

Doktori (PhD) értekezés tézisei

***Aspergillus terreus* itakonsav fermentáció: az
élettan és a technológia kapcsolódási pontjai**

Kolláth István Sándor

Témavezető: Dr. Karaffa Levente



DEBRECENI EGYETEM

Kémia Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2022

1. Bevezetés és célkitűzés

Az itakonsav elsődlegesen biotechnológiai úton előállított szerves sav, amelyet legnagyobb mennyiségben az *Aspergillus terreus* fonalgomba szülessztett fermentációjával állítanak elő. Ipari termelése már 1940-es években megkezdődött. Felhasználása a múltban is igen széles palettán mozgott: detergensektől kezdve, gyanták, festékek, lakkok alapanyagaként is hasznosították, de a lehetőségek napjainkban is folyamatosan bővülnek (akril üvegek, mesterséges fogzománc, gyógyszer hatóanyag carrier). Az itakonsavra alapozó ipari termelés azonban csak, akkor lehetne igazán sikeres, amennyiben az itakonsav jelenlegi előállítási költségei tovább csökkennének. Számos tanulmány ezért az elérhető hozamok maximalizálását, valamint alternatív, olcsóbb szénforrás felkutatását célozza meg.

Doktori kutatásom során elsődleges célkitűzés volt D-xilóz és D-glükóz alapú fermentációk összehasonlítása az itakonsav termeltetése szempontjából. A D-glükóz alapú fermentációk szénforrás gradienstől függő itakonsav hozama és extrém mangánérzékenysége éppen doktori kutatómunkám megkezdése előtt került felfedésre, ezt a kutatást szerettem volna kiterjeszteni D-xilózra. A D-xilózt modellvegyületként kívántam alkalmazni. Távlati cél az itakonsav olcsóbb, növényi biomassza alapú termeltetése.

További célkitűzés a fermentációs táptalaj komponenseinek manipulálása a mangán negatív hatásainak visszaszorításának érdekében.

Szakirodalmi előzmények alapján, elsősorban a termelő táptalaj foszfát koncentrációjának , valamint Cu(II)-ion tartalmának változtatásával nyílik esély arra , hogy Mn(II)-ionok jelenlétének negatív hatásait csökkentsük. Kísérletek tervezésekor sokszor nagyon hasznos támasznak számított, a már sokkal jobban körüljárt, *Aspergillus niger* citromsav túltermelésének tanulmányozása, amely rokon fajnak és „testvér fermentációnak” tekinthető. Kísérleteinket első lépésben rázatott lombikos fermentációk formájában végeztük el, majd az optimális paraméterek beállítása után laboratóriumi fermentorokban.

Kutatásunk során mindig kitüntetett figyelmet szenteltünk a gombák morfológiájának tanulmányozására. Noha korábban több publikáció rávilágított, mennyire fontos összefüggés állítható fel az *A. terreus* morfológiája és a süllyesztett fermentáció itakonsav hozama között , ennek ellenére a mai napig viszonylag kevés információ áll a témából rendelkezésünkre.

2. Anyagok és módszerek

2.1 Alkalmazott törzs és törzsfenntartás

Kísérleteink során *Aspergillus terreus* NRRL 1960 (CBS 116.46, ATCC 10020) vad típusú, természetes itakonsav túltermelő törzset alkalmaztunk, amelyet Peter J. Punt professzor laboratóriumából (Microbiology & Systems Biology, TNO, Zeist, Hollandia) kaptunk. Félévente a -80°C -on 50% (v/v) glicerinben és 50% (v/v) spóramosóban (9 g/l NaCl, és 20 csepp/l Tween 80) tárolt spóraszuszpenzióból frissítettük törzsünket, amelyről 5-6 hónapon keresztül vegetatív átoltásokat végeztünk. A törzset CSL+Glü komplex táptalajon (**1. táblázat**) tartottuk fent, átoltást követően 5-7 napra mikrobiológiai inkubátorba helyeztük, ahol 37°C -on inkubáltuk a megfelelő spórázottsági szint eléréséig. A kinőtt telepeket tartalmazó Petri-csészéket inkubálást követően Parafilmmel lezárva 4°C -os hűtőszobában tároltuk. Az így tárolt telepek legalább havonta átoltásra kerültek.

1. táblázat *A. terreus* CSL+ Glü fenntartó táptalaj összetétele. A D-glükóz előre sterilizált oldat formájában, a többi komponens sterilizálása után került hozzáadásra lamináris áramlású steril fülkében.

Komponens	Koncentráció (g/l)
D-glükóz	20
kukoricafehérje	20
NaCl	20
Agar	20
pH= 5	

2.2 Mangán limitált környezet létrehozása

A pozitív töltésű fémionok, kiváltképp a mangánionok eltávolítása végett a desztillált vizet, illetve a tömény cukoroldatokat Dowex 50-W-X8 (100/200) kationcserélő gyantával töltött üvegoszlopon (440x45 mm) keresztül vezettük át, majd később a többi komponens ezekben az ioncserén átesett vízben/oldatokban oldottuk fel.

A sterilizálásra és tárolásra használt Schott-üvegeket, illetve a rázatott lombikos fermentációk során használt Erlenmeyer-lombikokat 0,1 M koncentrációjú HCl oldattal megtöltöttünk, majd 3-4 órán keresztül állni hagytuk. Ezt követően, az előzőleg mangánmentesített vízzel kiöblítettük őket, így kimosva az esetlegesen üveg falára kitapadt fémionokat.

A mangán gradiens hatásának tanulmányozásakor a végső Mn(II) koncentrációt előre sterilizett MnCl₂ törzsoldat adagolásával állítottuk be.

2.3 Fermentációk

2.3.1 Termelői táptalaj

Kontroll termelői táptalajként Kuenz és munkatársai által, 2012-ben optimalizált itakonsav túltermelő táptalajt alkalmaztuk . Ettől a recepttől való eltérést az adott kísérletekben külön-külön jelölni fogom.

2. táblázat *A. terreus* itakonsav túltermelő táptalajának összetétele .

Komponens	Koncentráció (g/l)
KH ₂ PO ₄	0,1
NH ₄ NO ₃	3
MgSO ₄ × 7 H ₂ O	1
CaCl ₂ × 2 H ₂ O	5
FeCl ₃ × 6 H ₂ O	1,67×10 ⁻³
ZnSO ₄ × 7 H ₂ O	8×10 ⁻³
CuSO ₄ × 7 H ₂ O	15×10 ⁻³
pH= 3,00	

Vas-, cink- és réz nyomelem törzsoldatokat külön-külön sterilre szűrtük, majd megfelelő mennyiségben a már lesterilizett táptalajhoz adagoltuk.

Szénforrások kezdeti koncentrációja kísérletenként eltérő volt:

-D-glükóz: 10-120 g/l

-D-xilóz: 10-110 g/l

-D-fruktóz: 50-120 g/l

- L-arabinóz: 50-120 g/l

A szénforrásokat is külön sterilizáltuk a nyomelemektől és a sóoldattól, majd sterilizálás után mértük őket össze lamináris áramlású steril fülkében. A D-glükóz oldatot autoklávban sterilizáltuk, a többi szénforrást sterilre szűrtük.

A vegyszereket a Sigma-Aldrich Kft.-től (Budapest) szereztük be. Az ettől eltérő esetek külön jelölésre kerülnek.

2.3.2 Ráztatott lombikos fermentációk

Spóraszuszpenzió készítéséhez CSL+Glü agaron 3-4 napig növesztettük a tenyészeteket, megfelelő spórázottsági szint eléréséig. Az agarok felületéről spóramosó oldattal (9 g/l NaCl, és 20 csepp/l Tween 80) feldörzsöltük a spórákat, majd fénymikroszkóp és Bürker-kamra segítségével leszámoltuk a szuszpenzió spóra koncentrációját. A lombikok leoltása ezzel a spóraszuszpenzióval történt. A fermentációk kiindulási spórakoncentrációját minden esetben 1×10^6 spóra/ml értékre

állítottuk be. A szuszpenziókat maximum három hétig használtuk közben +4°C-on tároltuk.

A rázatott lombikos fermentációkhoz 500 ml térfogatú Erlenmeyer-lombikokat használtunk (VWR International Kft. Debrecen), 100 ml munkatérfogattal. A tenyésztéseket Infors AG CH-4103 (Infors AG, Bottmingen, Svájc) horizontális rázógéppel végeztük el. Minden esetben 300 rpm-en, és 33 °C-on inkubáltuk a tenyészeteket. A kezdeti pH értéket 3,0-ra állítottuk, amelyet későbbiekben, a fermentáció során nem szabályoztuk. A mintavételezést lamináris áramlású steril fülkében vittük véghez. Mintavételezés közben a lombikokat folyamatosan kézzel ráztuk az esetleges itakonsav termelés kiesés elkerülése végett. A lombikok tömegét táramérlegen lemértük a mintavétel után, és közvetlen a következő mintavételezési pont előtt, a tapasztalt párolgást megfelelő mennyiségű steril mangánmentes vízzel korrigáltuk.

2.4 Analitikai módszerek

2.4.1 Mintaelőkészítés

Az Eppendorf-csövekben levett mintákban a gomba micéliumot a felülúszótól laboratóriumi centrifuga segítségével választottuk el. A felülúszót óvatosan, pipettával távolítottuk el műszeres analitikai vizsgálatokhoz. Amennyiben a felülúszót zavarosnak találtuk, a műveletet többször megismételtük. A mintákat későbbi elemzésig -20°C-

os fagyasztóban tároltuk, majd mérések előtt kiolvasztottuk és a fermentációval megegyező hőmérsékletűre visszamelegítettük, homogenizáltuk.

2.4.2 Szénforrások és az itakonsav koncentrációjának meghatározása

A betáplált szénforrásokat és a termelődő itakonsav pontos koncentrációját törésmutató detektorral felszerelt nagynyomású folyadékkromatográffal (HPLC-RI) határoztuk meg. A mérésekhez Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) és Gilson 305 (Gilson, Middleton, USA) típusú készülékeket használtunk. Az elválasztáshoz Bio-Rad Aminex HPX-87H⁺ kationcserélő kolonnát alkalmaztunk. A méréseket izokratikus elúcióval végeztük, melyekhez 10 mM-os koncentrációjú H₂SO₄ oldat szolgált eluensként. Az eluens áramlási sebességét 0,5 ml/perc értéken tartottuk, a kolonna és a detektor hőmérsékletét 55°C-on. Amennyiben nem xilitol volt a kiindulási szénforrás és mint megjelenő melléktermékként kellett meghatározni annak koncentrációját, akkor Saracep CAR-Ca kationcserélő kolonnát alkalmaztunk a HPLC készülékben, desztillált vízzel eluálva, 0,5 ml/perc áramlási sebességgel. Minden egyéb paraméter megegyezik a korábbi kolonnával leírtakéval.

2.4.3 Mangán- és rézionok koncentrációjának meghatározása

A mangán- és rézionok koncentrációjának meghatározásához induktív csatolású plazma tömegspektrométert (ICP-QMS, Thermo Fischer Scientific, Bréma, Németország) használtunk, melynek vezérlését PlasmaLab szoftver biztosította. Szállítógázként 7 %(v/v) hidrogén és 93 %(v/v) hélium elegyet használtunk, amit 6 ml/perc áramlási sebességgel áramoltattunk a készülékben. Mangán- és réz kalibrációs görbék mono elemi referencia oldattal készültek (1000 mg/l, Scharlab, Sentmenat, Spanyolország). Belső standardként ródiumot adagoltunk minden mintába, illetve a kalibráló sorozatokba, melynek beállított koncentrációja így 20 µg/l volt. Az elválasztás mangán esetében 55; réznél 65; és ródiumnál pedig 103 m/z értéken történt.

2.4.4 Száraz sejttömeg meghatározás

Azokban a fermentációkban, ahol itakonsav termelődését tapasztaltuk, ott közvetlen a szénforrás kimerülése után került meghatározásra a fungális biomassza száraz sejttömege (DCW). A fermentlevekből 5-5 ml mintát vettünk, melyeket vákuum segítségével, előre lemért tömegű szűrőpapíron szűrtük át, majd ioncserélt vízzel alaposan átmostuk. Ezt követően 70°C-on szárítószekrényben tömegállandóságig szárítottuk, majd tömegét analitikai mérleggel mértük.

2.4.5 Morfológia vizsgálata

A tenyészetek morfológiai vizsgálatához 10 %(v/v)-os laktofenolos (Fluka Chemie, Buch, Svájc) festést alkalmaztunk. A festett mintákat AxioCam MRc5 kamerával felszerelt Zeiss Axio Imager (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Németország) mikroszkóppal fényképeztük. A felvételek AxioVision AC elemző szoftverrel lettek kiértékelve.

2.5 Reprodukтивitás

A rázatott lombikos fermentációk eredményei 3-5 független biológiai kísérlet átlagából származnak. A kapott eredményeket Sigmaplot szoftver (Jandel Scientific, San Jose, USA) segítségével értékeltük ki és ábrázoltuk. A kísérletek során standard eltéréseket (SD) állapítottunk meg, amelyek szintén ábrázolásra kerültek. A vizsgált csoportok közötti eltérés megállapításhoz ANOVA analízist alkalmaztunk Holm-Sidak teszttel. Szignifikancia kritériumként $p < 0,05$ értéket állítottunk be.

3. Új tudományos eredmények

- Bebizonyítottuk, hogy az *Aspergillus terreus* NRRL 1960 itakonsav termelésének érzékenysége a fermentlében található Mn(II)-ionokkal szemben univerzális jellegű, szénforrás független. A táptalaj egyéb komponenseinek manipulálása nélkül csak a mangánionok teljes limitálása mellett (1,5 µg/l) érhetőek el a legmagasabb hozamok.
- Megállapítottuk, hogy 50 g/l kiindulási D-xilóz koncentráció mellett érhető el a legmagasabb itakonsav hozam, amíg D-glükóz alapú fermentációknál 100 g/l szubsztrátum koncentráció fölött maximalizálhatóak a hozamok.
- Felfedeztük, hogy az *Aspergillus terreus* NRRL 1960 réz toleranciája szénforrás függő: glikolitikus útvonalon hasznosuló szénforrások alkalmazásakor (D-glükóz, D-fruktóz) erőteljesebb (3 g/l Cu²⁺), amíg pentóz-foszfát útvonalon hasznosuló szubsztrátumok (D-xilóz, L-arabinóz) esetében alacsonyabb réz koncentrációk (2 g/l Cu²⁺) mellett érjük el azt a kritikus koncentrációt, amikor a konidiospórák már nem kezdik meg a csírázási folyamatot.
- Bebizonyítottuk, hogy szénforrástól függően ellensúlyozhatóak a Mn(II)-ionok káros hatásai Cu(II)-ionok többlet adagolásával. Hexóz szénforrásoknál réz:mangán arány közel ezerszeresére való emeléssel visszaállítható a teljes mangán limitáció mellett

elért maximális hozam (>80%-os moláris konverzió), ezzel szemben pentózok alkalmazásakor csak részben állítható vissza a mangán limitáció melletti hozam.

- Megállapítottuk, hogy a kiindulási KH_2PO_4 koncentráció emelésével a tenyészetek szénforrás felvételi rátája és az itakonsav produktivitása megemelkedik, másrészt a rendszer még érzékenyebbé válik a mangánionokkal szemben. Megemelt foszfát koncentráció (0,8 g/l) mellett már minimális mangán jelenlétében felére csökken a fermentáció hozama a foszfát limitált beállításhoz képest, amelynek egyik oka a túlzott biomassza képződés.
- Számszerűsített adatokkal igazoltuk, hogy a gomba morfológiája és az itakonsav túltermelés között összefüggés áll fenn. A legmagasabb hozamokat nyújtó tenyészetek lekerekedett, élesztőre emlékeztető képleteket produkálnak vastag hifákkal. Amennyiben a pelletátmérők növekednek, a hifák vékonyodnak valamint a morfológia fonalassá válik, az az itakonsav termelődésének csökkenését vonja maga után.

4. Összefoglalás

Doktori kutatómunkám során az *A. terreus* fonalas gomba itakonsav termelését tanulmányoztam különböző szénforrásokon. Kísérleteim során fiziológiai megközelítést alkalmaztam, próbáltam a táptalaj komponenseinek hatásait megfigyelni a fermentációk során. Az itakonsav termeltetésével foglalkozó publikációk meghatározó trendje volt az elmúlt évtizedben a megfelelő alternatív szénforrás felkutatása annak érdekében, hogy csökkenteni lehessen az itakonsav előállítás költségeit. A különböző növényi hidrolizátumok racionális alternatív szubsztrátnak tekinthetők. Ezért kutatásaim során kiemelt figyelmet szenteltem a D-xilóz alapú fermentációknak, hiszen a növényi hidrolizátumok egyik fő alkotó komponense. A xilóz alapú fermentációk tanulmányozásával jobban megérthetjük a tenyészet válaszreakcióit, amelyeket különböző hidrolizátumok fermentációja során adnak.

Kísérleteinket a D-glükóz és D-xilóz szénforrások párba állításával végeztük el, ezzel feltérképezve az *A. terreus* itakonsav termelését két eltérő biokémiai útvonalon (glikolízis vs. pentóz-foszfát-útvonal). A mangán érzékenység tekintetében azonos módon reagált a gomba mindkét szénforráson, már 5 µg/l fölötti Mn(II) koncentráció szignifikánsan rontja a termelt itakonsav hozamát, vagyis az elért hozamok teljes mangán limitáció mellett (~ 1,5 µg/l) maximalizálhatóak.

D-glükóz esetén a 80% fölötti moláris konverziók magas kiindulási szénforrás koncentráció ($> 100 \text{ g/l}$) mellett érhetőek el. D-xilózt alkalmazva már 50 g/l -nél tetőzött a hozam ($Y_{p/s}=0,61$), melyet a kiindulási xilóz koncentráció további növelésével nem tudtunk tovább javítani. Mivel xilózon nem sikerült megközelíteni az elméleti maximális hozamokat, megvizsgáltuk a lehetőségét valamilyen melléktermék felhalmozódásának, ám nagyobb mennyiségben semmilyen mellékterméket sem sikerült kimutatni. Egységnyi biomassza kialakításhoz több szénforrásra van szükség xilóz alapú fermentációk esetében, mint a glükóz alapúaknál. Ezért a xilóz alapú itakonsavas fermentációk hozamát azzal lehetne növelni, ha közben biomassza eredő hozamát ($Y_{x/s}$) is képesek lennénk javítani.

Miután megállapítottuk, hogy mangánionok jelenléte mindkét szénforrás alkalmazásakor hasonló negatív hatást fejt ki, megkíséreltük úgy változtatni a táptalaj komponensek arányát, hogy képesek legyünk enyhíteni ezt a hatást. A foszfát koncentrációjának emelésével a mangán jelenlétének negatív hatása tovább erősödött. Bár teljes mangán limitációjánál nem okozott egyértelmű hozam csökkenést a foszfát koncentráció emelése, mind D-glükóz mind D-xilóz alapú fermentációkat figyelembe véve, $10 \mu\text{g/l}$ Mn(II) koncentráció mellett már drasztikusan csökkent az itakonsav hozama $0,8 \text{ g/l}$ kiindulási KH_2PO_4 hozzáadásával: mindkét szénforrás esetén 40%-al rontva a moláris hozamot a foszfát limitált fermentációkhoz képest. Tehát a

foszfát koncentrációját mindenképpen limitálni kell a táptalajban a sikeres itakonsav termelés érdekében.

A fermentlé Cu(II) koncentrációjának emelésével sikeresen ellensúlyoztuk a Mn(II)-ionok hatását D-glükóz és D-fruktóz szénforráson. Glükóz esetében teljes mértékben ($Y_{p/s} = 0,82$), amíg fruktóz esetében 90%-ban ($Y_{p/s} = 0,72$) sikerült visszaállítani a mangán limitált kontroll hozamát, 300 $\mu\text{g/l}$ Mn(II) jelenlétben. Ekkor közel ezerszeres mennyiséget kellett adni rézionokból (300-400 mg/l) a mangánionokhoz képest. Ezzel szemben csak mérsékelten sikerült enyhíteni a mangánionok hozam-csökkentő hatását D-xilóz szénforráson: 3,3 mg/l Cu(II) koncentráció mellett elért 9%-os moláris konverziót csupán 25%-ra sikerült emelni 100 mg/l Cu(II) adagolásával, amíg a mangán limitált tenyészetek 58%-os moláris konverziót produkáltak. Az L-arabinóz a leggyengébb szénforrásnak bizonyult: még teljes mangán limitáció mellett is csak 32%-os moláris konverziót értünk, és 300 $\mu\text{g/l}$ Mn(II) jelenlétben csak nyomnyi mennyiségben termelt a tenyészet itakonsavat, amin a réz adagolása nem segített. Kutatásaink során bebizonyítottuk, hogy *A. terreus* NRRL 1960 réz toleranciája szénforrás függő, sokkal ellenállóbb hexózokon, mint pentózok esetében. A jelenség hátterében feltételezhetően a sejtek gyéribb ATP ellátottsága állhat pentózokon történő fermentáció során. A fonalas gombák alapvető réz detoxifikáló mechanizmusa során ATPáz enzimek, ATP felhasználásával távolítják el a citoplazmában felhalmozódó többlet rezet

, így ez a mechanizmus jóval kisebb határfokú lehet pentózokon való növekedéskor.

A kiindulási szénforrás koncentráció változtatását leszámítva, bármelyik táptalaj komponens arányát változtattuk, szembevetve, hogy az *A. terreus* itakonsav túltermelése erőteljesen függ a gomba morfológiájától. Teljes mangán limitáció alkalmazásakor (1,5 µg/l Mn²⁺) a hifák lekerednek, megduzzadnak, 8-10 µm körüli átmérőket felvéve, amíg 5 µg/l Mn(II) koncentrációnál köztes morfológiát mutatnak a tenyészetek. 10 µg/l, vagy a fölötti Mn(II) koncentráció esetén 2 µm átmérőjű vékony, hosszú hifák alakulnak ki. A KH₂PO₄ koncentráció megemlése 0,1 g/l értékről 0,8 g/l-re ugyan nem befolyásolja a hifaátmérőket, és nincs különösebb hatással a pelletátmérőkre mangán limitáció esetén, viszont elősegíti a nagyobb pelletek (>450 µm) kialakulását már 10 µg/l Mn(II) jelenlétben. Ezt a morfológiai jelenséget a hozamok változásai is hűen tükrözik.

Az optimális fermentációs körülmények mellett (foszfát és mangán limitáció), 3,3 mg/l Cu(II) hozzáadásával a pelletek átmérője átlagban 100 µm vagy az alatti, amíg a moláris konverziók 80% fölöttiek. Amennyiben 300 µg/l Mn(II)-t adunk a rendszerhez a pelletek ismét 350 µm fölöttiek, gyenge hozamokkal társulva. Ezzel szemben amikor a réz többlet adagolásával sikerült visszaállítani a kontroll moláris konverziót, a pelletek átmérője 200 µm körüli értéken marad a fermentáció végéig.

Az előbbieket összefoglalva: az igazán magas moláris konverziók eléréséhez kisebb átmérőjű pelletek (maximum 200-300 μm körüli), valamint lekerekedett, vastag hifaátmérőjű sejtek társultak. Ezzel szemben alacsony moláris konverzióknál rendre vékony, hosszú, elágazó hifákkal találkoztunk, hatalmas pelletekkel, vagy az egész fermentlevet behálózó micéliummal. A megfelelő morfológia és a megfelelő sejttömeg elősegíti, a kedvező reológiájú fermentlé kialakulását, ami vélhetően erőteljes összefüggésben van a gomba (alternatív)légzésével. A kevésbé viszkózus fermentlé növeli az anyagátadási transzfer rátákat a fermentlében, a kisebb átmérőjű pelletek belsejébe pedig könnyebben bediffundál az oxigén, és az egyéb tápanyagok, elősegítve ezzel az itakonsav túltermeléshez szükséges „túlcsorduló” metabolizmust. Tehát az *A. terreus* fonalas gomba itakonsav túltermelése erős összefüggést mutat a tenyészetek morfológiájával, és a sejtek általános energia (ATP) ellátottságával.

Publikációk

Konferenciákon tartott előadások:

Kolláth, IS: Cu(II)- és Mn(II)-ionok eltérő koncentrációinak hatása az *Aspergillus terreus* fonalas gomba itakonsav termelésére és morfológiájára (Új Nemzeti Kiválóság Program Konferencia, Debrecen, 2019)

Kolláth, IS: Cu(II)-ionok hatása az *Aspergillus terreus* fonalas gomba itakonsav termelésére (Magyar Mikrobiológiai Társaság 2018. évi Nagygyűlése, Eger, 2018)

Kolláth, IS ; Fekete, E ; Sándor, E ; Soós, Á ; Kovács, B ; Karaffa, L: Effect of copper (II) ions on itaconic acid production by *Aspergillus terreus* (7th Interdisciplinary Doctoral Conference, Pécs 2018)

Konferenciákon bemutatott poszterek:

Kolláth, IS ; Fekete, E ; Karaffa, L: Comparative performance of *Aspergillus terreus* itaconic acid fermentations on D-xylose and xylitol (15th European Conference of Fungal Genetics, Róma, Olaszország, 2020)

Kolláth, IS ; Fekete, E ; Karaffa, L.: Az *Aspergillus terreus* gomba itakonsav termelésének vizsgálata D-xilóz, illetve xilitol szénforrásokon (Biotechnológia a Debreceni Egyetemen-2019 tudományos szimpózium, Debrecen, 2019)

Kolláth, IS ; Fekete, E ; Karaffa, L.: Itaconic acid production by *Aspergillus terreus* from D-xylose and xylitol (A Magyar Mikrobiológiai Társaság XVIII. nemzetközi nagygyűlése, Budapest, 2019)

Karaffa, L ; Molnár, ÁP ; Kolláth, IS ; Kovács, B. ; Soós, Á. ; Kubicek, CP ; Fekete, E: *Aspergillus terreus* itaconic acid fermentation technology reflects the physiological requirements of overflow metabolism (11th International Mycological Congress, San Juan, Puerto Rico, 2018)

Kolláth, IS ; Molnár, ÁP ; Fekete, E ; Karaffa, L: Itaconic acid production from D-xylose by *Aspergillus terreus* (14th European Conference on Fungal Genetics, Haifa, Izrael, 2018).

Kolláth, IS ; Molnár, ÁP ; Fekete, E ; Sándor, E ; Soós, Á ; Kovács, B ; Kubicek, CP ; Karaffa, L: Production of itaconic acid from D-xylose by *Aspergillus terreus*: (5th Central European Forum for Microbiology [CEFOM], Keszthely 2017).

Kolláth, IS ; Molnár, ÁP ; Fekete, E ; Sándor, E ; Soós, Á ; Kovács, B ; Kubicek, CP ; Karaffa, L: Production of itaconic acid from D-xylose by *Aspergillus terreus* (2nd Symposium on Plant Biomass Conversion by Fungi, Utrecht, Hollandia, 2017).



Nyilvántartási szám: DEENK/536/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kolláth István Sándor
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10060294

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. Sándor, E., **Kolláth, I. S.**, Fekete, E., Bíró, V., Flippi, M., Kovács, B., Kubicek, C. P., Karaffa, L.:
Carbon-source dependent interplay of copper and manganese ions modulates the morphology and itaconic acid production in *Aspergillus terreus*.
Front. Microbiol. Epub, 1-14, 2021. EISSN: 1664-302X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.680420>
IF: 5.64 (2020)
2. **Kolláth, I. S.**, Molnár, Á. P., Soós, Á., Fekete, E., Sándor, E., Kovács, B., Kubicek, C. P., Karaffa, L.:
Manganese Deficiency Is Required for High Itaconic Acid Production From D-Xylose in *Aspergillus terreus*.
Front. Microbiol. 10, 1-10, 2019. EISSN: 1664-302X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.01589>
IF: 4.235

További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (1)

3. Molnár, Á. P., Németh, Z., **Kolláth, I. S.**, Fekete, E., Flippi, M., Ág, N., Soós, Á., Kovács, B., Sándor, E., Kubicek, C. P., Karaffa, L.: High oxygen tension increases itaconic acid accumulation, glucose consumption, and the expression and activity of alternative oxidase in *Aspergillus terreus*.
Appl. Microbiol. Biotechnol. 102 (20), 8799-8808, 2018. ISSN: 0175-7598.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-018-9325-6>
IF: 3.67





Idegen nyelvű absztrakt kiadványok (4)

4. Karaffa, L., Molnár, Á. P., **Kolláth, I. S.**, Kovács, B., Soós, Á., Kubicek, C. P., Fekete, E.:
Aspergillus terreus itaconic acid fermentation technology reflects the physiological requirements of overflow metabolism.
In: 11th International Mycological Congress: Mycological Discoveries for a Better World : Abstract Book, Ana G. Méndez University, San Juan, Puerto Rico, 355-356, 2018.
5. **Kolláth, I. S.**, Fekete, E., Sándor, E., Soós, Á., Kovács, B., Karaffa, L.: Effect of copper (II) ions on itaconic acid production by Aspergillus terreus.
In: VII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia 2018 absztraktkötet. Szerk.: Bódog Ferenc, Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat, Pécs, 74, 2018. ISBN: 9789634292104
6. **Kolláth, I. S.**, Molnár, Á. P., Fekete, E., Sándor, E., Soós, Á., Kovács, B., Kubicek, C. P., Karaffa, L.: Production of itaconic acid from D-xylose by Aspergillus terreus. Utánközlés párhuzamos közlés,
In: 2nd Symposium on Plant Biomass Conversion by Fungi, Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht, Hollandia, 25, 2017.
7. **Kolláth, I. S.**, Molnár, Á. P., Fekete, E., Sándor, E., Soós, Á., Kovács, B., Kubicek, C. P., Karaffa, L.: Production of itaconic acid from D-xylose by Aspergillus terreus.
In: Abstracts of the 5th Central European Forum for Microbiology. Ed.: K. Márialigeti, O. Dobay, Akadémiai Kiadó, Budapest, 136, 2017, (Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, ISSN 1217-8950 ; 64. (Suppl))

A közlő folyóiratok összesített impact faktora: 13,545

A közlő folyóiratok összesített impact faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 9,875

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.12.21.

