

SINKA RITA:

A Drosophila kutatás története a Szegedi Tudományegyetem Genetika Tanszékén

Összefoglalás

A 100 éves Szegedi Tudományegyetem centenáriumi évében lett 32 éves a Drosophila kutatás a Genetikai Tanszéken. Ennek kapcsán József Attila, az egyetem korábbi névadójának híres Születésnapomra című, „Harminckét éves lettem én” kezdetű verse jut eszembe. A jelen írásban a Drosophila modell Genetikai Tanszéken történő meghonosítását és a vele elért eredményeket kívánom bemutatni.

Kulcsszavak: CRISPR; Drosophila; genetika; transzpozon

Bevezetés

A *Drosophila melanogaster* (muslica, borlégycsiga) modellszervezet használata már több mint 110 éve kezdődött Thomas Hunt Morgan által. A *Drosophila* rendkívül hasznosnak és jó választásnak bizonyult hiszen az elkövetkező években számos tudományos áttörés volt köthető a muslicához. Morgan 1933-ban a kromoszómaelmélet megalkotásáért és bizonyításáért részesült Nobel-díjban. Herman Muller amerikai genetikus munkásságához köthető a röntgen sugárzás mutagén hatásának felfedezése és használata *Drosophilában* (Nobel-díj, 1946), ami jelentősen hozzájárult a fejlődésbiológiai törvényszerűségek felfedezéséhez. Az 1970-es évektől kezdtek el világszerte egyre több laboratóriumban használni ezt a modellállatot, ugyanis a klasszikus genetikai módszerek felhasználásával összetett, olyan, addig nehezen vizsgálható kérdésekre is sikerült választ találni a kutatóknak, mint például az egyedfejlődés genetikai szabályozásában kulcsfontosságú gének azonosítása.

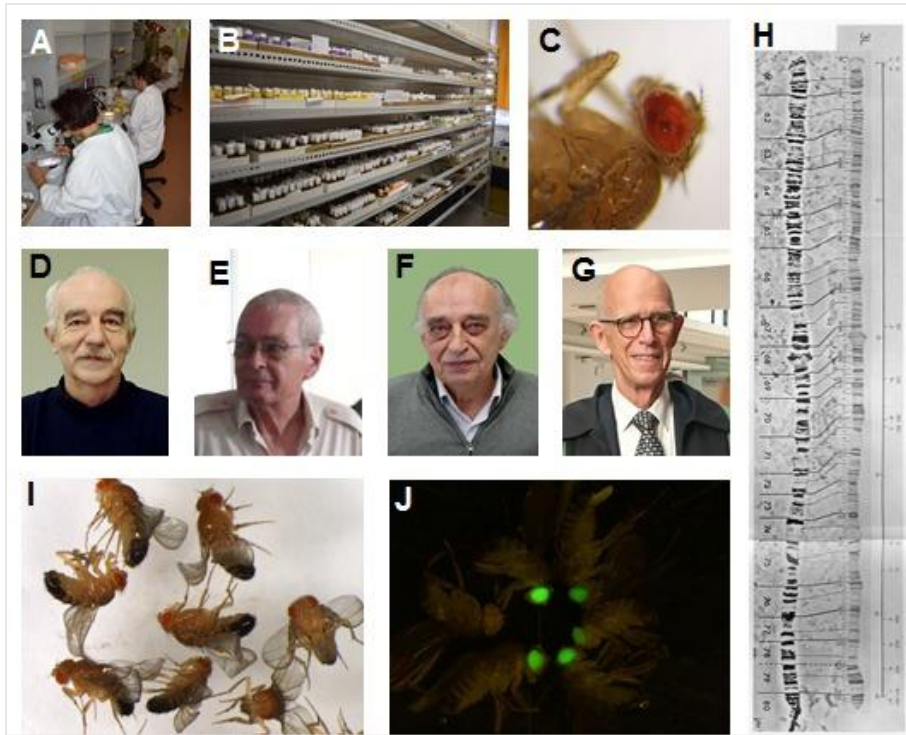
A muslica modell használata Magyarországon szintén az 1970-es évekig nyúlik vissza, amikor Kiss István, Gausz János, Gyurkovics Henrik, Maróy Péter, Szabad János és Szidonya János úttörő munkát végeztek a *Drosophila*, mint modellszervezet meghonosításában a Szegedi Biológiai Központban (SZBK). Az ő munkájuknak köszönhetően indultak el az első szisztematikus mutagenézis kísérletek, melyek eredményeit rangos nemzetközi szaklapokban publikálták (Kiss és mtsai. 1976; Szabad és mtsai. 1989; Szabad és Szidonya, 1980).

A *Drosophila* kutatások kezdetei a Genetika Tanszéken

Az akkor még József Attila Tudományegyetem Genetikai Tanszékén 1989-ben kezdődtek el a *Drosophila* kutatások, amikor Maróy Péter számos külföldi tanulmányutat követően tanszékvezetőként a tanszék élére állt, ahova rövidesen Gausz János és Szidonya János is csatlakozott (1. ábra). Szidonya János és a

későbbiekben Mink Mátyás az etil-metánszulfonát (EMS) mutagénnel létrehozott letális mutánsok térképezésével és azok közül is a domináns hőmérséklet érzékeny fenotípust mutatók, például bizonyos kollagén gének mutánsainak jellemzésével foglalkozott (Kelemen-Valkony és mtsai. 2012).

Maróy Péter kutatási témája a fejlődésgenetika egy fontos kérdésére összpontosult, nevezetesen a rovarok vedlésének hormonális szabályozását kutatta, annak genetikai hátterét próbálta részletesen feltárni. Akkoriban már ismert volt, hogy *Drosophilában* és más rovarokban is a prothorax mirigyeiben termelődő ecdizon hormon koordinálja az egyedfejlődési átmeneteket, beleértve a lárvából bábbá és kifejlett rovarrá történő átalakulást az állatok metamorfózisa során, de a hormonok hatásmechanizmusának hátterében álló molekuláris szabályozás teljesen ismeretlen terület volt. Maróy Péter a klasszikus genetikai módszereket (mint a funkció veszteséges mutációk előállítását kémiai és transzpozonok indukálta mutagenézissel) kombinálta biokémiai módszerekkel. Ennek eredményeként az általa kidolgozott érzékeny eljárással képes volt a vedlési hormon, vagyis az ecdizon szintjének a mérésére. E hormon által szabályozott útvonal volt az első olyan kísérleti rendszer, amely során a szteroid hormonok genomra gyakorolt hatását tanulmányozni tudták. A tanszéken előállított klasszikus mutánsok segítségével a hormonszintézis útvonalának számos lépését sikerült kideríteni. Hasonlóan más hormonokhoz az ecdizon is egy sejtmagi receptoron keresztül szabályozza a génkifejeződést, amely ligandum függő transzkripció faktoraként működik (Maroy és mtsai. 1978).



1. ábra: (A) A *Drosophila* vizsgálata sztereomikroszkópokkal történik a laboratóriumban. (B) A törzseket fiolákban tartják fenn a törzsgyűjteményekben. (C) A muslica morfológiája jól megfigyelhető a sztereomikroszkópban (D) Maróy Péter (E) Szidonya János (F) Gausz János (G) David Glover, (H) A nyálmirigy politén kromoszómája és a térképezett lókuszek (Forrás Flybase Bridges 1935) (I) Pödrött szárnyú mutáns *Drosophila* vonalak (J) A szem specifikus GFP markergén kifejeződésének követése fluoreszcens mikroszkóppal (Forrás: Vedelek Viktor).

Az előbbieken túl Maróy Péter munkásságához fűződik azon nukleáris receptornak, vagyis az ecdizon kötőhelyének az azonosítása, amelyet a *Drosophila* szöveiteiből létrehozott sejtenyészetekben mutattak ki először. A molekuláris technikák több évtizedes fejlődésének köszönhetően ismertté vált, hogy ezen szteroid molekula különböző szövetekben különböző transzkripciós válaszokat képes indukálni. Az ecdizon receptornak a célgének szabályozásában betöltött szerepe mind a mai napig nem minden részletében ismert, de az újgenerációs szekvenálási technológiáknak köszönhetően mind a szabályozás

módjáról, mind pedig a szövetspecifikusan aktivált génekről egyre teljesebb képünk alakul ki (Maroy és mtsai. 1978).

A fejlődésbiológiai kutatások területén hatalmas jelentőségű eredmények születtek az 1980-as és 90-es években világszerte a *Drosophila* használatával. Edward Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard és Eric Wieschaus megosztva kapták a Nobel díjat az embrionális fejlődés genetikai szabályozásának felderítéséért, a témában végzett munkásságuk elismeréseként 1995-ben. Szabad János már az 1970-es évektől szoros munkakapcsolatot ápolt ezekkel a kutatókkal, de elmondható, hogy az akkori szegedi muslicások szinte mindegyike személyes kapcsolatban volt velük. Szabad János az SZBK-ban, majd az SZTE Orvosi Biológiai Intézetében a petefejlődést és a korai embriogenezist irányító gének azonosításával és jellemzésével foglalkozott és munkájának eredményeként több tucat nősténysteril fenotípussal rendelkező, anyai hatású gén genetikai, és molekuláris jellemzésére került sor (Szabad és mtsai. 1979).

Újabb kutatási területek a *Drosophila* modell általános alkalmazásában

A mozgó genetikai elemek más néven a transzpozonok felfedezése jelentősen hozzájárult és új területeket nyitott a muslica modell általános alkalmazásában az élettudományok szinte minden ágában. A *Drosophila* P-elemeknek nevezett transzpozon gyorsan az egyik legjobban tanulmányozott eukarióta mozgékony genetikai elemmé vált. Felfedezése az 1960-as évekre tehető, amikor az un. hibrid diszgenézis háttérében azonosították. Az utóbbi évek molekuláris genetikai vizsgálatai felfedték, hogy az említett jelenség háttérében az anyai öröklődés egy, a P-elem transzpozonhoz köthető esete áll, amely az úgynevezett csíravonal-specifikus kis RNS, a „piwi-interacting” (piRNS) útvonalhoz kapcsolódik. Miután e transzpozon molekuláris szerkezete ismertté vált, a transzpozon mozgathatóságához szükséges transzpozáz gént és a transzpozon genomba tör-

ténő beépüléshez szükséges terminális ismétlődéseket különválasztva lehetőség nyílt a P-elem mobilitásának a szabályozására. A P-elemek egyik legfontosabb gyakorlati felhasználási módja az általa közvetített csíravonal-transzformáció. A módszer lényege, hogy a módosított P-elem az ivarsejtekben képes beépülni a genomba, így a transzpozon okozta mutációk megjelennek az utódokban is. Markergének, mint például a piros szemszín kialakításáért felelős *white* gén, vagy a zöld fluoreszcens fehérje (GFP) kifejeződésének segítségével a módosított transzpozon genomba történő beépülése követhetővé válik a utódgenerációkban (1. ábra).

A transzpozonok véletlenszerű beépülésével, a kémiai mutagénekhez hasonlóan, lehetőség nyílt új mutációk előidézésére szinte bárhol a genomban. Az első ilyen jellegű publikációkat követően a muslica négy kromoszómájából a 2. kromoszómára az SZBK-ban Kiss István, Török Tibor és kollégái, míg a tanszéken Maróy Péter és munkatársai az ecetmuslica 3. kromoszómájára állítottak elő P transzpozonos mutáns gyűjteményt (Deák és mtsai. 1997). A transzpozonok DNS szekvenciájának ismerete és a megfelelő hibridizációs technikák megkönnyítették a már módosított transzpozon kromoszómális beépülési helyének meghatározását, felgyorsítva ezáltal a mutációk feltérképezését. Ehhez nagy segítséget nyújtottak a lárvális nyálmirigy óriás politén kromoszómái, amelyek akkor képződnek, amikor a sejtciklus replikációs fázisa, az S-fázis, több körének termékei (512 kópia a nyálmirigy esetében) szorosan kapcsolódnak egymáshoz, és egy túlméretezett kromoszómát alkotnak (1.ábra). A politén kromoszómákon végzett *in situ* hibridizációnak nevezett festési technikával gyorsan és megbízhatóan lehetett meghatározni a transzpozon beépülés kromoszómán belüli helyét. A molekuláris technológiák fejlődésével, valamint a *Drosophila* genom szekvenciájának egyre teljesebb megismerésével, a transzpozon beépülésének környezetét az un. plazmid menekítés technikájával állapították meg. Amennyiben a P-elem egy idegen gént, vagy

vizsgálni kívánt DNS darabot is hordoz, akkor a független transzpozáz forrás segítségével az a genomba beépíthető. Ez a módszer lehetőséget adott sok ezer gén kifejeződésének nyomon követésére és jelentősen hozzájárult az eukarióta génszabályozás alapjainak megértéséhez, az egyedfejlődési stádiumok molekuláris történéseinek vizuális követéséhez. A P-elemben és a muslica modell használatában rejlő lehetőségeket és az egyre bővülő felhasználási területeket Maróy Péterék és a Genetikai Tanszék oktatói a mai napig is a genetika laboratóriumi gyakorlatok során a hallgatókkal is megismertetik.

A szegedi P-elemes mutáns törzsgyűjtemények a nemzetközi *Drosophila* közösség számára is elérhetővé váltak és a helyi laboratóriumok nemzetközi ismertsége tovább növekedett (Burmester és mtsai. 2000; Komonyi és mtsai. 1998; Salzberg és mtsai. 1997). Ehhez hozzájárult az is, hogy 1992-ben, elsőként a tudományos világban létrehoztak egy adatbázist, a Flybase-t, amely folyamatos bővítés eredményeként a *Drosophila* génekkel kapcsolatos átfogó információk egyik fő online forrásává vált. A Flybase segítségével a mutáns gyűjtemények is nyilvánosak és kereshetők lettek. A Genetikai Tanszéken 1997-ben magyar és nemzetközi támogatás segítségével létrehozták a Maróy Péter vezette Szegedi *Drosophila* Törzsközpontot. Ebben az *ecetmuslica* gyűjteményben közel 8000 mutáns törzset tartottak fenn, többek között a módosított P-elemekkel előállított 485 deléciós vonalat és kérésre több mint 60000 törzset postáztak a világ minden tájára, egészen 2009-ig bezárólag (Ryder és mtsai. 2004).

A 2000-ben befejeződött *Drosophila* genom szekvenálása és annotálása lehetővé tette a gének egyedi azonosítását és a különböző élőlények génkészletének összehasonlítását. A későbbi kutatások azt is bebizonyították, hogy az azonosított gének 60%-ban konzerváltak, megtalálhatók a magasabb rendűekben is, valamint relevanciájuk révén kapcsolatba hozhatók az alapvető sejtbi-

ológiai, fejlődésbiológiai és élettani funkciókkal. Mi több, a szekvencia elemzések arra is rámutattak, hogy az emberi betegségekhez köthető gének 75%-a megtalálható a muslicában, megerősítve ezzel a *Drosophila* mint modell használatának létjogosultságát.

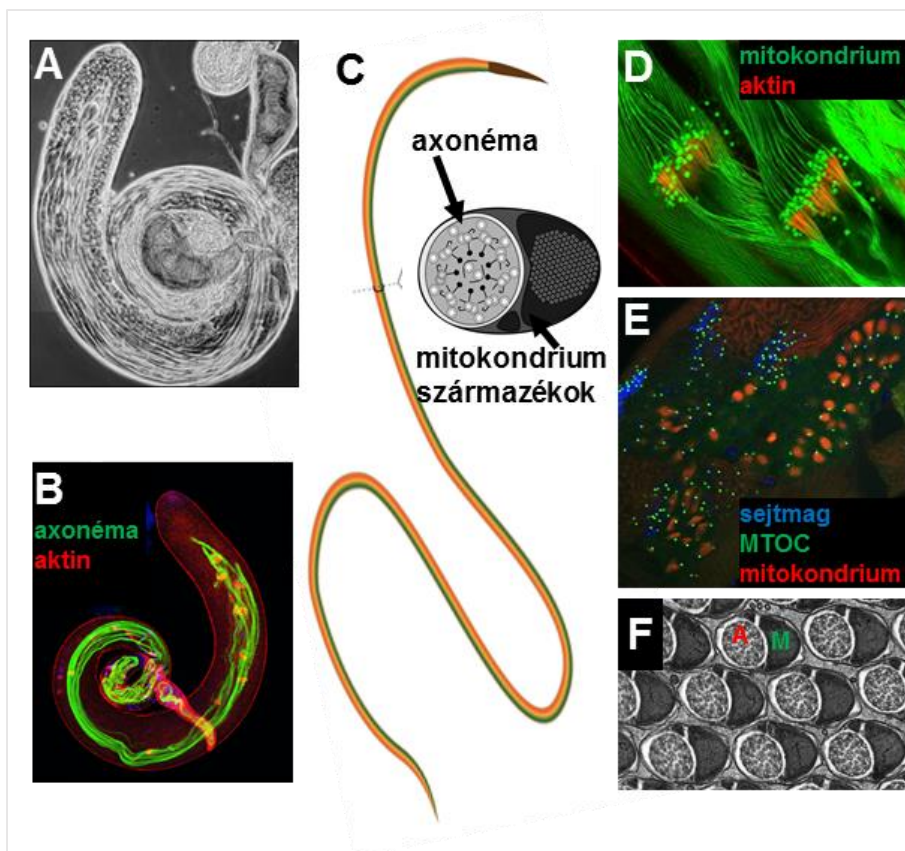
Drosophila kutatások az ezredfordulót követően

2002-től a Genetikai Tanszéken kezdte az *ecetmuslica* modell alkalmazását a génkifejeződés szabályozásában fontos fehérje komplexek vizsgálatára az akkori tanszékvezető Boros Imre, tanítványa Pankotai Tibor, valamint a külföldi tanulmányútról hazatérve Bodai László is. Ők a későbbiekben a Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszéken folytatták a kutatómunkájukat. 2004-től Török Tibor - az SZBK-ban korábban elkezdett - a kromatin szerveződésére irányuló kutatásait a Genetikai Tanszéken folytatta. 2011-től 2019-ig Deák Péter vezette a tanszéket, aki a sejtciklus szabályozásában szerepet játszó fehérjedegradációban résztvevő fehérje komplexek vizsgálatával foglalkozott. Kutatása során a P-elemes letális mutációkból létrehozott gyűjteményekből azonosította az anafázis promoting komplex (APC) tagjait, illetve a fehérjék translációt követő módosításában szerepet játszó dezubikvitiláló (DUB) fehérjecsaládot vizsgálta (Kovács és mtsai. 2015; Nagy és mtsai. 2018). A tanszék vezetését Kozma-Bognár László vette át 2019-ben, aki a cirkadián ritmus működését tanulmányozza *Arabidopsis* (lúdfű) modellen és a *Drosophila* modell alkalmazását is tervezi. Mihály József évek óta részt vesz a tanszéki oktatásban és 2021-től hivatalosan is az oktatói-kutatói gárdát erősíti. A kutatási témája az aktin sejtvázas szabályozásának tanulmányozása ugyancsak a *Drosophila* modellben.

Sinka Rita 2009-ben alakította meg a tanszéken az ivarsejtgenetikai kutatócsoportot, ahol a szövetspecifikus sejtszervecske specializációk kialakulásának vizsgálatára használják a *Drosophila melanogaster*t. Az ivarsejtképződés

tanulmányozása alapvető sejtbiológiai folyamatoknak, mint a mitotikus és meiotikus sejtosztódás szabályozásának, a sejtorganellumok kialakulásának, specializációjának és vándorlásának a vizsgálatára, valamint az ivarsejt és testi sejtek közötti morfológiai és funkcionális különbségek felderítésére is alkalmas. Az ivarsejtek képződése során az ősvarsejtek mitotikus, majd meiotikus osztódással hozzák létre az érett haploid, megtermékenyítésre képes ivarsejteket. Bár a spermiumok alapvető felépítése és sejtszervecskéi konzerváltak, mégis jelentős méretbeli eltérések tapasztalhatók az állatvilágban. Meglepő, de az állatvilágban mindeddig leírt leghosszabb spermiumok a *Drosophilidae* családra jellemzőek, a leghosszabb a *Drosophila bifurca* spermiuma, amely 5,8 cm. A *D. melanogaster* 1,8 mm-es spermiuma is 30-szor hosszabb, mint az emberé, de a felépítését és sejtalkotóit tekintve nagymértékű hasonlóságot mutatnak azzal. Mind a petesejt, mind a hímivarsejt képződése során a sejtorganellumok (mitokondriumok, centroszóma, Golgi-készülék, lizoszómák, endoplazmatikus retikulum) jelentős morfológiai változáson esnek át. Ennek a specializációnak a molekuláris hátterét vizsgálják az ivarsejt genetikai kutatócsoportban (2. ábra) (Fári és mtsai. 2016; Laurinyecz és mtsai. 2016; Vedelek és mtsai. 2021).

A tanszéken megvalósult kutatások rámutattak arra is, hogy a spermatogenezis meiózist megelőző stádiumaiban funkcionáló géntermékek jelentős része azt követően herespecifikus géntermékekre cserélődik mind a mitokondriumok specializációja, mind pedig az axonéma kialakulása, illetve az irányított fehérjelebontás során.



2. ábra: (A) A *Drosophila* heréjében fáziskontraszt mikroszkópiával megfigyelt fejlődési stádiumok. (B) A cisztákban a sejtalkotók (axonéma (zöld), és az aktin sejtváz (piros) fluoreszcens mikroszkópiával vizsgálható. (C) A spermium sematikus képe, a feji részben az örökítő anyaggal és a mozgásért energiáért felelős farki résszel. A keresztmetszeti képen jól láthatók a mitokondrium származékok, a felhalmozódó parakrisztallinnal és az axonéma (D) Az aktin (piros) és a mitokondriumok (zöld) egyszerre nyomonkövethetők konfokális mikroszkóppal. (E) Transzgenikus törzsekben a mitokondriumok és a mikrotubulus szervező központok (MTOC) változatos elhelyezkedést mutatnak (F) A here keresztmetszeti elektronmikroszkópos képén megfigyelhetők a spermium farki részében a mitokondrium származékok és az axonéma is az egyedi spermatidákban (Forrás: ivarsejtgenetikai kutatócsoport, Vedelek Viktor, Elham Alzyoud és a szerző).

A mitokondriumok egy közel 280-szoros méretnövekedésen esnek át és az axonémával párhuzamosan végigfutnak a spermiumok teljes farki részében (2. ábra). A here RNS összetételét vizsgáló ún. transzkriptomikai analízissel

nagyszámú herespecifikus génterméket azonosítottak és lehetőség nyílt olyan régen megfejtendő kérdésekre is választ kapniuk, mint például, hogy melyek a speciális megnyúlt mitokondrium működését irányító fehérjék vagy a spermium mitokondriumában felhalmozódó parakrisztallin szerű anyagot alkotó fehérjék (Vedelek és mtsai. 2018). Bár az 1970-es évektől tudják, hogy a parakrisztallin anyag általánosan jelen van a Hexapodák spermiumainak mitokondriumaiban, de annak összetételét csak az elmúlt években sikerült kideríteni a tanszéki kutatóknak. A parakrisztallin anyag speciális tisztítását követő tömegspektrometriai vizsgálatából a kutatócsoport kiderítette, hogy az egyik legfontosabb és legnagyobb mennyiségben jelenlevő része ennek az anyagnak a 8 tagból álló Spermium-Leucin aminosav-család (S-LAP) fehérjéi. Az S-LAP fehérjék hiányában a mitokondrium származékok fejlődése abnormális és a hímek sterilek lesznek. Jelzőfehérjékkel ellátott transzgenikus vonalak segítségével *in vivo* is lokalizálták ezeket a fehérjéket a mitokondriumokhoz, a meiózist követő fejlődési stádiumokban (2. ábra). Hasonló kristályos anyag figyelhető meg a sérült emberi izmok mitokondriumaiban is, jelezve, hogy a mitokondriális parakristályos anyag képződése magasabbrendűekben is megvalósulhat (Laurinyecz és mtsai. 2019; Vedelek és mtsai. 2016).

Egy másik nagyon izgalmas területe a sejtbíológianak, a mikrotubulus hálózatok szerveződése a különböző sejtípusokban. Sejtalaktól, funkciótól és a sejtciklus stádiumától függően a mikrotubulus hálózatnak dinamikusan kell változni a szomszédos sejtek vagy a szöveti környezet hatásaira reagálva. A mikrotubulusok fókuszálását, összerendezését ún. mikrotubulus szervező központok irányítják (2. ábra). Ezek egyik fő komponense a gamma-tubulin gyűrű-komplex. Ennek a komplexnek a központi fehérjéi (GCP2, GCP3) konzerváltak. Sinka Rita kutatócsoportja először írta le egy alternatív tagokból felépülő here-specifikus komplex jelenlétét a spermatogenezis késői stádiumaiban. Ez a here-specifikus komplex a bazális testhez, a sejtmag csúcsi végéhez,

valamint a mitokondriumok felszínéhez is kapcsolódik, amely az azonosított alternatív gamma-tubulin gyűrűkomplex változatos funkcióját bizonyítja (Alzyoud és mtsai. 2021). A felsorolt példák mellett még számos fontos alapkutatói kérdés megválaszolására is alkalmas modell a muslica spermatogenezise, úgy, mint a sejtciklus szabályozásának, az irányított protein lebontásnak vagy az ivarvonal és testi sejtek közötti kommunikáció komponenseinek azonosítása.

A jövő kihívásai

A rendelkezésre álló változatos és fejlett klasszikus és reverz genetikai, genom szerkesztési (RNAi, CRISPR), molekuláris biológiai, biokémiai és mikroszkópos technikák alkalmazásával a Genetikai Tanszéken lehetőség nyílik nem csak egy adott biológiai folyamatnak a szereplőit, hanem azok pontos molekuláris feladatát is megismeri és ezáltal komplexebb képet kapni az egyedfejlődés lépéseiről vagy bizonyos sejtbiológiai folyamatokat meghatározó pontos molekuláris mechanizmusokról. Az elmúlt évtizedek során a röntgen sugárzás okozta véletlenszerű mutációk előidézésétől eljutottunk, a CRISPR-mediált irányított genomszerkesztéshez és ez idő alatt a szegedi *Drosophila* közösség végig lépést tartott a tudományos világgal az új technológiák alkalmazásában.

Manapság világszerte több mint 1700 laboratóriumban használják a muslica modellt, az alapvető sejtbiológiai folyamatok tanulmányozásától kezdve a humán betegségek modellezéséig, de a viselkedés, vagy az immunrendszer vizsgálatán keresztül toxikológia szűrésekre is kiválóan alkalmas. A muslica töretlen népszerűségét és jelentőségét jelzi az is, hogy a 2000-es években már 3 Nobel-díj köthető a *Drosophila* modellel elért eredményekhez. 2004 Richard Axel a szaglóreceptorok, 2011 Jules A Hoffmann a veleszületett immunitás, 2017 Jeffrey C Hall, Michael Rosbash és Michael W Young a cirkadián órák

tanulmányozásával érdemelték ki az egyik legrangosabb tudományos elismerést.

Összefoglalás

A magyarországi *Drosophila* kutatócsoportok a mai napig is Szegeden, az SZBK-ban és az SZTE-n találhatók a legnagyobb számban és a csoportok közötti együttműködések a kezdetektől fogva töretlenek. A szegedi *Drosophila* kutatók külföldi tanulmányutakon szélesítik tudásukat és technikai repertoárjukat, valamint építenek ki gyümölcsöző tudományos együttműködések. Számos SZTE-s és SZBK-s kutató fordult meg és töltött el éveket a nemzetközileg is elismert David Glover laboratóriumában Cambridge-ben, ahol az inspiráló tudományos környezetben magas színvonalú tudományos eredményeket értek el a sejtciklus szabályozás területén. A sikeres együttműködést 30 közös tudományos közlemény is fémjelezi. Professzor Glover érdemeit az egyetemünk Doctor Honoris Causa díjjal ismerte el 2021-ben.

A tisztelt olvasó számára a felsorolt kutatási témák alapján reményeim szerint egyértelműen kirajzolódik, hogy a Genetikai Tanszék elmúlt 32 év tudományos eredményei méltán öregbítik a szegedi és a nemzetközi *Drosophila* kutatás hírnevét.

Köszönetnyilvánítás

A munka a NKFIH OTKA K132155 pályázat támogatásával készült.

Irodalom

- Alzyoud, E., Vedelek, V., Réthi-Nagy, Z., Lipinszki, Z., Sinka, R. (2021). Microtubule Organizing Centers Contain Testis-Specific γ -TuRC Proteins in Spermatids of *Drosophila*. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.
- Burmester, T., Mink, M., Pál, M., Lászlóffy, Z., Lepesant, J., Maróy, P. (2000). Genetic and molecular analysis in the 70CD region of the third chromosome of *Drosophila melanogaster*. *Gene*, 246(1-2), 157-167.

- Deák, P., Omar, M. M., Saunders, R. D., Pál, M., Komonyi, O., Szidonya, J., Maróy, P., Zhang, Y., Ashburner, M., Benos, P., Savakis, C., Siden-Kiamos, I., Louis, C., Bolshakov, V. N., Kafatos, F. C., Madueno, E., Modolell, J., Glover, D. M. (1997). P-element insertion alleles of essential genes on the third chromosome of *Drosophila melanogaster*: correlation of physical and cytogenetic maps in chromosomal region 86E-87F. *Genetics*, 147(4), 1697-1722.
- Fári, K., Takács, S., Ungár, D., Sinka, R. (2016). The role of acroblast formation during *Drosophila* spermatogenesis. *Biology Open*, 5(8), 1102-1110.
- Kelemen-Valkony, I., Kiss, M., Csiha, J., Kiss, A., Bircher, U., Szidonya, J., Maróy, P., Juhász, G., Komonyi, O., Csiszár, K., Mink, M. (2012). *Drosophila* basement membrane collagen col4a1 mutations cause severe myopathy. *Matrix Biology*, 31(1), 29-37.
- Kiss, I., Bencze, G., Fekete, E., Fodor, A., Gausz, J., Maróy, P., Szabad, J., Szidonya, J. (1976). Isolation and characterization of X-linked lethal mutants affecting differentiation of the imaginal discs in *Drosophila melanogaster*. *TAG. Theoretical and Applied Genetics. Theoretische Und Angewandte Genetik*, 48(5), 217-226.
- Komonyi, O., Mink, M., Csiha, J., Maróy, P. (1998). Genomic organization of DHR38 gene in *Drosophila*: presence of Alu-like repeat in a translated exon and expression during embryonic development. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 38(4), 185-192.
- Kovács, L., Nagy, O., Pál, M., Udvardy, A., Popescu, O., Deák, P. (2015). Role of the deubiquitylating enzyme DmUsp5 in coupling ubiquitin equilibrium to development and apoptosis in *Drosophila melanogaster*. *PLoS One*, 10(3), e0120875.
- Laurinyecz, B., Péter, M., Vedelek, V., Kovács, A. L. A. L., Juhász, G., Maróy, P., Vígh, L., Balogh, G., Sinka, R. (2016). Reduced expression of CDP-DAG synthase changes lipid composition and leads to male sterility in *Drosophila*. *Open Biology*, 6(1).
- Laurinyecz, B., Vedlek, V., Kovács, L. A., Szilasi, K., Lipinszki, Z., Slezák, C., Darula, Z., Juhász, G., Sinka, R., Vedelek, V., Kovács, A. L., Szilasi, K., Lipinszki, Z., Slezák, C., Darula, Z., Juhász, G., Sinka, R. (2019). Sperm-Leucylaminopeptidases are required for male fertility as structural components of mitochondrial paracrystalline material in *Drosophila melanogaster* sperm. *PLoS Genetics*, 15(2), 1-24.
- Maroy, P., Dennis, R., Beckers, C., Sage, B. A., O'Connor, J. D. (1978). Demonstration of an ecdysteroid receptor in a cultured cell line of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 75(12), 6035-6038.

- Nagy, Á., Kovács, L., Lipinszki, Z., Pál, M., Deák, P. (2018). Developmental and tissue specific changes of ubiquitin forms in *Drosophila melanogaster*. *PloS One*, 13(12), e0209080.
- Ryder, E., Blows, F., Ashburner, M., Bautista-Llacer, R., Coulson, D., Drummond, J., Webster, J., Gubb, D., Gunton, N., Johnson, G., O’Kane, C. J., Huen, D., Sharma, P., Asztalos, Z., Baisch, H., Schulze, J., Kube, M., Kittlaus, K., Reuter, G., ... Russell, S. (2004). The DrosDel collection: A set of P-element insertions for generating custom chromosomal aberrations in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 167(2), 797-813.
- Salzberg, A., Prokopenko, S. N., He, Y., Tsai, P., Pál, M., Maróy, P., Glover, D. M., Deák, P., Bellen, H. J. (1997). P-element insertion alleles of essential genes on the third chromosome of *Drosophila melanogaster*: mutations affecting embryonic PNS development. *Genetics*, 147(4), 1723-1741.
- Szabad, J., Erdélyi, M., Hoffmann, G., Szidonya, J., Wright, T. R. (1989). Isolation and characterization of dominant female sterile mutations of *Drosophila melanogaster*. II. Mutations on the second chromosome. *Genetics*, 122(4), 823-835.
- Szabad, J., Schüpbach, T., Wieschaus, E. (1979). Cell lineage and development in the larval epidermis of *Drosophila melanogaster*. *Developmental Biology*, 73(2), 256-271.
- Szabad, J., Szidonya, J. (1980). Developmental analysis of fs(1)1867, an egg resorption mutation of *Drosophila melanogaster*. *Basic Life Sciences*, 16, 95-108.
- Vedelek, V., Bodai, L., Grézal, G., Kovács, B., Boros, I. M., Laurinyecz, B., Sinka, R. (2018). Analysis of *Drosophila melanogaster* testis transcriptome 06 Biological Sciences 0604 Genetics. *BMC Genomics*, 19(1), 1-19.
- Vedelek, V., Kovács, A. L., Juhász, G., Alzyoud, E., Sinka, R. (2021). The tumor suppressor archipelago E3 ligase is required for spermatid differentiation in *Drosophila* testis. *Scientific Reports*, 11(1), 8422.
- Vedelek, V., Laurinyecz, B., Kovács, A. L., Juhász, G., Sinka, R. (2016). Testis-specific Bb8 is essential in the development of spermatid mitochondria. *PLoS ONE*, 11(8), 1-17.

