

MTA Doktori értekezés tézisei

**A sejtorganellumok identitását szabályozó gének azonosítása és
funkciójuk meghatározása**

Sinka Rita



Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar

Biológia Intézet,

Genetikai Tanszék

2024

Bevezetés

A *Drosophila melanogaster* modell felhasználásával sejtbiológiai és fejlődésbiológia folyamatok klasszikus genetikai, molekuláris genetikai és biokémiai tanulmányozására nyílik módunk. A reverz genetikai módszerek felfedezésével lehetőségünk lett az RNS interferenciát és a CRISPR technológiát egyaránt sejttenyészetekben és stabil transzformánsok alkalmazásával genetikailag módosított állatokban alkalmazni. A fejlődésbiológia egy fontos kérdése a szervek kialakítása során az egyes sejtípusok specializációját irányító és meghatározó fehérjék azonosítása, azok feladatának megértése. Az ivarsejtképződés tanulmányozása alapvető sejtbiológiai folyamatoknak, úgy, mint a mitotikus és meiotikus sejtosztódás szabályozásának, a sejtorganellumok kialakulásának, specializációjának és vándorlásának vizsgálatára, valamint az ivarsejt és szomatikus sejtek közötti morfológiai és molekuláris különbségek vizsgálatára is alkalmas.

A sejtek közötti és a sejteken belüli kommunikáció fontos komponensei az eukariótákban a membránok által határolt sejt szervecskék. Ezek dinamikus mozgása és egymásba alakulása hozzájárul a sejtosztódástól az autofágián át a szignalizációs folyamatok szabályozáshoz.

A meiózist követően a spermatidákban megfigyelhető sejtorganellum átalakulások jelentős mértékben tesztisz-specifikus géntermékek közreműködésével történnek. Mindazok a géntermékek, amelyek hozzájárulnak a haploid, közel 1,8mm-es spermatidák fejlődéséhez, a meiózist megelőzően íródnak át és RNS-ek vagy fehérjék formájában vannak jelen a fejlődés poszt-meiotikus stádiumaiban. A meiózist követően a kromatin kompakt és transzkripció csak néhány lokusz esetében lett kimutatva.

Klasszikus mutánsok analízisével és a transzkriptomikai adatokból is egyértelműen kirajzolódott, hogy a *Drosophila* spermatogenezise során a mitokondriumok működéséhez, szerkezetük kialakításához köthető gének és azok paralógjai nagymértékben hozzájárulhatnak a meiózist követő jelentős morfológiai változásokhoz. A mitokondrium származékok az azokat körülvevő axonéma-független mikrotubulusokkal együtt biztosítják a spermatidák megnyúlását, amely egy közel 280-szoros méretnövekedést jelent. A megnyúlással párhuzamosan megváltozik a mitokondriumok belső szerkezete, felhalmozódnak bennük a tesztisz-specifikus mitokondriális enzimek és a nagy mitokondrium származékban összeszerveződik a parakristályos anyag, amely a Hexapodák spermiumaiban változatos formában és eloszlásban van jelen. Bár a 1970-es években leírták már a parakristályos anyag felhalmozódását a mitokondrium származékokban, a molekuláris összetevői és funkciója ismeretlenek voltak ezidáig.

Célkitűzés

- A sejtciklus és a membrántranszport folyamatok szabályozásában szerepet játszó eddig nem jellemzett gének azonosítása a sejtbiológiai és genetikai módszerekkel is vizsgálható *Drosophila* modell felhasználásával
- A Golgi lokalizált kihorgonyzó fehérjék és fehérje komplexek membrántranszportban betöltött szerepének megértése szövettenyésztett sejtekben és a spermatogenezis során.
- A lipidbioszintézis jelentőségének és komponenseinek a vizsgálata a spermatogenezis intenzív membránátrendeződésekkel jellemzett meiózist követő szakaszaiban.
- A sejtorganellum változások tanulmányozása és molekuláris komponenseinek azonosítása a spermatogenezis során.
- A mitokondrium differenciációban szerepet játszó gének azonosítása
- A mitokondriumokban lévő parakristályos anyag összetételének meghatározása
- A spermatidák megnyúlása során kialakuló változatos mikrotubulus szervező központok összetételének jellemzése

A értekezésben bemutatott kísérletek során alkalmazott módszerek

Klasszikus Drosophila genetikai módszerek:

- klasszikus forward genetikai és reverz genetikai technikák
- transzgenikus törzsek létrehozása, fenntartása, keresztezése

Sejttenyésztés

- Drosophila S2 és Dmel sejtek tenyésztése, transzfektálása, RNSi, FACS

Molekuláris biológiai módszerek:

- klónozás (klasszikus restriktációs enzim alapú, Gateway, Gibson assembly)
- q-RT-PCR

Sejtorganellumok vizsgálata:

- immunhisztokémia
- in-situ* hibridizáció,
- mikroszkópos módszerek (fluoreszcens, konfokális és TEM)

Biokémia módszerek:

- immuno-blot,
- enzimaktivitás mérése
- élesztő két-hibrid technológia

Omikai megközelítések:

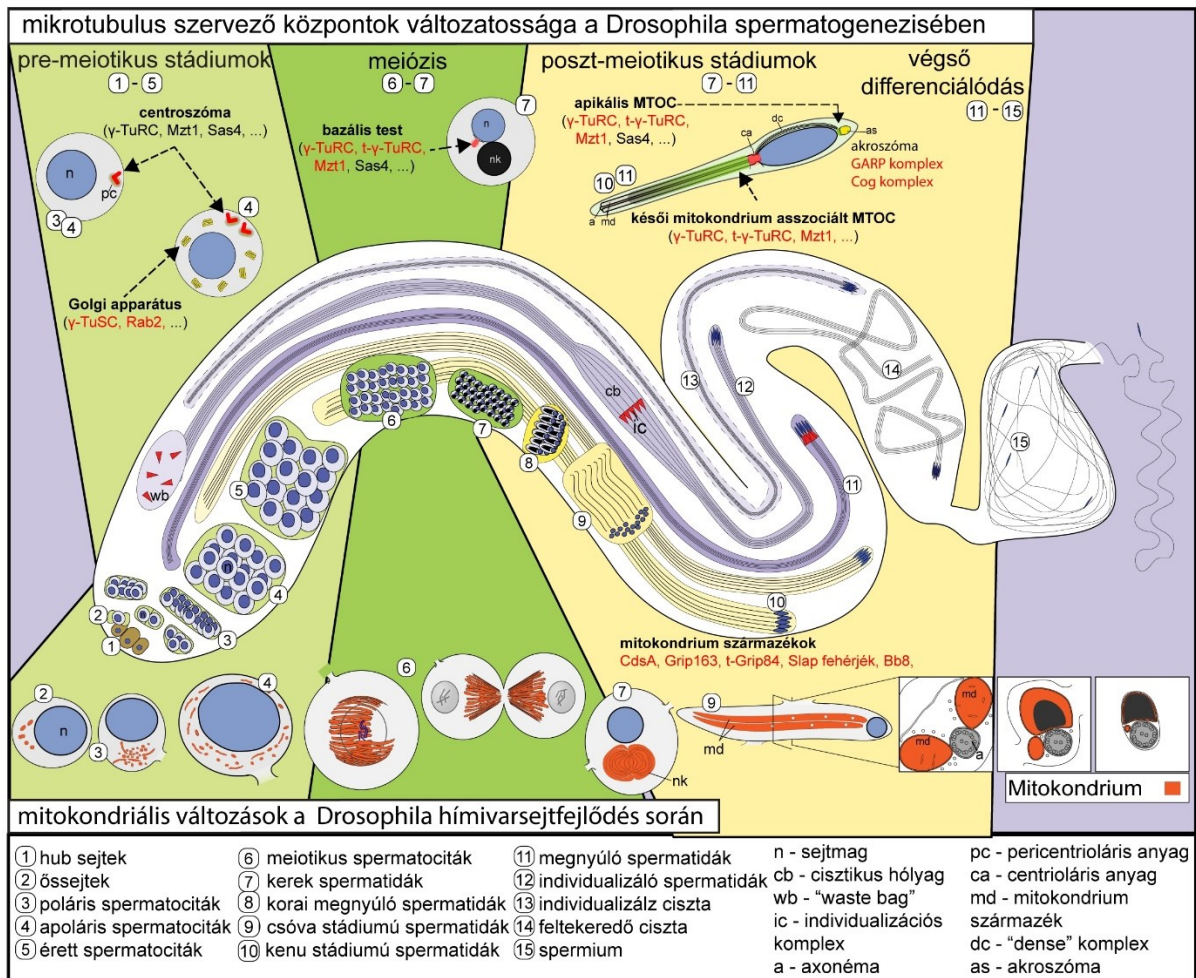
- lipidomika
- transzkriptomika
- proteomika

Az új tudományos eredmények összefoglalása

A reverz genetikai technológiák felfedezésével és alkalmazásával, mint az RNS interferencia, lehetőség nyílt egyes géncsoportok vagy akár a genom teljes fehérje kódoló részének a funkcióvesztéses vizsgálatára. A sejtciklus szabályozásában kulcsfontosságú kinázok és foszfatázok szisztematikus vizsgálatával bebizonyítottuk, hogy az RNS interferencia egy sejtekben egyszerűen és hatékonyan alkalmazható módszer fenokópiák létrehozására és azt követően sejtbiológiai vizsgálatokra és ezáltal új sejtciklus szabályozó fehérjék azonosítására. Mintegy közel 80 kináz és 22 foszfatáz esetében állapítottunk meg a sejtciklushoz köthető szerepet és 45 protein kináz funkcióját kötöttük a mitózis különböző stádiumaihoz. (Bettencourt-Dias et al. 2004; Chen et al. 2007).

1. A sejtek közötti és a sejteken belüli kommunikáció fontos komponensei az eukariótákban a membránok által határolt sejtszervecskék. Ezek dinamikus mozgása és egymásba alakulása hozzájárul a sejtsztódástól az autofágián át a szignalizációs folyamatok szabályozásáig. Az RNS interferenciát felhasználva a membrántranszport folyamatokban kulcsfontosságú gének azonosítására és tanulmányozására is lehetőségünk volt **(Wendler et al. 2010)**. Ebben a szisztematikus analízisben számos, a vezikulatranszportban szerepet játszó gént azonosítottunk és jellemeztünk. Ezek közül különösen érdekesnek bizonyultak a vezikulák membránfelszínhez történő kihorgonyzását elősegítő nagy méretű coiled-coil fehérjék, a Golginok. Megállapítottuk, hogy a Golginok változatos módon kapcsolódnak kis GTPáz fehérjékkel és kihorgonyzó komplexekkel. Munkánk során kimutattuk, hogy a Golginok (dGCC88, dGolgin-245 és dGolgin-97, dGCC185, dGMAP, dGM130) több az Arl és Rab típusú kis GTPáz kötésére is képesek, amely egy szelektívebb, de ugyanakkor specifikus membránkapcsolódását teszi lehetővé ezeknek a nagy fehérjéknek és rajtuk keresztül a szállított vezikulának **(Sinka et al. 2008)**.

2. A Rab kis GTPázok interakciós partnereinek biokémiai azonosítása során számos kulcsfontosságú, új fehérje-fehérje kapcsolatot tártunk fel, amelyek az endoplazmatikus retikulum-Golgi, intra-Golgi, Golgi-endoszómális rendszer és az endoszóma-lizoszóma kapcsolatok és átalakulások jobb megértéséhez vitt közelebb bennünket **(Gillingham et al. 2014)**.



A Drosophila spermatogenezisének főbb stádiumai a stádium specifikus mikrotubulus szervező központ és mitokondrium átalakulások feltüntetésével. A pirossal kiemelt gének jellemzése az értekezésben található.

3. Ezek a vizsgálatok sarkalltak bennünket a membrántranszport folyamatok vizsgálatára a spermatogenezis során, hiszen ismert volt, hogy jelentős endomembrán átalakulások zajlanak a meiózist követően. Különösen jól megfigyelhető ez a spermatidák megnyúlásának idején, amikor a teljes Golgi és endo-lizoszómális rendszer átszerveződik, kialakul a spermiumokra jellemző akroszóma a Golgi és lizoszómák egyesülésével. A GARP és a COG komplexek általánosan jelen vannak a Drosophila sejtekben, jelenlétük elengedhetetlen a spermatogenezis során. Megállapítottuk, hogy a retrográd membrántranszport szükséges a sejtmagok megnyúlásához és a specializált Golgi, az ún. akroblaszt, illetve az abból származó akroszóma kialakításához (Fári et al. 2016).

4. Munkánk során azonosítottuk a membránok kialakításhoz szorosan kapcsolható, lipid bioszintézisben szerepet játszó CdsA gént és leírtuk a foszfátid sav (PA) szintjének

megemelkedését a *CdsA^{ms}* mutánsban. Megállapítottuk, hogy a meiózist követő RNS szintézis leállása miatt a sejtek nem képesek a megemelkedett PA-szintet kompenzálni a *CdsA^{ms}* mutánsban a dPI-szintáz és más faktorok mennyiségének növelésével, és feltételezzük, hogy a PA beépülve a belső membránokba azok felületét megnöveli, ami a spermaticidák fejlődését akadályozza **(Laurinyecz et al. 2016)**.

5. A *Drosophila* testiszben a spermatogenezis egymást követő stádiumaiban lévő ciszták jól elkülöníthető régiókban található apikális-bazális irányban. A testisz régiók transzkriptomikai analízisével azonosítottunk mintegy 15015 transzkriptet, amelyekről a testisz specificitási index és a fejlődéstartádium-specifikusság megállapításával azonosítottuk a különböző géncsoportok általánosan és testisz-specifikusan kifejeződő komponenseit. Azonosításra kerültek a protein foszforilációban kulcsfontosságú testisz-specifikus kinázok és foszfatázok, valamint a fehérje degradációban jelentős szereppel bíró E2, E3, DUB fehérjecsald tagjai, valamint a testisz-specifikus proteasóma alegységek. Ezek a gének a késői stádiumokban megfigyelhető, intenzív fehérje lebontás szabályozásáért lehetnek felelősek. A transzkriptomikai vizsgálatokból nyilvánvalóvá vált, hogy a poszt-meiotikus fejlődés során kialakuló mitokondrium származékok a szomatikus sejtektől eltérő testisz-specifikus géntermékekkel rendelkeznek. Mind a citrát-ciklus, mind az oxidatív foszforiláció génduplikációval keletkezett testisz-specifikus paralógjai a késői fejlődési stádiumokban halmozódnak fel, amikor jelentős morfológiai és strukturális változások is bekövetkeznek a mitokondriumokban. A fehérje kódoló géncsaládok szisztematikus elemzésével közelebb jutottunk a poszt-meiotikus folyamatok szabályozásának jobb megértéséhez. A transzkriptomikai analízis segítségével a testisz-specifikus hosszú nem kódoló RNS-eket is meg tudtuk határozni, amelyeknek az RNS-ek translációjának szabályozásában lehetnek fontosak. **(Vedelek et al. 2018)**.

6. Klasszikus mutánsok hipomorf alléljeinek tesztelésével azonosítottuk és jellemeztük a tumorszupresszor *Ago* gén egy hímsteril allélját. Megállapítottuk, hogy az *Ago* az individualizáció folyamatában játszik szerepet, ott is feltehetően az irányított fehérjelbontás szabályozásában **(Vedelek et al. 2021)**.

7. Munkánk során azonosítottuk az érett spermiumok mitokondriumában felhalmozódó parakristályos anyag legnagyobb mennyiségben jelen lévő alkotóit az S-Lap fehérjecsald tagjait. A nyolc S-Lap fehérje génduplikáció révén keletkezhetett a kanonikus *grms* leucin-

aminopeptidázból. Bebizonyítottuk, hogy az S-Lap fehérjék enzimatis aktivitásukat elveszítve neofunkcionalizáció révén szerkezeti funkciót töltenek be a közel 2 mm hosszú mitokondrium származékban. Az S-Lap fehérjék hexamer szerkezetet vehetnek fel, amelynek köszönhetően filament képzésen keresztül járulhatnak hozzá a parakristályos anyag kialakításához **(Laurinyecz et al. 2019)**. Ez nagy jelentőséggel bírhat, hiszen bizonyos myopháthiákban is megfigyelhető a mitokondriumokban parakristályos anyag felhalmozódás, valamint egyre több enzimről is kiderül, hogy filamentek képzésére képesek.

8. A tömegspektrometriai vizsgálataink során az S-Lap fehérjék mellett azonosítottuk a tesztisz-specifikus Bb8 glutamát-dehidrogenázt is, mint a parakristályos anyag másik fontos alkotórészét. Ellentétben az S-Lap fehérjékkel, bebizonyítottuk, hogy a Bb8 megtartotta enzimatis aktivitását. Eredményeink azt sugallják, hogy a Bb8 funkciója többrétű a spermaticidákban. Szerkezeti funkciója mellett glutamát-dehidrogenáz funkciója is van, ami a mitokondrium identitás meghatározásához járul hozzá. Hiányában mindkét mitokondrium származékban elindul a parakristályos anyag képződése, valamint mitokondrium megnagyobbodás, úgynevezett megamitokondrium képződés tapasztalható, amely a spermaticidák fejlődését gátolja **(Vedelek et al. 2016)**.

9. A szomaticus és a tesztisz-specifikus glutamát-dehidrogenáz vizsgálatával és a szerkezeti elemzésekkel, valamint az emlős homológokkal történő összehasonlítással megállapítottuk, hogy hasonlóan a *Drosophila*hoz, az emberben is a két glutamát-dehidrogenáz szövetspecifikusan eltérő funkcióval rendelkezhet. Amíg a humán Glud1 általánosan, minden szövetben kifejeződik, addig a Glud2 a tesztiszben és az agyban mutat jelentős transzkript mennyiséget. A funkcionális hasonlóságot a Glud1 illetve Glud2 és a *Drosophila* Gdh, Bb8 között hibrid transzgenek *Bb8^{ms}* mutáns háttéren történő menekítési képességének tesztelésével vizsgáltuk. Az eredményeink felvetették, hogy a Bb8 és a Glud2 konvergens evolúció eredményeként keletkezhetett a szomaticusan kifejeződő glutamát-dehidrogenázból. Ezt a fehérjeszerkezeti elemzések és a heterológ menekítési kísérletek is alátámasztották. A mitokondriális anyagcserefunkcióval rendelkező gének transzkriptjeinek (oxidatív foszforiláció és citrát-ciklus enzimeik) késői stádiumokban történő felhalmozódása valószínűsíti, hogy az érett spermiumban lévő mitokondrium nem csak formájában és méretében, de az anyagcsereenzimek tekintetében is tesztisz-specifikus enzimkészlettel működik **(Vedelek et al. 2023)**.

10. A sejtalkotók sejten belüli mozgásáért felelős sejtvázas komponensek vizsgálatával azonosítottuk és jellemeztük a γ -TuRC eloszlását, molekuláris összetételét és partnerfehérjéit a spermatogenezis alatt. A spermaticiták, spermaticidák intenzív sejtvázas átalakulásai egy dinamikus változó mikrotubulus rendszert igényelnek, mind a sejtosztódási, mind a spermaticidák megnyúlási fázisában. Az eddig ismert centroszóma/bazális test szervezésében betöltött funkciók kívül a laboratóriumunk eredményeiből vált ismertté, hogy a γ -TuRC kanonikus és tesztisz-specifikus tagjai egyaránt részt vesznek a sejtmagok apikális végén, valamint a mitokondriumok felszínén szerveződő nem-centroszómális MTOC-k kialakításában. Genetikailag jellemeztük a tesztisz-specifikus γ -TuRC (t-Grip84, t-Grip91, t-Grip128) valamint a kanonikus γ -TuRC komplex Grip84 és Grip163 fehérjéjét és megállapítottuk azok dinamikus változó eloszlását a spermatogenezis egymást követő stádiumaiban (**Alzyoud et al. 2021**).

11. Egy eddig nem ismert alternatív γ -TuSC lokalizációt is elsőként írtunk le a Grip84 gén endogén módon GFP riportterrel történő jelölésével. A Grip84 gén internális jelölésének köszönhetően a gén mind az 5 izoformájának együttes jelölésére lehetőségünk nyílt. Megállapítottuk, hogy a kanonikus Grip84 a már ismert centroszómális lokalizációja mellett a Golgi apparátushoz is lokalizálódik a primer spermaticitákban (**Alzyoud et al., 2024**). A meglepő Golgi lokalizációt megerősítik a korábban a kis GTPázok kötőpartnereinek szisztematikus vizsgálata során kapott eredményeink, ahol a Rab2 GTPáz esetében tömegspektrometriai vizsgálattal azonosítottuk az interakciós partnerek között a γ -TuSC tagjait (Grip84 és Grip91) és magát a γ -Tubulint is *Drosophila* S2 sejt lizátumból (**Gillingham et al. 2014**). A Rab2 fehérjéről ismert, hogy a Golgihoz lokalizálódik, de a spermatogenezisen belüli funkciója *Drosophilában* nem volt vizsgálva. Az egér Rab2 fehérjéről azonban kimutatták, hogy az akroszóma membránjához kapcsolódik. Az ismert Golgi lokalizáció mellett a sejtmagok apikális végén, az akroszóma szerveződés helyén is kimutattuk a Rab2 fehérjét, ezért feltételezzük, hogy a *Drosophila* Rab2 fehérjének a Golgiban betöltött funkció mellett az akroszóma kialakításában is szerepe lehet (**Alzyoud et al., 2024**). Eredményeinkkel közelebb jutottunk a spermatogenezis során bekövetkező sejt szervezés átalakulások, specializációk kialakításáért felelős mechanizmusok megértéséhez, a résztvevő molekulák azonosításán és jellemzésén keresztül.

Kitekintés

A *Drosophila melanogaster* spermiogenezisének tanulmányozása hozzájárul a sejtorganellek differenciálódásának jobb megértéséhez, és bővíti ismereteinket a szövetspecifikus fehérjekomplexek szerveződésével és azok feladatával kapcsolatban.

A spermiumok szerkezete nagyfokú hasonlóságot mutat az állatok valamint az ember között. A spermiumokban jelenlévő kondenzált sejtmag, az akroszóma, az axonéma jelenléte és a specializált mitokondrium szerkezet általánosnak tekinthető az élővilágban. A szerkezeti hasonlóságok mellett molekuláris szinten is felfedezhetők jelentős hasonlóságok, mint a Hiszton fehérjék Protaminra történő kicserélődése, a tesztisz-specifikus proteaszómák jelenléte, valamint az anyagcsere útvonalak ivarsejtekre jellemző specializációja.

Annak ellenére, hogy a specializált mitokondrium szerkezetében kulcsfontosságú parakristályos anyag kialakításához szükséges fehérjék azonosításában, a tesztisz-specifikus mikrotubulusok nukleációjában, a sejtmagi átrendeződésben, a kromatin szerveződésében szerepet játszó fehérjék azonosításában előrehaladást értek/értünk el, ezeknek a folyamatok és a spermatidák morfogenezisének más aspektusai még mindig nem teljes mértékben ismertek. Az, hogy milyen energetikai változások zajlanak a poszt-meiotikus mitokondriális specializáció során, illetve, hogy a két mitokondrium származék között a parakristályos anyag felhalmozódásán kívül egyéb funkcionális különbség is van-e, az a jövő kutatásainak a témája. Hasonlóan a spermatidák megnyúlása során keletkező változatos MTOC-k pontos molekuláris összetétele is meghatározásra vár. Egy másik érdeke, és nagy tudományos érdeklődést kiváltó kutatási terület a hosszú nem kódoló RNS-ek vizsgálata különböző szövetekben, sejtekben, beleértve az ivarsejteket is. A hosszú nem kódoló RNS-ek bár nem kódolnak fehérjét, az azt kifejező sejtekben, szövetekben feltehetően szabályozó funkciót töltenek be. Jelenlétüket kimutatták már a humán spermiumokban is (Joshi and Rajender 2020; Zhao et al. 2021; Kyrgiagini et al. 2022; Zhang et al. 2019). Az általunk elvégzett transzkriptomikai elemzés is megmutatta, hogy *Drosophila melanogasterben* 2061 különböző hosszú nem kódoló RNS fejeződik ki tesztisz-specifikusan. Vizsgálatainkkal párhuzamosan a szakirodalomban számos tanulmány megerősítette az általunk talált hosszú nem kódoló RNS-ek tesztisz-specifitását, de ezek spermatogenezisben betöltött funkciója még mind a mai napig nem teljesen ismert (Wen et al. 2016). Az összehasonlító elemzések lehetőséget adnak a konzervált hosszú nem kódoló RNS-ek azonosítására és azok célzott genetikai és funkcionális jellemzésére *Drosophilában*. Transzkriptomikai vizsgálatok felhasználásával már azonosítottak olyan konzervált géneket, amelyek egyaránt szerepet játszanak a rovarok és az emlősök spermatogenezisében (Lécureuil

et al. 2021; Yu et al. 2023; Sotillos et al. 2022; Yuan et al. 2019). A nagy konzorciumok által elvégzett transzkriptomikai vizsgálatok eredményei szabadon hozzáférhetővé váltak a tudományos közösség számára az elmúlt évek során (Moreno et al. 2022). A transzkriptomikai vizsgálatok azt is kimutatták, hogy az élővilágban általánosan jellemző, hogy a tesztiszben a háztartási géneken kívül tesztisz-specifikus gének is kifejeződnek, biztosítva ezzel a szomatikus sejtektől eltérő sejtosztódáshoz és a spermium specifikus sejtorganelumok (axonéma, kondenzált specializált kromatin szerkezettel rendelkező sejtmag, akroszóma, specializált mitokondriumszerkezet/elhelyezkedés) kialakításához szükséges géntermékeket (Guo et al. 2018; Pineau et al. 2019). A tesztisz-specifikus gének nagy evolúciós potenciállal is rendelkeznek, és több elmélet is született arra vonatkozólag, hogy az evolúciósan fiatal gének a tesztiszben fejeződnek ki először, majd ezt követően szereznek új kifejeződési mintázatokat és jelennek meg további szövetekben (Kaessmann 2010; Kondo et al. 2017; Assis and Bachtrog 2013, 2015). Az állatmodellekkel meglévő nagyfokú hasonlóságnak köszönhetően eredményeink kísérletesen is ellenőrizhetők és modellezhetők a jövőben. Az irodalmi adatok alapján széles körben ismert, hogy a férfi meddőség vagy a fertilitás jelentős csökkenése a férfi általános egészségi állapotát is tükrözheti és előjele lehet számos később manifesztálódó betegségnek. Összefüggést találtak a meddőség diagnózisa és a későbbi szív-, anyagcsere- és onkológiai betegségek kialakulásának valószínűsége között (Joseph and Mahale 2021). Hosszútávú célunk azon gének megismerése, számának további bővítése, amelyek a spermatogenezisen kívül a fent említett folyamatok bármelyikéhez köthetők.

Az értekezés témakörében a PhD óta megjelent közlemények

1. M Bettencourt-Dias , R Giet, **R Sinka**, A Mazumdar, W G Lock, F Balloux, P J Zafiroopoulos, S Yamaguchi, S Winter, R W Carthew, M Cooper, D Jones, L Frenz, D M Glover.
Genome-wide survey of protein kinases required for cell cycle progression.
Nature. 2004;432(7020):980–7. IF: 32.182
2. Chen F, Archambault V, Kar A, Lio' P, D'Avino PP, **Sinka R**, Lilley K, Laue ED, Deak P, Capalbo L, Glover DM.
Multiple Protein Phosphatases Are Required for Mitosis in Drosophila.
Curr Biol. 2007;17(4):293–303. IF: 10.539
3. Wendler F, Gillingham AK, **Sinka R**, Rosa-Ferreira C, Gordon DE, Franch-Marro X, Peden AA, Vincent JP, Munro S.
A genome-wide RNA interference screen identifies two novel components of the metazoan secretory pathway.
EMBO J. 2010;29(2):304–14. *megosztott első szerző IF: 10.124
4. **Sinka R**, Gillingham AK, Kondylis V, Munro S. Golgi coiled-coil proteins contain multiple binding sites for Rab family G proteins.
J Cell Biol. 2008 Nov 10;183(4):607–15. IF: 9.12
5. Gillingham AK, **Sinka R**, Torres IL, Lilley KS, Munro S.
Toward a Comprehensive Map of the Effectors of Rab GTPases.
Dev Cell. 2014;31(3):358. IF: 9.708
6. Fári K, Takács S, Ungár D, **Sinka R**.
The role of acroblast formation during Drosophila spermatogenesis.
Biol Open. 2016;5(8):1102–10. IF: 2.095
7. Laurinyecz B, Péter M, Vedelek V, Kovács AL, Juhász G, Maróy P, Vígh L, Balogh G, **Sinka R**.
Reduced expression of CDP-DAG synthase changes lipid composition and leads to male sterility in Drosophila.

Open Biol. 2016;6(1).

IF: 3.481

8. Vedelek V, Bodai L, Grézal G, Kovács B, Boros IM, Laurinyecz B, **Sinka R.**
Analysis of *Drosophila melanogaster* testis transcriptome.

BMC Genomics. 2018;

IF: 3.501

9. Vedelek V, Kovács AL, Juhász G, Alzyoud E, **Sinka R.**

The tumor suppressor archipelago E3 ligase is required for spermatid differentiation in *Drosophila* testis.

Sci Rep. 2021 Dec 19;11(1):8422.

IF: 4.997

10. Laurinyecz B, Vedelek V, Kovács AL, Szilasi K, Lipinszki Z, Slezák C, Darula Z, Juhász G, **Sinka R.**

Sperm-Leucylaminopeptidases are required for male fertility as structural components of mitochondrial paracrystalline material in *Drosophila melanogaster* sperm.

PLoS Genet. 2019;15(2):1–24.

IF: 5.174

11. Vedelek V, Laurinyecz B, Kovács AL, Juhász G, **Sinka R.**

Testis-specific Bb8 is essential in the development of spermatid mitochondria.

PLoS ONE. 2016;11(8):1–17.

IF: 2.806

12. Vedelek V, Vedelek B, Lőrincz P, Juhász G, **Sinka R.**

A comparative analysis of fruit fly and human glutamate dehydrogenases in *Drosophila melanogaster* sperm development.

Front Cell Dev Biol. 2023. 11. 10.3389/fcell.2023.1281487

IF: 5.5

14. Alzyoud E, Vedelek V, Réthi-Nagy Z, Lipinszki Z, **Sinka R.**

Microtubule Organizing Centers Contain Testis-Specific γ -TuRC Proteins in Spermatids of *Drosophila*.

Front Cell Dev Biol. 2021;9.

IF: 6.081

15. Alzyoud E, Németh D, Vedelek V, Szögi T, Krecsmarik M, Lipinszki Z, **Sinka R.**

Gamma-TuRC proteins contribute to the dynamic organization of MTOCs during *Drosophila* spermatogenesis.

Az értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó PhD óta publikált utolsó szerzős közlemények

1. Datki Z, Darula Z, Vedelek V, Hunyadi-Gulyas E, Dingmann BJ, Vedelek B, Kalman J, Urban P, Gyenesei A, Galik-Olah Z, Galik B, **Sinka R**.

Biofilm formation initiating rotifer-specific biopolymer and its predicted components.

Int J Biol Macromol. 2023 Dec 31;253(Pt 5):127157.

IF: 8.2

Az értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó PhD óta publikált társszerzős közlemények

1. Jipa A, Vedelek V, Merényi Z, Ürmösi A, Takáts S, Kovács AL, Horváth GV, **Sinka R**, Juhász G.

Analysis of *Drosophila* Atg8 proteins reveals multiple lipidation-independent roles.

Autophagy. 2021 Sep;17(9):2565-2575.

2. Datki Z, **Sinka R**, Galik B, Galik-Olah Z.

Particle-dependent reproduction and exogenic biopolymer secretion of protozoa co-cultured rotifers.

Int J Biol Macromol. 2022 Jun 30;211:669-677.

3. Ábrahám E, Réthi-Nagy Z, Vilmos P, **Sinka R**, Lipinszki Z.

Plk4 Is a Novel Substrate of Protein Phosphatase 5.

Int J Mol Sci. 2023 Jan 19;24(3):2033.

4. Kúthy-Sutus E, Kharrat B, Gábor E, Csordás G, **Sinka R**, Honti V.

A Novel Method for Primary Blood Cell Culturing and Selection in *Drosophila melanogaster*.

Cells. 2022 Dec 21;12(1):24.

5. Réthi-Nagy Z, Ábrahám E, **Sinka R**, Juhász S, Lipinszki Z.

Protein Phosphatase4 Is Required for Centrobin Function in DNA Damage Repair.

Cells. 2023 Sep6;12(18):2219.

6. Csonka K, Tasi Z, Vedelek V, Vágvölgyi C, **Sinka R**, Gácsér A.

Deciphering of *Candida parapsilosis* induced immune response in *Drosophila melanogaster*.

Virulence. 2021 Dec;12(1):2571-2582.

7. Ibragimova S, Szebenyi C, **Sinka R**, Alzyoud EI, Homa M, Vágvölgyi C, Nagy G, Papp T.

CRISPR-Cas9-Based Mutagenesis of the Mucormycosis-Causing Fungus *Lichtheimia corymbifera*. Int J Mol Sci. 2020 May 25;21(10):3727.

8. Datki Z, Balazs E, Galik B, **Sinka R**, Zeitler L, Bozso Z, Kalman J, Hortobagyi T, Galik-Olah Z.

The interacting rotifer-biopolymers are anti- and disaggregating agents for human-type beta-amyloid in vitro. Int J Biol Macromol.

2022 Mar 15;201:262-269.

9. Bajusz C, Kristó I, Abonyi C, Venit T, Vedelek V, Lukácsovich T, Farkas A, Borkúti P, Kovács Z, Bajusz I, Marton A, Vizler C, Lipinszki Z, **Sinka R**, Percipalle P, Vilmos P.

The nuclear activity of the actin-binding Moesin protein is necessary for gene expression in *Drosophila*.

FEBS J. 2021 Aug;288(16):4812-4832.

10. Rethi-Nagy Z, Abraham E, Udvardy K, Klement E, Darula Z, Pal M, Katona RL, Tubak V, Pali T, Kota Z, **Sinka R**, Udvardy A, Lipinszki Z.

STABILON, a Novel Sequence Motif That Enhances the Expression and Accumulation of Intracellular and Secreted Proteins.

Int J Mol Sci. 2022 Jul 25;23(15):8168.

11. Varga GIB, Csordás G, Cinege G, Jankovics F, **Sinka R**, Kurucz É, Andó I, Honti V.

Headcase is a Repressor of Lamellocyte Fate in *Drosophila melanogaster*.

Genes (Basel). 2019 Mar 5;10(3):173.

12. Szebenyi C, Gu Y, Gebremariam T, Kocsubé S, Kiss-Vetráb S, Jáger O, Patai R,

Spisák K, **Sinka R**, Binder U, Homa M, Vágvölgyi C, Ibrahim AS, Nagy G, Papp T.

cotH Genes Are Necessary for Normal Spore Formation and Virulence in *Mucor lusitanicus*.

mBio. 2023 Feb 28;14(1):e0338622.

13. Jankovics F, Bence M, **Sinka R**, Faragó A, Bodai L, Pettkó-Szandtner A,

Ibrahim K, Takács Z, Szarka-Kovács AB, Erdélyi M

Drosophila small ovary gene is required for transposon silencing and heterochromatin organization, and ensures germline stem cell maintenance and differentiation.

Development. 2018 Dec 4;145(23):dev170639.

14. Juhász G, Csikós G, **Sinka R**, Erdélyi M, Sass M. The *Drosophila* homolog of

Aut1 is essential for autophagy and development.

FEBS Lett. 2003 May22;543(1-3):154-8.

15. Hirst J, Sahlender DA, Choma M, **Sinka R**, Harbour ME, Parkinson M, Robinson

MS.

Spatial and functional relationship of GGAs and AP-1 in *Drosophila* and HeLa

cells. Traffic. 2009 Nov;10(11):1696-710.

16. Spadoni C, Farkas A, **Sinka R**, Tompa P, Friedrich P. Molecular cloning and

RNA expression of a novel *Drosophila* calpain, Calpain C.
Biochem Biophys Res Commun. 2003 Mar 28;303(1):343-9.

17. Kurucz E, Zettervall CJ, **Sinka R**, Vilmos P, Pivarcsi A, Ekengren S, Hegedüs Z, Ando I, Hultmark D.
Hemese, a hemocyte-specific transmembrane protein, affects the cellular immune response in *Drosophila*.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Mar 4;100(5):2622-7.

18. Farkas A, Tompa P, Schád E, **Sinka R**, Jékely G, Friedrich P.
Autolytic activation and localization in Schneider cells (S2) of calpain B from *Drosophila*.
Biochem J. 2004 Mar 1;378(Pt 2):299-305.

19. Homa M, Galgóczy L, Manikandan P, Narendran V, **Sinka R**, Csernetics Á, Vágvölgyi C, Kredics L, Papp T.
South Indian Isolates of the *Fusarium solani* Species Complex From Clinical and Environmental Samples: Identification, Antifungal Susceptibilities, and Virulence.
Front Microbiol. 2018 May 23;9:1052.

Tudományometriai adatok

Tudományos folyóiratcikk: **36**

Könyvfejezet idegen nyelvű: **1**

Könyvfejezet magyar nyelvű: **1**

Konferenciaközlemények: **3**

Egyéb tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is : **6**

Absztrakt: **46**

Összesített impakt faktor: **250,597**

Idézettség száma: Független: **1370** Összes: 1 548

Hirsch index: **17**

Első szerzős folyóiratcikkek száma (az összes %-ban)	3 3 (8,3%)
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma (az összes %-ban)	9 (25%)
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktorai	68,962
Az utolsó tudományos fokozat (PhD 2002) elnyerése utáni tudományos folyóiratcikkek összegzett impakt faktora az összes %-ban:	92,14%
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	0
Az utolsó 10 év tudományos teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	24
Impakt faktor összege	141,689
Folyóiratcikkek, 15-nél több szerzővel	1

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm a Magyar Tudományos Akadémia, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal és az EMBO támogatását.

Köszönetemet szeretném kifejezni mindazoknak, akik támogattak tudományos pályafutásom alatt. Erdélyi Miklós (Szegei Biológiai Központ), David Glover (University of Cambridge, UK) és Sean Munro (MRC-LMB Cambridge, UK) professzorok voltak a mentoraim, ők alapozták meg tudásom, nagyon hálás vagyok nekik.

Tudományos szemléletem formálásához a Raskó István és az általa vezetett Genetikai Intézet rovargenetikai kutatói nagy mértékben hozzájárultak. Köszönöm az együttműködésüket és a barátságot, amit irányomban tanúsítottak az elmúlt évtizedek során. Különös köszönet Mihály Józsefnek, Török Tibornak, Gyurkovics Henriknek, Gausz Jánosnak, Kiss Istvánnak, Honti Viktornak, Sipos Lászlónak, Vilmos Péternek, Andó Istvánnak és a rovaros csoportok kutatóinak és technikusainak. Külön szeretném megköszönni Jankovics Ferencnek a sok évtizedes együtt gondolkodást és a barátságát. Szeretném megköszönni Peter Lawrence-nak a mentorálását, a sok tudományos beszélgetést, a barátságát és az életszemléletem formálását.

Köszönöm szépen Maróy Péternek, hogy lehetőséget adott a Genetikai Tanszéken a csoportalapításra és támogatását a kutatások beindításánál.

Az értekezésben bemutatott eredmények közvetlen kollégáimnak, diákjaimnak az állhatatos munkájukat, külön kiemelten, Laurinyecz Barbarának, Vedelek Viktornak, Elham Alzyoudnak, Fári Karolinának és Takács Sándornak. Köszönöm Hajduné Tóth Melindának, Török Anikónak, Dosztig Monikának, Apjok Ibolyának és Bogos Orsolyának a technikai és adminisztratív segítséget.

Óriási hálával tartozom Lipinszki Zoltánnak, akinek a biokémiai és sejtbiológia elméleti és gyakorlati tudása és tapasztalata jelentősen hozzájárult munkáink színvonalához.

Szintén köszönet illeti a rengeteg együttműködő kollégát, akik mindig nyitottak voltak a közös munkára. Kiemelt köszönet illeti Juhász Gábort, Kovács Attilát, Ungár Dánielt, Vigh Lászlót, Balogh Gábort, Péter Máriát, Darula Zsuzsannát, Bodai Lászlót, Gácsér Attilát, Papp Tamást és Udvardy Andort. Köszönöm szépen Datki Zsoltnak, hogy megismerhettem a keresztférgékben rejlő tudományos lehetőségeket és a fejlődésbiológiából kicsit kilépve belekóstolhattam a biopolimerek világába.

Hálásan köszönöm családomnak, férjemnek, Kalmár Tibornak, hogy mellettem volt és szakmailag, emberileg is mindvégig támogatott. Köszönöm, hogy meg tudtuk teremteni azt a hátszínét, ami nélkülözhetetlen az alkotó munkához és a boldog családhoz. Köszönöm gyermekeimnek, Petinek és Gergőnek a vidámságot és türelmet, hogy megértők voltak a hosszú napok miatt. Köszönöm szüleim támogatását és végtelen szeretetét.