

## Papel da regulação gênica na ação de enzimas lignocelulolíticas.

Fernanda Pessi de Abreu ([fpabreu1@ucs.br](mailto:fpabreu1@ucs.br))

Rosiendi Polesello Menin ([rpmenin@ucs.br](mailto:rpmenin@ucs.br))

Nikael Souza de Oliveira ([nsoliveira4@ucs.br](mailto:nsoliveira4@ucs.br))

Alexandre Rafael Lenz ([arlenz@ucs.br](mailto:arlenz@ucs.br))

Scheila de Ávila e Silva ([sasilva6@ucs.br](mailto:sasilva6@ucs.br))

Aldo José Pinheiro Dillon ([ajpdillo@ucs.br](mailto:ajpdillo@ucs.br))

Marli Camassola ([mcamasso@ucs.br](mailto:mcamasso@ucs.br))

Área de Conhecimento de Ciências da Vida  
Universidade de Caxias do Sul

**Resumo:** O etanol de segunda geração (2G), produzido a partir de resíduos de biomassa vegetal, como palha de arroz e bagaço de cana de açúcar, são alternativas promissoras para aumentar a contribuição dos biocombustíveis na matriz energética global. A eficiente utilização de fontes alternativas de carbono requer um consórcio enzimático altamente específico, composto, principalmente, por celulases e hemicelulases. O alto custo da hidrólise enzimática, associado a um processo de produção deficiente, torna o etanol de 2G pouco competitivo economicamente com as fontes tradicionais de energia. Fungos filamentosos destacam-se como organismos produtores de enzimas lignocelulolíticas, sendo alvos em pesquisas biotecnológicas para melhoramento de linhagens capazes de aumentar a produção de enzimas. Uma forma para aumentar a produção de complexos enzimáticos é a manipulação da expressão gênica das enzimas de interesse, podendo ocorrer a nível transcricional. Os fatores de transcrição (TF's) são elementos que atuam na repressão ou ativação de genes. Visto isso, a regulação dos fatores de transcrição, ao invés do gene alvo, é uma estratégia eficiente e promissora para melhoria dos coquetéis enzimáticos produzidos por fungos filamentosos. Neste sentido, a finalidade deste trabalho foi realizar uma revisão didática sobre a atuação dos fatores de transcrição na regulação gênica de enzimas lignocelulolíticas em fungos. A potencialização da expressão gênica e a otimização da produção enzimática, podem tornar mais acessível o processo de hidrólise enzimática da biomassa vegetal permitindo uma amplificação da contribuição do etanol 2G no mercado global de biocombustíveis.

**Palavras-Chaves:** Fatores de transcrição, etanol 2G, fungos filamentosos.

**Abstract:** Second generation ethanol (2G), produced from plant biomass residues, such as rice straw and sugarcane bagasse, are promising alternatives towards increasing biofuel contribution in the world energy outlook. The efficient use of alternative carbon sources requires highly specific enzymatic complexes, mainly composed of cellulases and hemicellulases. The high cost of enzymatic hydrolysis, associated with a deficient production process, make 2G ethanol less competitive than traditional energy sources. Filamentous fungi stand out as organisms that produce lignocellulolytic enzymes. Moreover, they frequently appear in biotechnological research related to the genetic improvement of lineages, having the goal of increasing enzyme production. One way to increase enzymatic complexes production is by manipulation of gene expression of enzymes of interest, which can occur at the transcriptional level. Transcription factors (TF's) are elements that act in repression or activation of genes. Therefore, regulation of transcription factors, instead of a target gene, is an efficient and promising strategy to improve enzymatic cocktails produced by filamentous fungi. Overall, this work aims to provide a didactic revision on the action of transcription factors on top of the gene regulation of lignocellulolytic enzymes in fungi. The increment in gene expression and the optimization of enzyme production can turn enzymatic hydrolysis of plant biomass into a more accessible process, allowing an expansion of 2G ethanol contribution in the global market of biofuels.

**Keywords:** Transcription factors, 2G ethanol, filamentous fungi.

## 1. INTRODUÇÃO

A matriz energética global é composta majoritariamente pelos combustíveis fósseis, que além de possuírem reservas finitas são a causa de problemas ambientais. O aumento na emissão de CO<sub>2</sub>, por exemplo, provoca a aceleração no processo de efeito estufa. Diante desse contexto, torna-se imprescindível a busca por fontes renováveis de energia que possam ser produzidas em grande escala e baixo custo [1, 2, 7, 8].

Uma alternativa para sanar a demanda crescente de novas fontes energéticas é a utilização de biomassa vegetal como fonte de energia. O carbono atmosférico fixado na forma de biomassa, correspondendo em torno da metade da matéria prima produzida pela fotossíntese, retorna ao meio ambiente pelos processos de respiração celular, decomposição e combustão. Dessa forma, o ciclo do carbono torna a utilização da matéria vegetal uma fonte energética renovável promovendo a utilização sustentável dos recursos [1, 5, 8].

A biomassa vegetal é a fonte de matéria prima utilizada na produção do etanol, um biocombustível promissor no cenário global para substituição de combustíveis fósseis como o petróleo [4]. As fontes de biomassa mais comumente utilizadas são a cana-de-açúcar e o milho. No entanto, o uso em grande escala causa o conseqüente aumento na área de

plantio, podendo comprometer a produção de alimentos [3, 6]. O etanol de segunda geração (2G), produzido a partir de resíduos de biomassa lignocelulósica, torna-se uma alternativa promissora para a produção de biocombustíveis visto que dispensa o aumento na área cultivada, evitando a concorrência com a agricultura alimentar [9].

Subprodutos agroindustriais tais como palhas de milho e de trigo, farelo de arroz, caule do algodão, bagaço de sorgo e de cana de açúcar, vem sendo utilizados como biomassa na produção de etanol 2G [14, 15]. Esses resíduos são de difícil decomposição por possuírem parede celular estruturada, principalmente, por três polímeros: celulose, hemicelulose e lignina, formando cadeias estruturais firmes e resistentes [16].

No processo de produção do etanol 2G os resíduos de biomassa vegetal são submetidos a uma sequência de etapas: pré-tratamento composto por processos físicos, químicos e biológicos; hidrólise enzimática; fermentação; e por fim, destilação do álcool, havendo variações conforme o tipo de biomassa utilizada [6, 9, 13].

A complexidade estrutural dos resíduos de biomassa, aproveitados para o etanol 2G, requerem um processo de produção mais incrementado quando comparado ao processamento da matéria utilizada na produção tradicional do biocombustível. Isso se deve principalmente a etapa de

hidrólise enzimática necessária para a produção do etanol 2G, a qual se torna um fator limitante na fabricação do bioálcool devido ao seu alto custo [13]. Para o etanol se tornar economicamente viável o valor final deve ser no mínimo 30% inferior aos outros combustíveis, visto que o valor energético da biomassa é menor quando comparado aos combustíveis derivados do petróleo [12].

Assim, fatores como a complexa e robusta estrutura dos resíduos aliados às atuais tecnologias de produção do etanol 2G, as quais se encontram numa etapa de desenvolvimento mais inicial comparada às utilizadas para o etanol convencional, dificultam o aumento na contribuição desse biocombustível na matriz energética global [10, 11].

## 2. ENZIMAS LIGNOCELULOLÍTICAS

A degradação eficiente da matéria-prima celulolítica, um polissacarídeo insolúvel, em moléculas de glicose depende da atuação sinérgica de um coquetel enzimático composto por Enzimas CAZy. As CAZymes são ativas em compostos de carbono e os principais grupos funcionais utilizados na hidrólise da biomassa vegetal são celulases e hemicelulases pertencentes à família das Glicosil Hidrolases (GHs), enzimas que atuam em ligações glicosídicas [17, 18, 19].

### 2.1 CELULASES E HEMICELULASES

As celulases são catalisadores que liberam açúcares, incluindo glicose e celobiose. A classificação das celulases varia de acordo com seu local de atuação no substrato celulósico. Em geral dividem-se em quatro grandes grupos: (I) endoglucanases, que clivam as ligações localizadas na parte interna da fibra celulósica, tendo maior afinidade com a região amorfa da cadeia; (II) exoglucanases ou celobiohidrolases, atuantes nas extremidades redutoras e não redutoras da fibra de celuloses, liberando celobiose; (III)  $\beta$ -glucosidases, que hidrolisam a celobiose em duas moléculas de glicose, catalisando a liberação de unidades monoméricas a partir da celobiose e (VI) mono-oxigenases líticas de polissacarídeos (LPMOs) são enzimas auxiliares que atuam por meio de mecanismos oxidativos em regiões cristalinas e amorfas da cadeia [19, 20, 21].

Na biomassa lignocelulósica, especialmente as microfibrilas de celulose, apresentam fibras longas e recobertas por hemiceluloses (polissacarídeos ramificados) [21]. A degradação das ligações monômeras da hemicelulose ocorre por meio da ação sinérgica de endo-enzimas, responsáveis pela clivagem interna da cadeia principal, juntamente com exo-enzimas, que liberam açúcares monoméricos, e enzimas, que hidrolisam as cadeias laterais de polímeros ou oligossacarídeos, resultando em diversos mono ou dissacarídeos dependendo do tipo de hemicelulose clivada [22]. Entre as hemiceluloses destaca-se a xilana, principal hemicelulose, que devido à sua natureza complexa possui hidrólise enzimática mais complicada do que a maioria dos polissacarídeos vegetais [21, 1].

## 3. EXPRESSÃO GÊNICA EM FUNGOS REGULADA POR FATORES DE TRANSCRIÇÃO

Uma estratégia para tornar viável a produção de etanol 2G é reduzir os custos dos compostos enzimáticos utilizados na etapa de hidrólise. A otimização desse processo pode ser feita pela melhoria dos bioprocessos e também o melhoramento genético de organismos produtores de enzimas [26]. Um microrganismo ideal produtor de complexos enzimáticos, é aquele que produz uma quantidade adequada de cada uma das enzimas que degradam o sistema lignocelulolítico. Também é necessário que o organismo produza uma grande variedade dessas enzimas, visto que a eficiente degradação da biomassa depende de um consórcio enzimático [15, 27].

Fungos e bactérias são eficientes secretores capazes de produzir celulases e hemicelulases a partir de uma fonte de carbono [27]. Os fungos filamentosos destacam-se por serem capazes de produzir uma grande quantidade de enzimas específicas. No entanto, o nível de produção em cepas de ocorrência natural geralmente é muito baixo para exploração comercial [28]. Uma alternativa para aumentar a produção de complexos enzimáticos é a manipulação dos genes responsáveis pela regulação da expressão das enzimas de interesse. A expressão gênica pode ser regulada em diferentes etapas. Nesse sentido é possível controlar como e quando os genes serão transcritos. Esse processo denomina-se de controle transcricional. A especificidade da transcrição está intimamente relacionada com um grupo de proteínas conhecidas como fatores de transcrição (TF's). Essas proteínas reconhecem e ligam-se à sequências específicas de DNA, denominadas sítios de ligação dos fatores de transcrição (TFBS). A interpretação da sequência de DNA pelos TF's é o primeiro mecanismo que guia a expressão do genoma, possuindo papel fundamental na repressão ou ativação de genes. Além disso, o mesmo TF pode regular diferentes genes, indicando que as redes reguladoras são dinâmicas mesmo dentro do mesmo organismo [23, 24, 25, 29].

### 3.1 TRABALHOS RELACIONADOS

Em fungos filamentosos, a regulação dos genes celulolíticos pelos TF's possui mecanismos complexos, apresentando aspectos similares entre organismos diferentes. No entanto, alguns fatores de transcrição são encontrados apenas em determinados gêneros e espécies, enquanto outros estão presentes em quase todos os fungos celulolíticos [30, 31].

XLNR e seus ortólogos são amplamente conservados em espécies dos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Neurospora*, *Fusarium* e *Trichoderma* [32]. XLNR é fator de transcrição chave na expressão de enzimas celulolíticas devido ao seu importante papel na ativação de um grupo significativo de genes envolvidos na degradação de xilana e celulose [35]. Mach-Aigner *et al.* (2008), em experimentos

utilizando *Hypocrea jecorina* (anamorfo do fungo *Trichoderma reesei* [36]), aponta XYR1 (ortólogo do XLNR) como o principal regulador positivo de enzimas celulolíticas e xilanolíticas [35]. Dada sua importância, os mecanismos em que XLNR está envolvido vem sendo elucidados em diferentes organismos (*A. niger* [37], *A. oryzae* [38, 39], *Talaromyces versatilis* [41], *P. oxalixum* [42]).

Os fatores de transcrição CLR1 e CLR2 são essenciais para regulação dos genes codificadores de celulasas e hemicelulasas, sendo induzidos por celulose. De acordo com Coradetti *et al.* (2012), em *Neurospora crassa*, CLR1 é ativado na presença de celobiose, promovendo a expressão de genes de  $\beta$ -glucosidases e transportadores de celodextrina. Todavia, CLR1 pode aumentar os níveis de expressão de CLR2 e também regular sua própria expressão [33]. Em *Penicillium oxalixum*, a função de um terceiro elemento, o CLR3/CLRC, foi elucidado por Yunfeng *et al.* (2016), mostrando que este fator de transcrição é necessário para expressão completa dos genes de celulasas e hemicelulasas previamente regulados por CLR2 [34]. Assim, os três elementos (CLR1, CLR2 e CLR3) compõem uma via de regulação em cascata [33, 34].

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão didática sobre os principais tópicos envolvendo o papel dos fatores de transcrição na regulação da expressão dos principais grupos de enzimas lignocelulolíticas, tendo os fungos como organismos produtores. O conhecimento dos fatores de transcrição que regulam a expressão de celulasas e hemicelulasas, bem como o entendimento da cooperatividade e sinergia existente entre esses elementos, permitem a otimização da produção enzimática em fungos através de trabalhos experimentais. Desse modo, se desenvolve a possibilidade de melhoria dos complexos utilizados, tornando-os mais baratos e contribuindo para a transição energética global.

#### 5. REFERÊNCIAS

- [1] PÉREZ, J. *et al.* Biodegradation and biological treatments of cellulose, hemicellulose and lignin: an overview. **International Microbiology**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.53-63, 27 abr. 2002. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10123-002-0062-3>.
- [2] KOHLHEPP, Gerd. Análise da situação da produção de etanol e biodiesel no Brasil. **Estudos Avançados**, [s.l.], v. 24, n. 68, p.223-253, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-40142010000100017>.
- [3] TAHERZADEH, Mohammad; KARIMI, Keikhosro. Pretreatment of Lignocellulosic Wastes to Improve Ethanol and Biogas Production: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 9, n. 9, p.1621-1651, 1 set. 2008. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms9091621>.
- [4] PEREIRA, Sandra *et al.* 2G ethanol from the whole sugarcane lignocellulosic biomass. **Biotechnology for Biofuels**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.44-0, 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13068-015-0224-0>.
- [5] LYND, L. R. *et al.* Microbial Cellulose Utilization: Fundamentals and Biotechnology. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, [s.l.], v. 66, n. 3, p.506-577, 1 set. 2002. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mmr.66.3.506-577.2002>.
- [6] SILVA, Claudemir Natalino da *et al.* Second-generation ethanol from pineapple leaf fibers. **Journal of Natural Fibers**, [s.l.], p.1-9, 2 maio 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15440478.2018.1469453>.
- [7] World Energy Balances 2018. International Energy Agency. Disponível (online) <<https://www.iea.org/>>.
- [8] MOHAN, Lindsey; CHEN, Jing; ANDERSON, Charles W. Developing a multi-year learning progression for carbon cycling in socio-ecological systems. **Journal of Research in Science Teaching**, [s.l.], v. 46, n. 6, p.675-698, ago. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/tea.20314>
- [9] FREIRE, D. M. G.; CASTILHO, L. C. Enzimas em Biotecnologia: Produção, aplicação e mercado. 2008.
- [10] FURLAN, Felipe F *et al.* Bioelectricity versus bioethanol from sugarcane bagasse: is it worth being flexible? **Biotechnology for Biofuels**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.142-0, 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1754-6834-6-142>.
- [11] MACRELLI, Stefano; GALBE, Mats; WALLBERG, Ola. Effects of production and market factors on ethanol profitability for an integrated first and second generation ethanol plant using the whole sugarcane as feedstock. **Biotechnology for Biofuels**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.26-0, 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1754-6834-7-26>.
- [12] XAVIER, M. The Brazilian sugarcane ethanol experience. Issue analysis 3, Washington, DC, 2007. Disponível (online) <<http://www.cei.org/pdf/5774.pdf>>
- [13] ABO, Bodjui Olivier *et al.* Lignocellulosic biomass for bioethanol: an overview on pretreatment, hydrolysis and fermentation processes. **Reviews on Environmental Health**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.57-68, 26 mar. 2019. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/reveh-2018-0054>.
- [14] GUPTA, Anubhuti; VERMA, Jay Prakash. Sustainable bio-ethanol production from agro-residues: A review. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, [s.l.], v. 41, p.550-567, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rser.2014.08.032>.
- [15] JOUZANI, Gholamreza Salehi; TAHERZADEH, Mohammad J. Advances in consolidated bioprocessing systems for bioethanol and butanol production from biomass: a comprehensive review. **Biofuel Research Journal**, [s.l.], p.152-195, 1 mar. 2015. Greenwave Publishing of Canada. <http://dx.doi.org/10.18331/brj2015.2.1.4>.
- [16] PÉREZ, J. *et al.* Biodegradation and biological treatments of cellulose, hemicellulose and lignin: an overview. **International Microbiology**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.53-63, 27 abr. 2002. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10123-002-0062-3>.
- [17] VODOVNIK, Maša *et al.* Valorization of deinking sludge as a substrate for lignocellulolytic enzymes production by *Pleurotus ostreatus*. **Journal of Cleaner Production**, [s.l.], v. 197, p.253-263, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.06.163>.
- [18] WANG, Mingyu *et al.* Cellulolytic Enzyme Production and Enzymatic Hydrolysis for Second-Generation Bioethanol Production. **Biotechnology in China Iii: Biofuels and Bioenergy**, [s.l.], p.1-24, 2012. Springer Berlin Heidelberg. [http://dx.doi.org/10.1007/10\\_2011\\_131](http://dx.doi.org/10.1007/10_2011_131).
- [19] CAZY. Carbohydrate Active Enzymes database. 2016. Disponível (online) <<http://www.cazy.org/>>.
- [20] CASTRO, Aline Machado de; PEREIRA JUNIOR, Nei. Produção, propriedades e aplicação de celulasas na hidrólise de resíduos agroindustriais. **Química Nova**, [s.l.], v. 33, n. 1, p.181-188, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422010000100031>.

- [21] OGEDA, Thais Lucy; PETRI, Denise F. S. Hidrólise Enzimática de Biomassa. **Química Nova**, [s.l.], v. 33, n. 7, p.1549-1558, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422010000700023>.
- [22] RYTIOJA, Johanna et al. Plant-Polysaccharide-Degrading Enzymes from Basidiomycetes. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, [s.l.], v. 78, n. 4, p.614-649, 26 nov. 2014. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/mmr.00035-14>.
- [23] ALBERTS, Bruce et al. **Biologia molecular da célula**, 6th edição. Artmed Editora, 2017.
- [24] LAMBERT, Samuel A. et al. The Human Transcription Factors. **Cell**, [s.l.], v. 172, n. 4, p.650-665, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.029>.
- [25] LEE, Tong ihn; YOUNG, Richard A. Transcriptional Regulation and Its Misregulation in Disease. **Cell**, [s.l.], v. 152, n. 6, p.1237-1251, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.014>.
- [26] SUKUMARAN, R. K.; SINGHANIA, R. R.; PANDEY, A. Microbial cellulases - Production, applications and challenges. **Journal of Scientific & Industrial Research**, v. 64, p.832-844, fev. 2005. <http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/5375/1/JSIR%2064%2811%29%20832-844.pdf>
- [27] BHATTACHARYA, Ankita Shrivastava; BHATTACHARYA, Abhishek; PLETSCHE, Brett I. Synergism of fungal and bacterial cellulases and hemicellulases: a novel perspective for enhanced bio-ethanol production. **Biotechnology Letters**, [s.l.], v. 37, n. 6, p.1117-1129, 6 fev. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10529-015-1779-3>.
- [28] PUNT, Peter J et al. Filamentous fungi as cell factories for heterologous protein production. **Trends in Biotechnology**, [s.l.], v. 20, n. 5, p.200-206, maio 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0167-7799\(02\)01933-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-7799(02)01933-9).
- [29] GERTZ, J. et al. Genistein and bisphenol A exposure cause estrogen receptor 1 to bind thousands of sites in a cell type-specific manner. **Genome Research**, [s.l.], v. 22, n. 11, p.2153-2162, 26 set. 2012. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/gr.135681.111>.
- [30] AMORE, Antonella; GIACOBBE, Simona; FARACO, Vincenza. Regulation of Cellulase and Hemicellulase Gene Expression in Fungi. **Current Genomics**, [s.l.], v. 14, n. 4, p.230-249, 1 jun. 2013. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1389202911314040002>.
- [31] YAO, Guangshan et al. Redesigning the regulatory pathway to enhance cellulase production in *Penicillium oxalicum*. **Biotechnology for Biofuels**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.1-1, 23 abr. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13068-015-0253-8>.
- [32] ISHIKAWA, Kana et al. Comparison of the paralogous transcription factors AraR and XlnR in *Aspergillus oryzae*. **Current Genomics**, [s.l.], v. 64, n. 6, p.1245-1260, 13 abr. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00294-018-0837-5>.
- [33] CORADETTI, S. T. et al. Conserved and essential transcription factors for cellulase gene expression in ascomycete fungi. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s.l.], v. 109, n. 19, p.7397-7402, 24 abr. 2012. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1200785109>.
- [34] LEI, Yunfeng et al. A novel bZIP transcription factor ChC positively regulates multiple stress responses, conidiation and cellulase expression in *Penicillium oxalicum*. **Research in Microbiology**, [s.l.], v. 167, n. 5, p.424-435, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2016.03.001>.
- [35] MACH-AIGNER, A. R. et al. Transcriptional Regulation of *xyl1*, encoding the Main Regulator of the Xylanolytic and Cellulolytic Enzyme System in *Hypocrea jecorina*. **Applied and Environmental Microbiology**, [s.l.], v. 74, n. 21, p.6554-6562, 12 set. 2008. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aem.01143-08>.
- [36] KUHL, K. et al. Molecular evidence that the asexual industrial fungus *Trichoderma reesei* is a clonal derivative of the ascomycete *Hypocrea jecorina*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s.l.], v. 93, n. 15, p.7755-7760, 23 jul. 1996. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.15.7755>.
- [37] RAULO, Roxane; KOKOLSKI, Matthew; ARCHER, David B. The roles of the zinc finger transcription factors XlnR, ClrA and ClrB in the breakdown of lignocellulose by *Aspergillus niger*. **Amb Express**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.1-1, 16 jan. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s13568-016-0177-0>.
- [38] ISHIKAWA, Kana et al. Comparison of the paralogous transcription factors AraR and XlnR in *Aspergillus oryzae*. **Current Genomics**, [s.l.], v. 64, n. 6, p.1245-1260, 13 abr. 2018. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00294-018-0837-5>.
- [39] OKA, Hiroya et al. Comprehensive investigation of the gene expression system regulated by an *Aspergillus oryzae* transcription factor XlnR using integrated mining of gSELEX-Seq and microarray data. **Bmc Genomics**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.1-1, 8 jan. 2019. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12864-018-5375-5>.
- [41] LLANOS, Agustina et al. Carbon sources and XlnR-dependent transcriptional landscape of CAZymes in the industrial fungus *Talaromyces versatilis*: when exception seems to be the rule. **Microbial Cell Factories**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.1-1, 28 jan. 2019. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12934-019-1062-8>.
- [42] YAN, Qin et al. Effect of different terminators on transcription regulatory factor ClrB and XlnR in *Penicillium oxalicum* 114-2. **Proceedings Of The 2018 7th International Conference on Energy, Environment and Sustainable Development (iceesd 2018)**, [s.l.], p.1-1, 2018. Atlantis Press. <http://dx.doi.org/10.2991/iceesd-18.2018.225>.