



Plant Cell and
Developmental Biology
Research Group

**Szerin-treonin protein foszfatázok (PP2A, PP1)
szabályozó szerepe a növényi sejt szerveződésében és
működésében- sejtbiológiai megközelítés**

MTA Doktori értekezés tézisei

Máthé Csaba

DE TTK BÖI Növénytani Tanszék

2025

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés, célkitűzések, kísérleti megközelítés.....	3
2. Az eredmények összefoglalása, rövid megbeszélésük.....	6
3. A tudományra nézve legfontosabb új eredményeink jegyzéke.....	13
4. Short summary of the DSc thesis.....	17
5. Irodalomjegyzék.....	24
6. Publikációs jegyzék.....	18
6.1. Az MTA doktori értekezés alapját képező nemzetközi tudományos közlemények (időrendben).....	25
6.2. Egyéb, a PhD fokozat megszerzése óta született, első és/vagy levelező szerzős nemzetközi publikációk.....	29
7. Tudománymetriai adatok.....	32

1. Bevezetés, célkitűzések, kísérleti megközelítés

A reverzibilis foszforiláció az egyik legfontosabb fehérje poszt-transzlációs módosulás (PTM). A fehérjék jelentős hányadát érinti és ez a módosulás leggyakrabban a szerin és a treonin aminosav oldalláncok szintjén történik. A protein kinázok által katalizált fehérje foszforiláció ellentettje a protein foszfatázok katalizálta defoszforiláció. Mindkét típusú módosítást számos típusú enzimes család végzi, a foszfatázok közül talán a leggyakrabban a PP2A és a PP1 típusú szerin-treonin foszfatázok fordulnak elő az eukariótákban. Ezek az enzimek alapvető jelentőségű anyagcsere- valamint sejtszintű folyamatokat szabályoznak, így a sejtciklus, a sejten belüli dinamika, a stresszreakciók szabályozásában fontosak (Smith és Walker, 1996; Luan, 2003). A PP2A egy hármas fehérjekomplex, amely „A” (struktúra), „B” (szabályozó) és „C” (katalitikus) alegység családok különböző kombinációiból áll (Farkas és mtsai, 2007; Shi és mtsai, 2009).

Célkitűzésünk volt megvizsgálni, hogy, elsősorban a PP2A, szabályoz-e és ha igen, hogyan, egy sor olyan növényi szubcelluláris folyamatot, amelyeket ebből a szempontból kevesebbet vagy akár egyáltalán nem vizsgáltak. A kromatin és a citoskeleton szerveződése, a sejthalál szabályozása mellett így vizsgáltuk az endomembránok, elsősorban a vakuoláris rendszer, valamint a plasztiszrendszer szerveződésének, a plasztiszok osztódásának szabályozását, ill. a foszfatázok és a növényi oxidatív stresszreakciók közötti összefüggéseket. Végül, igyekeztünk a sejtszintű változások biokémiai hátterét feltárni. Az évek során a kutatásainkat úgy terveztük meg, hogy a protein foszfatázok, különösen a PP2A funkcióit a szöveti szinttől a biokémiai szabályozó mechanizmusokig nyomon

követhessük. Ennek megfelelően, különböző szabályozási szintek kutatását céloztuk meg:

Első szint: a PP2A, PP1 működés gátlásának hatása az edényes növények sejtjeinek növekedésére, szöveti szerkezetére.

Második szint: hogyan szabályozzák a foszfatázok sejt/ szubcelluláris szinten a növekedést, a struktúrát és a működést?

Harmadik szint: milyen összefüggés van a protein foszfatázok (PP2A) által szabályozott sejtszintű események és az auxin eloszlása között, különös tekintettel a gyökerekre?

Negyedik szint: mi a fenti események biokémiai háttere és mi az összefüggés a PP2A és a növények oxidatív stresszreakciói között? Mi a PP2A Fass (B” szabályozó) alegység vonatkozó szerepe?

Vizsgálatainkat két **kísérleti megközelítésben** végeztük. **Először**, az 1 és a 2A típusú protein foszfatázokat gátló cianotoxin, a mikrocisztin-LR (MCY-LR) az edényes növényekben gyakorolt növekedésgátló, szövettani és sejtszintű hatásait tártuk fel. Ezekben a kísérleteinkben négy axenikus modellnövény rendszert: nád (*Phragmites australis*) embriogén kalluszközből regenerált növényeket, tócsagaz (*Ceratophyllum demersum*) egész növényeket, valamint lóbab (*Vicia faba*) és fehér mustár (*Sinapis alba*) csíranövényeket használtunk. A nád és a tócsagaz növényekre azért esett a választásunk, mert régóta ismert volt: ezek a fajok természetes körülmények között kapcsolatban állhatnak a toxint termelő cianobaktérium fajokkal (ld. pl. Pflugmacher és mtsai 2001; Pflugmacher, 2004). A lóbabot gyakran használják modellnövényként a citológiai és a genetikai vizsgálatokban, a mustár pedig a toxikológiai vizsgálatokban széleskörűen használt modellrendszer (Olszewska és mtsai, 1990, M-Hamvas és mtsai, 2003). A nád és a mustár esetében, saját és más kutatócsoportok már korábban bizonyították, hogy a MCY-LR

növekedésgátló hatású és különböző stresszenzimek aktivitását befolyásolja, a mustár esetében pedig szövettani vizsgálatokat is végeztünk (M-Hamvas és mtsai, 2003).

A **második megközelítésünkben** a lúdfű (*Arabidopsis thaliana*) csíranövényeit, vad típusú (Col0) növénykéket, valamint a katalitikus és a Fass- B”alegységek funkcióvesztéses mutánsait (*c3c4*, *fass-5*, *fass-15*) (Spinner és mtsai, 2013) használtuk. A lúdfű modell esetében számos olyan genotípus áll rendelkezésre, amelyben különböző célfehérjék és a zöld fluoreszcens fehérje (GFP) fúziós proteinjei expresszálódnak, Col0 háttérrel (Mathur 2004, 2011). Ez lehetővé teszi, hogy a sejtbiológiai vizsgálatokat ne csak fixált szövetekben, hanem egész, élő csíranövényekben is elvégezzük (élősejt vizsgálatok).

Munkánk során nagy hangsúlyt kaptak a **hisztológiai-citológiai módszerek**. A szövettani vizsgálatok során hisztokémiai jelöléseket, a sejtstruktúrák (mikrotubulusok, kromatin), a sejtek reaktív oxigén forma (ROS) szintjeinek megfigyelésére pedig egyrészt hisztokémiai, másrészt immunhisztokémiai (IHC) eljárásokat alkalmaztunk. Az endomembránok, a PIN fehérjék (auxin transzporterek) és az auxin eloszlás vizsgálatára élősejt vizsgálatokat végeztünk a fent említett rendszerben. A megfigyelésekhez konvencionális fluoreszcens, valamint lézerpasztázó konfokális mikroszkópiát alkalmaztunk. A foszforilált hiszton H3 és H2AX, valamint a PP2A katalitikus alegységek fehérje szintjét **Western blot** módszerekkel mértük. Antioxidáns enzimek aktivitását natív gélelektroforézissel detektáltuk és mértük a protein foszfatáz aktivitásokat (külön-külön a PP2A és a PP1 aktivitásokat is).

2. Az eredmények összefoglalása, rövid megbeszélésük

Első szint. Megállapítottuk, hogy a foszfatáz aktivitás csökkenése gátolja a sejtek elongációját és számos szövettani elváltozást indukál. Így a nád szövettényészetek gyökereiben a MCY-LR általános stresszreakciókat és specifikus, a toxin biokémiai hatásával közvetlenül összefüggő hatásokat is ki tud váltani. Az előbbi csoportba a tengelyszervek átszellőztető alapszövetének (aerenchyma) kalluszosodása, valamint a kéregparenchyma sejtek lignifikációja és nekrozisa tartozott. Ezek a változások a cianotoxin hatással szembeni védekezést szolgálták. Egyéb fitotoxinok, így a felszíni vizek üledékében a hipoxiás körülmények között keletkező szerves savak is hasonló elváltozásokat indukálnak (Armstrong és Armstrong, 2001). A toxin specifikus, a foszfatáz gátláshoz közvetlenül köthető hatásai: a nád primer gyökerek fúziója a kéregparenchymában és a sztéle szintjén; a nádgyökér elongációs zónájában és a tócsagaz hajtáscsúcsmerisztémában gátolta a sejtek tengelymenti elongációját és radiális expanziót indukált. Ennek következtében következett be a tengelyszervek hossznövekedésének gátlása, és a nád esetében az aerenchyma, valamint az oldalgökök idő előtti megjelenése és az oldalgökök fúziója.

Második szint. Mi lehet ezeknek a változásoknak a szubcelluláris háttere? A sejtek hosszanti megnyúlásának gátlása együtt járt a kortikális mikrotubulusok depolimerizációjával (nád), ill. reorientációjával (tócsagaz). Hosszú időtávú kezelés után a mikrocisztin-LR növelte a nád gyökércsúcs merisztéma sejtek osztódóképességét, valamint a nád- és lóbab gyökerekben a korai és a késői mitózisban lévő sejtek arányát, négynapos kezelés után a tócsagaz hajtáscsúcsában az osztódó sejteket korai mitózisban (profázisban és prometáfázisban) blokkolta. A nem szinkronizált nád és lóbab gyökércsúcs

merisztémákban a mikrocisztin-LR mitotikus rendellenességek kialakulását indukálta. A metafázisban és a korai anafázisban multipoláris vagy dezorganizált mitotikus orsókat, a nád esetében asszimmetrikus anafázis orsókat figyeltünk meg. A telofázisban és a citokinezis során a fragmoplaszt dezorganizációját detektáltuk. A hibás mitotikus mikrotubulus szerveződéssel párhuzamosan a testvérkromatidák hibásan váltak szét, a telofázisban a kromoszómák egy része az osztódási síkban maradt. A lóbab gyökércsúcsokban jól kimutatható volt, hogy a fenti mitotikus hibák miatt mikronukleuszok és fragmentált sejtmagok keletkeztek a merisztémában és az elongációs zónában. A cianotoxin által indukált kortikális mikrotubulus dezorganizáció, a sejtek osztódóképességében történő változások és a mitotikus rendellenességek kialakulása közvetlen összefüggésben volt a protein foszfatáz gátló hatásával. A növényekben is működnek olyan mikrotubulus asszociált fehérjék (MAP-ok), amelyek a mikrotubulusok stabilitását szabályozzák foszforiláció függő módon (Hamada, 2014). A jövőben tervezzük azonosítani azokat a MAP-okat, amelyek foszforilációs szabályozása az általunk megfigyelt jelenségek hátterében állhatnak.

A hiszton H3 foszforilációja fontos szerepet játszik a kromoszómák helyes kondenzációjában és a testvérkromatidák összetartásában a mitózis elején, de a kromatida szegregáció a késői mitózisban a fokozatos defoszforilációját igényli. Sokáig kevésbé lehetett tudni, hogy a növényekben mely protein foszfatázok játszanak szerepet ebben a defoszforilációban, de több szerző is felvetette annak a lehetőségét, hogy itt a PP1 az elsődleges szereplő, akárcsak az állati/emberi sejtekben (Houben és mtsai, 2007). A sejtciklus S fázisában részlegesen szinkronizált lóbab gyökércsúcsokban mutattuk ki, hogy a hosszú távú toxinkezelések során a korai és a késői mitózisban lévő sejtek arányának növekedését rövid távon is meg lehetett figyelni- a mikrocisztin-LR kis koncentrációban ($1 \mu\text{g ml}^{-1}$ / μM) növelte a mitotikus sejtek arányát, magas

koncentrációban ($10 \mu\text{g ml}^{-1} / \mu\text{M}$) felgyorsította a sejtciklust. A szinkronizált sejtekben végzett kísérleteink rövid időtartama alatt (30 óra), a toxinindukált hibás testvérkromatid szegregáció már kialakult. Ezzel párhuzamosan a hiszton H3 hiperfoszforilációja következett be, de a mikrotubulus szerveződés rendellenességei nem voltak jellemzőek. A nem szinkronizált és a szinkronizált sejteken végzett megfigyeléseinkből az következik, hogy a citoszkeleton szerveződés is szerepet játszhat a mikrocisztin-LR indukált mitotikus rendellenességek kialakulásában, de a hiszton H3 hiperfoszforilációjának elsődleges szerepe van ebben a folyamatban. Ebben a modellnövényben azt is megfigyeltük, hogy hosszútávú kezelések során vagy a MCY-LR és a torma AITC (allil-izotiocianát) együttes adagolása során a PP2A és a PP1 aktivitásának gátlása a MCY-LR egyedüli hatásához képest erősebben blokkolja a merisztéma sejteket a korai mitózisban (metafázisban), ha a sejtek egy része be is lép a késői mitózisba, gyakran ez a testvérkromatidák szabálytalan szétválásával jár. Érdekesség, hogy a hiszton H3 hiperfoszforilációt olyan természetes tócsagaz (*Ceratophyllum submersum*) populációban is kimutattuk, amely mikrocisztint termelő cianobakteriális vízvirágzásnak volt kitéve és felvetettük annak a lehetőségét, hogy a hiszton H3 magas foszforilációs szintje a mikrocisztinek jelenlétének indikátora lehet a természetes vizekben.

Munkánk először mutatta ki a cianotoxin egy sor szövet- és citoszkeleton szintű hatásait növényekben. Ezzel párhuzamosan bizonyítottuk, hogy a MCY-LR képes programozott sejthalált (ez magában foglalja a DNS töréseket, a kromatin kondenzációt és fragmentációt) és nekrozist indukálni az összes vizsgált modellnövényben és felvetettük a protein foszfatázok lehetséges szerepét ebben a folyamatban.

Az Arabidopsis rendszerben, a vad típusú növényekben (Col0), valamint a PP2A mutánsokban (katalitikus alegységek- *c3c4* mutáns, valamint

regulátor alegység- *fass-15* és *fass-5* mutánsok) egyrészt igazoltunk egy sor olyan ténytet, amelyet a többi modellnövényben már kimutattunk, így azt, hogy a protein foszfatáz aktivitás gátlása (a MCY-LR kezelés) befolyásolja a gyökércsúcs merisztémák mitotikus aktivitását és a hiszton H3 foszforilációs szintjét (fixált sejtekben, immunfluoreszcencia és hisztokémiai módszerrel). Ugyanakkor a lóbab rendszerrel szemben itt nem tudtunk egyértelmű összefüggést találni a hiszton H3 foszforiláció és a metafázis-anafázis átmenet között. Bizonyítást nyert viszont, hogy ezt a foszforilációs folyamatot mind a katalitikus, mind a Foss PP2A alegységek szabályozzák.

Az Arabidopsis GFP-fúziós konstrukciókat tartalmazó genotípusaiban végzett élősejt vizsgálataink azt mutatták, hogy a protein foszfatázok, különösen a PP2A, szabályozzák a növényi vakuoláris rendszer szerveződését, az autofágia folyamatát, a mitokondriális fúzió-hasadás ciklust, a plasztiszok szerveződését és osztódását. Mindezeket az eredményeket, következtetéseket a tudományban elsőként mutattuk be.

Harmadik szint. A növényi szövetek működésének összehangolását is befolyásolják a protein foszfatázok. Ismert volt korábban is, hogy a PP2A szabályozza a poláris auxin transzportban részt vevő PIN fehérjecsald (auxin efflux carrier) működését (Zwiewka és mtsai, 2019). Mi megerősítettük, hogy ez a foszfatáz, a PIN fehérjéken keresztül, szabályozza az auxin, egy kulcsfontosságú növényi hormon eloszlását a gyökerekben és megállapítottuk, hogy a PP2A működésének gátlása az auxineloszlás károsítása révén befolyásolja a sejtek hosszanti megnyúlását, a mitotikus aktivitást lúdfüben. A MCY-LR által kiváltott növekedésgátlás, sőt a korábban ismertetett, a mikrotubulus organizációban a foszfatáz gátlás mellett általunk tapasztalt változások is összefüggésben lehetnek az auxin eloszlás megváltozásával. Kutatócsoportunk kimutatta, hogy érdekes módon, a PIN2 fehérje rendellenes eloszlását és ennek következtében rendellenes gravitropikus választ mutató

Arabidopsis *crk5* mutánsok gyökereiben a foszfatáz gátló MCY-LR képes helyreállítani a helyes gravitropikus választ (Freitag és mtsai, 2021). Ismert, hogy ebben a mutánsban egy, a PIN2 foszforilációját katalizáló kináz (CDPK-szerű kináz) funkciója esik ki (Rigó és mtsai, 2013). Megfigyelésünk arra utal, hogy a PIN2 foszforilációjában egy alternatív kináz is részt vehet.

A MCY-LR hatásai kapcsán, az általa indukált fenti szövet- és sejtszintű változások mind-mind hozzájárulhattak az általános növényi növekedésgátló hatásaihoz. Arabidopsis modellben bizonyítottuk, hogy a szövettani szinten megfigyelt sejthalál folyamatokat a „klasszikus” programozott sejthalál és a nekrozis mellett az autofágia folyamatok is okozzák, a sejthalál típusa a toxin dózistól, a kezelési időtől, valamint a vizsgált növényfajtól is függött.

Negyedik szint. Mi a fenti sejtbéli történések biokémiai háttere? Természetesen ezek komplex, egymással összefüggő események, struktúrák, regulálásuk is szükségszerűen bonyolult, soktényezős. Bizonyítottuk, hogy a legtöbb vizsgált folyamat, elváltozás összefügg a fehérje foszfatázok aktivitásával. MCY-LR kezelése során, a legtöbb modellnövényben megállapítottuk, hogy a gátlószer a PP2A és a PP1 típusú foszfatázok aktivitását egyaránt csökkenti. Ugyanakkor a lúdfű modellben gyakorlatilag csak a PP2A aktivitását gátolja szignifikáns mértékben a vad típusú növényekben, tehát ebben a rendszerben a MCY-LR jó eszköz lehet a foszfatáz működésének a vizsgálatában. A katalitikus és a regulátor alegység mutánsok segítségével megállapítottuk, hogy a Fass (regulátor) alegység modulálja a PP2A holoenzim aktivitását és expresszióját.

A PP2A- oxidatív stressz összefüggés megértését célzó kutatásaink kezdetén már lehetett tudni, hogy a reaktív oxigén formák (ROS) keletkezése és semlegesítése fehérje foszforiláció függő, részben jelátviteli folyamatok eredménye, de a PP2A vonatkozó szerepe kevésbé volt ismert (Máthé és mtsai,

2019). Megállapítottuk, hogy az Arabidopsis modellben ez a foszfatáz, azon belül is a C3/C4 katalitikus, valamint a Foss szabályozó alegységek, szabályozzák a növények oxidatív stressz reakcióit- a reaktív oxigén formák (ROS) termelését, az antioxidáns enzimek (peroxidázok, szuperoxid-dizmutázok, különösen a Cu/Zn-SOD) aktivitását, az oxidatív stresszt kísérő foszforilált hiszton H2AX szintjét. Korábban más modellnövényekben, így mustárban és lóbabban tapasztaltuk, hogy a protein foszfatáz gátlása növelheti az antioxidáns enzimek aktivitását. Összességében elsők között mutattuk ki, hogy a PP2A (és valószínűleg a PP1) szerin-treonin protein foszfatázok az oxidatív stresszreakciók fontos szabályozói. Ugyanakkor a munkánk során vizsgált sejtszintű struktúrák szerveződésének változásait a foszfatáz aktivitás változásaival és csak másodsorban az oxidatív stressz-szel tudtuk a rendszereinkben (MCY-LR, kezelések, lúdfű foszfatáz mutánsok) összefüggésbe hozni.

Összességében munkánk jelentősen járul hozzá ahhoz, hogy a PP2A protein foszfatáz sokrétű sejtbeni szerepét megértsük. Kiindulópontja lehet olyan további vizsgálatoknak, amelyek a növényi mitózis, a sejtváz, a kromatin, a membránkompartmentek szerveződésének, a foszfatáz-oxidatív stressz összefüggések mélyebb megértését célozzák.

A szubcelluláris folyamatok, a növények stresszreakcióinak jobb megértése mellett a munkánknak gyakorlati jelentősége is lehet. Így génszerkesztés technikák segítségével elérhetjük, hogy a módosított PP2A expresszió és működés segítségével, a modell- és haszonnövényeket ellenállóbbá tegyük az oxidatív stresszt kiváltó környezeti tényezőkkel szemben, legyenek azok abiotikus faktorok vagy patogének.

Kulcsszavak: Protein foszfatáz 2A (PP2A), katalitikus (C), Foss (B) alegységek, mikrocisztin-LR, *Phragmites australis*, *Ceratophyllum*, *Vicia*

faba, *Arabidopsis thaliana*, mikrotubulusok, kromatin, foszfohiszton H3,
membrán kompartmentek, PIN fehérjék, auxin, oxidatív stressz

3. A tudományra nézve legfontosabb új eredményeink jegyzéke

1. Elsőként állapítottuk meg, hogy laboratóriumi körülmények között a protein foszfatáz gátló MCY-LR a nádgyökerek növekedését gátolja a sejtek megnyúlását csökkentve, radiális expanzióját növelve. A tócsagaz laboratóriumi tenyészeiben gátolja a hajtáscsúcsban a sejtek megnyúlását. Mindezen változások kapcsolatosak a kortikális mikrotubulusok (KMT) szerveződésének megbontásával: a MCY-LR depolimerizációt, ill. átrendeződést indukál- fajfüggő módon.

2. Elsőként állapítottuk meg, hogy a MCY-LR egyrészt az általános stresszválaszhoz kapcsolódó, másrészt a protein foszfatáz gátlással közvetlenül összefüggő szövettani elváltozásokat indukál a növényekben. Ez utóbbi hatások leginkább az 1. pontban ismertetett eredményeinkkel kapcsolatosak. Elsősorban az in vitro előállított nádnövénykéek segítségével végeztük ezeket a kutatásokat. A cianotoxin specifikus szövettani hatásai előrejelezték a protein foszfatázok (PP2A és PP1) sokrétű szabályozó funkcióit szubcelluláris szinten.

3. Elsőként tártuk fel részletesen azokat az elváltozásokat, amelyeket a PP2A és a PP1 aktivitások gátlása a mitotikus mikrotubulus rendszer megszervezésében okoz. Ezek a kutatások arra hívták fel a figyelmet, hogy a foszfatázok sokrétű, kulcsfontosságú szerepet játszanak az osztódási orsó, a fragmoplaszt összeszerelésében és dinamikájában, a testvérkromatidák szegregációjában.

4. A növényekben nemcsak a PP1, hanem a PP2A is szabályozza a hiszton H3 defoszforilációját, de ezt a hatást nem teljes egészében direkt módon fejt ki. Az Arabidopsis PP2A C3-C4 és Fass alegységei befolyásolják annak a

teljes PP2A holoenzim készletnek a működését, amely a hiszton H3 foszforilációs állapotát szabályozza.

5. A metafázis-anafázis átmenetet a PP2A/PP1, növényekben erősebben szabályozza a hiszton H3 foszforiláció szintjén, mint a mitotikus MT organizáción keresztül- a lóbabban végzett kísérleteink alapján. Az Arabidopsis vad típusú növények és a katalitikus-regulátor alegység mutánsok vizsgálata viszont ennél sokkal komplexebb mechanizmusokat jelez előre, legalábbis ebben a modellnövényben.

6. Bizonyítottuk, hogy az allil-izotiocianát (AITC) a PP1 aktivitást gátolja a lóbab gyökerekben és így kiváló eszköz lehet a növényi mitózis foszforilációs szabályozásának a kutatásában.

7. Elsőként állapítottuk meg, hogy az Arabidopsis modellnövényben a plasztiszok osztódását a protein foszfatázok szabályozzák, ezek a foszfatázok pedig mind plasztisz- mind citoplazmatikus enzimek is lehetnek. Elsők között bizonyítottuk, hogy a plasztiszokban léteznek saját, PP2A/ PP1 típusú protein foszfatázok. A plasztisz osztódás vizsgálatához kapcsolatosan megállapítottuk, hogy a protein foszfatáz gátlás a cianobaktériumokban (amelyek a plasztiszok evolúciós ősei) is befolyásolja a sejtosztódást és felvetettük, hogy a mikrocisztineket eredetileg azért termelték a cianobaktériumok, hogy fenn tudják tartani a sejtosztódást stressz körülmények között.

8. Megállapítottuk, hogy a PP2A/PP1 képes szabályozni a mitokondriumok fúzió-hasadás ciklusát, a plasztiszok sztomula képzését.

9. Kidolgoztunk egy új, alternatív eljárást az élő növényi sejtek tonoplasztjának jelölésére (ACAIN, CACAIN jelölés).

10. Megállapítottuk, hogy a PP2A és a PP1 befolyásolhatja a növényi programozott sejthalál indukciójának különböző sejtszintű folyamatait, így a DNS egy-és kétszálú hasadásának szabályozását, a kromatin kondenzációt és fragmentációt, a vakuoláris rendszer szerveződését és a litikus vakuólumok

kialakulását, valamint az autofágiát. Ugyanakkor nem tudjuk még, hogy ezek a hatások mennyire közvetlenek és mennyire kapcsolatosak a foszfatázok által szabályozott egyéb stresszreakciókkal.

11. Természetes víztérből származó (Gyula, Békés m., Bárdos-tó), MCY-LR-termelő cianobaktériális vízvirágzás mellett nevelkedő sima tócsagaz (*C. submersum*) hajtásokban a sejtmegnyúlás gátlását, a sejthalálra utaló kromatin szintű változásokat tapasztaltunk. Legérdekesebb megfigyelésünk az volt, hogy az osztódó szövetekben növekedett a hiszton H3 foszforiláció szintje. Mivel ez közvetlenül kapcsolódik a MCY-LR specifikus protein foszfatáz gátló hatásához, ilyen szintű citológiai változások a MCY-LR (és általában a mikrocisztinek) jelenlétének indikátorai lehetnek a természetes vizekben.

12. Megállapítottuk, hogy az Arabidopsis modellnövényben a MCY-LR, amely itt elsősorban a PP2A aktivitását gátolja, négyféle auxin efflux transzporter- a PIN1, 2, 3 és 7 főgyökér csúcson belüli mennyiségét, eloszlását befolyásolja, és a PIN 1, 2, 3 esetében ez az oldalgyökerekre is vonatkozik. Ezzel mi is hozzájárultunk annak bizonyításához, hogy a PP2A többféle PIN fehérje foszforilációját, ezzel az auxin gyökerbeni eloszlását szabályozza- és ezen keresztül fontos szerepet játszik a sejtek növekedésében, valószínűleg a szubcelluláris struktúrák szerveződésében is- tehát átfogó összefüggést találtunk az auxinok eloszlása, a sejtszerveződés és a PP2A működése között, foszfatáz gátlószer alkalmazásával.

13. Megállapítottuk, hogy az Arabidopsis csíranövényekben a PP2A Fass szabályozó alegysége modulálja a holoenzim aktivitását, a katalitikus alegységek expresszióját és ezzel a hiszton H3 foszforilációs szintjét is szabályozza. A C3 és a C4 katalitikus alegységek jelentős mértékben hozzájárulnak a teljes PP2A holoenzim készlet aktivitásához, ezzel a mitózis szabályozásához.

14. Az Arabidopsis foszfatáz mutánsokkal végzett kísérleteink azt mutatják, hogy a PP2A C3, C4 és Fass alegységei szabályozni képesek a ROS termelést és semlegesítést. Az Arabidopsis PP2A Fass regulátor alegysége, amely a C3-C4 katalitikus alegységekkel létesít kapcsolatot, fontos szerepet játszik a növény oxidatív stresszreakcióinak szabályozásában. Modulálja az oxidatív stressz során fellépő DNS törések javítását kísérő γ H2AX szintet. A lóbabban végzett kísérleteink további közvetett bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a PP2A (és a PP1) a peroxidázok és a katalázok aktivitását szabályozzák.

4. Short summary of the DSc thesis: Regulation of plant cell organization and functioning by serine-threonine protein phosphatases (PP2A, PP1)- a cell biology approach

Reversible phosphorylation is one of the most important post-translational modifications (PTM) of proteins that involves a significant proportion of total cell protein. The serine and threonine amino acid side chains are affected most frequently. Phosphorylation by protein kinases is opposed by dephosphorylation catalyzed by protein phosphatases (Smith and Walker, 1996; Luan et al., 2003). Both types of modifications are achieved by a large number of enzyme families. Probably the most abundant eukaryotic phosphatases are of type PP2A and PP1 that affect phosphoserine and phosphothreonine residues. These enzymes regulate crucial metabolic and cellular events, as cell cycle, intracellular dynamics or stress reactions. PP2A holoenzymes consist of scaffolding (A), regulatory (B) and catalytic (C) subunits (Farkas et al., 2007; Shi, 2009). Our goal was to reveal their roles in a number of important plant subcellular processes less studied to date. Thus, besides the organization of chromatin and cytoskeleton, regulation of cell death, we focused on their role in the control of endomembrane, like vacuolar organization, on plastid structure and division as well as in the regulation of plant oxidative stress responses. Finally, we conducted research on the biochemical events laying behind these subcellular events.

Our research followed two approaches. First, we revealed the effects of the potent protein phosphatase (PP2A and PP1) inhibitory cyanotoxin, microcystin-LR, on cellular growth as well as at the histological and subcellular level. The axenically grown model plants used here were plantlets of reed grass (*Phragmites australis*) regenerated from embryogenic calli,

whole plants of coontail (*Ceratophyllum demersum*) and seedlings of broad bean (*Vicia faba*) and white mustard (*Sinapis alba*). *P. australis* and *C. demersum* are ecologically important macrophytes that can be in direct contact with the cyanotoxin under natural conditions (see e.g. the work of Pflugmacher and co-workers). *V. faba* is currently used as a model plant in plant cell biology and genetics, while mustard is a widely used model in toxicology tests. For reed and mustard, previous research conducted in our and other laboratories proved the growth inhibitory effects and alterations of stress enzyme activities, and for mustard, we observed histological alterations as well (M-Hamvas et al., 2003). Research currently presented was based on these previous findings.

The second approach involved the use of seedlings of the tale cress (*Arabidopsis thaliana*) model. We employed both wild-type (Col0) plantlets and loss-of-function mutants for the catalytic and Foss (B'') subunits of PP2A (*c3c4*, *foss-5*, *foss-15*) (described by Spinner et al., 2013). For *Arabidopsis*, an impressive number of genotypes is available, where different target proteins are fused to several variants of the green fluorescent protein (GFP), in a Col0 background. These are excellent tools to study subcellular structures in living cells of whole plants, a good alternative to the use of fixed plants subjected to immunofluorescence (IF) or histochemical (HC) labelings (Mathur, 2004, 2021).

We studied the functioning of PP2A (and PP1) in plant cells at four levels.

At the **first level**, mainly histological studies were performed. We have found that decreases of protein phosphatase activities inhibited cell elongation and induced a significant number of histological alterations. There were two types of histological alterations of axial organs induced by the toxin in *P. australis*: (i) general stress reactions were defence responses and included the obturation of aerenchyma by a callus-like tissue as well as lignifications and

autofluorescence of cell walls and necrosis in cortical parenchyma tissue. Such alterations were observed for other phytotoxins as well, for example in the presence of organic acids released under hypoxic conditions in the sediment of freshwaters (Armstrong and Armstrong, 2001); (ii) specific responses were directly related to protein phosphatase inhibition by microcystin-LR. The toxin inhibited longitudinal cell elongation and promoted radial expansion in roots (and in shoot tips of *C. demersum*). Primary roots were frequently fused together at the level of cortex or stele. The inhibition of cell elongation proved to be responsible for the inhibition of longitudinal growth of axial organs, the early formation of aerenchyma and lateral roots, and for the fusion of laterals.

Level 2. What could be the subcellular background of these alterations? An important observation was the correlation of altered cell growth to the depolymerization of cortical microtubules in *P. australis* roots and to their reorientation in *C. demersum* shoot tips. In non-synchronized root tip meristems of *P. australis* and *V. faba*, long-term toxin exposures stimulated mitotic activity, and increased early and late mitotic indices. In shoot tips of *C. demersum*, microcystin blocked cells in early mitosis (prophase and prometaphase). Metaphase-early anaphase mitotic spindle anomalies were observed in toxin treated *P. australis* and *V. faba* root tips. Asymmetric anaphase spindles in *P. australis* and phragmoplast disruption in both plants could be related to uncomplete sister chromatid segregation and lagging chromosomes in late mitosis. In *V. faba* roots it was clearly visible, that these phenomena led to the formation of micronuclei and fragmented nuclei in cells of the meristematic and elongation zone. The disruption of cortical microtubule organization, the changes in mitotic activity and the induction of cell division anomalies could be already observed at 0.1 - 1 $\mu\text{g ml}^{-1}$ (μM) microcystin-LR in *P. australis* roots, a concentration range that inhibited protein phosphatase activity by 50 % or more in this plant.

Histone H3 is phosphorylated at the onset of mitosis and necessary for the correct condensation and cohesion of sister chromatids at the beginning of cell division. Proper segregation of sister chromatids at the end of mitosis requires gradual histone H3 dephosphorylation but for a long time, the nature of phosphatase(s) involved were little known in plants (Houben et al., 2007). When lateral roots of *V. faba* were partially synchronized in the S phase of the cell cycle, and then treated with microcystin-LR, the general stimulation of mitosis and (at toxin concentrations as high as $10 \mu\text{g ml}^{-1}$) acceleration of the cell cycle could be observed. This meant that in this case the cyanotoxin did not block completely cells in any phase of mitosis. During the short time interval of toxin exposure of synchronized cells (30 h), we observed lagging chromosomes, but anomalies in the organization of microtubules were not characteristic. Instead, this phenomenon coincided with histone H3 hyperphosphorylation, a phenomenon induced by the protein phosphatase inhibitory effect of microcystin-LR. Taken together the results obtained on non-synchronized and synchronized cells, we can state that in *V. faba*, the toxin-induced cell division anomalies can be related to the induction of changes in mitotic microtubule organization, but histone H3 hyperphosphorylation has a primary role in the formation of those anomalies. Paralelly, long-term MCY-LR exposures or combined used of MCY-LR with AITC (allyl-isothiocyanate) induced metaphase blocks and for cells that could undergo late mitosis, mis-segregation of sister chromatids occurred frequently. Interestingly, histone H3 hyperphosphorylation could also be detected in a natural population of coontail (*Ceratophyllum submersum*), that was exposed to a microcystin-producing cyanobacterial bloom. We raised the idea that the high phosphorylation level of histone H3 can be an indicator for the presence of microcystins in natural surface waters.

Our work has revealed for the first time a number of histological and cytological alterations induced by the cyanotoxin. Moreover we proved that MCY-LR induces programmed cell death symptoms (DNA breaks, chromatin condensation and fragmentation) and necrosis in all the model plants studied. We proposed the relevant roles of protein phosphatases in these processes.

In the *Arabidopsis* system we confirmed facts already found in other plant models, e.g. that protein phosphatase inhibition (MCY-LR treatments) influence mitotic activities and the level of histone H3 phosphorylation. However, in contrast to *Vicia*, the *Arabidopsis* root apical meristem does not show a clear relationship between histone H3 phosphorylation and metaphase-anaphase transition. On the other hand, this histone modification is regulated both by catalytic and Foss subunits of PP2A.

Our live cell imaging studies showed that protein phosphatases, especially PP2A, regulate the organization of the plant vacuolar system, autophagy, the mitochondrial fission-fusion cycle as well as of the organization and division of plastids. All these findings were made in our laboratories for the first time.

Related to the effects of MCY-LR, all the above presented histological and subcellular alterations could contribute to its general growth inhibitory effects in plants. We proved that cell death detected at the histological level is caused by programmed cell death, autophagy or necrosis and the type of cell death depended on the dose and plant exposure time to the inhibitor as well as on the plant species/genotype used.

Level 3. The integration of cellular activities at the tissue level is also regulated by PP2A. It was shown previously that PP2A regulates the functioning of PIN, a family of auxin efflux carriers, involved in the polar transport of this hormone (Zwiewka et al., 2019). We added further evidence for the process where PP2A is regulating (via PINs) the tissular distribution of

auxins, crucial plant developmental regulatory hormones in roots and correlated this to the regulation of cell elongation, microtubule organization and mitotic activities in Arabidopsis.

Level 4. What is the biochemical background of the above cellular/subcellular events? These are very complex and interrelated structures/processes with many regulatory mechanisms. We have proven that for most of the investigated parameters, changes were related to protein phosphatase activities. During MCY-LR treatments, the inhibitor decreases both PP2A and PP1 activities for most of model plants- except Arabidopsis, where- in Col0 plants, only PP2A was inhibited in a significant manner. So in this latter model, microcystins can be suitable tools for the study of PP2A functions. With the aid of the catalytic and regulatory subunit mutants of this plant we found that (i) Fass, a regulatory subunit modulates activity and expression of PP2A holoenzymes and (ii) PP2A regulates oxidative stress reactions of plants- the production of reactive oxygen species (ROS), as well as activities and levels of antioxidant enzymes, peroxidases and superoxide dismutases (mainly Cu/Zn-SOD). We have revealed previously that protein phosphatase inhibition can increase antioxidant enzyme activities in other models too (in mustard and broad bean). To summarize this issue, we were among the first to show that PP2A and possibly PP1 serine-threonine protein phosphatases are important regulators of oxidative stress responses in plants. As we reviewed this issue, this relationship was not well-known before (Máthé et al., 2019). To summarize the biochemical background of subcellular regulatory events mediated by protein phosphatases in our model plants, nearly all our findings concerning subcellular events could be correlated to PP2A (and except for Arabidopsis, PP1) activities rather than to unspecific stress reactions like oxidative damage. Both the use of MCY-LR and of phosphatase mutants led to this conclusion.

To summarize, our work gave an important contribution to the understanding of the cellular regulatory functions of PP2A. It can be a starting point to further research regarding the regulation of plant mitosis, the organization of chromatin, cytoskeleton and membrane compartments and finally, to a deeper understanding of oxidative stress-protein phosphatase relationships.

Besides a better understanding of the regulation of subcellular events and plant reactions to various stresses, our work may have practical implications as well. For example, gene editing techniques can be efficient in the producing of model and crop plants with modified expression and activities of PP2A to induce enhanced resistance to abiotic factors and pathogens that induce oxidative stress.

Key words: Protein phosphatase 2A, „C” (catalytic) and B α (B”) subunits, microcystin-LR, *Phragmites australis*, *Ceratophyllum demersum*, *Vicia faba*, *Arabidopsis thaliana*, microtubules, chromatin, phosphohistone H3, membrane compartments, PIN proteins, auxin, oxidative stress

5. Irodalomjegyzék

- Armstrong, J., Armstrong, W. (2001) An overview of the effects of phytotoxins on *Phragmites australis* in relation to die-back. *Aquat. Bot.* 69: 251-268.
- Farkas, I., Dombrádi, V., Miskei, M., Szabados, L., Koncz, C. (2007) Arabidopsis PPP family of serine/threonine phosphatases. *Trends Plant Sci.* 12: 169–176.
- Hamada, T. (2014) Microtubule organization and microtubule-associated protein in plant cells. *Int. Rev. Cell Moll Biol.* 312: 1-52.
- Houben, A., Demidov, D., Caperta, A.D., Karimi, R., Agueci, F., Vlasenko, L. (2007) Phosphorylation of histone H3 in plants—A dynamic affair. *Biochim. Biophys. Acta* 1769: 308–315.
- Luan, S. (2003) Protein phosphatases in plants. *Annu. Rev. Plant Biol.* 54: 63-92.
- M-Hamvas, M., Máthé, Cs., Molnár, E., Vasas, G., Grigorszky, I., Borbely, G. (2003) Microcystin-LR alters the growth, anthocyanin content and single-stranded DNase enzyme activities in *Sinapis alba* L. seedlings. *Aquat. Toxicol.* 62: 1-9.
- Máthé, C., Garda, T., Freytag, C., M-Hamvas, M. (2019) The role of serine-threonine protein phosphatase PP2A in plant oxidative stress signaling: facts and hypotheses. *Int. J. Mol. Sci.* 20: 3028.
- Mathur, J. (2004) Cell shape development in plants. *Trends Plant Sci.* 9: 583-590.
- Mathur, J. (2021) Organelle extensions in plant cells. *Plant Physiol.* 185: 593-607.
- Olszewska, M.J., Marciniak, K., Kuran, H. (1990) The timing of synthesis of proteins required for mitotic spindle and phragmoplast in partially synchronized root meristems of *Vicia faba* L. *Eur. J. Cell Biol.* 53: 89-92.
- Pflugmacher, S., Wiegand, C., Beattie, K.A., Krause, E., Steinberg, C.E., Codd, G.A. (2001) Uptake, effects, and metabolism of cyanobacterial toxins in the emergent reed plant *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud. *Environ. Toxicol. Chem.* 20: 846-852.

- Pflugmacher, S. (2004) Promotion of oxidative stress in the aquatic macrophyte *Ceratophyllum demersum* during biotransformation of the cyanobacterial toxin microcystin-LR. *Aquat. Toxicol.* 70: 169-178.
- Rigó, G., Ayaydin, F., Tietz, O., Zsigmond, L., Kovács, H., Páy, A., Salchert, K., Darula, Z., Medzihradzky, K.F., Szabados, L., Palme, K., Konecz, C., Cséplő, Á. (2013) Inactivation of plasma membrane localized CDPK-RELATED KINASE5 decelerates PIN2 exocytosis and root gravitropic response in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 25: 1592e1608.
- Shi, Y. (2009) Serine/threonine phosphatases: mechanism through structure. *Cell* 139: 468–484.
- Spinner, L., Gadeyne, A., Belcram, K., Goussot, M., Moison, M., Duroc, Y., *et al.* (2013) A protein phosphatase 2A complex spatially controls plant cell division. *Nature Communications* 4: 1863.
- Smith, R.D., Walker, J.C. (1996) Plant protein phosphatases. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 45: 527-544.
- Zwiewka, M., Bilanovičová, V., Seifu, Y.W., Nodzyński, T. (2019) The nuts and bolts of PIN auxin efflux carriers. *Front. Plant Sci.* 10: 985.

6. Publikációs jegyzék

6.1. Az MTA doktori értekezés alapját képező nemzetközi tudományos közlemények (időrendben)

- Máthé, Cs.,** M-Hamvas, M., Vasas, G., Surányi, Gy., Bácsi, I., Beyer, D., Tóth, Sz., Tímár, M., Borbely, G. (2007) Microcystin-LR, a cyanobacterial toxin, induces growth inhibition and histological alterations in common reed (*Phragmites australis* /Cav./ Trin. Ex Steud.) plants regenerated from embryogenic calli. *New Phytol.* 176: 824-835.
IF*5.25, D1

- Máthé, Cs.**, Beyer, D., Erdődi, F., Serfőző, Z., Székvölgyi, L., Vasas, G., M-Hamvas, M., Jámbrik, K., Gonda, S., Kiss, A., M. Szigeti, Zs., Surányi, Gy. (2009) Microcystin-LR induces abnormal root development by altering microtubule organization in tissue-cultured common reed (*Phragmites australis*) plantlets. *Aquat. Toxicol.* 92: 122-130. IF 3.12, D1
- Szigeti, Z.M., Jámbrik, K., Roszik, J., M-Hamvas, M., Tándor, I., Beyer, D., Vasas, G., Vereb, Gy., Surányi, Gy., **Máthé, Cs.** (2010) Cytoskeletal and developmental alterations in *Ceratophyllum demersum* induced by microcystin-LR, a cyanobacterial toxin. *Aquat. Bot.* 92: 179-184. IF 2.08, Q1
- Jámbrik, K., **Máthé, C.**, Vasas, G., Beyer, D., Molnár, E., Borbély, G., M-Hamvas M. (2011) Microcystin-LR induces chromatin alterations and modulates neutral single-strand-preferring nuclease activity in *Phragmites australis*. *J. Plant Physiol.* 168: 678-686. IF 2.79, D1
- Beyer, D., Tándor, I., Kónya, Z., Bátori, R., Roszik, J., Vereb, G., Erdődi, F., Vasas, G., Mikóné Hamvas, M., Jambrovics, K., **Máthé, C.** (2012) Microcystin-LR, a protein phosphatase inhibitor, induces alterations in mitotic chromatin and microtubule organization leading to the formation of micronuclei in *Vicia faba*. *Ann. Bot.* 110: 797-808. IF 3.45, D1
- Máthé, C.**, Vasas, G., Borbély, G., Erdődi, F., Beyer, D., Kiss, A., Surányi, G., Gonda, S., Jámbrik, K., Mikóné Hamvas, M. (2013a) Histological, cytological and biochemical alterations induced by microcystin-LR and cylindrospermopsin in white mustard (*Sinapis alba* L.) seedlings. *Acta Biol. Hung.* 64: 75-89, 2013a. IF 0.56, Q3
- Máthé, C.**, M-Hamvas, M., Vasas, G. (2013b) Microcystin-LR and cylindrospermopsin induced alterations in chromatin organization of plant cells. *Mar. Drugs* 11: 3689–3717. IF 3.51, Q2

- Garda, T., Kónya, Z., Tándor, I., Beyer, D., Vasas, G., Erdódi, F., Vereb, G., Papp, G., Riba, M., Mikóné Hamvas, M., **Máthé, C.** (2016) Microcystin-LR induces mitotic spindle assembly disorders in *Vicia faba* by protein phosphatase inhibition and not reactive oxygen species induction. *J. Plant Physiol.* 199: 1-11. IF 3.1, D1
- Garda, T., Kónya, Z., Freytag, C., Erdódi, F., Gonda, S., Vasas, G., Szücs, B., Mikóné Hamvas, M., Kiss-Szikszai, A., Vámosi, G., **Máthé, C.** (2018) Allyl-isothiocyanate and microcystin-LR reveal the protein phosphatase mediated regulation of metaphase-anaphase transition in *Vicia faba*. *Front. Plant Sci.* 9: 1-15. IF 4.1, D1
- Nagy, M., Kéki, S., Rácz, D., Mathur, J., Vereb, G., Garda, T., Mikóné Hamvas, M., Chaumont, F., Bóka, K., Böddi, B., Freytag, C., Vasas, G., **Máthé, C.** (2018) Novel fluorochromes label tonoplast in living plant cells and reveal changes in vacuolar organization after treatment with protein phosphatase inhibitors. *Protoplasma.* 255: 829-839. IF 2.66, Q1
- Ujvárosi, A., Riba, M., Garda, T., Gyémánt, G., Vereb, G., Mikóné Hamvas, M., Vasas, G., **Máthé, C.** (2019) Attack of *Microcystis aeruginosa* bloom on a *Ceratophyllum submersum* field: ecotoxicological measurements in real environment with real microcystin exposure. *Sci. Total Environ.* 662: 735-745. IF 6.55, D1
- Máthé, C.**, Garda, T., Freytag, C., M-Hamvas, M. (2019) The role of serine-threonine protein phosphatase PP2A in plant oxidative stress signaling: facts and hypotheses. *Int. J. Mol. Sci.* 20: 3028. IF 4.55, Q1
- Máthé, C.**, M-Hamvas, M., Freytag, C., Garda, T. (2021) The protein phosphatase PP2A plays multiple roles in plant development by regulation of vesicle traffic—facts and questions. *Int. J. Mol. Sci.* 22: 975. IF 6.2, Q1

- M-Hamvas, M., Vasas, G., Beyer, D., Nagylaki, E., **Máthé, C.** (2021) Microcystin-LR, a cyanobacterial toxin, induces DNA strand breaks correlated with changes in specific nuclease and protease activities in white mustard (*Sinapis alba*) seedlings. *Plants* 10: 2045. IF 4.65, Q1
- Freytag, C., **Máthé, C.**, Rigó, G., Nodzyński, T., Kónya, Z., Erdódi, F., Cséplő, Á., Pózer, E., Szabados, L., Kelemen, A., Vasas, G., Garda, T. (2021) Microcystin-LR, a cyanobacterial toxin affects root development by changing levels of PIN proteins and auxin response in *Arabidopsis* roots. *Chemosphere* 276: 1-10. IF 8.94, D1
- Freytag, C., Garda, T., Kónya, Z., M-Hamvas, M., Tóth-Várady, B., Juhász, G.P., Ujlaky-Nagy, L., Kelemen, A., Vasas, G., **Máthé, C.** (2023) B¹ and C subunits of PP2A regulate the levels of reactive oxygen species and superoxide dismutase activities in *Arabidopsis*. *Plant Physiol. Biochem.* 195: 182–192. IF 6.1, D1
- Juhász, G.P., Kéki, S., Dékány-Adamoczki, A., Freytag, C., Vasas, G., **Máthé, C.**, Garda, T. (2023) Microcystin-LR, a cyanobacterial toxin, induces changes in the organization of membrane compartments in *Arabidopsis*. *Microorganisms* 11: 586. IF 4.1, Q2
- Máthé, C.**, Freytag, C., Kelemen, A., M-Hamvas, M., Garda, T. (2023) B¹ regulatory subunits of PP2A: their roles in plant development and stress reactions. *Int. J. Mol. Sci.* 24: 5147. IF 4.9, D1
- Máthé, C.**, Bóka, K., Kónya, Z., Erdódi, F., Vasas, G., Freytag, C., Garda, T. (2024) Microcystin-LR, a cyanotoxin, modulates division of higher plant chloroplasts through protein phosphatase inhibition and affects cyanobacterial division. *Chemosphere* 358: 142125. D1
- Kelemen, A., Garda, T., Kónya, Z., Erdódi, F., Ujlaky-Nagy, L., Juhász, G.P., Freytag, C., M-Hamvas, M., **Máthé, C.** (2024) Treatments with diquat reveal the relationship between protein phosphatases (PP2A) and

oxidative stress during mitosis in *Arabidopsis thaliana* root meristems.

Plants 13: 1896. IF 4.1, Q1

Kelemen, A., Kónya, Z., Ujlaky-Nagy, L., Garda, T., Erdődi, F., Freytag, C., Juhász, G.P., Pasternak, T.P., Riba, M., **Máthé, C.** (2025a) Fass and C3/C4 contribute to the activities and levels of protein phosphatase 2A catalytic subunit pool and regulate mitotic events in *Arabidopsis*. *Plant Physiol. Biochem.* 227: 110187. IF 5.7, D1

Garda, T., Juhász, G.P., Kelemen, A., Mathur, J., Ujlaky-Nagy, L., Freytag, C., M-Hamvas, M., Riba, M., **Máthé, C.** (2025) Long-term treatments with microcystin-LR and diquat reveal their differences in the induction of oxidative stress responses and mitotic alterations in terms of stress recovery in *Arabidopsis* roots. *Environ. Pollut.* 382: 126748. IF 7.3, D1

*ahol ez hozzáférhető, az IF adat az adott publikáció megjelenésének évére vonatkozik

6.2. Egyéb, a PhD fokozat megszerzése óta született, első és/vagy levelező szerzős nemzetközi publikációk

Beyer, D., Surányi, G., Vasas, G., Roszik, J., Erdődi, F., Mikóné Hamvas, M., Bácsi, I., Bátor, R., Serfőző, Z., Máthéné Szigeti, Z., Vereb, G., Demeter, Z., Gonda, S., **Máthé, C.** (2009) Cylindrospermopsin induces alterations of root histology and microtubule organization in common reed (*Phragmites australis*) plantlets cultured in vitro. *Toxicon.* 54: 440-449. IF 2.13, Q2

Demeter, Z., Surányi, G., Molnár, V., Sramkó, G., Beyer, D., Kónya, Z., Vasas, G., Mikóné Hamvas, M., **Máthé, C.** (2010) Somatic

- embryogenesis and regeneration from shoot primordia of *Crocus heuffelianus*. Plant Cell Tiss. Org. 100: 349-353. IF 1.24, Q1
- Máthé, C.**, Demeter, Z., Resetár, A., Gonda, S., Balázs, A., Szőke, É., Kiss, Z., Simon, Á., Székely, V., Riba, M., Garda, T., Gere, B., Noszály, Z., Molnár, V., Vasas, G. (2012) The plant tissue culture collection at the Department of Botany, University of Debrecen. Acta Biol. Szeged. 56: 179-182. Q3
- Máthé, C.**, Mosolygó, Á., Surányi, G., Beke, A., Demeter, Z., Tóth, V., Beyer, D., Mészáros, I., Mikóné Hamvas, M. (2012) Genotype and explant-type dependent morphogenesis and silicon response of common reed (*Phragmites australis*) tissue cultures. Aquat. Bot. 97: 57-63. IF 1.59, Q2.
- Demeter, Z., Kanalas, P., **Máthé, C.**, Cseke, K., Szöllősi, E., Mikóné Hamvas, M., Jámbrik, K., Kiss, Z., Mészáros, I. (2014)** Osmotic stress responses of individual white oak (*Quercus* section, *Quercus* subgenus) genotypes cultured in vitro. J. Plant Physiol. 171: 16-24. IF 2.55, Q1
- Resetár, A., Demeter, Z., Ficsor, E., Balázs, A., Mosolygó, Á., Szőke, É., Gonda, S., Papp, L., Surányi, G., **Máthé, C.** (2014) Growth regulator requirement for in vitro embryogenic cultures of snowdrop (*Galanthus nivalis* L.) suitable for germplasm preservation. Acta Biol. Hung. 65: 165-177. IF 0.59, Q3
- Garda, T., Riba, M., Vasas, G., Beyer, D., Mikóné Hamvas, M., Hajdu, G., Tándor, I., **Máthé, C.** (2015) Cytotoxic effects of cylindrospermopsin in mitotic and non-mitotic *Vicia faba* cells. Chemosphere. 120 145-153. IF 3.7, D1
- Máthé, C.**, Beyer, D., Mikóné Hamvas, M., Vasas, G. (2016) The Effects of microcystins (Cyanobacterial Heptapeptides) on the eukaryotic cytoskeletal system. Mini-Rev. Med. Chem. 16: 1063-1077. IF 2.66, Q2

- Freytag, C., Pabar, S., Demeter, Z., Simon, Á., Resetár, A., Molnár, V., Sramkó, G., **Máthé, C.** (2017) Production and Characterization of Tissue Cultures of Four *Crocus* Species from the Carpathian Basin. *Acta Biol. Crac. Ser. Bot.* 59: 31-39. IF 0.8, Q3
- Resetár, A., Freytag, C., Kalydi, F., Gonda, S., Mikóné Hamvas, M., Ajtay, K., Papp, L., **Máthé, C.** (2017) Production and antioxidant capacity of tissue cultures from four Amaryllidaceae species. *Acta Soc. Bot. Pol.* 86: 1-12. IF 0.87, Q2
- Mikóné Hamvas, M., Ajtay, K., Beyer, D., Jámbrik, K., Vasas, G., Surányi, G., **Máthé, C.** (2017) Cyindrospermopsin induces biochemical changes leading to programmed cell death in plants. *Apoptosis.* 22: 254-264. IF 3.96, D1
- Máthé, C.**, Mikóné Hamvas, M., Garda, T., Beyer, D., Vasas, G. (2017) Cellular effects of cyindrospermopsin (Cyanobacterial Alkaloid Toxin) and its potential medical consequences. *Curr. Med. Chem.* 24: 91-109. IF 3.47, Q2
- Máthé, C.**, Nick, P., Pasternak, T. P. (2021) **Editorial:** How Cells Build Plants: Regulatory Mechanisms for Integrated Functioning of Plant Cells and the Whole Plant Body. *Front. Plant Sci.* 12: 1-3. IF 6.62, D1
- Máthé, C.**, Mikóné Hamvas, M., Vasas, G., Garda, T., Freytag, C.: Subcellular Alterations Induced by Cyanotoxins in Vascular Plants: A Review. *Plants-Basel.* 10: 1-18, (cikkazonosító: 984). IF 4.65, Q1

**társ-levelező szerző

7. Tudománymetriai adatok

Teljes tudományos cikk nemzetközi folyóiratban.....	51
Teljes tudományos cikk hazai idegen nyelvű folyóiratban.....	8
Teljes tudományos cikk hazai magyar nyelvű folyóiratban.....	8
Teljes tudományos cikk, rövid közlemény.....	2
Összes/független hivatkozás.....	1480/1075
Összesített impakt faktor.....	180,86
Hirsch index.....	22
Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora..	93,71