

CHR3/Caerulomycin A类化合物抗白念珠菌活性及靶标机制研究

赵玉淼, 陈 标*

济宁市第一人民医院中心实验室, 山东 济宁

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月16日

摘 要

临床耐药菌的出现是当前白念珠菌(*Candida albicans*)感染治疗的困境, 寻找具有全新靶点的新型抗真菌化合物, 可以解决当前抗真菌药物选择有限的问题。天然产物一直是新药研发, 特别是抗真菌药物研发的重要资源。海洋微生物来源的CHR3/青灰霉素A (Caerulomycin A, CaeA)化合物, 是一类具有2,2'-联吡啶核心结构的天然产物, 拥有抗细菌、抗真菌、抗肿瘤和免疫调节活性。现阶段针对该类化合物的机制研究主要集中在抗肿瘤及免疫调节活性方面, 在白念珠菌中的直接作用蛋白和抑菌分子机制仍未被探究。本文系统整合该类化合物在分子结构改造、抗真菌活性评价、潜在靶标挖掘以及作用机制解析等方面的研究进展, 用以评估其发展为抗白念珠菌先导化合物的可能性, 也为临床解决白念珠菌耐药问题提供理论参考。

关键词

白念珠菌, CHR3, 青灰霉素, 靶标鉴定, 抗真菌机制

Study on Antifungal Activity and Target Mechanism of CHR3/Caerulomycin A Compounds against *Candida albicans*

Yumiao Zhao, Biao Chen*

Central Laboratory, Jining No.1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: June 15, 2026; accepted: July 9, 2026; published: July 16, 2026

*通讯作者。

文章引用: 赵玉淼, 陈标. CHR3/Caerulomycin A 类化合物抗白念珠菌活性及靶标机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1399-1405. DOI: 10.12677/acm.2026.1672658

Abstract

The widespread emergence of clinical drug-resistant strains has become a major therapeutic challenge for *Candida albicans* infections. Discovery of new antifungal candidates with innovative molecular targets offers a promising strategy to overcome the limitations of currently available antifungal agents. Natural products serve as a valuable reservoir for new drug research and development, especially for antifungal drug screening. CHR3/Caerulomycin A (CaeA), isolated from marine microorganisms, is a natural product featuring a characteristic 2,2'-bipyridine scaffold and exhibits prominent antibacterial, antifungal, antitumor and immunomodulatory properties. Existing mechanistic studies on CaeA and its analogues predominantly focus on their antitumor and immunomodulatory effects, whereas their direct target proteins and underlying antifungal mechanisms against *C. albicans* remain unclarified. This review systematically summarizes the research advances of CaeA-type compounds in structural modification, antifungal activity evaluation, potential target mining and molecular mechanism exploration. It further evaluates their feasibility as lead compounds for anti-*C. albicans* drug development, and provides theoretical insights for tackling clinical *C. albicans* drug resistance.

Keywords

Candida albicans, CHR3, Caerulomycins, Target Identification, Antifungal Mechanism

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*)是机会致病菌, 容易在感染免疫力低下及重症衰弱人群中引起感染, 诱发致死风险较高的侵袭性念珠菌病[1] [2]。随着临床耐药菌的不断出现, 侵袭性念珠菌病的临床发病率也在不断提升, 极大提高了临床抗感染治疗难度[3]。研发具有全新作用靶点的新型活性小分子是解决白念珠菌耐药难题的重要策略。

2. 白念珠菌耐药难题与新型抗真菌先导化合物

现有抗真菌药物主要包括唑类、多烯类和棘白菌素类, 但这些药物抗真菌靶点主要集中于麦角固醇合成、细胞膜功能和 β -1,3-葡聚糖合成等少数靶点, 难以有效应对目前临床耐药问题[3]。

天然产物一直是新药研发的资源库[4]。微生物是活性天然产物的高产来源之一[5]。虽然对同一微生物物种开展反复研究会导新活性天然产物的发现率下降。但有研究表明, 从特殊微生物与极端环境微生物(如海洋微生物)中分离活性天然产物仍是药物研发极具前景的研究方向。青灰霉素类化合物便是从海洋生物中分离得到, 含有 2,2'-联吡啶母核和可修饰胍基结构, 具有抗细菌、抗真菌、抗肿瘤和免疫调节活性[5]。

已有研究报道 CHR3/青灰霉素 A (Caerulomycin A, CaeA)类化合物可以抑制白念珠菌生长, 但其直接作用靶标、抑菌分子机制等方面尚待研究。目前, CHR3/CaeA 类化合物在抗白念珠菌中的研究相对零散。因此, 本文系统梳理现有相关研究成果, 希望能为 CHR3/CaeA 类化合物在抗白念珠菌药物研发及后续抗真菌分子机制探究方面提供研究思路。

3. CHR3/CaeA 类化合物的结构基础与生物活性

3.1. 结构特征与生物合成基础

CHR3/CaeA 是首个被发现具有抗真菌活性的青灰霉素类化合物, 该物质是 1959 年从蓝色链霉菌中分离出来[6] [7]。近年又从海洋来源放线菌 WH1-2216-6 中发现并分离, 目前已从微生物中鉴定出约 34 种天然青灰霉素类化合物[7]。该类化合物均具有独特的 2,2'-联吡啶核心结构与特殊的脒官能团, 其结构与可利霉素(collismycins3)、吡啶硫氧菌素(pyrisulfoxins)高度相似[8] [9]。2,2'-联吡啶结构使其可以与金属离子、蛋白口袋或核酸相关蛋白发生相互作用。CHR3/CaeA 的结构价值不仅体现在其天然来源属性, 更得益于其具备可修饰的母核。脒的形成由 CrmH 催化, CrmH 是一种黄素依赖性双组分单加氧酶, 它能与多种黄素还原酶兼容, 通过 N-羟胺中间体从伯胺催化生成脒[10]。联吡啶环上连接的脒基可显著提升活性, 而糖基的引入则会降低抑菌效果[6]。已有研究对 CHR3 的合成机制进行解析, 该化合物合成机制的解析推动了更多 CHR3 类似物的出现[11]-[13]。

3.2. 已知生物活性及其抗真菌研究意义

CHR3/CaeA 类化合物已被报道具有抗肿瘤、抗细菌、抗真菌和免疫调节活性。在抗肿瘤活性方面, CHR3 类化合物已被证实可以抑制多种肿瘤细胞生长。在三阴性乳腺癌(TNBC)和结直肠癌(CRC)中的抗肿瘤活性说明该类化合物可以作为潜在的抗肿瘤候选化合物[14]。在免疫调节方面, CHR3 类化合物具有免疫抑制活性, 可以抑制 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞活化[15]。在哮喘和自身免疫性脑脊髓炎(EAE)中均表现出治疗作用, 被视为一种有前景的未来免疫抑制药物[16]。

现阶段 CHR3 类化合物的研究多集中于抗肿瘤与免疫调节方向, 抗真菌相关探索仍相对不足。鉴于该化合物突出的生物活性表现, 其抗真菌应用价值值得深入发掘; 此外, 已阐明的抗肿瘤及免疫调节分子机制, 也能为其在抗真菌作用机制方面的研究提供思路与借鉴。

4. CHR3/CaeA 类化合物的抗白念珠菌活性证据

4.1. 从生长抑制到抗真菌谱

目前关于 CHR3/CaeA 类化合物抗真菌和抗细菌作用的研究主要限于生长抑制方面。有研究报道从海洋来源放线菌青灰异放线孢菌 WH1-2216-6 中, 分离得到 10 种新型联吡啶类化合物(1-10), 化合物 1-10 对人白血病 HL-60、K562 细胞, 人口腔表皮癌 KB 细胞及人肺癌 A549 细胞均具有细胞毒活性, 半数抑制浓度介于 0.26~15.7 μM 之间; 化合物 7、8 对大肠杆菌、产气杆菌、铜绿假单胞菌及白念珠菌表现出抗菌活性, 最低抑菌浓度为 9.7~38.6 Mm [17]。另有研究从阿尔及利亚撒哈拉沙漠土壤样品中分离得到放线菌菌株 ABH26, 鉴定出两种新型青灰苷类抗生素——青灰苷 I、青灰苷 J, 以及三种已知化合物: 青灰霉素 A、青灰霉素 F 与青灰霉素腈[18]。该研究对这些化合物的抑菌活性进行了检测, 结果发现这些化合物对李斯特菌、金黄色葡萄球菌和白念珠菌等菌株均表现出不同程度抑菌活性, 其中 CaeA 对白念珠菌 M2 和 M3 的最低抑菌浓度 > 100 $\mu\text{g/mL}$, 而青灰霉素 F 对白念珠菌 M2 和 M3 的最低抑菌浓度分别为 2 $\mu\text{g/mL}$ 和 10 $\mu\text{g/mL}$ [18]。CHR3 类化合物对不同菌种的抑菌作用说明其具有广谱抗菌作用。

4.2. 生物安全性与结构优化需求

生物安全性是化合物具备成药潜力的基础。CHR3/CaeA 类化合物对肿瘤细胞表现出明显细胞毒性, 同时也可能诱导正常细胞凋亡或抑制生长。虽有研究提示 CHR3 类化合物可以用于治疗肿瘤并具有较好生物安全性[19] [20], 但相关评价仍需更多数据加以佐证。

不同 CHR3 类化合物对肿瘤细胞抑制效果存在差异, 从毛茛科乌头植物内生菌白色长链霉菌 EA12432 的发酵产物中分离得到两种衍生物, 分别对人结肠癌细胞 HCT-116、HT-29 表现出显著增殖抑制作用, 半数抑制浓度介于 0.048~0.2 μM [6] [17]。这说明对 CHR3 类化合物进行结构优化与改造, 可以调控其选择性。4-O-甲基化、4-O-糖基化和侧链修饰也可以用于改变其生物活性。已有研究发现, 对原有分子结构进行 4-O-甲基化与 4-O-糖基化修饰可形成青灰霉素糖苷类化合物, 此类化合物经修饰后提升了 CaeA 对肿瘤细胞的作用选择性, 同时降低其对人体正常细胞的毒性[6]。

5. CHR3 抗白念珠菌靶标鉴定及分子机制探究

现有研究已证实, CHR3 类化合物具备显著的抗肿瘤、免疫调节及微生物代谢干预活性, 且其分子结构中的联吡啶母核拥有典型的金属螯合能力, 为探索该类化合物对白念珠菌的抑制作用及分子机理提供了坚实的研究基础。白念珠菌作为真核微生物, 其物质代谢、能量供应及应激应答机制与哺乳动物细胞存在高度保守性, 基于 CHR3 已报道的相关机制探究, 可合理推演、归纳其作用于白念珠菌的潜在功能靶点与分子调控网络, 为系统阐明其抗真菌分子机制、挖掘其抗真菌应用价值提供可靠的理论支撑。

5.1. CHR3/CaeA 影响白念珠菌铁代谢

白念珠菌的铁代谢是其生存、生长和发生致病性的关键环节, 抗真菌药物可靶向铁代谢相关蛋白或调节铁稳态发挥抗菌作用。在白念珠菌中, 铁是其生长和毒力的关键因素。铁饥饿条件下, 铁摄取基因(如 FTR1/FRE4 等)被激活, 同时改变代谢途径, 激活旁路代谢和乙醛酸循环, 以维持能量供应[21]。Ciclopirox (环吡酮)是一种广谱的羟基吡酮类抗真菌药, 也是一种强效的金属离子(如三价铁离子、铝离子)螯合剂, 可以螯合真菌细胞内的金属离子, 抑制真菌的离子依赖性酶系统(如过氧化氢酶、过氧化物酶、细胞色素等), 破坏真菌细胞的功能代谢及物质转运[22]。CHR3/CaeA 含有 2,2'-联吡啶核心母核, 而 2,2'-联吡啶是金属离子螯合剂, 这种金属离子螯合剂会造成胞内关键代谢金属离子匮乏。铁缺乏可导致白念珠菌对抗真菌药物敏感[21]。

CaeA 处理的 Jurkat 细胞可减少细胞摄铁、促进铁外排, 最终造成胞内铁耗竭[23]。在土壤细菌恶臭假单胞菌 KT2440 中, 2,2'-联吡啶及 CaeA 等天然联吡啶衍生物通过靶向 TtgABC 以及影响胞内铁代谢通路抑制菌株生长[24]。以上研究表明, CHR3/CaeA 类化合物可能通过影响白念珠菌铁代谢通路发挥抗真菌作用。

5.2. CHR3/CaeA 靶向白念珠菌线粒体代谢

线粒体代谢是白念珠菌抗真菌药物的重要作用靶点。抗真菌药物通过干扰线粒体能量代谢、膜电位维持或磷酸酶转运等过程, 可有效抑制真菌生长[25]。在白念珠菌中, 部分研究发现唑类药物可能间接影响线粒体功能, 导致线粒体中钙离子蓄积、活性氧(ROS)生成增加, 进而引发线粒体功能障碍和细胞凋亡[25]。硼酸衍生物通过抑制线粒体琥珀酸脱氢酶(SDH)活性, 阻断三羧酸循环, 降低胞内 ATP 水平, 破坏线粒体膜电位, 抑制真菌生长[26]。

CHR3/CaeA 衍生物 B19 在结直肠癌细胞中, 可与 NOP2/Sun RNA 甲基转移酶 3 (NSUN3)特异性结合, 抑制线粒体能量代谢中的氧化磷酸化过程, 同时增强糖酵解活性[13]。NSUN3 被抑制后能激活 AMPK 相关信号通路、阻断下游 STAT3 信号通路, 进而抑制结直肠癌细胞的增殖与迁移, 发挥抑增殖、促凋亡作用[13]。CaeA 在三阴性乳腺癌(TNBC)中通过抑制线粒体呼吸功能与糖酵解能力, 从而诱发内质网应激导致细胞凋亡[14]。以上结果表明, 探究 CHR3/CaeA 类化合物干预下白念珠菌线粒体代谢变化, 是阐明

该类化合物抗真菌分子机制的重要研究方向。

5.3. 多组学筛选

随着基因组学、蛋白组学和生物信息学等学科的发展,小分子化合物靶标蛋白筛选技术也日趋完善。目前,可以通过多组学筛选鉴定出 CHR3/CaeA 类化合物的直接作用蛋白。这种方法需要涉及多个基因层面和蛋白层面的靶标蛋白筛选技术。

已有研究报道,CHR3 类化合物通过多组学筛选获得其在结直肠癌细胞中的直接作用靶点并对关键信号通路进行了验证。该研究中的多组学筛选包括利用蛋白质微阵列(蛋白芯片)技术确定化合物直接作用蛋白,通过光亲和探针技术对靶标蛋白进行验证,接着分子对接模拟化合物结合模式,最后通过转录组测序技术实现关键信号通路验证[13]。此外,计算机模拟技术也被用于小分子化合物靶标蛋白探究。有研究报道利用计算机模拟技术发现 CaeA 在肿瘤细胞中可以与微管蛋白及拓扑异构酶-1 相互作用[19]。该研究首先对 CaeA 的 2,2'-联吡啶核心骨架采用分子对接技术开展虚拟靶点筛选,初步预测微管蛋白与拓扑异构酶 I 为潜在作用靶点;随后通过体外无细胞微管聚合实验、秋水仙碱竞争置换实验在分子水平验证化合物与靶点的特异性结合与功能调控;再结合免疫荧光、流式细胞术、蛋白印迹等细胞实验,最终证明化合物通过调控微管组装、阻滞细胞周期发挥抗肿瘤作用[19]。

综上所述,多组学筛选技术可应用于 CHR3/CaeA 类化合物抗白念珠菌的分子调控机制探究。

6. 总结与展望

当前临床白念珠菌耐药问题愈发严峻,现有抗真菌药物作用靶点有限,无法有效应对不断出现的耐药菌感染难题。因此,发掘具有全新作用靶点的新型抗真菌先导化合物,是目前抗真菌药物研发的重要方向之一。海洋微生物来源的天然产物结构独特、生物活性多样,是新药筛选的重要资源。CHR3/CaeA 类青灰霉素化合物源自海洋放线菌,拥有特征性 2,2'-联吡啶母核与可修饰脒基结构,被证实在抗菌、抗肿瘤、免疫调节等方面均具活性,在新型抗真菌药物研发中具备突出的结构优势与应用潜力。

现阶段针对 CHR3/CaeA 类化合物的研究,多聚焦于抗肿瘤与免疫调控领域,相关作用通路、关键靶点及结构改造方式已得到初步阐释。已有研究证实,该类化合物可调控细胞铁代谢、线粒体能量代谢、内质网应激及细胞周期等多种生命过程,为其抗真菌机制的挖掘提供了重要理论支撑。现有实验已初步验证 CHR3/CaeA 可有效抑制白念珠菌增殖,且不同衍生物的抗真菌活性存在明显差异,通过结构修饰能够优化化合物作用选择性、降低细胞毒性,显著提升成药价值。但目前该类化合物的抗真菌研究仍存在诸多不足,仅局限于基础抑菌表型观察,但白念珠菌致病性并不只体现在生长方面,其毒力效果才是白念珠菌表现出致病作用的关键所在。这些毒力表型包括白念珠菌菌丝形成、酵母-菌丝形态转变、菌株黏附能力和生物膜形成等。未来对 CHR3/CaeA 的抗真菌评价应覆盖这些毒力表型。化合物直接作用靶点、核心分子机制及体内药效与安全性仍缺乏全面验证。

依托真核细胞保守的代谢调控规律,结合 CHR3/CaeA 已报道的药理特征可推测,该类化合物主要通过扰乱真菌金属离子稳态、阻滞线粒体能量代谢、激活内质网应激凋亡、阻断细胞周期进程等多条通路发挥抗真菌作用。借助多组学高通量筛选、分子对接模拟及靶点验证等技术手段,能够进一步锁定其核心作用靶标,厘清上下游信号调控网络,系统解析其抗真菌分子机制。

综上,CHR3/CaeA 是一类极具研发前景的新型抗真菌先导化合物,突破了传统抗真菌药物的靶点局限,为改善临床白念珠菌耐药困境提供了新思路。后续研究需进一步完善其抗真菌活性评价、毒力调控机制、核心靶点验证及成药性探究,明确其具体分子作用机理,为该类天然化合物的深度开发与临床转化提供扎实的理论支撑。

基金项目

济宁市重点研发计划(项目编号: 2023YXNS069)。

参考文献

- [1] Lass-Flörl, C., Kanj, S.S., Govender, N.P., Thompson III, G.R., Ostrosky-Zeichner, L. and Govrins, M.A. (2024) Invasive Candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00503-3>
- [2] Okoye, C.A., Nweze, E. and Ibe, C. (2022) Invasive Candidiasis in Africa, What Is the Current Picture? *Pathogens and Disease*, **80**, ftac012. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftac012>
- [3] Kumar, A., Nair, R., Kumar, M., Banerjee, A., Chakrabarti, A., Rudramurthy, S.M., *et al.* (2020) Assessment of Anti-fungal Resistance and Associated Molecular Mechanism in *Candida Albicans* Isolates from Different Cohorts of Patients in North Indian State of Haryana. *Folia Microbiologica*, **65**, 747-754. <https://doi.org/10.1007/s12223-020-00785-6>
- [4] Mohan, S., Ajay Krishna, M.S., Chandramouli, M., Keri, R.S., Patil, S.A., Ningaiah, S., *et al.* (2023) Antibacterial Natural Products from Microbial and Fungal Sources: A Decade of Advances. *Molecular Diversity*, **27**, 517-541. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10417-5>
- [5] Fiedler, H., Bruntner, C., Bull, A.T., Ward, A.C., Goodfellow, M., Potterat, O., *et al.* (2005) Marine Actinomycetes as a Source of Novel Secondary Metabolites. *Antonie van Leeuwenhoek*, **87**, 37-42. <https://doi.org/10.1007/s10482-004-6538-8>
- [6] 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>
- [7] 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>
- [8] Shindo, K., Yamagishi, Y., Okada, Y. and Kawai, H. (1994) Collismycins a and B, Novel Non-Steroidal Inhibitors of Denamethasone-Glucocorticoid Receptor Binding. *The Journal of Antibiotics*, **47**, 1072-1074. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.47.1072>
- [9] Tsuge, N., Furihata, K., Shin-Ya, K., Hayakawa, Y. and Seto, H. (1999) Novel Antibiotics Pyrisulfoxin a and B Produced by *Streptomyces Californicus*. *The Journal of Antibiotics*, **52**, 505-507. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.52.505>
- [10] Zhu, Y., Zhang, Q., Li, S., Lin, Q., Fu, P., Zhang, G., *et al.* (2013) Insights into Caerulomycin a Biosynthesis: A Two-Component Monooxygenase CrmH-Catalyzed Oxime Formation. *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 18750-18753. <https://doi.org/10.1021/ja410513g>
- [11] Chen, D., Zhao, Q. and Liu, W. (2019) Discovery of Caerulomycin/Collismycin-Type 2,2'-Bipyridine Natural Products in the Genomic Era. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, **46**, 459-468. <https://doi.org/10.1007/s10295-018-2092-7>
- [12] Garcia, I., Vior, N., Braña, A., González-Sabin, J., Rohr, J., Moris, F., *et al.* (2012) Elucidating the Biosynthetic Pathway for the Polyketide-Nonribosomal Peptide Collismycin A: Mechanism for Formation of the 2,2'-Bipyridyl Ring. *Chemistry & Biology*, **19**, 399-413. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2012.01.014>
- [13] Tang, Z., Zhang, N., Chen, S., Fang, J., Tang, X., Lou, Y., *et al.* (2024) Bipyridine Derivatives as NOP2/Sun RNA Methyltransferase 3 Inhibitors for the Treatment of Colorectal Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **67**, 13446-13473. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01323>
- [14] Zhang, Y., Su, S., Xu, X., He, Z., Zhou, Y., Lu, X., *et al.* (2025) Caerulomycin a Disrupts Glucose Metabolism and Triggers ER Stress-Induced Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **23**, 1080-1091. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(25\)60919-8](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(25)60919-8)
- [15] Singla, A.K., Gurram, R.K., Chauhan, A., Khatri, N., Vohra, R.M., Jolly, R.S., *et al.* (2014) Caerulomycin a Suppresses Immunity by Inhibiting T Cell Activity. *PLOS ONE*, **9**, e107051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107051>
- [16] Kujur, W., Gurram, R.K., Haleem, N., Maurya, S.K. and Agrewala, J.N. (2015) Caerulomycin a Inhibits Th2 Cell Activity: A Possible Role in the Management of Asthma. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 15396. <https://doi.org/10.1038/srep15396>
- [17] Fu, P., Wang, S., Hong, K., Li, X., Liu, P., Wang, Y., *et al.* (2011) Cytotoxic Bipyridines from the Marine-Derived Actinomycete *Actinoalloteichus cyanogriseus* Wh1-2216-6. *Journal of Natural Products*, **74**, 1751-1756. <https://doi.org/10.1021/np200258h>
- [18] Lahoum, A., Sabaou, N., Bijani, C., Bouras, N., Pont, F., Snini, S.P., *et al.* (2019) Antimicrobial Activities of Novel

- Bipyridine Compounds Produced by a New Strain of *Saccharothrix* Isolated from Saharan Soil. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **27**, 56-65. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.019>
- [19] Tong, L., Sun, W., Wu, S. and Han, Y. (2022) Characterization of Caerulomycin a as a Dual-Targeting Anticancer Agent. *European Journal of Pharmacology*, **922**, Article 174914. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174914>
- [20] Qin, L., Yi, W., Lian, X. and Zhang, Z. (2020) Bioactive Alkaloids from the Actinomycete *Actinoalloteichus* Sp. Zz1866. *Journal of Natural Products*, **83**, 2686-2695. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c00588>
- [21] 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>
- [22] Niewerth, M., Kunze, D., Seibold, M., Schaller, M., Korting, H.C. and Hube, B. (2003) Ciclopirox Olamine Treatment Affects the Expression Pattern of *Candida albicans* genes Encoding Virulence Factors, Iron Metabolism Proteins, and Drug Resistance Factors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**, 1805-1817. <https://doi.org/10.1128/aac.47.6.1805-1817.2003>
- [23] Kaur, S., Srivastava, G., Sharma, A.N. and Jolly, R.S. (2015) Novel Immunosuppressive Agent Caerulomycin a Exerts Its Effect by Depleting Cellular Iron Content. *British Journal of Pharmacology*, **172**, 2286-2299. <https://doi.org/10.1111/bph.13051>
- [24] 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>
- [25] Lee, W. and Lee, D.G. (2018) 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>
- [26] Wu, S., Mayandi, V., Leng Goh, E.T., Wang, W., Han, N., Zhong, R., *et al.* (2026) Boronic Acid Derivatives Inhibit *Candida Albicans* Growth by Compromising Energy Metabolism. *Journal of Advanced Research*, **82**, 1189-1202. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.07.044>