

白念珠菌铁稳态调控网络研究进展

徐宁 程欣欣 喻其林 邢来君 李明春*

(南开大学 微生物学系 分子微生物学与技术教育部重点实验室 天津 300071)

摘要: 铁是绝大多数生物生长和代谢过程中必需的营养元素。尽管自然界中铁元素含量非常丰富,但是其生物可利用性却很低。作为一种人体常见的条件致病真菌,白念珠菌在漫长的进化过程中形成了复杂的铁稳态调控网络,能够应答环境中铁浓度的变化,增强菌株对环境的适应力。结合课题组研究工作,简要综述近几年关于铁代谢表达调控途径的研究进展,主要关注白念珠菌在环境铁匮乏条件下铁获得和调控策略,揭示白念珠菌体内铁离子摄取、转运、储存和利用机制。

关键词: 铁, 铁调控, 铁获得, 铁应答基因, 白念珠菌

Research advances of iron homeostasis regulatory networks in *Candida albicans*

XU Ning CHENG Xin-Xin YU Qi-Lin XING Lai-Jun LI Ming-Chun*

(Key Laboratory of Molecular Microbiology and Technology, Ministry of Education, Department of Microbiology, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract: Iron is an essential element that is required for the growth and normal metabolism in most organisms. However, despite its much abundance in the Earth's crust, the bioavailable form of iron is very poor. To obtain iron in the environment, *Candida albicans*, as a common opportunistic human fungal pathogen, has evolved the iron regulatory networks to respond to the fluctuations in iron availability, which is associated with the adaptation to the hostile environment. As well as our study, this paper reviews the research advances of iron regulatory networks in recent years, focusing on the iron acquisition and regulatory strategies exhibited by *C. albicans* when it responds to iron deprivation. This review also provides an insight into the mechanisms that how cells

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31070126, 81171541); 天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(No. 10JCYBJC09700)

*通讯作者: Tel: 86-22-23508506; Fax: 86-22-23508800; ✉: nklimingchun@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-09-05; 接受日期: 2011-11-22

sense, transport, store and utilize iron.

Keywords: Iron, Iron regulation, Iron acquisition, Iron-responsive genes, *Candida albicans*

铁是几乎所有生物体必需的基本营养元素,能够作为调控信号刺激生物体对外界环境做出应答。一方面铁易得到和失去电子的特性使其能够通过氧化还原反应参与一系列重要的细胞过程,另一方面铁辅助因子如血红素和铁硫簇是代谢过程中许多酶正常发挥作用必不可少的组分^[1]。此外,血红素中的铁还能作为氧感受器和传递体,对于生物体尤其是脊椎动物体内氧的转运至关重要。铁的生化特性也使其容易将电子传递给氧或过氧化氢,产生高毒性的氧自由基,对细胞膜脂、DNA 和蛋白质等产生破坏,从而对细胞产生毒害作用^[2]。由于真核生物细胞膜没有铁离子泵出调控系统,因此为了维持细胞内铁离子的动态平衡,所有的铁获得途径都被高度严谨的调控^[1]。本文主要综述近年白念珠菌(*Candida albicans*)铁获得和调控系统的最新研究进展,初步揭示细胞应答铁浓度变化的一些机制。

1 白念珠菌铁获得系统

人体中的铁主要以铁蛋白、铁转运蛋白和乳铁蛋白的形式存在,游离铁离子浓度较低,对白念珠菌而言是一种天然的低铁环境,从而限制了其从宿主内获取和利用铁的能力^[3]。因此,铁获得能力是白念珠菌在宿主中定居、存活和致病过程中重要的影响因素。近年关于白念珠菌铁吸收和存储系统的研究成为国内外的热点,酿酒酵母作为真菌的一种模式生物,为白念珠菌铁获得系统的研究提供了很好的思路和方法。目前认为白念珠菌中主要存在 3 种铁获得系统^[4-6]: 还

原型铁吸收系统、铁载体-铁吸收系统和血红素-铁吸收系统(图 1)。

还原型铁吸收系统是白念珠菌在高铁环境下获得铁的重要途径,主要以环境中存在的游离 Fe^{3+} 离子、三价铁盐或铁螯合物为底物,由高铁还原酶、多铜氧化酶和铁通透酶 3 种关键酶组成。铁吸收过程和酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 基本相同^[7]: 首先膜上的高铁还原酶将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ; 然后 Fe^{2+} 经多铜氧化酶/铁通透酶复合物转运进胞内,多铜氧化酶活性的发挥也需要铜离子的参与,因而铜转运相关蛋白 Ctr1、Atx1、Ccc2 也是吸收系统所必需的组分^[8-9]。白念珠菌还原型铁获得系统比酿酒酵母复杂得多,序列同源性分析发现白念珠菌至少含有 16 种高铁还原酶、5 种多铜氧化酶和 2 种铁离子通透酶,但是该系统中许多组分的细胞学定位和生物学功能尚未得到详细研究^[10-11]。铁载体获得系统是白念珠菌获得铁的又一重要途径,虽然白念珠菌自身无法产生铁载体,但是能够利用环境中其他微生物产生的铁载体。目前在白念珠菌中只发现了一种铁载体转运蛋白 Arn1/Sit1^[12],能转运铁色素类铁载体(如铁色素、铁品红等),而关于白念珠菌铁载体转运机制尚需进一步研究。血红素利用系统是白念珠菌特有的铁吸收系统,由于哺乳动物宿主细胞内铁主要以血红素形式存在,为了获得宿主细胞内的铁,白念珠菌进化出血红素受体蛋白 Rbt5 介导的铁吸收系统^[13],位于膜表面的 Rbt5 识别并结合血红素后将其跨膜转运入细胞,进入胞内后由血红素氧化酶 Hmx1 降解释放铁供细胞利用^[14]。

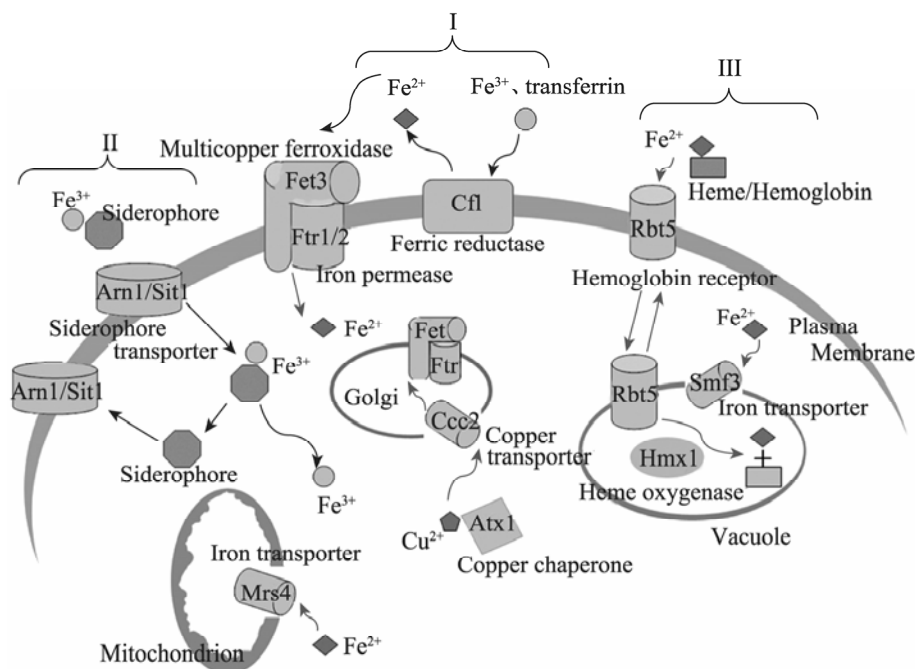


图1 白念珠菌铁离子吸收、转运和存储系统

Fig. 1 Iron uptake, transport and storage in *C. albicans*

注: 白念珠菌含有至少3类铁吸收系统: (I) 还原型铁吸收系统; (II) 铁载体-铁吸收系统; (III) 血红素-铁吸收系统. Smf3 和 Mrs4 是胞内铁转运蛋白, 参与细胞内铁离子稳态过程.

Note: *C. albicans* has at least three known high-affinity iron uptake systems, including the reductive uptake system (I), the Fe-siderophore uptake system (II) and the heme uptake system (III). Smf3 and Mrs4 are intracellular iron transporters, which have been implicated in cellular iron homeostasis.

近年针对白念珠菌铁的系统研究取得了很大进步, 新鉴定出许多铁应答基因并对部分基因功能进行了注释, 其中对高铁还原酶基因的研究较为详细. Hammacott 等鉴定出首个白念珠菌高铁还原酶基因 *FRE1*, 发现它是一种低铁应答基因, 能够弥补酿酒酵母 *fre1*Δ突变株的生长缺陷^[15]. Knight 等鉴定出另一个高铁还原酶基因 *FRE10*, 发现该基因也是一种低铁应答基因, 是酸性条件下细胞高铁还原酶的最主要贡献者^[16]. 我们研究中发现, 白念珠菌高铁还原酶 *FRP1* 既是碱性应答基因, 又是低铁应答基因, *FRP1* 基因的缺失影响白念珠菌的生长, 增加其对低铁条件的敏感性^[17]. 同时我们还首次发现, *FRE2* 基因的缺失并不影响酸性条件下的细胞高铁还原酶活性, 而碱性条件下细胞高铁还原酶活性显著降低, 说

明 *Fre2* 是碱性条件下发挥最主要作用的细胞高铁还原酶, 进一步丰富和完善了 pH 依赖性高铁还原酶活性的研究结果^[18]. 高铁还原酶是白念珠菌多种铁获得系统的核心组分, 也参与胞内铁离子的活化. 虽然近年对高铁还原酶的鉴定和功能阐释取得了一定进展, 但由于白念珠菌含有的高铁还原酶种类较多, 对各种高铁还原酶间相互作用的研究仍处于空白, 例如不同环境刺激条件下哪一种或几种高铁还原酶发挥着重要作用, 高铁还原酶间如何进行功能互补, 细胞如何协同调控各种高铁还原酶活性等, 这些问题仍亟待解决.

2 白念珠菌铁应答调控系统

为了能够在宿主内正常的定居和生存, 白念

珠菌进化出复杂严谨的策略来参与铁应答过程的调控, 满足细胞代谢需求的同时也维持着细胞内铁离子动态平衡。研究白念珠菌与宿主之间的铁竞争关系将有助于揭示白念珠菌的致病机制, 为临床治疗白念珠菌感染和新药开发提供理论基础。Lan 等通过 DNA 微阵列技术研究发现^[4], 低铁条件下 526 个基因的表达量上调 2 倍以上, 而富铁条件下 626 个基因的表达量上调 2 倍以上。这些被调控基因涉及一系列重要的细胞过程, 其编码的蛋白包括铁离子稳态相关蛋白、铁硫簇/血红素等含铁相关蛋白, 菌丝及毒力相关蛋白, 细胞壁相关蛋白, 氧压力应答相关蛋白以及药物抗性相关蛋白等。目前铁调控系统在酿酒酵母中已经得到了很好的阐释, 而在白念珠菌中的研究相对较少, 尚未报道发挥核心作用的调控因子, 已知参与铁代谢调控的因子主要有 Sfu1、Sef1、Hap43、Aft2、Sef2^[19-20]、Rim101^[21-22]、Tup1^[23]、Mac1^[8]、Hog1^[24]、Upc2^[25]等。

2004 年, Lan 等首次鉴定出一种新型 GATA 型转录调控因子 Sfu1^[4], Sfu1 与构巢曲霉 Srea、粗糙脉胞菌 Sre、裂殖酵母 Fep1 等调控因子同源, 含有 2 个锌指结构和一段保守的富含色氨酸结构域, 能够特异性结合铁离子, 参与铁应答基因的调控。Lan 等研究发现, 在富铁条件下 *SFU1* 基因的缺失会引起 31 个基因的表达上调, 同时也会引起 108 个基因的表达下调, 其中包括许多铁应答基因。而 Chen 等最新研究结果却表明, 富铁条件下 *sfu1* Δ/Δ 缺失菌株中, 铁应答调控因子 *SEF1* 和 *HAP43* 以及其他 25 个参与铁离子动态平衡的基因表达上调, 而仅有一个基因表达下调, 作者通过 RT-PCR 等方法进一步证实了其数据的真实性和可靠性^[6]。上述结果表明, Sfu1 的调控作用是双向的, 主要作为转录抑制因子参与铁代谢相关基因的调控, 维持胞内铁离子稳态。Sfu1 介导负调控过程的机理已经得到初步

阐释, Tup1 作为白念珠菌形态发生和代谢的一个通用负调控因子, 也参与这一调控过程^[23]。低铁条件下, Sfu1 因子无法与 DNA 结合或者结合力较弱, 靶基因转录表达; 而富铁条件下, 铁离子增强 Sfu1 因子 DNA 结合活性或者协助招募相关调控蛋白(如 Tup1)组成复合物, 共同抑制靶基因的表达。

2008 年, Baek 等鉴定出另一种参与铁应答过程的调控因子 Hap43, 发现其是一种保守型 CCAAT 基序结合因子(CBF), 对于铁螯合剂依赖型 *FRP1* 基因的诱导表达是必需的^[22,26]。酿酒酵母中, CBF 因子活化过程分为两步: 首先, Hap2/3/5 形成具有 DNA 结合活性的异源三聚体, 然后与具有转录激活活性的 Hap4 组装成完整复合物。尽管白念珠菌中未发现 Hap4 同源物, 但是通过功能互补和保守序列比对, 鉴定出具有类似转录调控活性的 Hap43^[22]。Hap43 是一种低铁特异性调控因子, 含有同 Hap2/3/5 异源三聚体特异性相互作用的保守结构域和锌指激活结构域。最新研究表明, *HAP43* 基因对于白念珠菌的生存和菌株毒力是必需的, 低铁条件能激活其表达, 而富铁条件下 Sfu1 因子能抑制其表达^[27]。酿酒酵母中, Hap43 主要参与激活呼吸作用相关基因, 在铁饥饿应答中的作用未见报道; 而在白念珠菌中, Hap43 既能诱导铁获得系统相关基因的表达, 同时也能抑制呼吸作用相关基因的表达^[26]。Singh 等进一步研究发现^[28], Hap43 以双重身份参与白念珠菌铁离子稳态的调控, 既能作为转录激活因子参与铁获得过程相关基因的激活作用; 又能作为转录抑制因子参与铁利用或存储过程相关基因的抑制作用, 这些被抑制基因编码的蛋白主要参与线粒体呼吸作用、TCA 循环和铁硫簇组装等代谢过程。

酿酒酵母中铁代谢相关基因主要由同源的 ScAft1p 和 ScAft2p 转录因子组成的正调控系统所

控制^[29-30]。迄今一直没有关于白念珠菌 Aft 型同源转录因子的研究报道。2010 年, 我们实验室通过同源性搜索首次鉴定出白念珠菌 Aft 型转录调控因子 orf 19.2272, 命名为 *CaAFT2*^[31]。研究发现 *CaAft2p* 能够弥补酿酒酵母 *Scaft1Δ* 菌株在低铁条件下的生长缺陷, *CaAFT2* 基因的缺失会大大降低细胞高铁还原酶活性, 说明 *CaAFT2* 基因可能参与白念珠菌铁代谢基因的表达调控, 在维持胞内铁离子的动态平衡中发挥着十分重要的作用。进一步研究发现, *CaAft2p* 转录因子具有双重调控作用, 既能作为转录激活子促进 *FRP1*、*FRE2* 和 *FET34* 基因的表达, 也能作为转录抑制子阻遏 *FTR1*、*FET3*、*ARN1* 和 *MRS4* 基因的表达, 这是国内外关于白念珠菌中存在 Aft 型转录因子并参与铁代谢基因表达调控的首次发现(未发表)。此前研究表明, 酿酒酵母和克鲁维氏酵母 (*Kluyveromyces lactis*) 中 Aft 型转录因子调控机理类似^[29,32-33], 低铁条件能促进 Aft 型转录因子从胞浆转运至细胞核内, 特异性识别并结合靶基因启动子上游的保守型核心 PuCACCC 序列, 激活相关铁应答基因的表达。而白念珠菌 *CaAft2p* 转录因子是否通过类似保守元件调控铁应答基因仍需深入研究, 此外 *CaAft2p* 转录因子细胞学定位状态, 参与调控的铁应答相关基因种类, 调控机制以及同酿酒酵母中同源性转录因子功能异同等问题目前也正在进一步研究中。

2011 年, Chen 等又鉴定出一种最新的重要铁调控转录因子 *Sef1*^[6], 并进行了功能阐释。研究发现, *Sef1* 是白念珠菌特异性的一种调控因子, 含有 Cys(6)Zn(2)双核锌簇 DNA 结合结构域, 是低铁条件下白念珠菌生存和致病所必需的。大多数真菌中未发现其同源物, 虽然在酿酒酵母鉴定出 *Sef1* 同系物, 但对菌株的生长并不是必需的, 其功能也尚未详细阐述。转录图谱结果表明, 白念珠菌 *Sef1* 因子参与铁离子的动态平衡调控过

程, *SEF1* 基因缺失引起 170 个基因表达下调和 53 个基因表达上调, 说明 *Sef1* 因子调控作用也是双重的。*Sef1* 参与激活的基因中有许多和铁离子动态平衡密切相关, 所调控基因编码的蛋白包括 CCAA 基序结合复合物(Hap43, Hap2, Hap3)以及图 1 所示高亲和性铁获得系统所涉及的几乎每一个关键因子。

最新研究发现, 转录因子 *Sef1*、*Sfu1* 以及 Hap43 间具有密切的相互作用, 共同形成复杂的调控回路, 参与维持胞内铁离子稳态(图 2)^[6,27]。*Sef1* 和 *Sfu1* 主要参与铁获得过程的调控, 而 Hap43 主要参与铁利用过程的调控。富铁条件下, *Sfu1* 既能直接阻遏 *SEF1* 和铁吸收相关基因的转录, 又能通过 *Sef1* 间接调控 Hap43, 从而促进铁利用相关基因的表达。缺铁条件下, *Sef1* 能够直接激活 *HAP43* 和铁吸收相关基因的表达; Hap43 不仅能阻遏铁利用相关基因的转录, 还能阻遏 *SFU1* 基因的表达, 从而间接引起许多铁吸收相关基因的去抑制化, 增强细胞从外界获得铁的能力。此外, *Sef1* 和 Hap43 也是一种毒力因子, 对于白念珠菌的生长和致病过程是必需的。*Sfu1*-*Sef1*-Hap43 调控回路系统能够共同调控铁应答基因的表达, 一方面维持胞内的铁离子稳态, 满足细胞代谢需求, 另一方面避免环境中铁离子浓度的瞬时剧烈波动对细胞产生的毒害作用, 为我们了解宿主和病原菌间竞争关系提供新的视野。随着研究的不断深入, 更多参与铁应答的转录因子得到鉴定和阐释, 例如我们实验室前期研究发现^[34], 碱性缺铁条件下, *Rim101p* 能够特异性结合 *FRP1* 基因启动子上游的保守型结合元件 GCCAAG, 从而直接激活 *FRP1* 基因的表达。然而, 白念珠菌铁应答系统的调控非常复杂, 仍有许多问题需要解决, 其中理清各种调控因子间的内在联系和调控机制将是以后各项研究工作的重点。

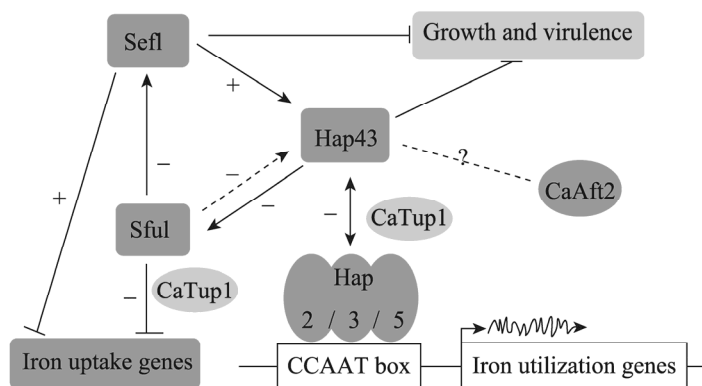


图2 白念珠菌铁应答调控因子 Sfu1-Sef1-Hap43 调控回路

Fig. 2 Iron regulation circuit about the intercalation of Sef1 between the GATA factor Sfu1 and the CCAAT-binding complex Hap43 in *C. albicans*

注: 通用抑制因子 CaTup1 协同参与调控一些铁调节子基因的表达。-: 负调控; +: 正调控; ?: 尚未明确。实箭头指直接相互作用, 虚箭头指间接相互作用。

Note: The general repressor CaTup1 acts as a co-regulator to control the expression of some iron regulon genes. -: Negative regulation; +: Positive one; ?: Unclear. The solid arrows indicate direct interaction and the dotted one means indirect regulation.

3 小结和展望

铁是一种重要的营养元素, 参与细胞内许多重要的代谢过程。铁离子的缺乏会影响细胞的生长和代谢, 但铁离子的过载也会对细胞产生毒害作用, 因此真菌进化出许多复杂严谨的铁代谢调控途径来维持细胞内铁离子的动态平衡。大多数真菌主要存在 2 种铁依赖型转录调控系统, 一种是由具有锌指结构的 GATA 型转录抑制因子介导的负向调控系统, 这种调控系统存在于大多数真菌中, 可能是比较原始的一种铁应答调控机制; 另一种是由同源 Aft1/Aft2 铁应答转录激活因子介导的正向调控系统。真菌中铁相关转录因子的系统发育过程比较复杂, Natalia 等统计 19 种真菌中 Aft 类型和 GATA 类型转录因子的进化情况发现^[33], Aft 类型转录因子只存在于半子囊菌纲中, 经历了从无到有、从少到多的进化过程, 而 GATA 型负向调控因子则经历了从有到无的过程。Chen 等进一步研究发现^[6], 进化过程中酿酒酵母和白念珠菌分支世系获得了 Sef 型和 Aft 型调控因子,

而随后酿酒酵母丢失了 GATA 型调控因子, 尽管 CBF 型调控因子如 Hap43 在几种真菌中序列同源性较低, 但是其功能类似物都已鉴定出来。通常真菌中只存在其中一种调控系统, 例如酿酒酵母中未发现负向调控系统, 细胞铁离子动态平衡主要由同源 Aft1/Aft2 转录因子组成的正调控系统所控制, 而在白念珠菌中除了首次同时发现 Aft 型转录激活因子 CaAft2p 和 GATA 型转录抑制因子 Sfu1p 外, 还报道了多种重要的锌指转录调控因子如 Sef1、Hap43 等, 这可能与白念珠菌通常遭遇的宿主环境比较复杂恶劣有关。

近年来随着基因组测序技术和微阵列技术等研究方法的快速发展, 鉴定、分离和分析遗传难操作性物种的基因变得非常便利。在此背景下, 白念珠菌铁调控网络的研究也取得了很大的进步, 鉴定出许多参与铁应答的新型调控因子。但是铁调控过程中许多机理仍待阐明, 例如细胞如何区别感应以不同形式存在的铁离子(如不同铁螯合物), 铁相关调控因子的调控机理, 各种铁调控因子间如何相互影响等。只有上述问题得到很

好的解答,我们才能更加全面了解白念珠菌中的铁稳态调控网络,也能为临床上白念珠菌感染治疗和药物开发提供重要的药物靶点。

参 考 文 献

- [1] Kaplan CD, Kaplan J. Iron acquisition and transcriptional regulation[J]. Chemical Reviews, 2009, 109(10): 4536–4552.
- [2] Theil EC, Goss DJ. Living with iron (and oxygen): questions and answers about iron homeostasis[J]. Chemical Reviews, 2009, 109(10): 4568–4579.
- [3] Ratledge C, Dover LG. Iron metabolism in pathogenic bacteria[J]. Annual Review of Microbiology, 2000, 54(1): 881–941.
- [4] Lan CY, Rodarte G, Murillo LA, et al. Regulatory networks affected by iron availability in *Candida albicans*[J]. Molecular Microbiology, 2004, 53(5): 1451–1469.
- [5] Philpott CC. Iron uptake in fungi: a system for every source[J]. Biochimica et Biophysica Acta (bba)-molecular cell research, 2006, 1763(7): 636–645.
- [6] Chen CB, Pande K, French SD, et al. An iron homeostasis regulatory circuit with reciprocal roles in *Candida albicans* Commensalism and Pathogenesis[J]. Cell Host and Microbe, 2011, 10(2): 118–135.
- [7] Philpott CC, Protchenko O. Response to iron deprivation in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Eukaryotic Cell, 2008, 7(1): 20–27.
- [8] Marvin ME, Mason RP, Cashmore AM. The *CaCTR1* gene is required for high-affinity iron uptake and is transcriptionally controlled by a copper-sensing transactivator encoded by *CaMAC1*[J]. Microbiology, 2004, 150(Pt 7): 2197–2208.
- [9] Weissman Z, Shemer R, Kornitzer D. Deletion of the copper transporter *CaCCC2* reveals two distinct pathways for iron acquisition in *Candida albicans*[J]. Molecular Microbiology, 2002, 44(6): 1551–1560.
- [10] Ziegler L, Terzulli A, Gaur R, et al. Functional characterization of the ferroxidase, permease high-affinity iron transport complex from *Candida albicans*[J]. Molecular Microbiology, 2011, 81(2): 473–485.
- [11] Jeeves RE, Mason RP, Woodacre A, et al. Ferric reductase genes involved in high-affinity iron uptake are differentially regulated in yeast and hyphae of *Candida albicans*[J]. Yeast, 2011, 28(9): 629–644.
- [12] Hu CJ, Bai C, Zheng XD, et al. Characterization and functional analysis of the siderophore-iron transporter *CaArn1p* in *Candida albicans*[J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277(34): 30598–30605.
- [13] Weissman Z, Kornitzer D. A family of *Candida* cell surface haem-binding proteins involved in haemin and haemoglobin-iron utilization[J]. Molecular Microbiology, 2004, 53(4): 1209–1220.
- [14] Santos R, Buisson N, Knight S, et al. Haemin uptake and use as an iron source by *Candida albicans*: role of *CaHMX1*-encoded haem oxygenase[J]. Microbiology, 2003, 149(Pt 3): 579–588.
- [15] Hammacott JE, Williams PH, Cashmore AM. *Candida albicans CFL1* encodes a functional ferric reductase activity that can rescue a *Saccharomyces cerevisiae fre1* mutant[J]. Microbiology, 2000, 146(Pt 4): 869–876.
- [16] Knight SAB, Vilaire G, Lesuisse E, et al. Iron acquisition from transferrin by *Candida albicans* depends on the reductive pathway[J]. Infection and Immunity, 2005, 73(9): 5482–5492.
- [17] 梁勇, 郑雯, 魏东盛, 等. 白念珠菌高铁还原酶 *FRP1* 基因的功能[J]. 微生物学报, 2009, 49(3): 337–342.
- [18] 梁勇. 白念珠菌高铁还原酶基因表达调控及 Aft2p 转录因子的功能研究[D]. 天津: 南开大学博士学位论文, 2010.
- [19] Homann OR, Dea J, Noble SM, et al. A phenotypic profile of the *Candida albicans* regulatory network[J]. PLoS Genet, 2009, 5(12): e1000783.
- [20] Maicas S, Moreno I, Nieto A, et al. In silico analysis for transcription factors with Zn(II)₂C₆ binuclear cluster DNA-binding domains in *Candida*

- albicans*[J]. Comparative and Functional Genomics, 2005, 6(7/8): 345–356.
- [21] Bensen ES, Martin SJ, Li MC, et al. Transcriptional profiling in *Candida albicans* reveals new adaptive responses to extracellular pH and functions for Rim101p[J]. Molecular Microbiology, 2004, 54(5): 1335–1351.
- [22] Baek YU, Li MC, Davis DA. *Candida albicans* ferric reductases are differentially regulated in response to distinct forms of iron limitation by the Rim101 and CBF transcription factors[J]. Eukaryotic Cell, 2008, 7(7): 1168–1179.
- [23] Knight SAB, Lesuisse E, Stearman R, et al. Reductive iron uptake by *Candida albicans*: role of copper, iron and the TUP1 regulator[J]. Microbiology, 2002, 148(Pt 1): 29–40.
- [24] Enjalbert B, Smith DA, Cornell MJ, et al. Role of the Hog1 stress-activated protein kinase in the global transcriptional response to stress in the fungal pathogen *Candida albicans*[J]. Molecular Biology of the Cell, 2006, 17(2): 1018–1032.
- [25] Synnott JM, Guida A, Mulhern-Haughey S, et al. Regulation of the hypoxic response in *Candida albicans*[J]. Eukaryotic Cell, 2010, 9(11): 1734–1746.
- [26] Johnson DC, Cano KE, Kroger EC, et al. Novel regulatory function for the CCAAT-binding factor in *Candida albicans*[J]. Eukaryotic Cell, 2005, 4(10): 1662–1676.
- [27] Hsu PC, Yang CY, Lan CY. *Candida albicans* Hap43 is a repressor induced under low-iron conditions and is essential for iron-responsive transcriptional regulation and virulence[J]. Eukaryotic Cell, 2011, 10(2): 207–225.
- [28] Singh RP, Prasad HK, Sinha I, et al. Cap2-HAP complex is a critical transcriptional regulator that has dual but contrasting roles in regulation of iron homeostasis in *Candida albicans*[J]. Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(28): 25154–25170.
- [29] Rutherford JC, Jaron S, Winge DR. Aft1p and Aft2p mediate iron-responsive gene expression in yeast through related promoter elements[J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(30): 27636–27643.
- [30] Courel M, Lallet S, Camadro JM, et al. Direct activation of genes involved in intracellular iron use by the yeast iron-responsive transcription factor Aft2 without its paralog Aft1[J]. Molecular and Cellular Biology, 2005, 25(15): 6760–6771.
- [31] Liang Y, Wei DS, Wang H, et al. Role of *Candida albicans* Aft2p transcription factor in ferric reductase activity, morphogenesis and virulence[J]. Microbiology, 2010, 156(Pt 10): 2912–2919.
- [32] Yamaguchi-Iwai Y, Ueta R, Fukunaka A, et al. Subcellular localization of Aft1 transcription factor responds to iron status in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277(21): 18914–18918.
- [33] Conde e Silva N, Goncalves IR, Lemaire M, et al. KIAft, the *Kluyveromyces lactis* ortholog of Aft1 and Aft2, mediates activation of iron-responsive transcription through the PuCACCC Aft-type sequence[J]. Genetics, 2009, 183(1): 93–106.
- [34] Liang Y, Gui L, Wei DS, et al. *Candida albicans* ferric reductase *FRP1* is regulated by direct interaction with Rim101p transcription factor[J]. FEMS Yeast Research, 2009, 9(2): 270–277.