开发提供实验依据。

2. 结果

2.1. 高通量筛选获得抑白念珠菌候选化合物 CHR3

本研究首先以白念珠菌标准株 ATCC MYA-2876 (SC5314)为筛选菌株,对实验室已有化合物库进行高通量抗真菌活性筛选。初筛共纳入约 200 个候选化合物,每种化合物设置 64 μ g/mL 和 32 μ g/mL 两个筛选浓度。经初筛和复筛后,CHR3 在 32 μ g/mL 条件下可明显抑制 SC5314 生长(见表 1)。

为判断 CHR3 抑菌作用在白念珠菌中是否具有广谱性,本研究进一步选取实验室保存的多株白念珠菌开展抑菌活性检测。结果显示,CHR3 对受试白念珠菌均表现出抑制作用(见表 2)。上述结果提示,CHR3 对白念珠菌具有较稳定的体外抑菌活性,后续研究选取 SC5314 作为实验菌株。

2.2. CHR3 对白念珠菌具有高活性和浓度依赖性抑制作用

CHR3 的化学结构如图 1(A)所示。为保证后续抑菌实验在稳定生长状态下开展,本研究首先测定 SC5314 的生长曲线。结果显示,在 30 $^{\circ}$ C、200 r/min 培养条件下,SC5314 约在培养 16 h 进入对数生长期,因此,后续实验选取过夜培养 16 h 的菌株作为实验菌株(图 1(B))。

Table 1. Partial results of primary and secondary screening of CHR3 against *Candida albicans* SC5314 in high-throughput screening

表 1. 高通量筛选中 CHR3 对 SC5314 的初筛和复筛结果(部分)

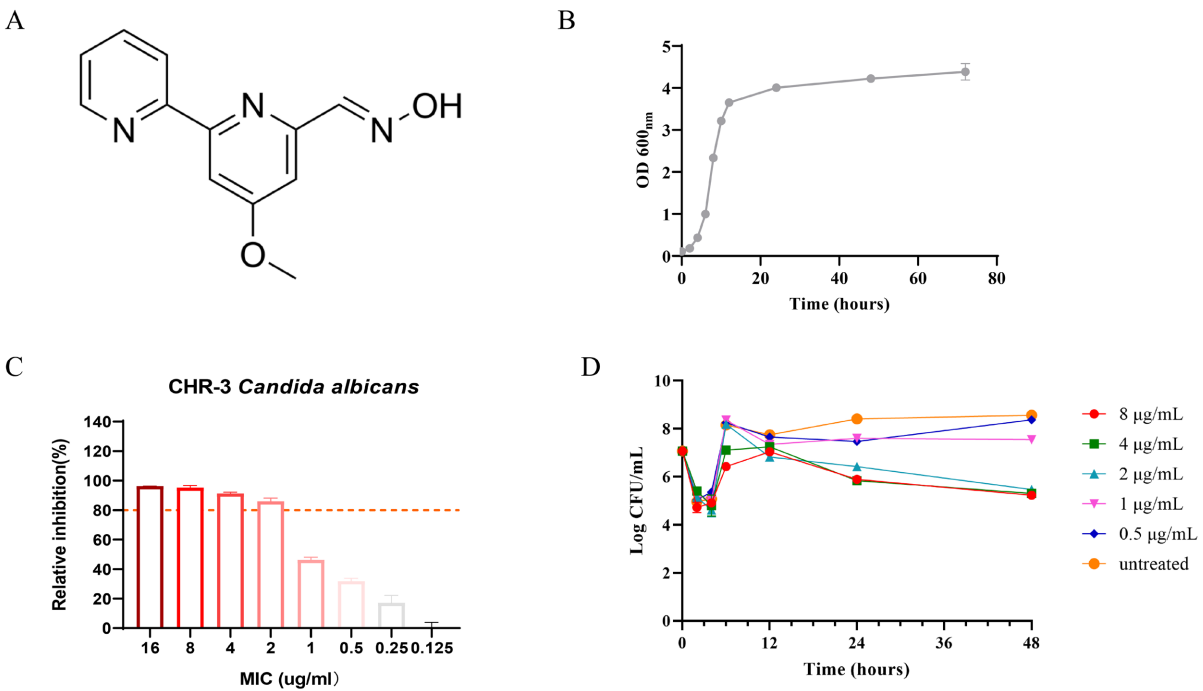
Compound number	Effective drug concentration (μg/ml)
chr-1	>32
chr-3	32
chr-4	>32
chr-5	>32
chr-6	>32
chr-7	>32
chr-10	>32
chr-11	>32
chr-12	>32
DA-04	>32
DA-05	>32
DA-17	>32
DA-19	>32
DA-31	>32
DA-50-3	>32
DA-51	>32
DA-52	>32
DA-63	>32
XD-10	>32
XD-14	>32
XD-19	>32

Table 2. Broad-spectrum antifungal activity of CHR3 against *Candida albicans* strains

表 2. CHR3 对白念珠菌具有广谱抑菌活性

Strains	Effective drug concentration (μg/mL)
SC5314	32
4-1391	32
SN250	32
SHK21	32
SHK25	32
SHK27	32
1381	32

备注：上述菌株均为白念珠菌。其中 SC5314、4-1391 为敏感菌株；SN250、SHK21、SHK25、SHK27 为基因改造菌株；1381 为耐药菌株。



(A) CHR3 分子结构式; (B) 白念珠菌生长曲线; (C) 微量肉汤法检测 CHR3 最小抑菌浓度 MIC; (D) CHR3 对白念珠菌的抑菌生长曲线。所有实验均设置 3 组生物学独立重复(n=3)。采用独立样本 t 检验进行统计学分析; ***P<0.001, ****P<0.0001。

Figure 1. In vitro antifungal activity of CHR3 against *Candida albicans* SC5314
图 1. CHR3 对白念珠菌 SC5314 的体外抑菌活性

微量肉汤稀释法检测显示, CHR3 对 SC5314 的最低抑菌浓度为 2 µg/mL (图 1(C))。基于该结果, 本研究进一步设置 0.5、1、2、4 和 8 µg/mL 五个浓度梯度, 观察 CHR3 对白念珠菌生长动力学的影响。抑菌生长曲线结果显示, CHR3 对白念珠菌的抑制作用具有浓度依赖性(图 1(D))。上述结果说明, CHR3 具有明确的体外抗白念珠菌活性, 并呈现浓度依赖性抑菌特征。

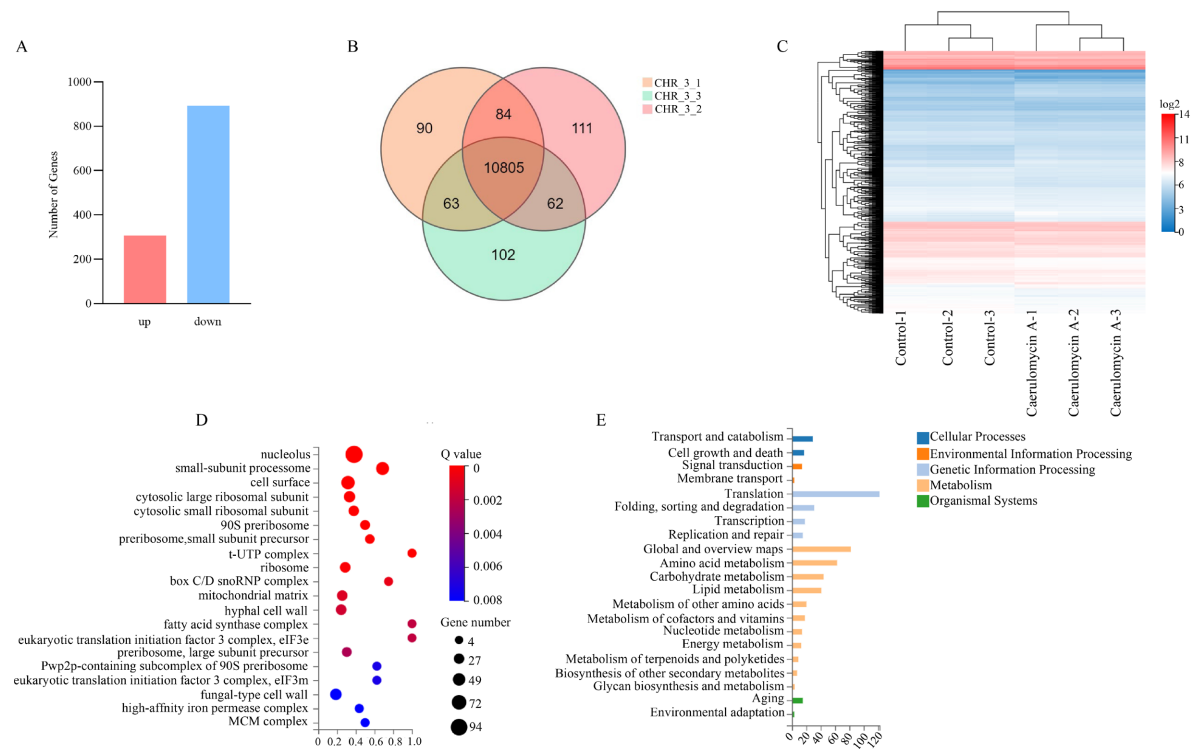
2.3. CHR3 处理后白念珠菌转录谱发生明显改变

为初步解析 CHR3 的抑菌相关分子变化, 本研究对 CHR3 处理后的白念珠菌开展转录组测序分析(图 2)。整体表达谱分析显示, CHR3 处理组与对照组之间存在明显基因表达差异(图 2(A)、图 2(C))。组内样本聚类结果显示, CHR3 处理组样本表达模式一致性较好(图 2(B)), 说明测序样本重复性较好, 可以满足后续分析要求。

GO 富集分析显示, CHR3 处理后差异表达基因主要富集于细胞组分和生物过程相关条目(图 2(D))。KEGG 通路富集分析显示, 代谢及遗传信息加工相关通路发生明显变化(图 2(E))。上述结果提示, CHR3 对白念珠菌的作用并不局限于单一生长抑制表型, 在基因表达和代谢通路方面也发生显著影响。

2.4. CHR3 下调白念珠菌毒力相关基因表达

白念珠菌的致病过程和菌株黏附、定植、酵母-菌丝形态转换及生物膜形成等毒力过程有关[15]。为判断 CHR3 是否影响白念珠菌毒力程序, 本研究从转录组数据中筛选代表性毒力相关基因。结果显示, CHR3 处理后 ALS3、ECE1、EFG1、HGC1 和 HWP1 这些与菌株黏附、菌丝形成及生物膜形成等相关毒力基因表达降低(表 3)。



(A) 基因表达变化; (B) CHR3 处理后白念珠菌组内基因表达韦恩图; (C) 聚类分析; (D) GO 富集分析; (E) KEGG 富集分析。

Figure 2. Transcriptome analysis of *Candida albicans* after CHR3 treatment

图 2. CHR3 处理后白念珠菌转录组数据分析

Table 3. Downregulated virulence-related genes in *Candida albicans*

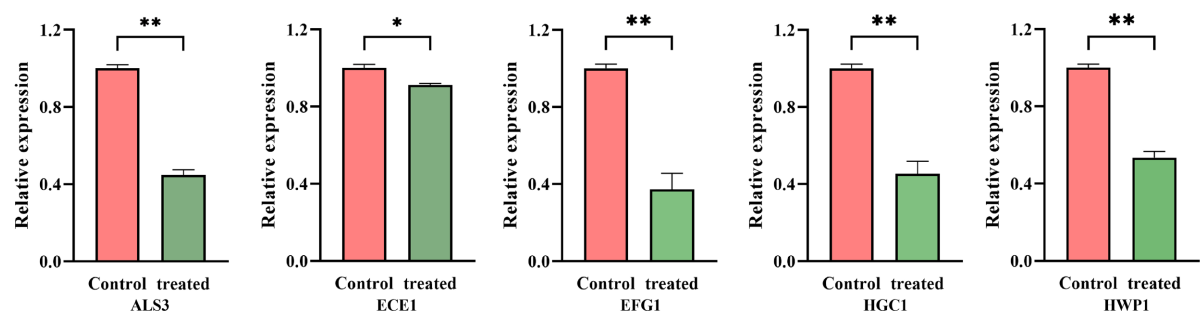
表 3. 白念珠菌中表达下调的毒力相关基因

Symbol	description
ALS3	adhesin ALS3
ECE1	hyphal; virulence
EFG1	Kila-N domain-containing central transcriptional regulator EFG1
HGC1	Hypha-specific G1 cyclin-related protein involved in regulation of morphogenesis, biofilm formation
HWP1	adhesin

实时荧光定量 PCR 进一步验证了上述差异表达趋势(见图 3)。这些结果表明, CHR3 不仅抑制白念珠菌增殖, 还可能降低与黏附、菌丝形成和生物膜相关的毒力基因表达。该发现提示 CHR3 的抗白念珠菌作用可能涉及生长抑制和毒力削弱两个层面。

2.5. CHR3 可能影响白念珠菌铁摄取与铁转运相关通路

在进一步分析差异表达基因时, 本研究发现白念珠菌铁摄取和铁转运相关基因发生下调。其中, 铁转运相关基因 FTR2、铁还原酶相关基因 CFL5 和 FRE30 在 CHR3 处理后表达降低(见表 4)。已有研究提示, 2,2'-联吡啶及青灰霉素 A 等天然联吡啶衍生物可影响微生物金属稳态和铁代谢相关反应[15]。结合 CHR3 的结构特征和转录组结果, 铁代谢扰动可能是 CHR3 抑制白念珠菌生长的重要候选机制。



所有实验均设置 3 组生物学独立重复(n = 3)。采用独立样本 t 检验进行统计学分析; *P < 0.05, **P < 0.01。

Figure 3. qPCR verification of the downregulated expression of virulence-related genes

图 3. qPCR 验证毒力相关基因表达下调

Table 4. Downregulated expression of iron metabolism-related genes after CHR3 treatment

表 4. CHR3 处理后铁代谢相关基因表达下调

Symbol	log2 (CHR3/control)	description
FTR2	−1.203320723	High-affinity iron permease; probably interacts with ferrous oxidase
CFL5	−2.347899897	Ferric reductase
FRE30	−1.123378087	Protein with similarity to ferric reductases

需要强调的是, 当前证据主要来自转录组和 qPCR 验证, 尚不能直接证明 CHR3 的直接作用靶点为铁转运蛋白或铁代谢关键酶。后续仍需通过铁离子补救实验、胞内铁水平检测、靶基因敲除或过表达、化合物-蛋白结合实验及耐药突变株测序等手段, 进一步验证 CHR3 在行使抑菌时是否改变了白念珠菌铁代谢过程。

3. 讨论

本研究通过高通量表型筛选获得具有显著抑菌活性的抗白念珠菌候选化合物 CHR3, 并通过结构比对确认其为青灰霉素 A。体外活性评价显示, CHR3 对白念珠菌标准株 SC5314 的最低抑菌浓度为 2 μg/mL, 这种抑菌活性呈现浓度依赖性。转录组和 qPCR 结果显示, CHR3 处理后白念珠菌毒力相关基因及铁摄取、铁还原相关基因表达降低。上述结果说明 CHR3 具有显著抑菌活性, 并可能通过降低毒力和铁代谢扰动共同参与抗白念珠菌作用。

从药物发现角度看, CHR3 的价值首先在于其结构类型不同于临床常用抗真菌药物。现有抗白念珠菌药物主要围绕麦角固醇合成、细胞膜麦角固醇和细胞壁 β-1,3-葡聚糖形成等靶点发挥作用[4]-[6]。这些靶点虽然治疗价值明确, 但长期应用后产生的耐药选择压力已经限制临床疗效。CHR3 作为青灰霉素 A 类天然产物, 具有 2,2'-联吡啶母核和脒基结构, 其化学骨架与现有抗真菌药物明显不同[11]。这种结构差异为发现新的抗白念珠菌作用环节提供了可能, 也使其具备作为先导化合物继续开展结构优化和机制确证的研究价值。

本研究观察到 CHR3 处理后 ALS3、HWP1、ECE1、HGC1 和 EFG1 等毒力相关基因表达下调。ALS3 和 HWP1 与白念珠菌黏附及生物膜形成密切相关, ECE1 与菌丝相关毒力效应有关, HGC1 参与菌丝延伸及细胞周期调控, EFG1 则与白念珠菌形态转换和毒力调节有关[7] [8]。这些基因的同步下调提示 CHR3 可能不仅造成增殖抑制, 还可能降低白念珠菌的黏附、菌丝形成和生物膜相关能力。

本研究的另一项发现是 CHR3 可下调 FTR2、CFL5 和 FRE30 等铁摄取或铁还原相关基因。白念珠菌

在宿主体内处于严格铁限制环境,铁获取能力直接影响其生长、线粒体功能、氧化还原稳态和感染适应[14]。铁代谢过程是白念珠菌突破宿主免疫的重要组成部分。CHR3 处理后铁代谢相关基因下调,提示该化合物可能干扰白念珠菌对铁限制环境的适应能力。

CHR3 与铁代谢之间的联系还具有一定结构化学依据。青灰霉素 A 的 2,2'-联吡啶母核属于金属螯合剂,相关吡啶化合物在细菌中可通过金属离子限制、外排泵应答和胞内金属稳态扰动影响微生物生长[14]。因此,本研究中 FTR2、CFL5 和 FRE30 表达降低并非孤立现象,而是与 CHR3 的结构特征存在合理联系。不过,转录组变化可能是 CHR3 造成生长抑制后的继发反应,也可能是其直接影响铁稳态后的早期反应。现阶段仍应将其表述为候选机制,而非确定靶点。

本研究仍存在局限。首先,受试菌株数量有限,尚不能判断 CHR3 对耐氟康唑、耐棘白菌素或临床复发分离株的覆盖能力。其次,本研究主要基于 MIC、生长曲线、转录组和 qPCR 结果,尚缺少杀菌动力学、菌丝形成、生物膜及感染模型证据。再次,铁代谢机制目前仍停留在基因表达层面,尚未完成铁补救、胞内铁测定、靶点捕获和遗传学验证。

综上,本研究发现 CHR3 作为青灰霉素 A 类化合物对白念珠菌具有较强体外抑制作用,并初步显示其可下调白念珠菌毒力相关基因和铁摄取、铁还原相关基因表达。该结果提示,CHR3 可能通过生长抑制、毒力削弱和铁代谢扰动共同发挥抗白念珠菌作用。

4. 结论

本研究通过高通量表型筛选获得新型抑白念珠菌候选化合物 CHR3,并确认其为青灰霉素 A。CHR3 对白念珠菌标准株 SC5314 具有较高体外抑菌活性,最低抑菌浓度为 2 $\mu\text{g/mL}$,并表现出浓度依赖性抑制作用。转录组测序和实时荧光定量 PCR 结果显示,CHR3 可下调白念珠菌毒力相关基因以及铁摄取、铁还原相关基因表达。上述结果提示,CHR3 的抗白念珠菌作用可能与毒力程序抑制和铁代谢相关通路扰动有关。该研究为 CHR3 后续靶标确证、机制验证和抗真菌先导化合物开发提供了实验基础。

5. 材料与方法

5.1. 菌株、培养条件与实验试剂

本研究所用白念珠菌菌株均取自山东省济宁市第一人民医院中心实验室保存菌株库。白念珠菌在酵母浸出粉胨葡萄糖琼脂培养基(YPD)或液体培养基中,于 30℃ 条件下培养。所有菌株置于-80℃ 长期保藏,实验前经复苏和纯化培养后使用。CHR3 采用二甲基亚砜配制母液,并按实验需要稀释至相应工作浓度。

5.2. 高通量化合物筛选

以白念珠菌标准株 SC5314 为初筛菌株,对实验室已有化合物库开展高通量抑菌活性筛选。初筛时每种化合物设置 64 $\mu\text{g/mL}$ 和 32 $\mu\text{g/mL}$ 两个浓度。培养结束后检测菌液在 600 nm 处吸光度,并根据生长抑制情况筛选候选化合物。初筛获得的候选化合物再次开展复筛实验验证。

5.3. 生长曲线测定

白念珠菌复苏后,使用 YPD 液体培养基将菌悬液稀释至 2×10^6 CFU/mL,再继续稀释 100 倍,得到约 2×10^4 CFU/mL 的菌液。菌液置于 30℃、200 r/min 条件下振荡培养。测定抑菌生长曲线时,向菌悬液中加入不同浓度 CHR3,于预设时间点检测 600 nm 处吸光度,绘制生长曲线。

5.4. 最低抑菌浓度(MIC)测定

采用微量肉汤稀释法测定 CHR3 对白念珠菌的 MIC。白念珠菌于 30℃、200 r/min 条件下振荡培养约

16 h 后, 使用 RPMI 1640 培养基调整菌悬液浓度, 并与等体积含不同浓度 CHR3 的培养基混匀, 加入 96 孔板。30℃ 培养 18 h 后读取结果。本研究中将真菌生长抑制率达到 80% 的最低药物浓度定义为最低抑菌浓度。

5.5. 转录组测序与差异表达分析

培养白念珠菌约 16 h 至对数生长期, 分别设置 CHR3 处理组和对照组, CHR3 处理组处理菌株 4 h。处理结束后收集菌体, 送华大基因科技服务有限公司进行转录组测序。测序结果得到后对差异表达基因进行 GO 与 KEGG 富集分析。

5.6. 实时荧光定量 PCR 验证

为验证转录组测序结果, 本研究选取毒力相关基因进行实时荧光定量 PCR 验证。利用华大返回的 RNA 样本, 反转录成 cDNA, 并采用实时荧光定量 PCR 分析目标基因表达水平。相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算。

5.7. 统计学分析

实验数据以平均值 $\pm$ 标准差表示。两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。图中直接标注 P 值。所有统计学分析均使用 GraphPad Prism 软件完成。

声 明

作者声明不存在任何利益冲突。

基金项目

本研究受济宁市重点研发计划项目(2023YXNS069)资助。

参考文献

- [1] Susan, V., Lang, M., Sabou, M. and Bourel-Bonnet, L. (2025) Antifungal Drugs for the Treatment of Invasive Fungal Infections—A Limited Therapeutic Toolbox Facing Growing Resistances. *Pharmaceuticals*, **18**, Article 1220.
- [2] Parambath, S., Dao, A., Kim, H.Y., Zawahir, S., Alastruey Izquierdo, A., Tacconelli, E., *et al.* (2024) *Candida albicans*—A Systematic Review to Inform the World Health Organization Fungal Priority Pathogens List. *Medical Mycology*, **62**, myae045. <https://doi.org/10.1093/mmy/myae045>
- [3] Pappas, P.G., Kauffman, C.A., Andes, D.R., Clancy, C.J., Marr, K.A., Ostrosky-Zeichner, L., *et al.* (2015) Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, **62**, e1-e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
- [4] Fisher, M.C., Hawkins, N.J., Sanglard, D. and Gurr, S.J. (2018) Worldwide Emergence of Resistance to Antifungal Drugs Challenges Human Health and Food Security. *Science*, **360**, 739-742. <https://doi.org/10.1126/science.aap7999>
- [5] Chowdhary, A. and Meis, J.F. (2020) Antifungal Resistance in Clinically Significant Fungi. *Fungal Genetics and Biology*, **139**, Article 103369. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2020.103369>
- [6] Robbins, N., Caplan, T. and Cowen, L.E. (2017) Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. *Annual Review of Microbiology*, **71**, 753-775. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-030117-020345>
- [7] Fan, Y., He, H., Dong, Y. and Pan, H. (2013) Hyphae-Specific Genes HGC1, ALS3, HWP1, and ECE1 and Relevant Signaling Pathways in *Candida Albicans*. *Mycopathologia*, **176**, 329-335. <https://doi.org/10.1007/s11046-013-9684-6>
- [8] Glazier, V.E. (2022) EFG1, Everyone's Favorite Gene in *Candida Albicans*: A Comprehensive Literature Review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 855229. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.855229>
- [9] de Souza, P.C., Corrêa, A.E.d.N., Gameiro, J.G., de Oliveira Júnior, A.G., Panagio, L.A., Venancio, E.J., *et al.* (2023) Production of IgY against Iron Permease Ftr1 from *Candida Albicans* and Evaluation of Its Antifungal Activity Using *Galleria Mellonella* as a Model of Systemic Infection. *Microbial Pathogenesis*, **181**, Article 106166. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106166>

-
- [10] Ramírez-Zavala, B., Krüger, I., Dunker, C., Jacobsen, I.D. and Morschhäuser, J. (2022) The Protein Kinase Ire1 Has a Hac1-Independent Essential Role in Iron Uptake and Virulence of *Candida Albicans*. *PLOS Pathogens*, **18**, e1010283. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010283>
- [11] Mei, X., Lan, M., Cui, G., Zhang, H. and Zhu, W. (2019) Caerulomycins from *Actinoalloteichus cyanogriseus* WH1-2216-6: Isolation, Identification and Cytotoxicity. *Organic Chemistry Frontiers*, **6**, 3566-3574. <https://doi.org/10.1039/c9qo00685k>
- [12] Funk, A. and Divekar, P.V. (1959) Caerulomycin, a New Antibiotic from *Streptomyces Caeruleus* Baldacci: I. Production, Isolation, Assay, and Biological Properties. *Canadian Journal of Microbiology*, **5**, 317-321. <https://doi.org/10.1139/m59-039>
- [13] Lee, W. and Lee, D.G. (2017) Reactive Oxygen Species Modulate Itraconazole-Induced Apoptosis via Mitochondrial Disruption in *Candida albicans*. *Free Radical Research*, **52**, 39-50. <https://doi.org/10.1080/10715762.2017.1407412>
- [14] Henríquez, T., Stein, N.V. and Jung, H. (2020) Resistance to Bipyridyls Mediated by the TtgABC Efflux System in *Pseudomonas Putida* Kt2440. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article ID: 1974. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01974>
- [15] Calderone, R.A. and Fonzi, W.A. (2001) Virulence Factors of *Candida Albicans*. *Trends in Microbiology*, **9**, 327-335. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(01\)02094-7](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(01)02094-7)