

## Az OTKA 100464-es számú, az „Oxidatív stresszválasz elemek funkcionális jellemzése *Aspergillus nidulans*ban” kutatási projekt zárójelentése

Készítette: Dr. Pócsi István tanszékvezető egyetemi tanár, Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Biotechnológiai és Mikrobiológiai Tanszék

A gombák nagyon hatékony stresszérzékelő és stresszválasz rendszerekkel rendelkeznek, ami magyarázza a bioszférában való jelentős elterjedésüket, evolúciós sikerüket. Bár a gombák stresszválasz rendszerének az alaposabb megismerése hozzásegíthet minket új típusú gombaellenes szerek kifejlesztéséhez, a gombák szekunder metabolit (pl. mikotoxinok, gyógyszer-alapanyagok) termelésének a hatékony kontrolljához, továbbá új, hatékony stressztűrő képességgel rendelkező ipari törzsek kifejlesztéséhez, a fonalas gombák, köztük az *Aspergillus* fajok, stresszérzékeléséről és stressz elleni védelméről egyelőre meglepően keveset tudunk. A meglévő ismereteink jó része az élesztők (mindenekelőtt *Saccharomyces cerevisiae* és *Schizosaccharomyces pombe*) stresszválasz rendszerének a fonalas gombákban történő *in silico* rekonstruálásából származik, amelyek így a nagy evolúciós távolságok és a „nedves” laboratóriumi megközelítések hiánya miatt gyakran nem elégségesek, sőt akár félrevezetőek is lehetnek. Mindezekre tekintettel célul tűztük ki az *Aspergillus nidulans* fonalas gomba modellszervezet oxidatív stresszválasz rendszerének, illetve ennek szabályozásának az alaposabb felderítését. Ezzel párhuzamosan és terveinknek megfelelően elvégeztük néhány kiválasztott stresszválasz elem funkcionális jellemzését is. A munkánk során arra törekedtünk, hogy minél inkább megfeleljünk az alapkutatási célkitűzéseinknek, de emellett eredményeinket a gyakorló biotechnológus szemével is folyamatosan elemeztük. A projekt zárójelentésének az összeállításakor jóleső érzéssel állapítottuk meg, hogy eredményeink több esetben is ígéretes jövőbeni alkalmazott kutatási projektek kiindulási pontjai lehetnek, illetve az általunk előállított mutánsok és adathalmazok elősegíthetik a szélesebb szakmai közösségünk, az *Aspergillus* kutatók, kutatási céljai elérését is. Ezen túlmenően, a létrehozott adatbázisok hozzásegíthetnek minket ahhoz, hogy a jövőben fonalas gombák stresszválaszának a tanulmányozásakor az élesztő modellek mellett/helyett az evolúciósan sokkal közelebbi *A. nidulans*sal nyert adatokat használhassuk fel. Ki szeretnénk emelni, hogy az elért eredményeinket döntő mértékben a kutatási célok komplex eszközökkel (korszerű összehasonlító genomikai, transzkriptomikai, molekuláris genetikai, mikrobiális élettani és mikroszkópi metódusok, továbbá adatbázis építések, stb.) történő megközelítésének köszönhetjük.

### 1. Az *Aspergillus nidulans* központi oxidatív stresszválasza („core oxidative stress response”, „COSR”)

Kutatásainkban teljes genomi DNS chipek (Emri és munkatársai, 2015, 2016) alkalmazásával meghatároztuk azon gének csoportját (összesen 873 gén), amelyek transzkripciója hasonlóan szabályozódott háromféle (menadion-nátrium-biszulfit, *tert*-butil-hidroperoxid és diamid) oxidatív stresszhatás alatt. Ezeket a géneket „COSR” („core oxidative stress response”,

központi oxidatív stresszválasz) géneknek neveztük el (Emri és munkatársai, 2015). Érdekes módon, ha a kis és nagy koncentrációjú H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-dal (oxidatív stressz) valamint NaCl-dal (hiperozmotikus stressz) történt kezelések esetén észlelt génexpressziós változásokat is figyelembe vettük a központi stresszválasz elemek keresésekor, akkor a hasonló szabályozást mutató gének száma drámaian lecsökkent, összesen 13 ilyen gént találtunk. Mindezek az eredmények jelzik, hogy az élesztők esetében leírt általános környezeti stresszválasz („environmental stress response” vagy „core environmental stress response”, „ESR” vagy „CESR”) az *A. nidulans* esetében nem mutatható ki (Emri és munkatársai, 2015).

Ugyancsak tanulmányoztuk egy, az oxidatív stresszválasz szabályozásában szerepet játszó b-Zip típusú transzkripciós faktor, az AtfA (Balázs és munkatársai, 2010), génje (*atfA*) deléciójának a hatását az *A. nidulans* transzkriptómjára mind stresszmentes, mind oxidatív, illetve hiperozmotikus stressznek kitett tenyészetekben. Megállapítottuk, hogy a  $\Delta atfA$  törzsben, ami oxidatív stresszre érzékeny, jelentősen megváltozott bizonyos gének expressziója mind stresszmentes kultúrákban, mind stresszt kiváltó ágensek jelenlétében. Ugyanakkor meglepetéssel vettük észre, hogy az AtfA által szabályozott gének csoportja az adott stresszhatástól függő módon változik. Összességében az AtfA szerepe az *Aspergillus* stresszválaszok szabályozásában jelentősen eltért, illetve kisebb volt attól, mint a funkcionális ortológ Atf1 transzkripciós faktoré az *S. pombe*-ben, ahol ez a faktor a „CESR” gének expresszióját szabályozza (Emri és munkatársai, 2015). Nagyon fontos megjegyeznünk, hogy minden stressztípus és az *atfA* deléciója is számos szekunder metabolit (pl. mikotoxinokat kódoló) génklaszter kifejeződését befolyásolta, de a várakozással ellentétben ezek a változások nem egyirányúan pozitívak (indukciók) voltak, hanem számos esetben jelentős repressziót figyeltünk meg.

További kutatások szükségesek annak megállapítására, hogy az AtfA tényleg a vártnál kevesebb gén kifejeződését szabályozza, vagy a  $\Delta atfA$  törzsben más stresszválasz szabályzó faktorok át tudják venni a hiányzó fehérje funkcióját. Ezen utóbbi lehetőség, tekintettel az *A. nidulans* stresszválasz szabályzó rendszerének a komplexitására, illetve robusztusságára (Miskei és munkatársai, 2009), véleményünk szerint mindenképpen további vizsgálatokra érdemes felvetés. Ugyancsak jövőbeni kutatások célja lehet annak a felmérése, hogy a szekunder metabolit génklaszterek környezeti körülményektől függő expressziója miképpen befolyásolhatja a toxinokat (pl. aflatoxinokat) termelő gombák kontrolljára vonatkozó elképzeléseket (Pócsi és Pusztahelyi, 2013; Emri és munkatársai, 2015, 2016; Pusztahelyi és munkatársai, 2015).

## 2. Az *Aspergillus nidulans* menadion stresszválaszában szerepet játszó, ismeretlen funkciójú gének jellemzése

Megfigyeléseink szerint (Emri és munkatársai, 2015), az AtfA transzkripciós faktor a menadion által kiváltott oxidatív stressz elleni válasz szabályozásában játssza a legjelentősebb szerepet. Transzkriptomikai (Pócsi és munkatársai, 2005; Emri és munkatársai, 2015) és proteomikai (Pusztahelyi és munkatársai, 2011) vizsgálataink alapján kiválasztottunk négy ismeretlen funkciójú gént (lokusz azonosítók: ANID\_03987.1, ANID\_06058.1,

ANID\_10219.1 és ANID\_10260.1), melyek expressziója és az általuk kódolt fehérjéknek a mennyisége is megnő menadion expozíció hatására. Ezeket a géneket egyenként eltávolítottuk, majd a deléciós törzseket változatos (oxidatív, hiperozmotikus, nehézfém) stresszhatásoknak tettük ki. Megfigyeléseink szerint, ezek a törzsek különféle, random módon változó stresszérzékenységeket mutattak (Leiter és munkatársai, 2016a), például menadionra csak a  $\Delta$ ANID\_10219.1 törzs volt érzékeny, sőt a  $\Delta$ ANID\_10260.1 törzs stressztoleranciája mindenben a kontroll törzsével egyezett meg. A stresszválasz fehérjéket kódoló gének eltávolítása tehát nem feltétlenül eredményez stresszérzékeny fenotípust, ami ismételten jelzi az *A. nidulans* stresszválasz rendszerének a robosztusságát, illetve az egyes elemek átfedő élettani funkciójából származó kompenzációs mechanizmusok meglétét (Miskei és munkatársai, 2009; Emri és munkatársai, 2015; Leiter és munkatársai, 2016a). Meg szeretnénk még említeni, hogy a vállalásoknak megfelelően elkészítettük a  $\Delta$ ANID\_08815 mutáns is, ami érzékenynek bizonyult H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> és menadion kezelésekre. Az ANID\_08815 gén szintén részt vesz a menadion stresszválaszban (Pusztahelyi és munkatársai, 2011), és a feltételezések szerint izoflavon reduktáz enzimet kódol. A mutáns további élettani vizsgálata folyamatban van, és ezeket az adatokat egy külön közleményben szeretnénk publikálni lehetőség szerint 2016-ban.

### 3. Az *Aspergillus nidulans* glutationmetabolizmusának a tanulmányozása

A gombák glutationmetabolizmusa nagy fontossággal bír, hiszen ez a kéntartalmú tripeptid ( $\gamma$ -L-glutamil-L-ciszteinil-glicin, GSH) számos biológiai folyamatban játszik esszenciális szerepet, pl. a káros reaktív oxigén részecskékkel, nehézfémekkel, xenobiotikumokkal szembeni védelemben, valamint a membránnal határolt sejtstruktúrák, pl. mitokondriumok és sejtmagok, redox miliójének a stabilizálásában. Ezen túlmenően tartaléktápanyagként is funkcionál, valamint részt vesz a vas-kén klaszterek érési folyamatában is (Bakti és munkatársai, 2016). Élesztő-alapú homológiautatók alapján valószínűsíthetjük, hogy az *A. nidulans* GSH metabolikus rendszere két peroxiredoxint és számos GSH S-transzferázt tartalmaz, sőt a citoplazmamembránban két GSH-transzporter is van. Jelen projekt keretében a GSH metabolizmus két kulcsenzimének, a  $\gamma$ -L-glutamil-L-cisztein szintetáznak ( $\gamma$ -GCS, lokusz azonosító: ANID\_03150, *gcsA*) és a glutation reduktáznak (GR, lokusz azonosító: ANID\_00932, *glrA*) a génjeit deletáltuk. A várakozásnak megfelelően a  $\Delta$ *gcsA* törzs csak GSH jelenlétében volt életképes, és felületi tenyészetben a növekedéshez szükséges GSH koncentráció nagyságrendileg meghaladta az *S. cerevisiae* esetén megfigyelt értéket (8-10 mM az pékélesztő esetén leírt 0.5  $\mu$ M koncentrációval szemben), ami jelzi a fonalas gomba *A. nidulans* fokozott GSH igényét (Bakti és munkatársai, 2016). Először sikerült igazolnunk, hogy mindkét enzim szükséges a konidiospórák csírázásához, de folyékony kultúrában a  $\Delta$ *glrA* és a kontroll törzsek növekedését 10 mM GSH már gátolta, amit nagy GSH termelőképeségű ipari törzsek jövőbeni fejlesztésekor figyelembe kell venni (Bakti és munkatársai, 2016). A GSH általános stressz elleni védő funkcióját szépen alátámasztotta a  $\Delta$ *glrA* törzs fokozott hiperozmotikus stressz (KCl, NaCl, szorbit), sejtfal integritás stressz (kongóvörös) és antimikotikum (flukonazol, amfotericin B) érzékenysége (Bakti és munkatársai, 2016).

Munkatársaimmal szénéhező és szénforrás-limitált tenyészetekben jelentős extracelluláris  $\gamma$ -glutamil transzpeptidáz ( $\gamma$ GT) aktivitást detektáltunk. Érdekes módon a  $\gamma$ GT termelődést a glükóz jelenléte gátolta, míg a kazein jelenléte stimulálta. Az enzim termelődésére a CreA karbon metabolizmus szabályozó fehérje nem volt hatással, ugyanakkor ahhoz MeaB nitrogén metabolizmus szabályozó fehérjére volt szükség (Spitzmüller és munkatársai, 2015a; van Munster és munkatársai, 2016). Ezt követően megfigyeltük, hogy az ANID\_10444 (*ggtA*) gén eltávolítása teljesen eliminálta a gomba  $\gamma$ GT aktivitását. Bár a *ggtA* gén nem kódol klasszikus szignálpeptidet, a fermentlevekben jelentős  $\gamma$ GT aktivitásokat figyelhettünk meg. Érdekes megjegyezni, hogy a GgtA fehérjeszekvencia elemzése egy belső, „rejtett” szignálszekvenciát tárt fel, ami ipari szempontból hasznosítható megfigyelés lehet jövőbeni heterológ fehérjeexpressziós rendszerek fejlesztésekor. További igen meglepő megfigyelés volt az, hogy szénéhezéskor, illetve szénforrás-limitált körülmények között az intracelluláris GSH raktárak a  $\Delta$ *ggtA* törzsben is lebontásra kerültek, azaz a  $\gamma$ GT aktivitás a GSH lebontásban nem volt esszenciális. Legújabb eredményeink szerint a sejten belüli GSH lebontásért a  $\gamma$ GT helyett a „DUG” („deficient in utilization of glutathione”) rendszer lehet felelős, amit sikerült élesztő modell segítségével *in silico* rekonstruálnunk *A. nidulans*-ban (Spitzmüller és munkatársai, 2015b). Ezt támasztja alá az a megfigyelés, hogy a *dug1* és *dug3* gének (a DUG rendszer elemei) mind szénéhezés, mind nitrogénéhezés hatására indukálódtak *A. nidulans*-ban (Spitzmüller és munkatársai, 2015b). A GgtA enzim funkciója pedig extracelluláris aminosavak és peptidok  $\gamma$ -glutamilizációja lehet szénéhezés, illetve szénlimitáció esetén, ami révén feltehetően növekszik ezen vegyületek oldhatósága, stabilitása, azaz biológiai hasznosíthatósága (Spitzmüller és munkatársai, 2016).

#### 4. Az *Aspergillus nidulans* mitokondrium mutánsok élettani vizsgálata

A pályázat vállalásaival összhangban kiválasztottunk négy olyan gént, amelyek fehérje termékei fontos élettani funkciót láthatnak el az *A. nidulans* mitokondriumokban, és elkészítettük a megfelelő géndeléciós és túltermelő („overexpresszáló”) törzseket (Leiter és munkatársai, 2016b). A kiválasztott gének és az ezek által kódolt fehérjék a következők voltak: *aodA* (alternatív oxidáz), *mnSOD* (mangán szuperoxid dizmutáz), *pimA* (Lon-szerű mitokondriális proteáz) és *dnmA* („dynamin-related protein”, a mitokondrium osztódásáért felelős GTPáz). Ezt a munkát az indokolta, hogy a mitokondriumok meghatározó szerepet játszanak a sejtek energiatermelésében, továbbá hatással vannak a sejtek élettartamára is, pl. apoptotikus folyamatok iniciálása révén. A gombák stresszválasz rendszereihez hasonlóan sajnos csak korlátozottan állnak rendelkezésünkre a gomba mitokondriumok funkcióit, illetve gombák apoptotikus sejtpusztulását modellező rendszerek. Ilyen jellegű kutatások eddig elsősorban péklesztőben (*S. cerevisiae*), illetve a meghatározott élettartammal rendelkező és jellegzetes szeneszcencia jelenséget mutató *Podospora anserina* fonalas gombában zajlottak.

Az elkészített mutánsoknak mind az élettani (növekedés, stressz tolerancia, légzés, autolízis, apoptotikus sejthalál, sterigmatocisztin termelés, reaktív részecske, illetve szuperoxid termelés) mind a morfológiai (hifák vastagsága, a mitokondriumok mérete és mennyisége) tulajdonságait kiterjedten vizsgáltuk, továbbá jellemeztük a törzsek szexuális és aszexuális

sprórázását is. Összességében a kiválasztott gének genetikai manipulálása kisebb hatással volt a gomba sejtéleti és öregedési folyamataira, mint azt előzőleg a *P. anserina* esetében megfigyelték, ami nagy valószínűséggel a két gomba mitokondriális genomja stabilitásában meglévő jelentős különbségekre vezethető vissza. Az *A. nidulans* mutánsok esetében megfigyelhető, legtöbbször marginális fenotípus változások arra is utalnak, hogy ebben a fonalas gombában hatékony, kompenzációs mechanizmusokat is magukba foglaló, mitokondriális minőségbiztosítási („mitochondrial quality control”) és védelmi rendszerek működnek (Leiter és munkatársai, 2016b).

Érdeemes megjegyeznünk, hogy néhány mutáns esetében mégis észleltünk olyan új tulajdonságok megjelenését, melyek ipari szempontból is igen érdekesek lehetnek. Ilyen pl. a  $\Delta aodA$  géndeléciós mutáns csökkent sterigmatocisztin (egy rákkeltő mikotoxin) és proteináz termelése, amely hozzájárulhat egy új, hatékony és biztonságos heterológ fehérjeexpressziós rendszer kidolgozásához. Ugyancsak említést érdemel a *pimAOE* túltermelő mutáns kiemelkedő  $Cd^{2+}$ -toleranciája, amely megfigyelés *Aspergillus*-alapú nehézfém-bioremediációs rendszerekben lesz reményeink szerint hasznosítható (Leiter és munkatársai, 2016b).

Összefoglalásképpen megállapíthatjuk, hogy kutatásaink nyomán a jövőben, a széles körben használt *S. cerevisiae* és *P. anserina* rendszerek mellett, egy új, jól jellemzett, *A. nidulans*-alapú modellrendszer szintén a rendelkezésére áll majd azoknak a kutatóknak, akik a gomba mitokondriumok működését, valamint a gombák öregedési és sejtpusztulási folyamatait tanulmányozzák (Leiter és munkatársai, 2016b).

## 5. Gomba stresszadatbázisok létrehozása

Annak érdekében, hogy a stresszkísérleteink eredményeit könnyebben kiértékelhessük, többféle stresszadatbázist is létrehoztunk. Ilyen például a gomba stresszválasz adatbázis („fungal stress response database, „FSRD”), amely 1985 kísérletileg igazolt funkciójú gomba stresszválasz fehérjét, illetve ezek homológia kutatással megtalált ortológjait (összesen 28 fajban) foglalja magába (Karányi és munkatársai, 2013). Nagy örömünkre szolgál, hogy a stresszválaszfehérje adatbázisunk felhasználásával további teljes genom annotációs kutatásokba tudunk bekapcsolódni, pl. a nematóda endoparazita *Drechmeria coniospora* gomba esetében, ahol sikerült a gomba stresszválasz rendszerének az elemeit azonosítanunk (Pócsi és munkatársai, 2015; Zhang és munkatársai, 2016). Ezen túlmenően, holland (CBS-KNAW, Utrecht) kollégáinkkal közösen létrehoztuk a gomba stresszadatbázist („fungal stress database”, „FSD”), amely jelenleg 17 *Aspergillus* faj részletes stresszérzékenységi adatait tartalmazza (Pócsi, 2015; <http://www.fung-stress.org/>). Reményeink szerint ezek az adatbázisok jelentős mértékben elősegítik majd a különféle *Aspergillus* fajok stresszválasz rendszerének az alaposabb megismerését.

## 6. Egyéb eredmények

Érdemes megemlítenünk, hogy bár az elért eredményink jelentős részét már közöltük, illetve ezek közzlése folyamatban van, 2016-ban további cikkek (előre láthatóan 3) benyújtása várható, pl. az izoflavon reduktáz enzimet kódoló génnel, illetve az FSD adatbázissal, illetve ennek felhasználásával kapcsolatban. Az itt bemutatott eredmények alapján két PhD értekezés (Spitzmüller Zsolt és Orosz Erzsébet) és egy habilitációs értekezés (Dr. Leiter Éva) elkészítését reméljük 2016-ban. A pályázat vállalásainak a kidolgozása közben olyan metodikai fejlesztések is történtek (pl. az *Aspergillus* fajok és más gombák növekedésének „time-lapse” video-mikroszkópiás vizsgálatára alkalmas rendszerek kiépítése), melyek a feltüntetett közleményekben ugyan még nem jelentek meg, de a jövőbeni felhasználásuk és közzlésük szintén várható.

## 7. Változások az eredeti munkatervhez viszonyítva

Alapvetően a pályázati munkatervben leírtak szerint haladtunk, de néhány esetben a kapott eredmények kiértékelését követően a további kísérletek tervezésékor hangsúlyeltolódások történtek, illetve bizonyos változtatásokat is tettünk. Pl. a  $\gamma$ -L-glutamil-L-cisztein szintetáz kódoló *gcsA* gén deléciója letális volt, amit csak a tápközeghez igen nagy koncentrációban (8-10 mM) hozzáadott glutationnal (GSH) tudtunk komplementálni. Az alkalmazott nagy GSH koncentráció viszont toxikus volt a kontroll törzsre, és emellett számos, eredetileg tervezett oxidatív stresszhatás vizsgálatot nem tudtunk elvégezni, mert a GSH a stresszt generáló ágensek nagy részével közvetlenül is reagál. Ezért a tervezett  $\gamma$ -L-glutamil-L-cisztein szintetáz - izoflavon reduktáz kettős mutánst már nem állítottuk elő. Ezzel szemben a GSH metabolizmus széleskörű vizsgálata reflektorfénybe állította a GSH-t lebontani képes, extracelluláris  $\gamma$ -glutamil transzpeptidáz enzimet, amelynek tanulmányozását eredetileg ugyan nem tűztük ki célul, de éppen ezen kutatások révén nagyon szép és igen jelentős, a gomba GSH metabolizmusára vonatkozó eredményekkel gazdagodtunk. Mindenképpen említést érdemel még a stresszadatbázisok létrehozása, amelyek már megkönnyítették és remélhetően a jövőben is megkönnyítik majd a fonalas gombák, ezen belül főképpen az *Aspergillus* fajok stresszgénjeinek (illetve stresszfehérjéinek) az azonosítását és jellemzését. Meg kell említenünk, hogy az OTKA Élettudományi Kollégiuma hozzájárult ahhoz, hogy jelen pályázat támogatásával az utrecht CBS-KNAW kutatóintézetrel és Orosz Erzsébet PhD hallgató részvételével, a Fungal Stress Database („FSD”) adatbázist létrehozassuk (az engedély száma: EIK-5619/2014.10.09.).

## 8. Referenciák

(az OTKA 100464 számú projektre való hivatkozással megjelent, megjelenő, illetve benyújtott cikkek vastag betűvel kiemelve)

- Bakti, F., Király, A., Orosz, E., Miskei, M., Emri, T., Leiter, É. and Pócsi, I. (2016) Study on the glutathione metabolism of the filamentous fungus *Aspergillus nidulans*. *J. Basic Microbiol.*, submitted for publication**
- Balázs, A., Pócsi, I., Hamari, Z., Leiter, É., Emri, T., Miskei, M., Oláh, J., Tóth, V., Hegedűs, N., Prade, R.A., Molnár, M. and Pócsi, I. (2010) AtfA BZIP-type transcription factor regulates oxidative and osmotic stress responses in *Aspergillus nidulans*. *Mol. Genet. Genom.* 283, 289-303.
- Emri, T., Szarvas, V., Orosz, E., Antal, K., Park, H.S., Han, K.H., Yu, J.H. and Pócsi, I. (2015) Core oxidative stress response in *Aspergillus nidulans*. *BMC Genomics* 16, Article No.: 478.**
- Emri, T., Zalka, A. and Pócsi, I. (2016) Detection of transcriptionally active mycotoxin gene clusters – DNA microarray. *Mycotoxins: Methods and Protocols* (Moretti, A. and Susca, A., Eds.), Springer Science+Business Media, New York, accepted for publication**
- Karányi, Z., Holb, I., Hornok, L., Pócsi, I. and Miskei, M. (2013) FSRD: Fungal Stress Response Database. *Database* 2013, Article ID: bat037**
- Leiter, É., Bálint, M., Miskei, M., Orosz, E., Szabó, Zs. and Pócsi, I. (2016a) Stress tolerances of nullmutants of function-unknown genes encoding menadione stress responsive proteins in *Aspergillus nidulans*. *J. Basic Microbiol.*, accepted for publication, doi: 10.1002/jobm.201500500**
- Leiter, É., Park, H.S., Kwon, N.J., Emri, T., Oláh, V., Mészáros, I., Dienes, B., Vincze, J., Csernoch, L., Yum J.H. and Pócsi, I. (2016b) Characterization of the *aodA*, *mnSOD*, *dnmA* and *pimA* genes in *Aspergillus nidulans*. *Sci. Rep.*, accepted for publication, doi: 10.1038/srep20523**
- Miskei, M., Karányi, Z. and Pócsi, I. (2009) Annotation of stress-response proteins in the aspergilli. *Fungal Genet. Biol.* 46, S105-S120.
- Pócsi, I. (2015) Stress responses in the aspergilli – omics-based approaches. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 62, 199-200. (Abstracts of the 17th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Budapest, Hungary, 2015.)
- Pócsi, I., Miskei, M., Xu, Y., Lin, M. and Molnár, I. (2015) Sequencing and annotation of the genome of the nematophagous fungus *Drechmeria coniospora* reveals the arsenal of an endoparasitoid fungus for the invasion of its host organisms. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 62, 200. (Abstracts of the 17th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Budapest, Hungary, 2015.)
- Pusztahelyi, T., Klement, É., Szajli, E., Klem, J., Miskei, M., Karányi, Z., Emri, T., Kovács, S., Orosz, G., Kovács, K.L., Medzihradzky, K.F., Prade, R.A. and Pócsi, I. (2011) Comparison of transcriptional and translational changes caused by long-term menadione exposure in *Aspergillus nidulans*. *Fungal Genet. Biol.* 48, 92-103.
- Pusztahelyi, T. and Pócsi, I. (2013) Functions, cooperation and interplays of the vegetative growth signaling pathways in the aspergilli. *J. Mycol.* 2013, Article ID 832521**
- Pusztahelyi, T., Holb, I.J. and Pócsi, I. (2015) Secondary metabolites in fungus-plant interactions. *Front. Plant Sci.* 6, Article No.: 573.**
- Spitzmüller, Z., Kwon, N.J., Szilágyi, M., Keserű, J., Tóth, V., Yu, J.H., Pócsi, I. and Emri, T. (2015a)  $\gamma$ -Glutamyl transpeptidase (GgtA) of *Aspergillus nidulans* is not necessary for bulk degradation of glutathione. *Arch. Microbiol.* 197, 285-297.**
- Spitzmüller, Zs., Hajdú, M., Pócsi, I. and Emri, T. (2015b) Degradation of glutathione in *Aspergillus nidulans*. *Acta Biol Hun.* 66, 242-245.

- Spitzmüller, Zs., Gonda, S., Kiss-Szikszai, A., Vasas, G., Pócsi, I. and Emri, T. (2016) Characterization of extracellular  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase from *Aspergillus nidulans*. *Mycoscience*, under revision
- van Munster, J.M., Burggraaf, A.M., Pócsi, I., Szilágyi, M., Emri, T. and Ram, A.F.J. (2016) Post-genomic approaches to dissect carbon starvation responses in *Aspergilli*. *Aspergillus and Penicillium in the post-genomic era* (Benoit, I., Andersen, M.R. and de Vries R.P., Eds.), Horizon Scientific Press, in press
- Zhang, L., Zhou, Z., Guo, Q., Fokkens, L., Miskei, M., Pócsi, I., Zhang, W., Chen, M., Wang, L., Sun, Y., Donzelli, B.G.G., Gibson, D.M., Nelson, D.R., Luo, J.G., Rep, M., Liu, H., Yang, S., Wang, J., Krasnoff, S.B., Xu, Y., Molnár, I. and Lin, M. (2016) Insights into adaptations to an obligate nematode endoparasitoid lifestyle from the finished genome of *Drechmeria coniospora*. *Sci. Rep.*, under revision