



Perfiles de expresión de tumores de distinto origen genético de *Drosophila melanogaster*

Leire Mendizabal Oyarzabal

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT

Farmacia

DEPARTAMENT

Bioquímica y Biología Molecular

**Perfiles de Expresión de tumores de distinto origen genético de
Drosophila melanogaster.**

Leire Mendizabal Oyarzabal

2012

Portada diseñada por Arkaitz Barriola.
2012

Izarren hautsa egun batean bilakatu zen bizigai,
hauts hartatikan uste gabean noizpait giûaden gu ernai.
Eta horrela bizitzen gera sortuz ta sortuz gure aukera
atsedenik hartu gabe: lana egiûaz goaz aurrera
kate horretan denok batera gogorki loturik gaude.

Gizonak ba du inguru latz bat menperatzeko premia,
burruka hortan bizi da eta hori du bere egia.
Ekin ta ekin bilatzen ditu, saiatze hortan ezin gelditu,
jakintza eta argia; bide ilunak nekez aurkitu
lege berriak noizpait erditu, hortan jokatzuz bizia.

Gizonen lana jakintza dugu: ezagutuz aldatzea,
naturarekin bat izan eta harremanentan sartzea.
Eta indarrak ongi errotuz, gure sustraiak lurrari lotuz,
bertatikan irautea: ezaren gudaz baietza sortuz,
ukazioa legetzat hartuz beti aurrera joatea.

Ez dadukanak ongi ahi daki euketzea zein den ona,
bere premiak bete nahirik beti bizi da gizona.
Gu ere zerbait ba gera eta gauden tokitik hemendik bertan
saia gaitezen ikusten: amets eroak bazterturikan,
sasi zikiûak behingoz erreta bide on bat aukeratzen.

Gu sortu ginen enbor beretik sortuko dira besteak,
burruka hortan iraungo duten zuhaitz-ardaska gazteak.
Beren aukeren jabe eraikiz ta erortzean berriro jaikiz
ibiltzen joanen direnak : gertakizunen indar ta argiz
gure ametsa arrazoi garbiz egiztatuko dutenak.

Eta ametsa bilakaturik egiaren antziduri
herri zahar batek bide beritik ekingo dio urduri;
guztian lana guztien esku jasoko dute sendo ta prestu,
beren bizitzen edargai; diru zakarrak bihotzik eztu,
lotuko dute gogor ta hestu haz ez dadin gizonen gain.

Izarren Hautsa

MIKEL LABOA

Agradecimientos

Pues sí, parece que por fin el final ha llegado. Ha sido un camino largo, arduo y accidentado siendo ahora cuando se cierra una etapa para comenzar una nueva. Como bien dijo Machado, el camino se hace al andar y así se ha hecho, con la contribución, ayuda, y apoyo de todos vosotros. A todos, eskerrik asko.

El primero a quien tengo que agradecer es a mi director de tesis, quien me ofreció este proyecto, difícil en su momento pero entusiasta. Por fin puedo decir, gracias Tano por la autonomía concedida, ha sido duro, aun así, lo aprendido ha sido muy enriquecedor en el pensamiento científico como en la madurez personal.

A ti Elena, sin ti esta tesis no hubiese salido para adelante. Gracias por todas tus enseñanzas, has sido dura cuando has tenido que serlo y comprensiva en los peores momentos. Por supuesto sin tus correcciones y revisiones no estaría en este punto. No se como poder agradecerte todo tu trabajo. Gracias Elena.

A mis dos revisores y amigos Héctor y Pepe. Héctor, culpable, si, eres culpable de esta tesis desde el minuto uno que comenzó a gestarse, aunque estés lejos ya sabes donde esta el monasterio de las grandes montañas, disfruta de tu vida asiática. Pepe, gracias por escucharme desde los malos momentos hasta esas preguntas que solo necesitaba sacarlas para poder contestarlas, espero que dentro de poco podamos celebrarlo con un buen pintxo en las calles de la parte vieja donostiarra.

Gracias a todos los miembros del laboratorio de Tano. A Salud, por sus conocimientos mosqueros, he aprendido mucho mediante la "terapia ocupacional". A Isabel, por ir aprendiendo juntas lo importante que es la burocracia. A Paloma, por enseñarme la base de esta tesis, inyecciones e inyecciones durante tardes enteras acompañadas con Falete, más de una lo hubiese querido en vez del Botox. A Ana, aunque nos costo tiempo poder entendernos creo que al final llegamos a hacerlo, trabajando como trabajas estoy segura que te ira muy bien en Australia. A Dalia, simplemente, gracias por ser tan directa conmigo. A Eli C., por enseñarme que hay muchas formas de entender y explicar la vida. Y a Emmanuel, Peter, Elke, Fabrizio, Jens, Bart, Zhanna, Piet... todos los que me habéis ayudado a buscar el camino y a defender este trabajo, gracias a la critica y la discusión.

También me gustaría agradecer a mi tutora, Carmen Caelles y a la secretaria del departamento de Bioquímica y Biología Celular de la facultad de Farmacia Mari Carmen Merino por facilitarme y aclararme los tramites a seguir.

Gracias al trabajo, ayuda y también discusión técnica de Silvia, Eva y Herbert del servicio de Genómica del IRB. También a David Rossell, lo complicado se hizo sencillo de la noche a la mañana. Y, aunque al final se ha quedado en el cajón, gracias a Elisenda y Carmen por el trabajo de microscopia electrónica realizado.

De este laboratorio de Tano ha salido una gran amistad, que aunque en los inicios no te entendía ni papa, las risas y llantos han hecho que estos años hayan sido más llevaderos. Gracias por todo Eli, desde esos experimentos culinarios siempre exitosos, las criticas constructivas, hasta los momentos de supervivencia en un 5º piso sin ascensor. Aunque en los últimos años hayamos estado menos de lo querido, esto se termina y me gustaría poder compartir nuestros nuevos estados ...Dra. tieta!!!

A todos las personas del IRB y PCB que me habéis apoyado de una forma u otra, los milanos, a todos aquellos que hemos compartido gallego y partidos de futbol, retriets, congresos... Gracias a aquellos con los que compartí aula el primer año en Barcelona y después calçotadas y futbolines. Y a los que habéis estado al final de soporte... Eusebio, mi gran agradecimiento, espero poder disfrutar de una comida sin presiones posteriores. Muchos se van pero pocos vuelven, literalmente no hubiese sobrevivido sin la ayuda de Eder y mis vecinos Violeta y Sergio, me hubiese gustado celebrarlo también con vosotros.

El agradecimiento de quien no había pisado nunca un hospital, y al final los pise mediante rehabilitación y trabajo, a todos aquellos que me habéis animado a seguir para delante en los peores momentos.

A mis compañeros del VHIO y derivados. Gràcies Ana, per tot l'ensenyat, per les voltes que li donem a les coses fins a treure-les, i t'ho diu Pepito Grillo, aquest treball també té una guinda d'aquestes discussions. Semblava que no però, ha arribat el dia. A mi compi de lab, quien tiene toda la paciencia del mundo conmigo, el universo también tiene sus ordenes; la siguiente noticia aunque estés en Katmandu la dirigiré a ti, gracias Gin. También gracias a Daniel y Joana. A Laura pel seu humor i sentit comú, m'encanta, también a las Calambres, gracias chicas y Judit que no se te vaya la sonrisa. A Irene e Isa, nos espera una tortilla y cacahuete, a vuestro lab los Palmers, a los proteómicos y a todas esas personas que hacen que el trabajo del día a día sea más fácil, Rai, Eulalia, Tao, Rosa...Y no me olvido de vosotras, con quien he compartido laboratorio en un periodo breve pero intenso, Teresa y también Rosa, Cristina, Rouso, Javi y la futura mama...Laura.

No hubiese llegado a este momentos sin antes haber pasado por otra ciudad. Gracias a los Bioquímicos que tanto os he echado de menos, a Lucia quien con su fundamento hizo que la llegada y estancia a la gran ciudad fuese mucho más agradable, Alain directo y conciso se fraguó una gran amistad, a las neuyorquinas que os debo un viaje, Elvira, después de unos años en una única noche en Barcelona nos basto, Esther...echo de menos alguna que otra caña tomada en épocas anteriores, cuando nos vamos de terracismo? He visto un chico muy guapo para Maya, perdón Elvira, amor de madre. A Alvaro, todavía recuerdo esos viajes de ida y vuelta a la uni; Fernando, me ha encantado conocerte y a todos los demás, Inma, Gonzalo...Y no se me olvida a Noa, quien tanto me apoyó. Y a mis compis de piso, algunas seguís estando ahí, Isabel, Sophie, Marjorie...

Askotan zuekin gelditu nahiko nuke ta ezin baina badakit hor zaudetela, Mikel, Eneko, Gartzia...aitatxoei: Iker, ta Iker, Unai, Joxe...eskerrik asko, zuri bereziki Arkaitz ain portada polita diseinatzeagatik. Neskak, ez zaituztet ahazten, Nagore, Aitzi, Amaia, Usoa...badet gogoa zuekin egoteko. Oihana, ene psikiatra partikularra, zure laguntza gabe ez nintzateke puntu honerata iritsi izango, ta ene psikologari Onintza, garai desberdinek urrutitu ondoren pozten naiz berriz hor egoteaz.

Batek familia ez du aukeratzen baina pozten naiz zuek izatea nere familia. Isabel, Mikel, Andrea ta Borja, nere bizitza aldatu dezute. Faltan botatzen ditut emakumeen bazkariak edo meriendak, tia Isabel, Ana...badakit hor zaudetela. Lekeitioko bixitak, osabarekin hitzaldiak...ta beste guztioi ere, familia oso haundia da banan bana izendatzeko. Eskerrik asko Xanti ta Juli. Eskerrik asko Vittor ta bereziki Inaxi, azken aldian oraindik gehio gogoratzen naiz zutaz.

Cejuela-Erdozia familiari, hasieratik familiaren parte senti arazteagatik, eskerrik asko.

Nere anaiari, Haritz ta familiari, Clara, Anne ta Nora, zuek ikusita konturatzen naiz zein urruti egon daiteken Bartzelona.

Amparo, ama, bizitza honetan aurrera ateratzeak erakutsi didazuna, ekinez, badakit dei bakar batekin hemen zaudela baina faltan botatzen zaitut. Josetxo, aita, ikertzeko, ikasteko aukera eta ahalmena emateagatik. Eskerrik asko bizitzagatik, maitasunagatik ta laguntzagatik. Behingoz, doktore bat etxean...

Josu, zu izan zera egunero hor egon dena, bereziki momentu txarrenetan, indarra ematen askotan ezer ulertu gabe, iritsi da momentua. Hemendik aurrera bide honetan hiru izango gera ta berriz ere, gure bizitzako experientzia haundiena zurekin izango da. Maite zaitut.

Ta zuri, bidean zaudenari...

Ezina Ekinez Egina
Bartzelona, Apirila 2012

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	11
1. Cáncer: características generales, origen y propagación.	15
2. <i>Drosophila melanogaster</i> : organismo modelo para el estudio del cáncer.	18
3. Neuroblasto, división asimétrica y supresión tumoral.	22
4. Perfiles de expresión.....	27
OBJETIVOS.....	31
MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
1. Generación de las muestras control y de las líneas tumorales: Stocks, alelos y generación de clones mitóticos.	39
2. Extracción de RNA.....	42
3. Obtención de los perfiles de expresión en microarrays de ADN.....	43
4. Análisis de los perfiles de expresión.....	44
RESULTADOS.....	45
1. Análisis de los perfiles de expresión de tumores de distinto origen genético en distintos momentos de evolución: clasificación tumoral	49
2. Los tumores de distinto origen genético tienden a igualar su perfil de expresión a lo largo del tiempo, definiendo un perfil de expresión tumoral común.	54
3. El tumor más divergente en el tiempo es el tumor derivado de la mutación de <i>l(3)mbt</i>	57
4. Perfiles de expresión de la progresión de cada uno de los tumores.	68
5. Distintos tumores de <i>Drosophila</i> derivados de tejido neural se asemejan, a nivel transcriptómico, a los Glioblastomas humanos	80
DISCUSIÓN.....	87
1. Perfil de expresión tumoral en <i>Drosophila</i>	87
2. El perfil de expresión del tumor <i>l(3)mbt^{ts1}</i> indica un origen neuroepitelial.	89
3. Los tumores analizados progresan de diferente modo para llegar a un punto similar en T10.....	91
4. Comparación con humanos: Glioblastomas.....	94
5. Perspectivas futuras.....	94
CONCLUSIONES.....	97
REFERENCIAS.....	101
ANEXOS.....	111

Abstract

The term "cancer" brings together a broad group of diseases involving uncontrolled cell proliferation and affect almost any tissue in the body. It is the leading cause of death worldwide, 7.6 million people died from cancer in 2008 and to reach to 11 deaths billion in 2030 is predicted(1). The common denominator of all these deaths is the tumor malignancy, defined as the ability to invade healthy tissue and form metastasis, which occur even years after treatment of the primary tumor. The major limitation in the search for effective therapeutic solutions against cancer is the heterogeneity of tumors. These are composed of different cell types in their morphology, proliferation index, grade of differentiation, genetic abnormalities, metastatic capacity and resistance to treatment, developing a characteristic tumor in each patient (2). Knowing what are the mechanisms responsible for this heterogeneity is a key objective in the study of cancer biology, it would address the genesis of the disease and develop therapies targeting the cells that cause the tumor. This approach requires experimental models which can induce the formation of a tumor from a known source, monitor trends compared with normal tissue development control and analyze the alterations that trigger malignant transformation. Pioneering studies in *Drosophila* (3) identified the first example of "tumor suppressor gene." Subsequent work in this model system have identified considerable number of genes involved in oncogenesis, many of which are key regulators of stem cell division (4-6). The development of protocols for induction and growth of these tumors has allowed from single gene mutations in *Drosophila*, the recapitulation of formation and immortalization of malignant tumors that share many of the essential features of human cancer (7). However, there is still a long way to identify what changes are responsible for malignant transformation. In this context, transcriptomics techniques provide a key tool for analyzing gene expression profiles characteristic of tumors at different stages of development and / or different origin, and its application in tumors of *Drosophila* is the objective of this work.

Resumen

El término “cáncer” agrupa un amplio grupo de enfermedades que implican proliferación celular descontrolada y que afectan a casi cualquier tejido del organismo. Es la principal causa de mortalidad a nivel mundial; 7,6 millones de personas fallecieron por cáncer en 2008 y se prevé que la cifra de defunciones alcanzará los 11 millones en 2030 (1). El denominador común de todas estas muertes es la malignidad tumoral, definida como la capacidad para invadir tejidos sanos y formar metástasis, que aparecen incluso años después del tratamiento del tumor primario. La mayor limitación en la búsqueda de soluciones terapéuticas efectivas contra el cáncer es la heterogeneidad de los tumores. Estos se componen de distintos tipos celulares que varían en su morfología, índice de proliferación, grado de diferenciación, anomalías genéticas, capacidad metastásica y resistencia a tratamientos, hasta tal punto que un tumor llega a desarrollar características específicas en cada paciente (2). Conocer cuáles son los mecanismos responsables de esta heterogeneidad es un objetivo clave en el estudio de la biología del cáncer, ya que permitiría abordar la génesis de la enfermedad y desarrollar terapias dirigidas a la/s célula/s que originan el tumor. Este abordaje requiere de modelos experimentales en los que se pueda inducir la formación de un tumor desde un origen conocido, seguir su evolución en comparación con el desarrollo normal del tejido control y analizar las alteraciones que desencadenan la transformación maligna. Estudios pioneros en *Drosophila* (3) identificaron el primer ejemplo de “gen supresor de tumores”. Sucesivos trabajos en este sistema modelo han permitido conocer un número considerable de genes implicados en oncogénesis, muchos de los cuales son reguladores esenciales de la división de las células madre (4-6). El desarrollo de protocolos para la inducción y el crecimiento de estos tumores ha permitido recapitular en *Drosophila*, a partir de mutaciones génicas únicas, la formación e inmortalización de tumores malignos que comparten muchas de las características esenciales del cáncer en humanos (7). Sin embargo, aún queda un largo camino hasta identificar qué alteraciones son responsables de la transformación maligna. En este contexto, las técnicas de transcriptómica proporcionan una herramienta clave para analizar los perfiles de expresión génica característicos de tumores en distinto estadio de desarrollo y/o de distinto origen, y su aplicación en tumores de *Drosophila* es el objetivo de este trabajo.

Introducción

1. Cáncer: características generales, origen y propagación.

Los tumores son tejidos complejos compuestos por diversos tipos celulares que interactúan entre sí y con el ambiente que los rodea. Durante su formación, adquieren una serie de características que son comunes en todos ellos: autosuficiencia de las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales que inhiben o atenúan el crecimiento, potencial de replicación ilimitado, resistencia a muerte celular, angiogénesis sostenida, capacidad para invadir y formar metástasis, inestabilidad genómica, inflamación y reprogramación del metabolismo (8, 9).

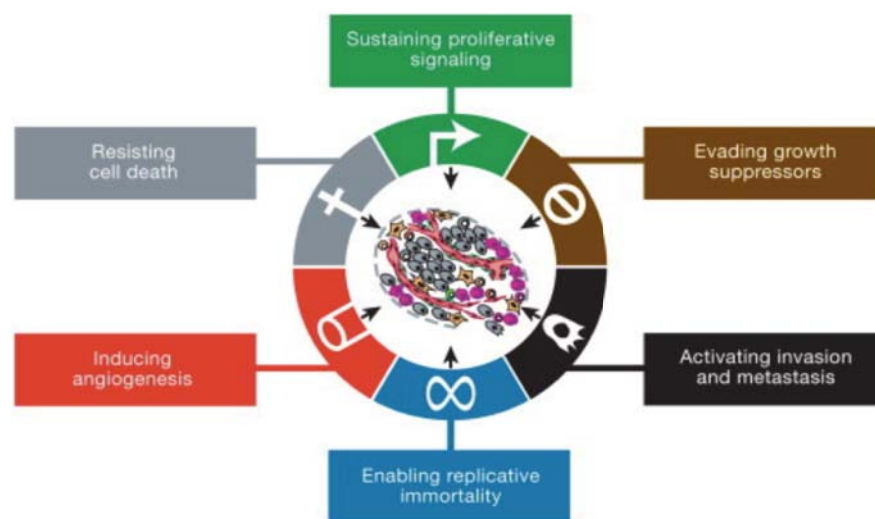


Figura 1: Características adquiridas del cáncer (8,9). Hanahan y Weinberg sugieren que la mayoría, si no todos, los cánceres humanos adquieren el mismo grupo de capacidades funcionales durante su desarrollo.

En general los tumores muestran una marcada heterogeneidad en su morfología celular, índice de proliferación, alteraciones genéticas y respuesta terapéutica. Esta variabilidad existe, tanto entre tumores originados en un mismo órgano o “subtipos” tumorales, como entre distintos tipos celulares de un mismo tumor (2).

Las causas de la heterogeneidad intertumoral continúan siendo una incógnita en el campo de la biología del cáncer. Una posible explicación es que subtipos tumorales diferentes deriven de distintas combinaciones de mutaciones genéticas y/o modificaciones epigenéticas. Por otro lado, el tipo celular en el que ocurre la primera transformación neoplásica podría ser determinante en el desarrollo del tumor. Ambos mecanismos, moleculares y celulares, no son

mutuamente excluyentes y podrían conjuntamente determinar la histopatología y el comportamiento de cada subtipo tumoral. Aunque un gran número de oncogenes y proteínas supresoras tumorales aparecen de forma característica en una amplia diversidad de tumores, los perfiles mutacionales de distintos tipos de cáncer varían considerablemente. No obstante, cada vez más evidencias apoyan la hipótesis de que el tipo celular a partir del cual se inicia el tumor tiene un papel relevante en la evolución del mismo (2).

En cuanto a la heterogeneidad intratumoral, se han puesto de manifiesto dos modelos que explican cómo se genera la variabilidad celular de un tumor y cómo ésta puede ser determinante en la propagación y capacidad de regeneración de mismo. Por un lado, el modelo de “evolución clonal” postula que ciertas células del tumor presentan ventajas selectivas que promueven su expansión y contribuyen a la regeneración tumoral. Dichas ventajas selectivas derivarían de mutaciones genéticas o modificaciones epigenéticas y asimismo dependerían de factores microambientales (10). Por otro lado, según el modelo *jerárquico* o basado en la célula madre, sólo una pequeña subpoblación tumoral, formada por células madre cancerosas, sería la encargada de propagar el tumor (11). Ambos modelos pueden coexistir en tumores humanos, ya que las células madre cancerosas podrían evolucionar adquiriendo mutaciones adicionales que confiriesen una mayor capacidad de crecimiento y auto-renovación(2).

Entender cómo funciona la jerarquía celular dentro de un tejido normal es pues fundamental a la hora de identificar cuáles son las potenciales *células de origen* del tumor y cómo el tumor evoluciona y se propaga. El desarrollo de un órgano se produce de forma jerárquica, desde la división de célula madre hasta la formación de células diferenciadas específicas del tejido (12). La mayoría de las células de un organismo animal tienen una vida media corta; la homeostasis del tejido resulta del equilibrio entre la pérdida de células por daño o envejecimiento y el aporte continuo de células diferenciadas que se originan a partir de células madre específicas de tejido(13, 14). Las células madre se caracterizan por su capacidad de auto-renovación, es decir, de generar una célula idéntica a sí misma y por su potencial de diferenciación, que permite la producción de células hijas especializadas de tejido. La estrategia clave que confiere ambas características es la división asimétrica, a partir de la cual cada célula madre genera dos células distintas, una de las cuales retiene la identidad de célula madre mientras que la otra entra en el programa de diferenciación. De esta forma, una sola célula madre es capaz de

generar una masa considerable de tejido diferenciado a lo largo de la vida de un organismo (14, 15).

Es importante destacar que la *célula madre cancerosa*, aunque muestra un paralelismo funcional con la célula madre normal, no se origina necesariamente a partir de la transformación de ésta, sino que puede proceder de células más diferenciadas que han adquirido el potencial de auto-renovación. Por tanto, la hipótesis *jerárquica* no explica el origen del tumor, sino el mecanismo que sustenta su propagación. En cuanto a la *célula de origen* tumoral, se desconoce qué tipo celular de la jerarquía de un órgano es la célula que sufre la primera transformación neoplásica responsable de la iniciación del tumor. No obstante, cada vez más evidencias sugieren que las candidatas más favorables dentro de la jerarquía celular son las células madre, dadas su capacidad de auto-renovación, competencia mitótica y tiempo de vida medio-largo, que facilita la acumulación secuencial de mutaciones genéticas o epigenéticas (11, 12).

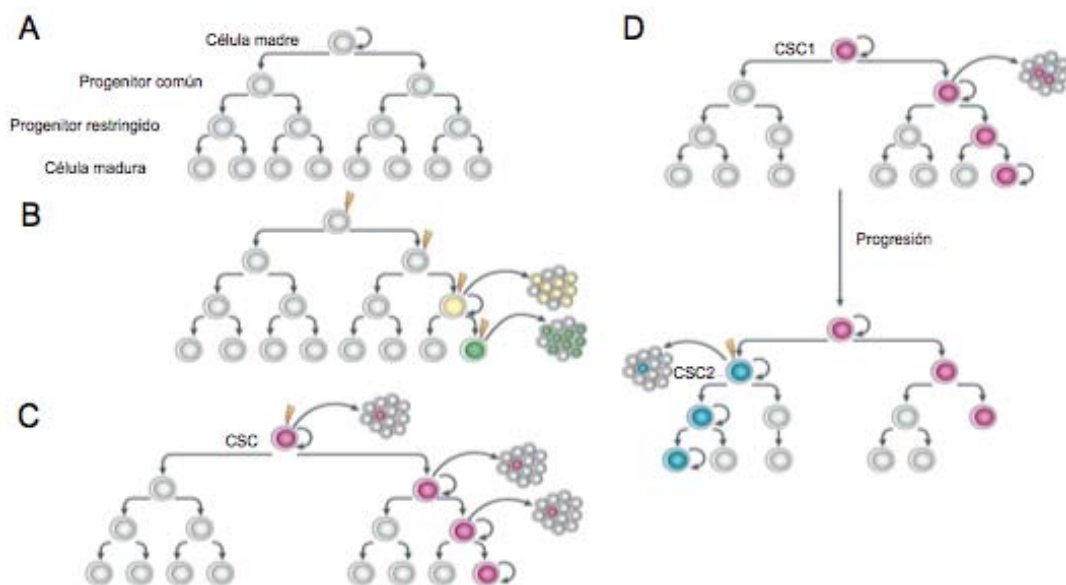


Figura 2: Modelos de heterogeneidad y progresión tumoral (Basado en [2, 11]). A. La jerarquía célula de un tejido normal implica una célula madre que progresa generando un progenitor común, un progenitor mas restringido y por ultimo una célula madura que constituye el tejido. En el modelos de evolución clonal, todas las células desdiferenciadas presentan una capacidad oncogénica similar. En el modelo Célula Madre Cancerosa (CSC), basándose en la propiedad de auto-renovación y su potencial proliferativo, solo la célula madre cancerosa puede propagar el tumor. D: Ambos modelos pueden ser la base del mantenimiento de la oncogénesis. Inicialmente, el crecimiento tumoral puede ser dirigido por una CSC (CSC1) específica. Cuando el tumor progresa, por evolución clonal surge otra CSC (CSC2) a partir de la CSC1. Esto puede ser el resultados de la adquisición de mutaciones adicionales o modificaciones epigenéticas. Esta CSC2 puede ser más agresiva convirtiéndose en la dominante que dirige la formación del tumor.

2. *Drosophila melanogaster*: organismo modelo para el estudio del cáncer.

Aunque la existencia de tumores no ha sido documentada en poblaciones naturales de *Drosophila*, numerosos estudios realizados desde los años 60 del pasado siglo han probado la validez de este organismo como modelo para estudiar el cáncer(16).

Drosophila es un insecto holometábolo, con metamorfosis completa, cuyo ciclo biológico se divide en cuatro estadios: embrión, larva, pupa e imago. La hembras depositan huevos de los que eclosionan larvas de primer estadio. Estas atraviesan dos estadios más, creciendo en tamaño mediante la endorreplicación de la mayoría de sus células, que adquieren la condición poliploide. Al final del tercer estadio larvario se inicia la metamorfosis. La larva deja de alimentarse, forma el pupario e inicia la destrucción de los tejidos larvarios y la formación de las estructuras del adulto a partir de grupos de células que han mantenido la diploidía y el potencial de diferenciación (17).

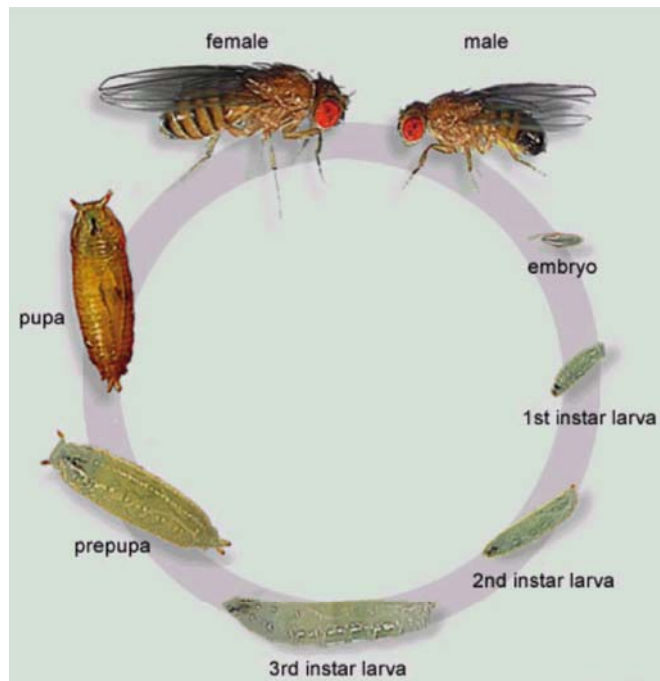


Figura 3: Ciclo de vida de *Drosophila*. (Tomada de *Developmental Biology 7ª Edición S.F Gilbert 2003*). La figura muestra la morfología de los diferentes estadios del ciclo de vida de *Drosophila*. El mínimo tiempo de generación es de 10 días a 25°C. La mosca adulta puede vivir por más de 10 semanas. (M.Ashburner.*Drosophila:a laboratory handbook*. Cold Spring Harbor laboratory press, 1989)

La inducción de tumores en *Drosophila* es posible mediante mutación en un número importante de genes que actúan como supresores tumorales. La primera evidencia se remonta a 1967, en que Elizabeth Gateff y Howard Schneiderman documentaron la formación de un tumor en *Drosophila* a partir de la mutación recesiva del gen *lethal giant larvae (lgl)* (3). Esta observación precedió a los trabajos de Harris y colaboradores (1969) y a la hipótesis de Knudson (1971), que indirectamente condujeron a la identificación de los genes supresores de tumores en humanos (18, 19).

En *Drosophila*, los tumores originados por mutaciones recesivas en un solo gen se identificaron por el crecimiento masivo de ciertos tejidos de larvas de tercer estadio (20). Dentro de la categoría de *supresores tumorales* se incluyeron un gran número de genes que alteraban el crecimiento de discos imaginales, cerebro, gónadas o células del sistema linfático (6). Sin embargo, la mayoría de los alelos implicados en sobre-crecimiento causaban letalidad temprana en homocigosis, y aún en el caso de una mayor supervivencia, la metamorfosis dificultaba observar el crecimiento tumoral a largo plazo. La técnica de alotrasplante permitió abordar el crecimiento de estos tumores en ausencia de estas limitaciones y analizar así su grado de malignidad (16). Mediante esta técnica se implantaba un fragmento de tejido larvario en un individuo adulto de fenotipo salvaje y se seguía su desarrollo posterior; si el tejido implantado era mutante, podía tener distintos comportamientos, desde un crecimiento benigno hasta una sobre-proliferación invasiva, mientras que los tejidos control implantados no presentaban crecimiento anómalo. Este método permitió establecer un paralelismo entre *Drosophila* y humanos con respecto al crecimiento tumoral (6), pudiendo diferenciar: a) tumores hiperplásicos, en los que hay sobre-proliferación pero se mantienen el tamaño celular, la estructura del tejido y la capacidad de diferenciación; las hiperplasias benignas crecen despacio y no invaden otros tejidos; y b) tumores neoplásicos, en los que las células sobre-proliferan pero pierden la organización tisular y la capacidad diferenciación terminal; tales neoplasias malignas muestran crecimiento autónomo, migración celular e invasión de órganos distales, y son letales. Las neoplasias malignas se caracterizan además por su inmortalidad, pudiendo trasplantarse indefinidamente (6).

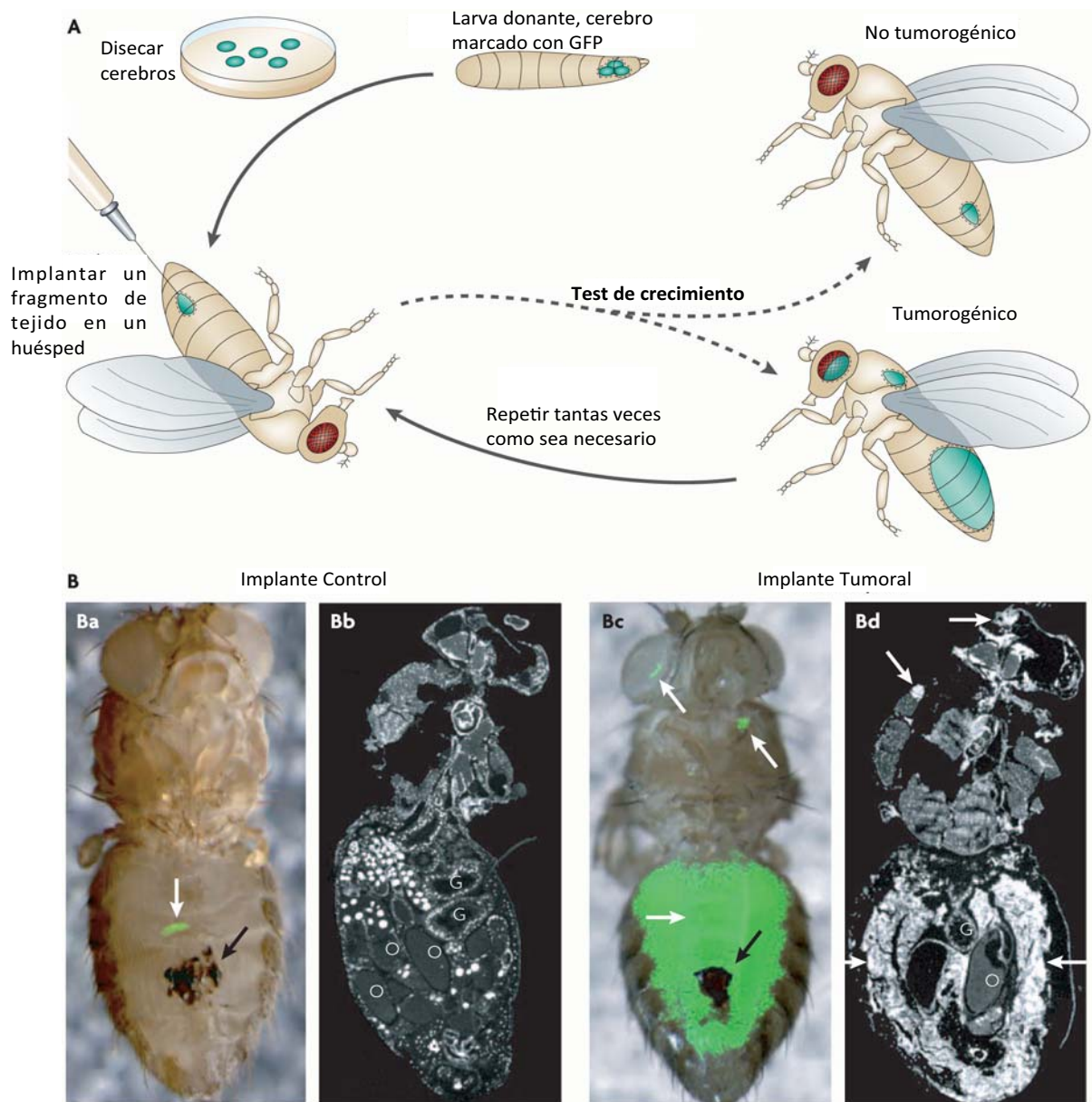


Figura 4: Ensayo de alotrasplante, implantación de tejido en un individuo adulto. [17]. A: Proceso de sistema de inyección de tejido en *Drosophila*. Primero, el tejido de la larva donante que idealmente, pero no necesariamente, esta marcado con GFP, es diseccionado, cortado en fragmentos e implantado en el individuo adulto. El periodo de cultivo suele ser de pocas semanas. El potencial de crecimiento de cerebros WT es limitado cuando es cultivado en un huésped, pueden darse unos pocos ciclos celulares, pero eventualmente el ciclo celular cesa. Una vez que el crecimiento es arrestado, el fragmento de tejido cerebral implantado puede mantenerse en el abdomen por unas pocas semanas (indicados “no tumorigénico” en A; indicado con flechas en el panel Ba) o degenera o desaparece. La expansión de la señal de GFP sobre el abdomen y, en algunos casos, en estructuras anatómicas distales (indicados como “tumorigénicos” en A; con flechas blancas en Bc, Bd) denota crecimiento tumoral. Comparando secciones sagitales del control marcados por 4',6'-diamidino-2-phenyldindole (DAPI) (panel Bb) con moscas denominadas tumorales (panel Bd) se muestra que la principal masa tumoral puede invadir la mayoría del abdomen, y causar colonias adicionales en el tórax y la cabeza. Estos tumores pueden ser diseccionados en pequeños fragmentos e inyectarse otra vez en un nuevo individuo (mostrado en A) para determinar si pueden continuar creciendo durante generaciones mediante transferencia de un individuo a otro, como se espera para neoplasias malignas. G: intestino; O: oocito. Las flechas negras en Ba y Bc indican la cicatriz que se forma en el punto de inyección.

Asimismo, el ensayo de alotrasplante proporcionó la primera evidencia de metástasis en mosca. Si bien la definición de metástasis no es exactamente idéntica a la de vertebrados, dada

la estructura abierta del sistema circulatorio, estos estudios han permitido constatar que células tumorales inyectadas en el abdomen de una hembra adulta son capaces de atravesar el epitelio de ovario y colonizar un tejido separado físicamente del tumor inicial (21), estableciendo un modelo donde estudiar los mecanismos responsables de la metástasis en *Drosophila*.

Durante los últimos diez años el uso de *Drosophila* como modelo experimental para el estudio del cáncer ha experimentado grandes avances. Además del uso de genes supresores de tumores, se ha introducido en el modelo la expresión de oncogenes, mutaciones dominantes que promueven la formación de tumores. Un ejemplo es la forma activada de RasV12, cuya sobreexpresión produce un sobre-crecimiento benigno que puede utilizarse para identificar modificadores genéticos que promuevan la iniciación del tumor y/o la metástasis (22). La posibilidad de realizar estudios de prospección genética a gran escala junto con la menor redundancia genómica en comparación con mamíferos ofrecen una gran oportunidad para la caracterización molecular de cascadas de señalización implicadas en oncogénesis(5). Además, *Drosophila* es una herramienta potente para testar drogas antitumorales. Por todo ello, *Drosophila* constituye un excelente modelo para elucidar los mecanismos básicos que gobiernan la oncogénesis. A pesar de la ausencia en *Drosophila* de órganos directamente homólogos a los humanos (hígado, páncreas, pulmón), estudios recientes han puesto de manifiesto ciertas similitudes mutacionales entre glioblastomas de ambos organismos (23, 24). Por consiguiente, la caracterización de las vías moleculares implicadas en distintos procesos de oncogénesis en *Drosophila* puede contribuir enormemente a la comprensión de los mecanismos responsables de la iniciación y la progresión del cáncer en humanos.

Gen	Símbolo	Localización del tumor neoplásico
<i>discs large 1</i>	<i>dlg1</i> o <i>dlg</i>	cerebro de larva disco imaginal
<i>lethal(2)giant larvae</i>	<i>l(2)gl</i> o <i>lgl</i>	cerebro de larva disco imaginal
<i>scribbled</i>	<i>scrib</i>	cerebro de larva disco imaginal
<i>brain tumor</i>	<i>brat</i>	Solo cerebro de larva
<i>lethal(3)malignant brain tumor</i>	<i>l(3)mbt</i>	Solo cerebro de larva

Tabla 1: Genes supresores tumorales neoplásicos de disco imaginal y cerebro larvario. Las larvas de tercer estadio mutantes en cada uno de los cinco genes producen tumores neoplásicos en disco imaginal y/o cerebro (6). Retomando la problemática acerca de la causa inicial del tumor y la célula de origen del mismo, cabe destacar que, de entre todos los genes supresores tumorales inicialmente caracterizados

en *Drosophila*, sólo un pequeño porcentaje se comportan como neoplasias malignas (6). Dentro de este grupo, se encuentran genes que desempeñan un papel crucial en el desarrollo y la proliferación dentro del tejido neural, como *lethal giant larvae (lgl)*, *disc large gene (dlg)*, *scribble (scrib)*, *brain tumor (brat)*, *malignant brain tumor (mbt)* (Tabla 1). La posibilidad de que en estos tumores la célula de origen sea el neuroblasto, célula madre del tejido neural, ha llevado a barajar la hipótesis de que ciertos fallos en decisiones clave del desarrollo pueden ser el desencadenante del tumor (4, 25, 26). En el siguiente apartado se describe la biología del NB, la división asimétrica y la inducción de tumores mediante mutaciones que afectan a la misma.

3. Neuroblasto, división asimétrica y supresión tumoral.

A) Neurogénesis.

En el sistema nervioso central de *Drosophila*, las células que más se ajustan a la definición de célula madre son los neuroblastos (NBs), que dividen asimétricamente para generar un nuevo neuroblasto y un precursor neural intermedio denominado célula madre ganglionar (GMC), cuya única división da lugar a neuronas y glía. Aunque los NB no se pueden considerar células madre en sentido estricto, dado que desaparecen una vez completada la neurogénesis, constituyen un buen modelo para estudiar algunas de las principales características de las mismas, como son la auto-renovación y la producción tejido diferenciado (4, 27).

Durante la neurogénesis embrionaria de *Drosophila*, los NBs delaminan a partir del neuroepitelio en dirección basal y comienzan a dividir asimétricamente, generando en cada ronda de división un nuevo neuroblasto y una GMC (28, 29). Hacia el final de la embriogénesis, la mayoría de los NBs dejan de proliferar y entran en un periodo de quiescencia. Posteriormente, durante el desarrollo larvario, reactivan la proliferación y continúan dividiendo de forma asimétrica para generar la gran mayoría de las neuronas que conforman el cerebro adulto (30-32). Existen, no obstante, poblaciones de NBs larvarios que difieren de este esquema. Por un lado, se ha identificado recientemente una población reducida de NBs que, tras dividir de forma asimétrica, dan lugar a una célula progenitora intermedia distinta de la GMC (33-36). Esta divide a su vez de forma asimétrica, regenerándose a sí misma y produciendo una GMC. Cada uno de estos progenitores intermedios genera entre 4 y 6 GMCs, de manera que en último término se amplifica el número total de neuronas. Estos NBs, que se

han pasado a denominar de tipo II, se comportan de forma similar a las células madre neurales de mamíferos en cuanto a que generan progenitores intermedios que permiten una rápida amplificación de progenie diferenciada. Por otro lado, no todos los NBs larvarios tienen su origen en el desarrollo embrionario. Un número de ellos se genera directamente en el cerebro de la larva, particularmente en regiones localizadas de los lóbulos ópticos (Fig.5), a partir de un neuroepitelio cuyas células dividen simétricamente para expandir su población. Dichos progenitores neuroepiteliales atraviesan un periodo de transición en el que expresan el gen proneural *lethal of scute* y se van transformando en NBs de forma secuencial, adquiriendo el modo de división asimétrico que dará lugar a las neuronas del sistema visual (37).

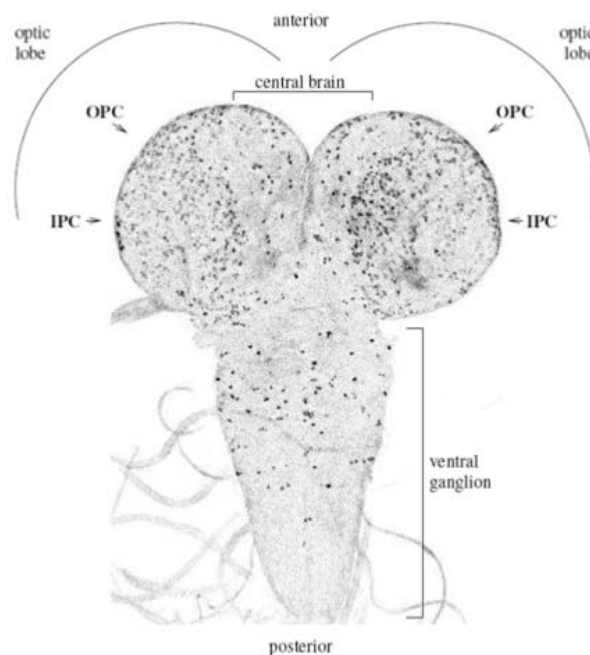


Figura 5: Estructura del cerebro de tercer estadio larvario de *Drosophila* [7]. Sección por microscopía confocal de un cerebro de larva salvaje. El sistema nervioso central está formado por el ganglio ventral (sagital y posterior en la figura) y por dos lóbulos ópticos (lateral y anterior en la figura). Estos lóbulos ópticos incluyen el cerebro central, los centros proliferativos externos (OPC: outer proliferative centers) y los centros proliferativos internos (IPC: inner proliferative centers). Toda la estructura mide 500µm en longitud del eje anterior-posterior.

B) División asimétrica del neuroblasto

El mecanismo clave mediante el cual se producen dos células hijas distintas es la segregación desigual de determinados componentes que especifican el destino celular. Para ello, es necesaria la coordinación de dos procesos esenciales: 1) La distribución asimétrica de diferentes complejos proteicos al córtex celular, lo que genera un eje de polaridad apico-basal y 2) la orientación de la división celular a lo largo de dicho eje de polaridad, de manera que en

último término todos los componentes asimétricamente distribuidos sean segregados diferencialmente a las células hijas (4).

La maquinaria que típicamente se distribuye a lo largo del córtex apical y es, por tanto, heredada por el NB incluye, entre otros, los complejos proteínicos Partitioning defective (Par) y Partner of Inscutable (Pins), además de la proteína Inscuteable (Insc), que actúa como puente entre ambos complejos (38-40). Los principales componentes del complejo Par son Bazooka (Baz/Par3), Par6 y Atypical protein kinase C (aPKC) (40-42). El complejo Pins está formado por las proteínas Pins, Gαi y Mushroom body defect (Mud) (43-48). La localización y estabilidad de estos complejos apicales está modulada por otros componentes auxiliares, algunos de los cuales son conocidos, como por ejemplo el complejo proteico Gβγ, el cual compite con Pins por la unión a Gαi (49-52).

Por otro lado, las proteínas que determinan que la GMC pierda la capacidad de auto-renovación para entrar en el programa de diferenciación neuronal se localizan en el córtex basal del NB mediante proteínas adaptadoras (4, 52). El determinante de identidad celular mejor caracterizado es el factor de transcripción Prospero (Pros) (53), que se localiza en el córtex basal del NB mediante la unión a su proteína adaptadora Miranda (Mira) (54, 55). Tras la citocinesis, Mira se degrada y Pros es transferido al núcleo, donde inhibe la progresión del ciclo celular mediante su unión directa a promotores de genes que regulan las transiciones G1/S y G2/M y la renovación celular (4, 52). Pros además interacciona con co-activadores que promueven la expresión de genes de diferenciación en la GMC (56). Al igual que Pros, el represor de la traducción Brain tumor (Brat) se une a Mira, localiza asimétricamente en el córtex basal del NB y es heredado por la GMC donde es requerido para inhibir el crecimiento (57, 58). Otro componente esencial en la especificación la identidad de la GMC es Numb, una proteína asociada a la membrana que regula la expresión génica indirectamente reprimiendo la señalización de Notch. La segregación asimétrica de Numb (59-61) está mediada por su proteína adaptadora Partner of Numb (Pon) (62, 63).

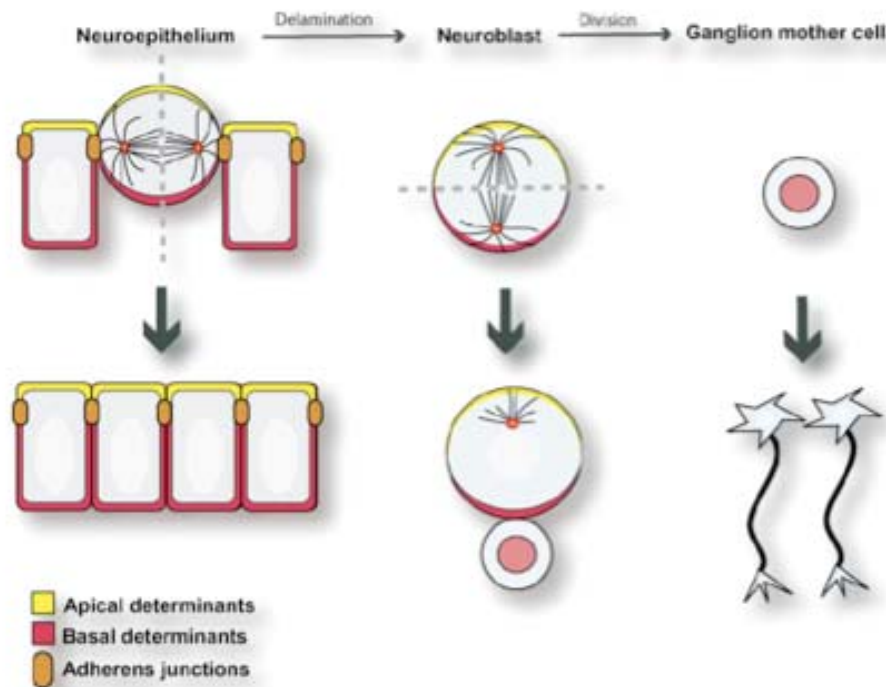


Figura 6: Modos de división clásicos de progenitores neurales de *Drosophila* (revisado en [27]). La mayoría de los NBs de *Drosophila* se originan de células epiteliales de neuroectodermo embrionario. Las células del neuroectodermo dividen simétricamente dentro del plano del epitelio generando dos células hijas iguales. Los NBs rotan el eje del huso mitótico 90° y realizan la división asimétrica sobre el eje apico-basal. Cada división asimétrica del NB genera un NB (auto-renovación) y una célula más pequeña la GMC, que divide una vez más para dar lugar a dos células post-mitóticas que pueden ser dos neuronas o una neurona y una célula glial.

Una función primordial de la maquinaria apical es dirigir la localización de los complejos basales. Para ello es esencial la función de otro complejo formado por Disc large (dlg), Lethal giant larvae (lgl) y Scribble (scrib), que se localizan a lo largo de todo el córtex del NB (64-66). Lgl interacciona con aPKC y Par6 (67). Se ha propuesto que aPKC inactiva Lgl mediante fosforilación exclusivamente en el córtex apical (67, 68). Esta activación diferencial de Lgl dirigiría la localización de Miranda al córtex basal mediante un mecanismo indirecto que implica Miosina II. Según esta hipótesis, la inhibición de Miosina II por Lgl activo (no fosforilado) impediría que Miranda fuera desplazado del córtex basal, aunque el mecanismo por el cual esto ocurre es desconocido. Otra hipótesis más reciente propone que Mira es desplazado del córtex apical mediante fosforilación por aPKC, mientras que Lgl promueve la localización asimétrica de aPKC al córtex apical (69).

La maquinaria apical también está involucrada en coordinar la orientación de huso mitótico con el eje de polaridad garantizando que, tras la división celular, cada célula hija herede correctamente los componentes que van a determinar su identidad (38, 70). En neuroblastos

mutantes para genes como *pins* o *mud* (47, 48, 71, 72), el huso mitótico no está alineado con la localización del complejo Par, lo que resulta en la segregación anormal de los determinantes de identidad celular (73). Las proteínas Dlg, Lgl y Scrib también controlan la asimetría del huso mitótico a lo largo del eje apico-basal (27, 45, 62). En los mutantes *lgl*, *dlg* y *scrib*, un 20-30% de los NBs muestran división simétrica. Frecuencias comparables de división simétrica son producidas por la falta de función de *pins* o la sobre-expresión de *Gai* (43, 74, 75). Aparentemente hay dos vías redundantes que controlan la posición y la asimetría del huso. Una actividad es provista por el complejo de *Gai* y *Pins* (76, 77), y la otra por el complejo Baz/Par6/aPKC junto con *Insc* (48). En dobles mutantes de componentes de ambos complejos, por ejemplo Baz y *Pins*, se observan divisiones simétricas con una penetrancia del 100% (74).

C) El papel de la división asimétrica en la supresión tumoral.

El descubrimiento de que algunos de los genes identificados como supresores tumorales, tales como *lgl* o *dlg*, tenían un papel clave en la asimetría del NB sugirió por primera vez la posible relación funcional entre el crecimiento tumoral y el fallo en el control de la división asimétrica (78). La prueba irrefutable de dicha relación funcional se obtuvo mediante el alotransplante de cerebros larvarios mutantes para reguladores clave de la asimetría, entre los cuales se encontraban algunos de los mencionados determinantes de identidad celular que reprimen la auto-renovación del NB y promueven la diferenciación neuronal, como *Pros*, *Mira* y *Numb* (7). Dichos ensayos de alotransplante resultaron en la formación de tumores malignos. Evidencias posteriores tales como el descubrimiento de la función de *brat* como determinante de identidad celular corroboran el papel supresor tumoral de genes clave en el control de la división asimétrica (57, 58).

Asimismo, la falta de función del regulador apical de la división asimétrica *Pins* también resultó en crecimiento tumoral mediante alo cultivo (7). Además, los NBs mutantes *pins* exhibían divisiones simétricas (76). No obstante, la falta de función de *Pins* causa una reducción en el número de NBs *in situ* en estadios larvarios tardíos (80). Aunque la razón de esta discrepancia es desconocida, todos los mutantes en los cuales los NBs dividen de forma simétrica han resultado ser capaces de formar tumores en alo cultivo (4). Otras evidencias indican que la alteración en componentes de la maquinaria apical del NB es esencial en el control de la proliferación. La localización ectópica de aPKC, por ejemplo, inhibe la localización cortical los complejos basales y conlleva un incremento dramático en el número de NBs *in situ* (81).

Todas estas evidencias indican que la alteración de diferentes componentes de la maquinaria de división asimétrica puede inducir la transformación neoplásica de tejido neural larvario de *Drosophila*. Curiosamente, a pesar de su origen genético distinto, los tumores derivados de los alocultivos de *mira*, *pros*, *brat*, *numb*, *lgl* y *pins* son indistinguibles entre sí en términos de crecimiento celular, tipos celulares, actividad metastásica e inestabilidad genómica (7). Las posibles diferencias en los perfiles de expresión génica de todos estos tumores son desconocidas. Las técnicas transcriptómicas nos proporcionan una oportunidad sin precedentes para clasificar este amplio catálogo de tumores de origen conocido y analizar la progresión de sus perfiles de expresión, verificando si estos presentan alguna similitud con los obtenidos en humanos.

4 Perfiles de expresión.

A) Perfiles de expresión y cáncer.

El entendimiento de la complejidad biológica está a menudo limitado por la capacidad para definir fenotipos relevantes. La investigación sobre el cáncer no escapa a esta limitación. Los métodos tradicionales de caracterización de tumores cuentan con mucha información visual (tamaño, grado de extensión, capacidad metastásica o alteraciones celulares del tumor), y con un número limitado de ensayos bioquímicos (inmunohistoquímica, hibridación *in situ* con sondas específicas, reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real etc.). Aunque estas herramientas proporcionan una vía para definir subtipos de tumores con distinta biología, las clasificaciones obtenidas son imprecisas y crean agrupamientos heterogéneos de tumores y pacientes (82). Asimismo, la patología molecular del cáncer se ha centrado en estudiar las alteraciones mutacionales de las células tumorales a nivel genómico. Sin embargo, muchos genes que no han sufrido mutaciones pueden presentar alteraciones transcripcionales o proteómicas que igualmente pueden afectar a procesos relevantes para el desarrollo del tumor, como son las interacciones celular-célula o célula-matriz, la reparación del DNA, la invasión y la motilidad, la angiogénesis, la senescencia y la apoptosis (83). La disección de esta complejidad es clave para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas.

La introducción de la tecnología de *microarrays* a mediados de los 90 ha representado un punto de inflexión en el estudio del cáncer. Dicha tecnología se usa para analizar los niveles de expresión de genes a gran escala mediante la hibridación del ARN de la muestra (procesado

como ADNc y marcado) con un chip comercial o plataforma que contiene miles de sondas específicas del sistema modelo utilizado. La obtención de perfiles de expresión a gran escala tiene como objetivo proporcionar un patrón de expresión génica global o *signatura* génica que refleje el fenotipo tumoral y lo identifique de entre otros fenotipos (84). Durante la última década, este tipo de abordaje ha contribuido tanto al estudio de la biología del cáncer como al desarrollo de herramientas clínicas para pronóstico, predicción de respuesta a tratamiento e identificación de dianas terapéuticas para fármacos anticancerígenos. Un ejemplo pionero es el estudio realizado por Perou y colaboradores en el año 2000, quienes llevaron a cabo la clasificación de distintos tumores de mama a partir de sus patrones de expresión génica (85). Otro ejemplo es el estudio de neuroblastomas, tumores sólidos de alta heterogeneidad clínica y los más comunes en la infancia (86, 87); los perfiles de expresión han contribuido a identificar distintos subgrupos de genes cuya expresión discrimina entre neuroblastomas de curso favorable y no favorable (88, 89).

Los perfiles de expresión también se han aplicado al análisis de la progresión tumoral, con el fin de identificar genes específicamente activados o inactivados durante los distintos estadios del tumor (2). Curiosamente, el análisis de los perfiles de expresión de tumores de mama en distintos momentos de su evolución ha revelado que los genes que confieren un crecimiento invasivo se encuentran activos desde estadios tempranos. Esto sugiere que las distintas fases patológicas definidas en el cáncer de mama evolucionan a partir de un mismo origen clonal (90). Otro ejemplo de este abordaje es el análisis de perfiles de expresión en glioblastomas (91). El glioblastoma multiforme es el cáncer maligno de cerebro más común en adultos y tiene un tiempo de supervivencia medio de un año. Mediante perfiles de expresión génica se han identificado tres subtipos tumorales (proneural, mesenquimal y proliferativo), así como genes asociados con la progresión y la recurrencia del tumor. El paralelismo en la activación de determinadas vías de señalización entre estos subtipos tumorales y células neurales en distintos estadios de diferenciación sugiere que dichos subtipos tumorales pueden tener origen en distintos estadios de la jerarquía celular, y que la agresividad tumoral puede estar regulada por procesos similares a los que controlan la neurogénesis.

Por otra parte, los perfiles de expresión de tumores humanos pueden compararse con los de distintos tipos celulares de tejidos homólogos procedentes de modelos animales. Así por ejemplo, los transcriptomas de tumores cerebrales humanos se han comparado con los de

células madre neurales de ratón pertenecientes a distintos compartimentos del sistema nervioso central (92, 93). Estos estudios pretenden establecer cual es la potencial célula de origen del tumor (2), aunque estas observaciones no pasan de ser puras correlaciones hasta que se demuestre *in vivo* el potencial oncogénico de un tipo celular específico.

Hoy en día se propone que la metodología de clasificación tumoral debería englobar las técnicas transcriptómicas, proteómicas, genómicas y epigenómicas junto con la caracterización fenotípica de cada tumor. El consorcio ICGC (International Cancer Genome Consortium; <http://www.icgc.org/>) se creó en el año 2010 con el fin de generar un catálogo exhaustivo de anomalías genéticas relacionadas con el cáncer. Este proyecto, que comenzó con la recopilación de datos de glioblastoma multiforme, incluye en la actualidad datos de 39 tipos diferentes de cáncer, aunque la meta inicial es llegar a los 50 (94). A raíz de esta iniciativa se están creando bases de datos públicas, como es el caso de la base de datos Rembrandt (<http://cainegrator-info.nci.nih.gov/rembrandt>) para tumores cerebrales, cuyo objetivo es agilizar el desarrollo de terapias dirigidas .

B) Dificultades y retos en la aplicación de los perfiles de expresión al estudio del cáncer.

A pesar del potencial de los perfiles de expresión como herramienta para la definición del cáncer, la aplicación de esta tecnología está ligada a una serie de dificultades y retos importantes en el diseño experimental, el abordaje técnico y la interpretación.

Por un lado, la heterogeneidad molecular intrínseca del cáncer conlleva que distintos patrones de expresión puedan llegar a predecir un mismo fenotipo común. En este sentido, el diseño experimental es crucial, ya que determina la capacidad de identificación de los perfiles obtenidos, bien a partir de condiciones experimentales controladas a partir de estados biológicos seleccionados (82). Existen distintos enfoques para analizar perfiles de expresión. Los métodos *no supervisados* utilizan los datos de expresión génica para encontrar una estructura empírica que pueda deducir un estado biológico. En este abordaje no se requiere un conocimiento previo, es decir, no se realizan suposiciones acerca de los mecanismos que conllevan un determinado patrón de expresión. Este es el procedimiento más sencillo para encontrar grupos o *clusters* de genes con niveles de expresión similar que pueden ser estudiados más en profundidad, y es útil para refinar las clasificaciones de tumores que

resultan irreconocibles por otros métodos. Por el contrario, los métodos supervisados consideran la información biológica existente, y la utilizan para guiar el análisis de los datos de expresión génica. Este enfoque ha sido particularmente útil en la identificación de patrones de expresión asociados a fenotipos clínicamente relevantes, como por ejemplo los fenotipos recurrentes, y también puede ser utilizado como método predictivo (82, 95).

Por otra parte, una de las principales dificultades de los *microarrays* es la variabilidad originada durante los procedimientos de preparación de las muestras, extracción de RNA, hibridación, retrotranscripción, marcaje y fotodetección, que puede tener un gran impacto en la medida de la expresión de un gen y crear un perfil artefactual. La normalización de los datos es pues un requisito indispensable para minimizar las variaciones experimentales y proceder al análisis estadístico de los datos. Si bien este requisito es de gran importancia para que el nivel de detección sea representativo en comparaciones simples de métodos no supervisados, como el *clustering*, su importancia es todavía más evidente en el uso de métodos supervisados cuyo objetivo es identificar genes o grupos de genes diferencialmente expresados en experimentos a gran escala (82, 96).

Otra fuente de variabilidad son las tecnologías de *microarray*. Los datos de expresión se obtienen a partir de plataformas que pueden utilizar clones de ADNc, oligonucleótidos cortos (25-mer) o largos (60-mer) o genes específicos amplificados mediante PCR a partir de ADN genómico. Distintas plataformas difieren además en cuanto a métodos de marcaje, secuencias utilizadas y sistemas de medición, generando datos cualitativamente distintos en lo que se refiere a genes diferencialmente expresados (97). Como consecuencia, los valores de expresión génica generados en distintas plataformas no se pueden comparar directamente. Sin embargo, estudios publicados por el Consorcio para el control de calidad del *microarray* (MAQC-MicroArray Quality Control Consortium) muestran que la expresión relativa entre dos muestras sí se mantiene estable entre plataformas (97). Claramente, el objeto de controversia no son los datos producidos en sí, sino su posterior tratamiento, normalización y correcta interpretación. Esta es una de las principales razones que ha llevado a la comunidad científica a consensuar que los datos crudos de las publicaciones de *microarrays* deben estar disponibles públicamente, permitiendo a los investigadores utilizar sus propias técnicas para extraer grupos de datos y comparar diferentes estudios (90) (Tabla 2.). Además, en 2001, la Sociedad de Datos de Expresión Génica de Microarrays (MGEDS-Microarray Gene Expression Data Society,

<http://www.mged.org/>) describió la información mínima necesaria para la interpretación de los resultados en experimentos de *microarrays* (MIAME-Minimum Information About a microarray Experiment) (98).

Bases de datos publicas para datos de microarrays.	URL	Organización	Descripción.
Array Express	http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/	European Bioinformatics Institute (EBI)	Deposito de datos públicos y consultas.
GEO, Gene Expression Omnibus	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/	National Center for Biotechnology Information (NCBI)	Deposito de datos públicos y consultas.
ONCOMINE, Cancer Profiling Database	https://www.oncomine.org/resource/login.html	University of Michigan	Consultas publicas.
PUMAdb, Princeton University Microarray Database	http://puma.princeton.edu/	Princeton University	Consultas publicas.
SMD, Stanford Microarray database	http://smd.stanford.edu/	Stanford University	Consultas publicas.
UNC-Chapel Hill Microarray database	https://genome.unc.edu/	University of North Carolina at Chapel Hill.	Consultas publicas.

Tabla 2: Bases de datos publicas para datos de microarrays.

Por último, la necesidad de utilizar métodos de análisis que puedan extraer un significado biológico relevante de los datos de expresión génica a gran escala ha llevado al desarrollo de herramientas de anotación funcional. Estas herramientas buscan saber qué funciones moleculares, procesos biológicos, componentes celulares, vías de señalización, motivos proteicos etc, globalmente denominados “términos de anotación”, aparecen más representados en grupos de genes previamente definidos por sus valores experimentales. Las bases de datos de términos de anotación más utilizadas son GO (Gene Ontology) (99), KEGG pathway (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) (100), cisRED (101, 102) e interPro (102). Asimismo, algunos de los programas más utilizados para contrastar los datos de expresión con las bases de anotaciones son GSEA (Gene Set Enrichment Análisis) (103, 104), DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) (105), FatiGO (106) y GOMiner (107), cada uno de los cuales aplica diferentes metodologías de comparación y tests estadísticos (95).

C) Perfiles de expresión de *Drosophila*.

Durante los últimos años la tecnología de *microarray* ha crecido a ritmos trepidantes, hasta el punto de aparecer multitud de plataformas específicas para una gran variedad de organismos, incluido *Drosophila*. Aunque dicha tecnología ha tenido numerosas aplicaciones en *Drosophila*, sólo se ha publicado un trabajo que haya empleado esta metodología para estudiar procesos tumorales en este sistema modelo (108). Este trabajo, que analiza los perfiles de expresión de cerebros adultos mutantes para *brat*, ha identificado un grupo de genes cuya desregulación puede ser atribuida a alteraciones genéticas asociadas a la formación de tumor y el crecimiento maligno. Esta evidencia es anterior al descubrimiento de que alteraciones en la maquinaria de división asimétrica pueden inducir la transformación neoplásica del tejido neural en *Drosophila*. Los avances en el campo de la tecnología de *microarrays* junto con los últimos descubrimientos sobre formación de tumores en *Drosophila* proporcionan un escenario sin precedentes para analizar si los perfiles de expresión pueden identificar distintos tumores que de otro modo son indistinguibles, como es el caso de los tumores inducidos por mutaciones en componentes esenciales de la maquinaria de división asimétrica. Además, la posibilidad de inmortalizar los tumores mediante el ensayo de alotransplante permite analizar la evolución de sus perfiles de expresión desde etapas tempranas de su desarrollo y comprobar si existe un patrón común que caracteriza la inmortalización. Por último, este estudio basado en tumores de origen conocido puede ayudar a encontrar un paralelismo con tumores humanos de origen desconocido.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo de investigación ha sido el estudio del perfil de expresión de los tumores derivados de mutaciones en los genes *prospero*, *miranda*, *brain tumor*, *lethal giant larvae*, *partner of inscutable* y *lethal (3) malignant brain tumor*. En concreto nos hemos centrado en dos preguntas fundamentales en base a las cuales nos planteamos objetivos consecutivos.

1. ¿Cómo varía el perfil de expresión entre los tumores derivados de diferentes mutaciones?

- A. Analizar si los distintos tumores pueden agruparse en función de su perfil de expresión.
- B. Analizar los genes de expresión común entre los diferentes tumores en diferentes tiempos de cultivo.
- C. Analizar los genes diferencialmente expresados entre los diferentes tumores en diferentes tiempos.

2. ¿Cómo varía el perfil de expresión de cada uno de los tumores con el tiempo de cultivo?

- A. Analizar la progresión de cada uno de los tumores durante los diferentes tiempos de inyección.
- B. Obtener posibles candidatos reguladores de procesos tumorigénicos para cada uno de los tumores.
- C. Analizar si existe alguna relación con tumores humanos a nivel de expresión.

Material y Métodos

Las líneas tumorales de *Drosophila* se generaron siguiendo el método descrito por Hadorn et al. (109), , basado en la implantación de tejido en el abdomen de una mosca hembra adulta para su cultivo y posterior análisis. Dichas líneas se crearon a partir de cerebros mutantes para componentes esenciales de la división asimétrica, en particular *pins*, *lgl*, *brat*, *mira* y *pros*. Además se implantaron cerebros *l(3)mbt*, que también actúa como supresor tumoral en *Drosophila*. En el caso de *brat* y *l(3)mbt*, además de las líneas tumorales, se analizaron los tumores generados *in situ* en el cerebro de larvas de tercer estadio. Como muestras control se utilizaron cerebros de larvas w^{1118} de tercer estadio (L3 w^{1118}) y cerebros L3 w^{1118} inyectados en el abdomen de un huésped adulto durante tres días. El ARN de cada una de las muestras se extrajo mediante procedimientos estándar basados en Trizol (Invitrogen) y fue procesado e hibridado en GeneChips de Affymetrix en el Servicio de Genómica del Instituto de Recerca Biomédica de Barcelona (IRB). El análisis de los datos obtenidos se llevó a cabo en colaboración con el Servicio de Bioinformática del IRB.

1. Generación de las muestras control y de las líneas tumorales: Stocks, alelos y generación de clones mitóticos.

Las moscas se cultivaron en medio estándar para *Drosophila* enriquecido con suplemento de levadura. Los stocks y sus cruzamientos se mantuvieron 25°C excepto para *l(3)mbt^{ts1}*, alelo sensible a la temperatura, en cuyo caso las moscas se crecieron a 17°C.

Se utilizaron los siguientes alelos mutantes: *l(3)mbt^{ts1}* (20, 110), *brat^{k06028}* (20), *pins^{p89}* and *pins^{p62}* (111), *pros¹⁷* (53), , *mira^{ZZ176}* (54), y *lgl⁴* (112). Todos los alelos están descritos en Flybase (<http://www.flybase.org>).

Para los alelos *brat^{k06028}*, *pins^{p89}*, *pins^{p62}*, *l(3)mbt^{ts1}* y *lgl⁴* se construyeron stocks que expresasen las proteínas fluorescentes H2-YFP y GFP- α Tub84B, de manera que fuera posible obtener cerebros mutantes marcados con fluorescencia. En el caso de *pros¹⁷* y *mira^{ZZ176}*, letales en estadios tempranos, la obtención de células mutantes marcadas con fluorescencia se generó mediante la inducción de clones MARCM en el cerebro (113).

Los genotipos utilizados para generar las líneas tumorales fueron los siguientes:

- Ubi>GFP: α tub84B, Ubi>His2avD:EYFP; l(3)mbt^{ts1}
- Ubi>GFP: α tub84B, Ubi>His2avD:EYFP;
- Ubi>GFP: α tub84B, Ubi>His2avD:EYFP; brat^{k06028}
- Ubi>GFP: α tub84B, Ubi>His2avD:EYFP; lgl⁴
- hs>Flp122, tub>Gal4, UAS>GFP:m8; FRT82B, mira^{zz176} e
- hs>Flp122, tub>Gal4, UAS>GFP:m8; FRT82B, pros¹⁷

Ensayo de alotrasplante.

Para la generación de líneas tumorales se seleccionaron larvas de tercer estadio, bien mutantes o portadoras de clones mutantes, se disecaron los cerebros y se separaron los lóbulos ópticos para su posterior inyección en el abdomen de una hembra adulta. La inyección del tejido marcado con fluorescencia en un huésped “blanco” permitió seguir el crecimiento tumoral en un estereomicroscopio de fluorescencia, entre dos y cinco semanas después de su implantación. Una vez desarrollado el tumor, éste fue trasplantado a un nuevo huésped, y así sucesivamente, hasta 10 veces. Para ello cada tumor extraído del abdomen fue seccionado en pequeños fragmentos e implantado en varios huéspedes.

Para la implantación de tejido se utilizó un sistema de inyección por presión, con agujas fabricadas a partir de pipetas Pasteur, estiradas con calor hasta alcanzar un diámetro de 90 μ m. La punta de la aguja fue afilada en bisel y se practicó una constricción utilizando una micro-forja para limitar la entrada del tejido en la aguja. El procedimiento se realizó de la siguiente forma:

1. Los cerebros larvarios se disecaron en NaCl 0,7% y se transfirieron a una nueva gota de NaCl 0,7% sobre un portaobjetos siliconizado.
2. Los lóbulos ópticos del cerebro fueron separados con agujas de tungsteno y mantenidos en una cámara húmeda hasta el momento de la inyección.
3. Como huésped se seleccionaron hembras jóvenes, se anestesiaron con CO₂ y se fijaron a una cinta de doble cara por su parte dorsal.

4. Los lóbulos ópticos fueron succionados uno a uno con el sistema de inyección e inoculados tangencialmente en la parte medio-ventral del abdomen del huésped, procurando introducir la menor cantidad posible de NaCl 0,7%.
5. Los huéspedes inyectados se transfirieron a un vial con medio de cultivo fresco, posicionado horizontalmente durante el periodo de recuperación de la anestesia.
6. Los adultos trasplantados fueron mantenidos a 25°C y volcados a viales nuevos cada dos días para optimizar su supervivencia.
7. Finalmente el crecimiento del tejido inyectado se siguió bajo el estereomicroscopio de fluorescencia para la posterior reimplantación del mismo.

La inyección inicial de cerebros se definió como tiempo 0 (T0). La primera reimplantación a partir de un tumor generado en un abdomen, así como todas las rondas sucesivas, se denominaron T1, T2 etc., hasta T10.

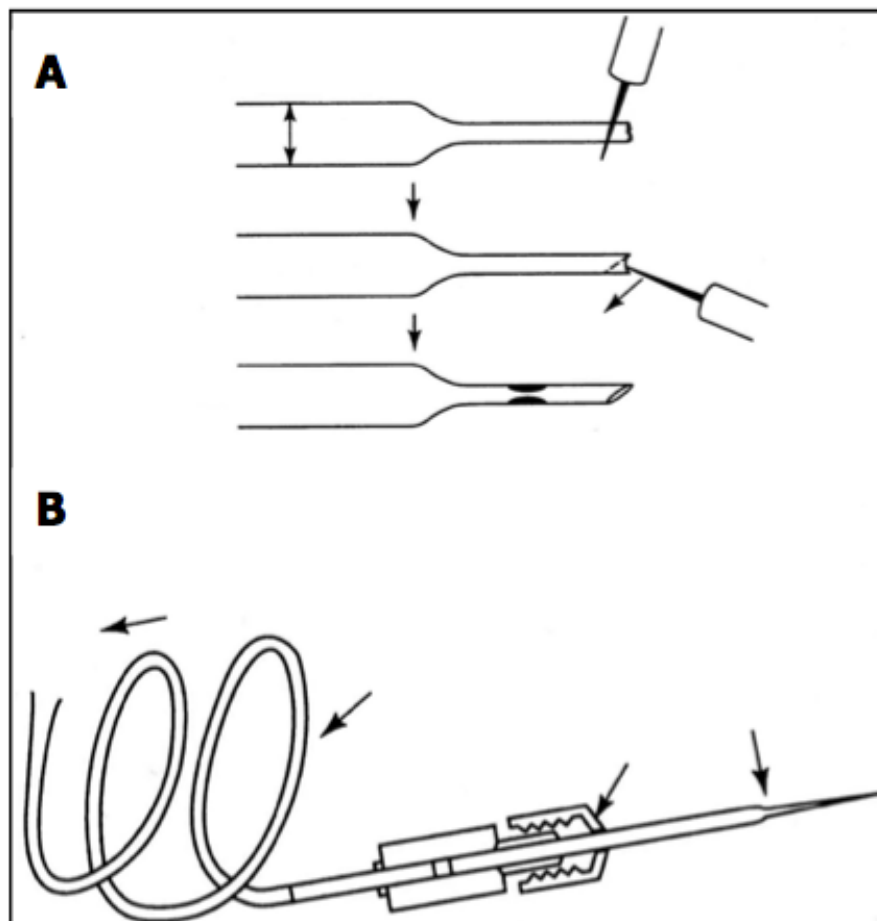


Figura 7: Sistema de Inyección de tejido (17). A: Las agujas fabricadas a partir de pipetas Pasteur, se estiran con calor y la aguja se afila en bisel como muestra la figura. Después se realiza una constricción utilizando una microforja. B: Sistema de inyección.

2. Extracción de ARN.

En todos los tumores los tiempos de inyección analizados fueron T1, T5 y T10. Además, en el caso de *brat*^{k06028} y *l(3)mbt*^{ts1} también se analizaron los cerebros mutantes. Como controles se utilizaron los cerebros de tercer estadio larvario *w*¹¹¹⁸, así como cerebros *w*¹¹¹⁸ que hubieran estado inyectados en el abdomen de un huésped adulto durante tres días. Todos los experimentos se realizaron por triplicado para obtener tres réplicas de ARN.

La extracción de ARN total se realizó con Trizol (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante con alguna pequeña modificación. Los pasos fueron los siguientes:

1. Los cerebros larvarios y los tumores cultivados se disecaron en NaCl 0,7% y se transfirieron a una nueva gota de NaCl 0,7% sobre un portaobjetos siliconizado.
2. El tejido disecado se transfirió a un microtubo de 1,5ml al que se añadieron 400 μ l de Trizol y un 1 μ l de Glicogeno (20 ng/ μ l).
3. La mezcla se homogeneizó con un vórtex y se dejó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se homogeneizó una vez más utilizando una pipeta.
4. Se añadieron a la mezcla 80 μ l de Cloroformo (Fluka), y ésta se agitó fuertemente durante 15 segundos y se dejó incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos.
5. A continuación la muestra se centrifugó a máxima velocidad durante 15 minutos a 4°C.
6. Inmediatamente después se extrajeron 200 μ l de fase acuosa y en un nuevo tubo se mezclaron con 200 μ l de Isopropanol (2-propanol; Merck), agitando la mezcla con fuerza.
7. Se centrifugó a máxima velocidad durante 15 min a 4°C.
8. El sobrenadante fue eliminado y el pellet (no siempre visible) lavado con 500 μ l de Etanol (EtOH) al 80%, agitando con fuerza en un vórtex para despegarlo del tubo.
9. Se centrifugó a máxima velocidad durante 15 min a 4°C.
10. El sobrenadante fue eliminado de nuevo y se añadieron 30 μ l de agua (DPCE-free, nuclease-free; Ambion); se agitó con el vórtex durante 5 segundos y se dejó la muestra a temperatura ambiente durante 5 minutos, repitiendo la agitación por vórtex.
11. Para precipitar y lavar el ARN se añadieron 3 μ l de NaOAc 5M y 75 μ l de EtOH (96% o absoluto) y se mezclaron invirtiendo el tubo.
12. Se centrifugó a máxima velocidad durante 45 min a 4°C.

13. Se eliminó el sobrenadante y el pellet se lavó con 500 µl de EtOH al 80% y se despegó mediante agitación con un vórtex.
14. Se centrifugó a máxima velocidad durante 15min a 4°C.
15. Tras eliminar el sobrenadante se dejó secar el pellet al aire.
16. Finalmente se añadieron 20 µl de agua (Ambion), se agitó la muestra durante 5 segundos mediante vórtex, se dejó incubar durante 5 min a temperatura ambiente y se volvió a agitar con el vórtex.
17. La pureza y la integridad del ARN extraído fueron analizadas mediante Agilent Bioanalyzer 2100.
18. La concentración se determinó con un espectrofotómetro Nanodrop ND-1000.

3. Obtención de los perfiles de expresión en microarrays de ADN.

El procesamiento y la hibridación del ARN con los microarrays de Affymetrix se llevó a cabo en el Servicio de Genómica del Instituto del IRB, dirigido por Herbert Auer. El marcaje de las muestras y su hibridación en chips (*Affymetrix GeneChip® Drosophila Genome 2.0 Array*) se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante (<http://www.affymetrix.com>). Se generaron ficheros específicos de Affymetrix (Ficheros *.CEL) con los resultados de la hibridación de cada gen con su grupo de sondas correspondiente. Estos son los datos crudos posteriormente utilizados para el análisis de los perfiles de expresión.

Especificaciones de Affymetrix Gene Chip Drosophila Genome 2.0 Array:

Número de grupos de sondas (Probe sets)	18.880
Número de transcritos	~18.500
Longitud de la sonda de oligonucleótido	25 mer
Parejas de sondas (probe-pair) por secuencia	14
Control de Hibridación	bioB, bioC, bioD de <i>Escherichia coli</i> y cre del bacteriofago P1
Controles Poly-A	dap, lys, phe, thr, trp from <i>Bacillus subtilis</i>
Controles Housekeeping	actin (actin 42A), GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase 2), Eif-4a (eukaryotic initiation factor 4a)

Tabla 3: Especificaciones de Affymetrix Gene Chip Drosophila Genome 2.0 Array.

4. Análisis de los perfiles de expresión.

Normalización.

Todos los datos crudos obtenidos fueron normalizados para centrar cada gen a un nivel de expresión media de cero. El procedimiento utilizado fue “Robust Multichip Average” (RMA), implementado en el software “Bioconductor” (114).

Clasificación de las muestras tumorales.

Dado el elevado número de genes analizados, y el bajo número de réplicas, se utilizaron modelos de análisis jerárquico para explorar los datos y detectar patrones dominantes de expresión génica. Los dos tipos de análisis jerárquico empleados son:

- A) Clustering jerárquico (CJ): El tipo de CJ utilizado estima la distancia euclídea entre cada dos muestras. A continuación agrupa las dos muestras que más se parecen y recalcula de nuevo las distancias. Este proceso se repite hasta que se han agrupado todas las muestras en un solo grupo (115). Este procedimiento ha permitido representar las muestras tumorales en un diagrama de distancias que denota el mayor o menor parentesco entre sus perfiles de expresión.
- B) Análisis de Componentes Principales (ACP). El ACP identifica nuevas variables o componentes principales, combinaciones lineales de las variables originales, que retienen la mayor parte de la variación de los datos (<http://www.analytictech.com/networks/hiclus.htm>). En este estudio se estimaron las distancias euclídeas entre cada dos réplicas y a continuación se identificaron dos componentes estadísticamente independientes, x e y , que permitieron representar todas ellas en gráficos bidimensionales para visualizar su grado de parentesco.

Clasificación de los genes.

Se aplica el método estadístico GaGa (116) con el objetivo de clasificar los genes de acuerdo al comportamiento de su expresión. El método requiere especificar varios patrones de expresión, y asigna cada gen a uno de dichos patrones de forma que la tasa de falsos positivos (FDR) sea menor al 5%. Los patrones definen qué grupos presentan expresión similar y cuáles presentan expresión diferenciada. En las comparaciones de los distintos tumores en los diferentes tiempos los patrones se definieron según la agrupación de las muestras sugerida por

el ACP (análisis de componentes principales) y CJ (clustering jerárquico). Para analizar la progresión de cada tumor a lo largo del tiempo, los patrones se definieron de acuerdo a los tiempos consecutivos de inyección respecto al control. En ambos análisis se añadieron dos patrones: (1) el patrón de genes no diferencialmente expresados entre todas las muestras y (2) el patrón de genes que se expresan de forma distinta en todos los grupos (patrón 0 y 13 respectivamente de los resultados.).

Comparaciones entre distintos grupos tumorales.

La comparación de los diferentes grupos de genes para su posterior interpretación se llevaron a cabo con Excel (Office para Mac, 2004). Las comparaciones realizadas fueron el resultado de la suma de los diferentes grupos de genes, seleccionándolos por su FDR (False Discovery Rate) menor o igual a 0,05 y el requerimiento del un cambio (*fold change* o *ratio*) mayor o igual a 1,5. Durante toda la tesis, cuando se indica los genes sobreexpresados o subexpresados de una comparación se refiere sobreexpresados a los genes de mayor expresión en el primer término de la comparación y subexpresados a los genes de mayor expresión al segundo término de la comparación (ejem: *brat* vs. *pros*, los genes sobreexpresados son los genes de mayor expresión en el primer término, *brat* y los subexpresados los genes de mayor expresión en el segundo término, en *pros*).

Anotación Funcional.

La anotación funcional mediante agrupamiento de Ontología de Genes (GO) se realizó con el software "David Bioinformatic Resource" (105). Una vez seleccionados los genes a analizar, se introdujeron en el programa y se optó por analizar los GOs de todas las categorías "Biological Processes", "Cellular Components" y "Molecular Functions". De los resultados obtenidos se seleccionaron aquellos términos de GO con un valor p menor o igual a 0,05. Los nombres de las ontologías de genes se han mantenido en inglés por mantener la coherencia con el análisis realizado por "David Bioinformatic Resource". Una vez seleccionados las ontologías y genes de interés los *heat map* se realizaron mediante Bioconductor.

Comparación con tumores humanos.

El análisis de representación de genes de Neuroblastomas y Glioblastomas, primero se llevo a cabo una búsqueda automática de los ortólogos de los set de genes de Warnat et al. 2007 (88)

y Phillips et al. 2006 (91) mediante la herramienta bioinformática InParanoid (<http://inparanoid.sbc.su.se/cgi-bin/index.cgi>), después se realizó una segunda búsqueda manual de cada gene en Flybase, Ensembl y Pubmed para mayor precisión. Una vez obtenidos los set de genes ortólogos, se analizó si estos se encontraban significativamente representados en los datos comparados mediante Bayesian GSE (117).

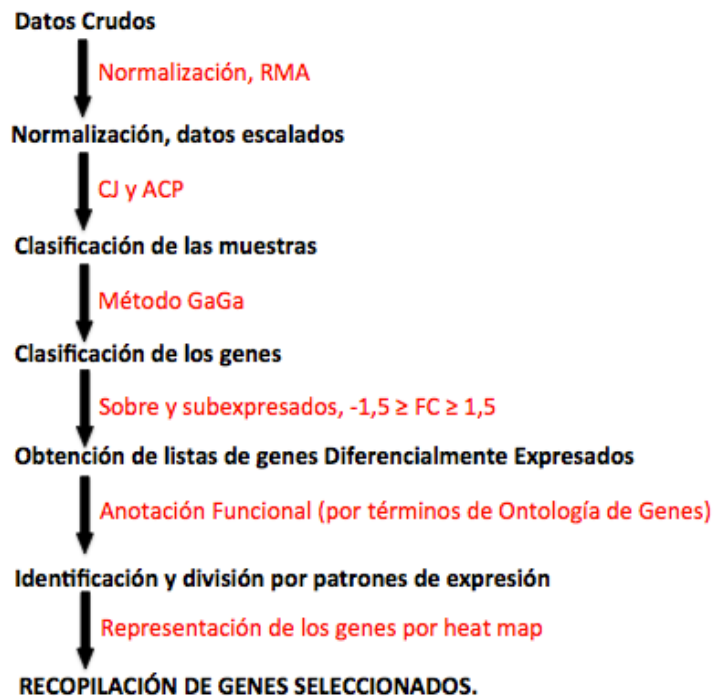


Figura 8: Pasos seguidos para el Análisis de los perfiles de expresión.

Resultados

1. Análisis de los perfiles de expresión de tumores de distinto origen genético en distintos momentos de evolución: clasificación tumoral

Como primera aproximación a la clasificación de tumores de distinto origen genético se agruparon los perfiles de expresión mediante Clustering Jerárquico (CJ) y Análisis de Componentes Principales (ACP) para cada uno de los tiempos de inyección T1, T5 y T10 separadamente. El CJ se realizó con las medias de expresión de las tres réplicas de cada tumor, mientras que el ACP permitió clasificar todas y cada una de las réplicas. En todos los casos analizados los controles, tanto cerebros WT como WTin, resultaron estar bien diferenciados de las muestras tumorales

Clustering jerárquico y Análisis de Componentes Principales en T1.

El CJ permitió diferenciar tres grupos de tumores: A) *l(3)mbt*; B) *mira* y *pros* y C) *pins*, *brat* y *lgl* (Fig. 9A). El ACP puso de manifiesto un agrupamiento hasta cierto punto similar al observado en el CJ, con una mayor variabilidad debido a la presencia de las tres réplicas de cada tumor (Fig. 9B). Las réplicas de *pros* formaron un grupo separado del resto, asociado con una de las réplicas de *mira*. Las muestras de *l(3)mbt* también se separaron del resto, aunque mostraron una cierta asociación con *pins* no evidente en el CJ. Las muestras restantes, correspondientes a *brat*, *lgl* y *pins*, se agruparon entre sí. En general el ACP mostró un cierto grado de asociación entre las tres réplicas de cada tumor excepto en el caso de *mira*, en que una de las réplicas se agrupó con *pros* y otra con *lgl*, *pins* y *brat*, mientras que la tercera quedó situada en un punto intermedio entre las dos anteriores.

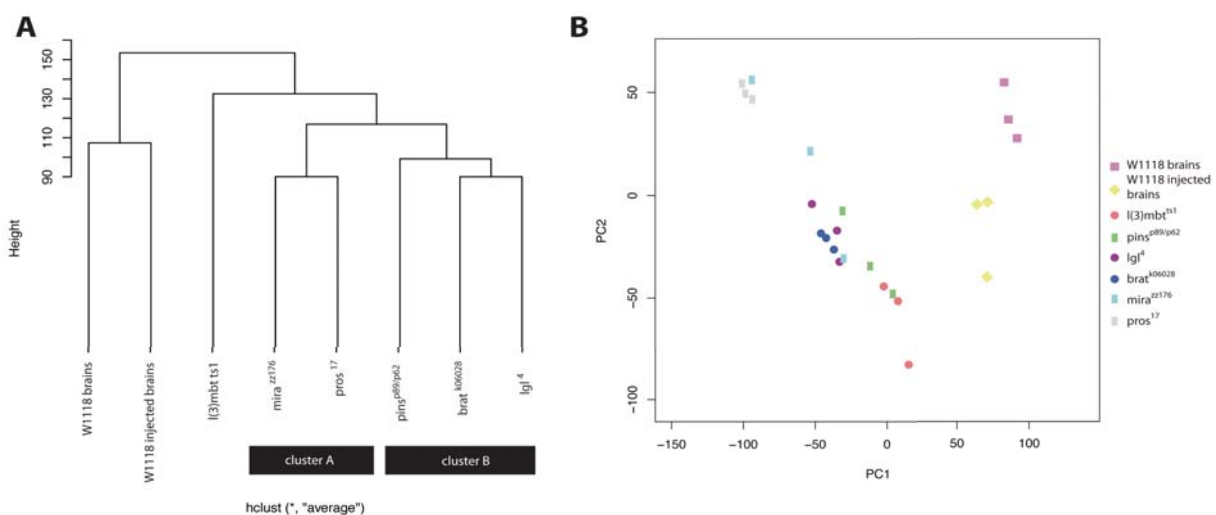


Figura 9: Clustering Jerárquico (A) y Análisis de Componentes Principales (B) de tumores de distinto origen genético de *Drosophila* en T1.

Clustering jerárquico y Análisis de Componentes Principales en T5.

El CJ mostró en T5 un agrupamiento ligeramente diferente al observado en T1, resaltando los siguientes dos grupos de clasificación tumoral: A) *pros* y *mira* (que en T1 constituían un grupo a parte) junto con *brat* y *lgl* y B) *l(3)mbt* (que en T1 representaba un grupo separado) y *pins* (Fig. 10A). En el ACP se observaron resultados similares, apareciendo las muestras de *brat* y *lgl* asociadas con *pros* y hasta cierto punto con *mira*, mientras que *l(3)mbt* se mostró más cercano a *pins*. Se vuelve a observar en T5 la heterogeneidad de las muestras *mira*, ya que dos de las réplicas se agrupan cerca de *brat*, *lgl* y *pros* mientras que la tercera se mantiene entre las dos agrupaciones principales (Fig. 10B).

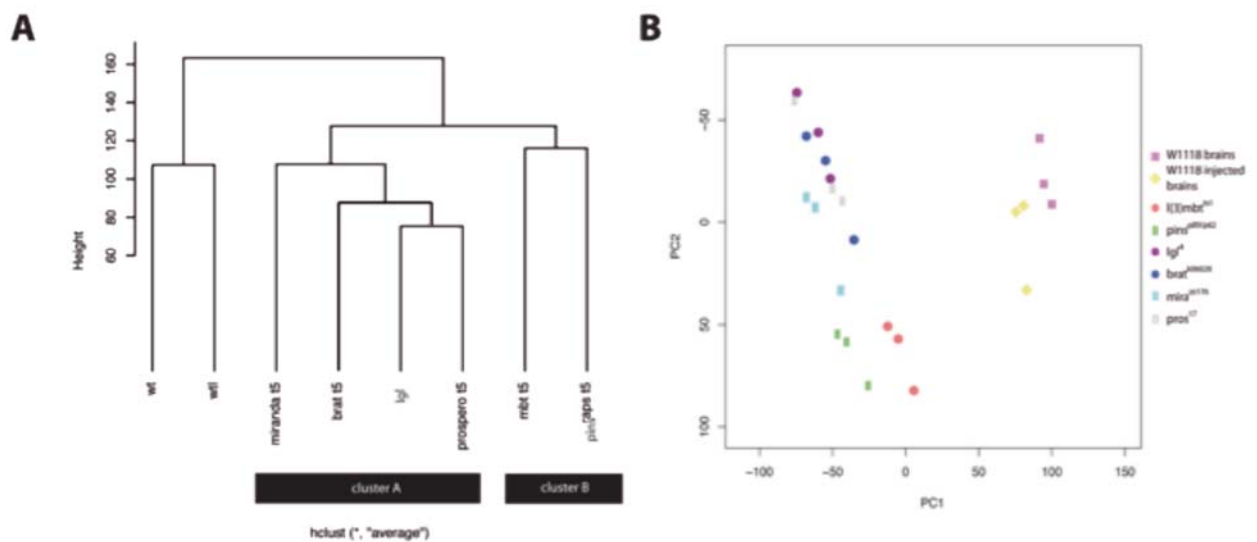


Figura 10: Clustering Jerárquico (A) y Análisis de Componentes Principales (B) de tumores de distinto origen genético de *Drosophila* en T5.

Clustering jerárquico y Análisis de Componentes Principales en T10.

En T10 el CJ volvió a mostrar una clasificación diferente a las anteriores, con tres grupos tumorales: A) *pros*, *brat* y *lgl* ; B) *mira* (que en T5 se asociaba con los anteriores) y *pins* (que en T5 se asociaba con *l(3)mbt*) y C) *l(3)mbt* (Fig. 11.A). En la representación del ACP se observó que una de las muestras de *mira* se clasificaba muy lejos de todas las demás, impidiendo observar diferencias entre las últimas (Fig. 11.B). Al eliminar dicha réplica se observó que los tumores de *pros*, *brat*, *lgl* y *pins* se agrupaban entre sí, mientras que las tres réplicas de *l(3)mbt* aparecían en un grupo separado del resto (Fig. 11.C).

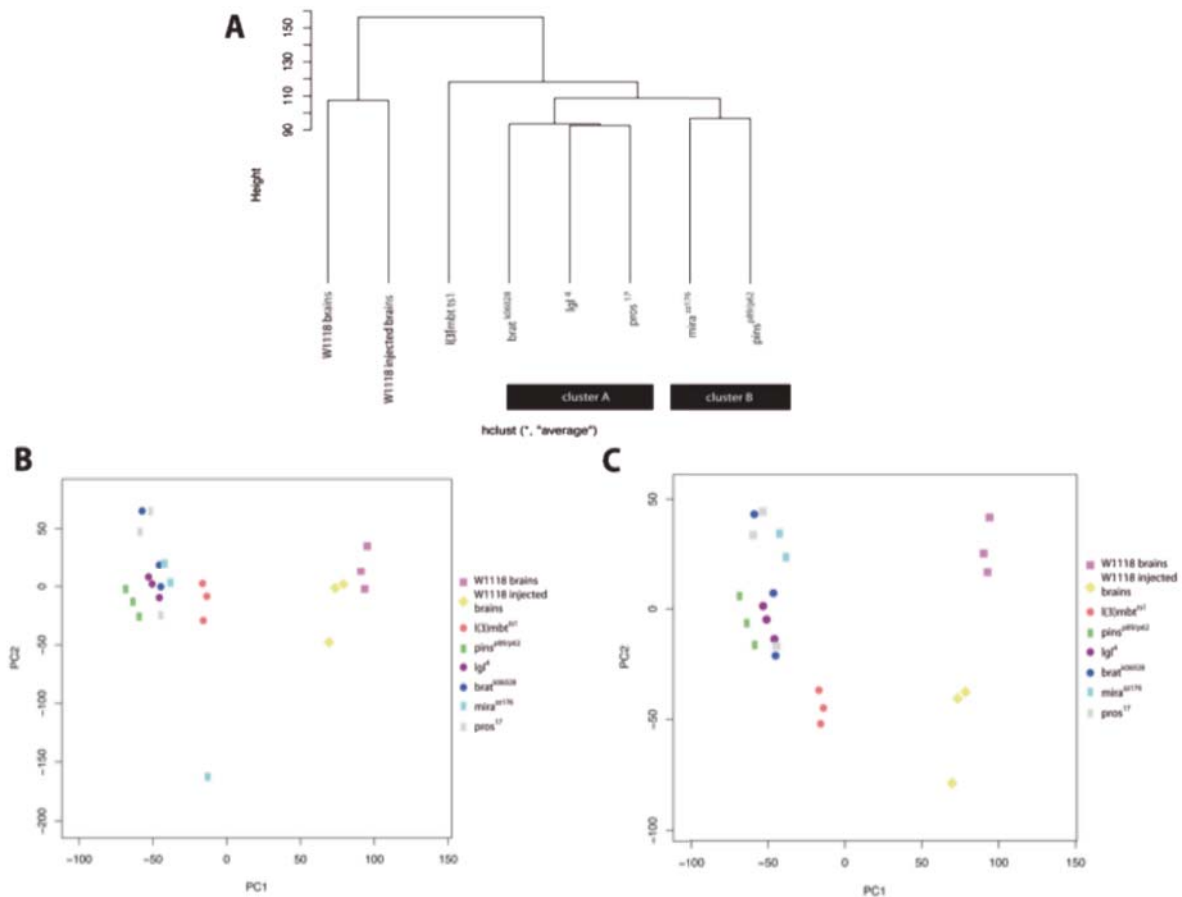


Figura 11: Clustering Jerárquico (A) y Análisis de Componentes Principales (B) y (C) de tumores de distinto origen genético de *Drosophila* en T10. (B) Teniendo en cuenta las tres réplicas de miranda, (C) Eliminando del análisis la réplica lejana de miranda.

Los análisis de CJ y ACP permitieron extraer una serie de conclusiones generales: algunos tumores se agrupan siempre juntos, como es el caso de *brat* y *lgl*. Otros tienden a separarse en un grupo único, como *l(3)mbt*. El resto muestran comportamiento variables: *pros* es el tumor más disímil en T1 aunque en los tiempos de inyección sucesivos tiende a agruparse con *lgl* y *brat*; *pins* muestra una agrupación transitoria con *l(3)mbt* en T5 pero finalmente tiende a agruparse con *lgl* y *brat*; finalmente, *mira* es el que tumor que muestra una mayor heterogeneidad, patente incluso entre sus propias réplicas, aunque eliminando una réplica de comportamiento anómalo en T10 tiende a agruparse con *lgl* y *brat*.

Los análisis de CJ y ACP no muestran cual es el grado de semejanza o diferencia entre tumores. Para saber el número de genes que contribuye a que los distintos tumores se agrupen o no entre sí, se utilizaron las conclusiones extraídas de los análisis CJ y ACP previamente expuestas para planificar 19 patrones de agrupamiento tumoral, con el objeto de estimar el número de genes asignados a cada patrón de acuerdo a su nivel de expresión. Dicho análisis se llevó a cabo

según el método estadístico GaGa (116). Como muestras control se utilizaron los cerebros WTin, debido a su mayor similitud experimental con los tumores. Asimismo en el tiempo de inyección T10 se eliminó la réplica anómala de *mira*. Los resultados se exponen en el siguiente apartado.

Porcentajes de genes que contribuyen al agrupamiento tumoral.

En la tabla 4 se describen los 19 patrones de agrupamiento tumoral elaborados de acuerdo a los resultados de los análisis CJ y ACP del apartado anterior. Dichos patrones se pueden clasificar en cuatro grupos: A) El patrón 0 incluye aquellos genes cuyo nivel de expresión es común a todos los tumores y al control B) los patrones del 1 al 6 agrupan los genes que se expresan diferencialmente en un tumor específico; C) el patrón 7 agrupa los genes que aparecen diferencialmente expresados en todos los tumores con respecto al control, es decir, genes tumorales inespecíficos de tumor y D) el resto de los patrones, del 8 al 18, engloban genes que se expresan diferencialmente en los tumores con respecto al control (genes característicos de tumores) pero que a la vez distinguen a los tumores entre sí. Como es de esperar, el patrón 0 es el que incluye el mayor número de genes, aunque su porcentaje en conjunto no llega a un 50%.

En T1, el 51,8% de los genes presentan diferencias de expresión. Los tres patrones más relevantes, que en conjunto agrupan el 28,4% de los genes diferencialmente expresados (DE) son: el patrón 3 (10,1%), que incluye genes DE específicos de *pros*; el patrón 17 (10%), que contiene los genes DE que distinguen a *pros* y *mira* de los demás tumores y a todos ellos del control; el patrón 9 (8,3%), que agrupa los genes característicos de tumores que a su vez diferencian a *l(3)mbt* con respecto al resto. El porcentaje de genes asignado a los patrones corrobora lo observado en el CJ y en el ACP (Tabla 4, columna T1).

En T5, el 53,6% de los genes están DE. El patrón más representativo (21,5%) es el que incluye los genes característicos de tumores que diferencian a *pins* y *l(3)mbt* con respecto al resto. El patrón 9, aunque sólo contiene un 6,4% de genes, separa a *l(3)mbt* de los demás tumores. El siguiente patrón con mayor porcentaje de genes DE es el 7 (12,8%), que contiene los genes tumorales inespecíficos de tumor (Tabla 4, columna T5). En este caso también se corroboran los resultados de los análisis CJ y ACP, que en T5 clasificaban los tumores en dos grupos. No obstante, el porcentaje de genes DE revela que *l(3)mbt* es más diferente del resto de los tumores que *pins*.

Patrones de expresión a diferentes tiempos de cultivo.				
#	Patrones	T1,%genes	T5,%genes	T10,%genes
0	wtINJ=brat=mira=pros=lgI=pins=l(3)mbt	48,2	36,4	41,6
1	wtINJ=mira=pros=lgI=pins=l(3)mbt#brat	0,3	0,8	1,4
2	wtINJ=brat=pros=lgI=pins=l(3)mbt#mira	0,2	1,5	0,9
3	wtINJ=brat=mira=lgI=pins=l(3)mbt#pros	10,1	1	2,4
4	wtINJ=brat=mira=pros=pins=l(3)mbt#lgI	2,2	1,1	1,5
5	wtINJ=brat=mira=pros=lgI=l(3)mbt#pins	1,3	1,5	0,9
6	wtINJ=brat=mira=pros=lgI=pins#mbt	2,4	3,3	4
7	wtINJ#brat=mira=pros=lgI=pins=l(3)mbt	5,6	12,8	24,3
8	wtINJ#brat=mira=lgI=pins=l(3)mbt#pros	1,1	0,4	1,2
9	wtINJ#brat=mira=pros=lgI=pins#l(3)mbt	8,3	6,4	10
10	wtINJ#brat=pros=lgI=pins=l(3)mbt#mira	0	1,4	1,5
11	wtINJ#brat=mira=lgI=pins#pros#l(3)mbt	0,8	0,3	0,6
12	wtINJ#brat=lgI=pins#mira#pros#l(3)mbt	0,8	0,5	1
13	wtINJ#brat#mira#pros#lgI#pins#l(3)mbt	2,8	4	4,3
14	wtINJ#brat=mira=pros=lgI=l(3)mbt#pins	1,2	1,7	0,7
15	wtINJ#brat=mira=pros=lgI#pins=l(3)mbt	3,4	21,5	0,2
16	wtINJ#brat=mira=pros=lgI#pins#l(3)mbt	0,5	0,6	0,5
17	wtINJ#brat=lgI=pins=l(3)mbt#mira=pros	10	0	0,2
18	wtINJ#brat=pros=lgI#mira=pins#l(3)mbt	0,8	4,6	3

Tabla 4: Porcentaje de genes asignado mediante el modelo GaGa de Rossell a cada patrón definido en los tres tiempos de cultivo de los tumores de diferente origen genético de *Drosophila*.

Por último, el 58,4% de los genes se expresan diferencialmente en T10 (Tabla 4, columna T10). El mayor porcentaje de genes DE (19,4%) se asigna al patrón 7. Asimismo, aunque la diferencia ha disminuido, se observa que *l(3)mbt* todavía es diferente a los demás tumores (patrón 9, 10%).

En resumen, los resultados del agrupamiento de genes DE en patrones corroboran las clasificaciones obtenidas mediante CJ y ACP. Los tumores más diferentes en cuanto a su perfil de expresión en T1 son los tumores de *pros* y *l(3)mbt*, que según el CJ y el ACP se ordenan a una mayor distancia, quedando todos los demás agrupados entre ellos. En T5, el tumor *pros* muestra más similitudes con *brat* y *lgl*, mientras que el tumor *l(3)mbt* sigue siendo distinto. El tumor *pins* pasa de agruparse con *brat* y *lgl* a agruparse con *l(3)mbt*. En T10, todos los tumores analizados tienden a ser más parecidos entre sí; el tumor *pins* vuelve a agruparse con *pros*, *brat* y *lgl*, y el único que presenta mayores diferencias es el tumor *l(3)mbt*, que sigue formando un grupo a parte.

En general, se observa que el número de genes tumorales inespecíficos de tumor (patrón 7) aumenta considerablemente en el tiempo, lo que indica que los tumores tienden a homogeneizar sus perfiles de expresión. En el siguiente apartado se aborda la interpretación funcional de esta evolución.

2. Los tumores de distinto origen genético tienden a igualar su perfil de expresión a lo largo del tiempo, definiendo un perfil de expresión tumoral común.

El porcentaje de genes que definen un perfil de expresión tumoral, agrupados en el patrón 7, aumentó a lo largo del tiempo desde un 5,6% en T1 a un 24,3% (Tabla 5). Para conocer su interpretación funcional se estimó, para T1, T5 y T10 separadamente, el valor medio de expresión de cada gen en cada tumor y se dividió por el valor de expresión en el control, obteniendo un *ratio* o *fold change* (FC). Los genes con un FC mayor o igual a 1,5 se consideraron sobreexpresados en los tumores. Los genes con FC menor o igual que 1,5, se consideraron subexpresados.

Patrón 7: WTin≠ brat=mira=pros= lgl =pins= l(3)mbt			
	T1	T5	T10
% de genes DE	5,6%	12,5%	24,3%
nº de genes DE	671	2021	3871
nº de genes Sobre, FC≥1,5	444	1282	1990
nº de genes Sub, FC" -1,5	217	513	1207

Tabla 5: Número y porcentaje de genes DE comunes en todos los tumores comparados con respecto al control.

A continuación se realizó, para cada uno de los tiempos, un análisis de enriquecimiento de términos funcionales (GO: Gene Ontology, (99) mediante el programa “DAVID Bioinformatic Resource” (105). Este análisis permitió seleccionar los términos englobados dentro de las categorías “Procesos Biológicos”, “Funciones Moleculares” y “Componentes Celulares” que resultaron ser significativos según el valor p de Fisher modificado p” 0,05.

En el primer tiempo de inyección, T1, se observaron 39 términos (GOs) significativos agrupados dentro de “Biological Processes”, 26 en “Cellular Components” y 11 en “Molecular Functions”. En T5 las categorías detectadas en T1 se mantuvieron enriquecidas y además agruparon nuevos términos, llegando a un total de 136 términos significativos dentro de “Biological Processes”, 46 en “Cellular Components” y 73 en “Molecular Functions”. En T10 esta tendencia se mantuvo llegando a 159 términos significativos en “Biological Processes” y 46 en “Cellular Components”, aunque los términos asignados a “Molecular Functions” disminuyeron a 69. Por lo tanto, al igual que el número de genes agrupados en el patrón 7, el número de GOs aumentó entre T1 y T10 (Fig. 12).

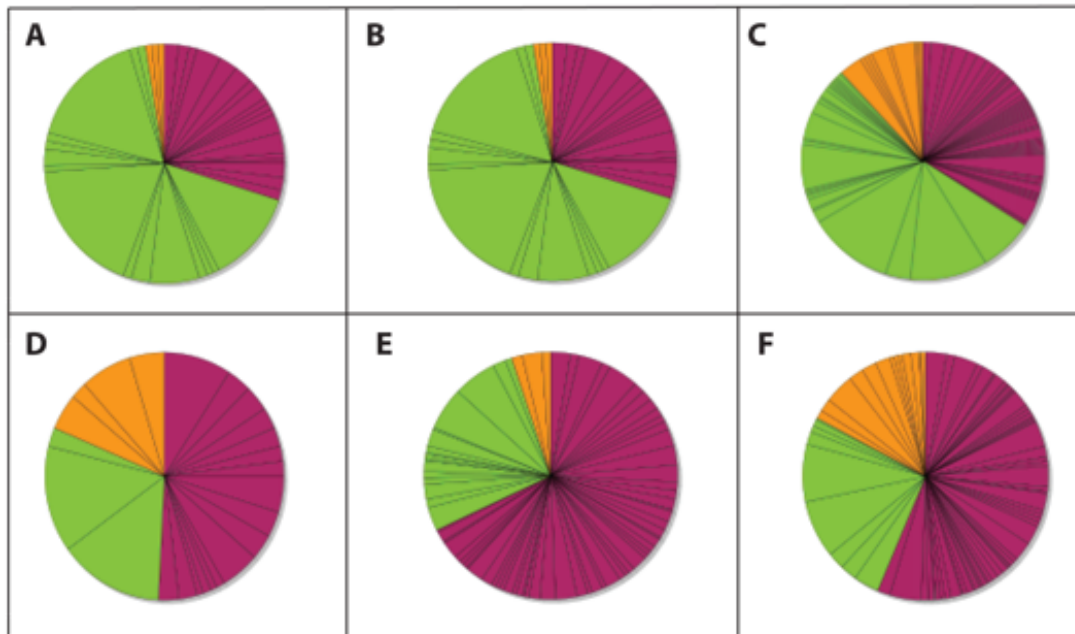


Figura 12: Gráfico de sector del porcentaje de genes correspondiente a cada GO. (A,B, C) Indica los GOs enriquecidos en los genes sobreexpresados en los tumores analizados respecto al control en T1, T5 y T10 respectivamente. (D,E,F) Indica los GOs enriquecidos en los genes subexpresados en T1, T5 y T10 respectivamente. Los términos de “Biological Processes” (violeta), y los términos de “Cellular Components” (verde) aumentan en número durante el tiempo de cultivo, los términos de “Molecular Functions” (naranja) aumentan en número en el tiempo de cultivo excepto en los enriquecidos en los sobreexpresados en T10.

El programa “David Bioinformatic Resources” permite agrupar los términos GO significativos en módulos de acuerdo a su relación funcional (Anexo I). En el caso de los genes tumorales sobreexpresados, el análisis puso de manifiesto los siguientes 7 módulos funcionales (Anexo II): “DNA repair”, “cell cycle”, “ribosome biogenesis and assembly”, “nucleus”, “gene expression”, “chromosomes” y “chromosome condensation and segregation”. Tanto el número de genes contenido en cada módulo como el nivel de significación de los correspondientes GOs aumentaron entre T1 y T10 (Anexo I, T1). Por otro lado, en T5 se observó la aparición de nuevos términos GO, como “establishment and maintenance of chromatin architecture” o “mitotic cell cycle, embryonic”. Además, se observó la aparición de términos que configuraron nuevos módulos tales como “RNA mediated gene silencing” y “RNA interference” (Anexo II). Asimismo, en T10 aparecieron nuevos módulos relacionados con la vía de PI3K y “regulation of growth”.

En cuanto a los genes tumorales subexpresados, los términos GO más representados resultaron estar relacionados con la diferenciación neural, como por ejemplo “GO:0007154:cell communication” y “GO:0007166:cell surface receptor linked signal transduction”. Como en el caso anterior, estos GOs mantuvieron su nivel de significación entre T1 y T10, además de aumentar en número de genes (Anexo I). A partir de T5 apareció un nuevo módulo funcional

que agrupó términos relacionados con “cell adhesión”. Por último, en T10 se observó un enriquecimiento en términos relacionados con “circadian rithm” y “nutrient reservoir activity” (Anexo II).

Por lo tanto, los tumores de distinto origen genético tienden a homogeneizarse tanto en número de genes DE como en la función que dichos genes representan, definiendo un perfil característico tumoral. La interpretación funcional de los genes DE que distinguen a todos los tumores con respecto al control se mantiene relativamente constante desde estadios tumorales tempranos, aumentando en nivel de significación, al tiempo que aparecen nuevas funciones biológicas relevantes.

3. El tumor más divergente en el tiempo es el tumor derivado de la mutación de *l(3)mbt*.

Los resultados del análisis de agrupamiento de genes en patrones muestran que los tumores mantienen un porcentaje de genes de expresión común (vistos en el apartado anterior) a la vez que se pueden clasificar en distintos grupos según diferencias de expresión entre ellos. En este apartado estudiaremos qué genes son responsables de la clasificación tumoral obtenida mediante CJ y ACP. Para ello, los grupos tumorales se comparan dos a dos, seleccionando para cada comparación los genes contenidos en patrones previamente definidos (Tabla 4) que cumplan la condición de agrupamiento correspondiente en cada caso. Para este análisis se ha descartado el tumor *mira*, dado que una de sus réplicas no se comporta de forma coherente con las otras dos, tanto en T1 como en T10. Por otro lado, los tumores *pins* y *l(3)mbt*, que aparecen en el mismo grupo en T5, se han considerado como dos grupos separados desde T1 a T10. Este supuesto deriva de un análisis adicional de las diferencias entre estos dos tumores, dado el carácter temporal de su agrupamiento en T5. Dicho análisis se expone en el siguiente apartado, previo a la comparación final de los grupos tumorales.

Los tumores *l(3)mbt* y *pins* son divergentes en el tiempo.

En el CJ hemos visto que los tumores de *l(3)mbt* y *pins* no se agrupan en T1, sí lo hacen en T5 y vuelven a separarse en T10. Paralelamente el ACP revela que, en T10, *pins* diverge de *l(3)mbt* a la vez que se asemeja más al resto de los tumores. Para saber si, a pesar de su agrupamiento en T5, *mbt(3)* y *pins* muestran una tendencia a la divergencia, analizamos los porcentajes de genes

Resultados

atribuibles a los patrones de agrupamiento en que ambos tumores son distintos. Los tumores *pins* se compararon con cada uno de los restantes de tumores en T1, T5 y T10. En cada caso, el porcentaje de genes DE se obtuvo a partir de la suma de todos los patrones en los que se cumplía la condición de desigualdad (Anexo III y resumido en tabla 6).

Tiempo de Inyección	T1		T5		T10	
	%genes DE	NºDE genes	%genes DE	NºDE genes	%genes DE	NºDE genes
<i>l(3)mbt</i> ^{ts1} vs. <i>pins</i> ^{p89/p62}	17,7%	2655	22,9%	3523	24,1%	3782
<i>pins</i> ^{p89/p62} vs. <i>brat</i> ^{k06028}	10,3%	1414	34,7%	6047	11%	1765
<i>pins</i> ^{p89/p62} vs. <i>lgl</i> ⁴	12,2%	1620	35%	6075	11,1%	1134
<i>pins</i> ^{p89/p62} vs. <i>pros</i> ¹⁷	32,8%	4333	36,1%	6239	15%	1135

Tabla 6: Comparaciones dos a dos entre *pins* y los tumores *l(3)mbt*, *brat* y *lgl*.

En T5, a pesar de que *l(3)mbt* y *pins* se clasificaron dentro del mismo grupo jerárquico, la comparación entre ambos mediante patrones reflejó mayor número de genes DE que en T1 (22,9% frente a 17,7%). La razón por la que en T5 ambos tumores aparecen agrupados puede ser una mayor divergencia de *pins* con respecto a *brat* (34,7%) y *lgl* (35%). Finalmente, en T10, *l(3)mbt* siguió siendo diferente a los demás (24,1%), lo cual corrobora la divergencia entre *l(3)mbt* y *pins*. Por consiguiente, en la comparación de los grupos tumorales entre sí, expuesta en el siguiente apartado, los tumores *l(3)mbt* y *pins* se consideraron como dos grupos independientes en T5.

Comparaciones dos a dos de los diferentes grupos tumorales.

En T1 los tumores se clasificaron en tres grupos de acuerdo con el CJ y el ACP; las comparaciones realizadas se exponen en las Tabla 7A.

Tiempo de Inyección: T1	
Grupos	$l(3)mbt^{ts1}$
	$brat^{k06028}$, $l(2)gl^4$ y $pins^{p89/p62}$
	$pros^{17}$ y $mira^{zz176*}$
Comparaciones	$l(3)mbt^{ts1}$ vs. $pros^{17}$
	$l(3)mbt^{ts1}$ vs. $brat^{k06028}$, $l(2)gl^4$, $pins^{p89/p62}$
	$brat^{k06028}$, $l(2)gl^4$, $pins^{p89/p62}$ vs. $pros^{17}$

* excluimos el tumor mira debido a la heterogeneidad observada en el PCA.

Tabla 7 A: Comparaciones realizadas entre los diferentes grupos tumorales en T1.

En T5 los tumores se clasificaron en dos grupos de acuerdo con el CJ y el ACP, aunque debido a la divergencia observada en porcentaje de genes entre $l(3)mbt$ y $pins$, éstos se consideraron como dos grupos separados. Las comparaciones realizadas figuran en la Tabla 7B.

Tiempo de Inyección: T5	
Grupos	$l(3)mbt^{ts1}$ y $pins^{p89/p62}$
	$brat^{k06028}$, $l(2)gl^4$ y $pros^{17}$.
Comparaciones	$l(3)mbt^{ts1}$ vs. $brat^{k06028}$, $l(2)gl^4$, $pros^{17}$
	$pins^{p89/p62}$ vs. $brat^{k06028}$, $l(2)gl^4$, $pros^{17}$
	$l(3)mbt^{ts1}$ vs. $pins^{p89/p62}$

Tabla 7 B: Comparaciones realizadas entre los diferentes grupos tumorales en T5.

En T10 los tumores se clasificaron en dos grupos de acuerdo con el CJ y el ACP, y las comparaciones realizadas se presentan en la Tabla 7C.

Tiempo de Inyección: T10	
Grupos	$l(3)mbt^{ts1}$
	$brat^{k06028}$, $l(2)gl^4$, $pros^{17}$ y $pins^{p89/p62}$
Comparaciones	$l(3)mbt^{ts1}$ vs. $pins^{p89/p62}$, $brat^{k06028}$, $l(2)gl^4$, $pros^{17}$

Tabla 7 C: Comparaciones realizadas entre los diferentes grupos tumorales en T10.

Los genes contenidos en los distintos patrones de agrupamiento se sumaron en cada comparación tal como se muestra en la tabla 8. Para cada comparación se estimó el porcentaje

Resultados

de genes DE así como el número de genes sobre y subexpresados (como convención, en ésta y en todas las tablas sucesivas en que se realizaron comparaciones dos a dos, el valor de sobre o subexpresión se refiere siempre al primer término de la comparación. Ej. En T1, al comparar *l(3)mbt* vs *pros*, 2611 genes aparecen sobreexpresados en *l(3)mbt*).

Tiempo de Inyección: T1					
COMPARACIÓN	PATRONES	% GENES DE	GENES DE	SOBRE-EXPRESADOS FC \geq 1,5	SUB-EXPRESADOS FC''-1,5
<i>l(3)mbt</i> ^{ts1} vs. <i>pros</i> ¹⁷	3+6+8+9+11+12+13+15+16+17+ 18	41%	5625	2611	2556
<i>brat</i> ^{k06028} , <i>lgl</i> ⁴ , <i>pins</i> ^{p89/p62} vs. <i>pros</i> ¹⁷	3+8+11+12+17	22,8%	2949	1352	1276
<i>l(3)mbt</i> ^{ts1} vs. <i>brat</i> ^{k06028} , <i>lgl</i> ⁴ , <i>pins</i> ^{p89/p62}	6+9+11+12	12,3%	1740	436	196
Tiempo de Inyección: T5					
COMPARACIÓN	PATRONES	% GENES DE	GENES DE	SOBRE-EXPRESADOS FC \geq 1,5	SUB-EXPRESADOS FC''-1,5
<i>l(3)mbt</i> ^{ts1} vs. <i>brat</i> ^{k06028} , <i>lgl</i> ⁴ , <i>pros</i> ¹⁷	6+9+15+16+18	36,4%	6254	2718	2190
<i>pins</i> ^{p89/p62} vs. <i>brat</i> ^{k06028} , <i>lgl</i> ⁴ , <i>pros</i> ¹⁷	5+14+15+16+18	29,9%	5191	2160	1557
<i>l(3)mbt</i> ^{ts1} vs. <i>pins</i> ^{p89/p62}	5+6+9+11+12+13+14+16+18	22,9%	3523	1493	1200
Tiempo de Inyección: T10					
COMPARACIÓN	PATRONES	% GENES DE	GENES DE	SOBRE-EXPRESADOS FC \geq 1,5	SUB-EXPRESADOS FC''-1,5
<i>l(3)mbt</i> ^{ts1} vs. <i>pins</i> ^{p89/p62} , <i>brat</i> ^{k06028} , <i>lgl</i> ⁴ , <i>pros</i> ¹⁷	6+9	14%	1951	808	776

Tabla 8: Comparaciones realizadas en cada tiempo de inyección. Se muestra los patrones comparados, el porcentaje y número de genes DE y genes sobre y subexpresados respecto al primer termino de cada comparación.

Para interpretar el significado biológico de los genes DE contenidos en cada comparación se realizó un análisis de enriquecimiento de términos funcionales (GO: Gene Ontology, (99)) mediante el programa “DAVID Bioinformatic Resource” (105). En cada caso, los genes sobreexpresados y subexpresados se introdujeron en el programa DAVID separadamente.

Anotación funcional mediante agrupamiento de términos GO.

El análisis realizado mediante el programa “David Bioinformatic Resources” permitió obtener los términos funcionales (GOs) más representativos asociados a los genes sobre y subexpresados de cada comparación. Las listas de GOs resultantes de este análisis son muy extensas, por lo que no se incluyen en los anexos. No obstante, el análisis detallado de dichas listas permitió seleccionar GOs con tendencias relevantes: 1) GOs característicos de un tumor en concreto; 2) GOs que permitieron establecer diferencias entre dos grupos concretos de tumores y 3) GOs que revelaron un gradiente de discriminación entre tumores. Algunos de estos GOs se han representado gráficamente, para cada uno de los tiempos de inyección, en heat maps (Fig. 13, 14 y 15). Asimismo en el Tabla III, IV y V del Anexo se han listado respectivamente los FC de los genes correspondientes a los GOs de dichos heat maps.

En T1 (Fig. 13), el término “GO:0030154:cell differentiation” que agrupa, entre otros, genes implicados en procesos de neurogénesis y desarrollo de glándula salivar, permite definir un gradiente, siendo *I(3)mbt* el tumor con mayor expresión de este grupo de genes y *pros* el tumor con menor expresión, mientras que *brat*, *Igl* y *pins* son tumores de expresión intermedia. Otro término que sigue esta misma tendencia es “GO:0001738:morphogenesis of a polarized epithelium”, que agrupa genes implicados en el proceso de organización y generación de estructuras epiteliales polarizadas. Con el término “GO:0006281:DNA repair”, que agrupa genes de unión y reparación de daño en el ADN, ocurre lo mismo pero a la inversa. Los genes englobados por este término se encuentran sobreexpresados en el tumor *pros* y subexpresados en *I(3)mbt* con respecto a los controles y los demás tumores.

En cuanto a términos específicamente asociados a un tumor, el GO:0048477:Oogenesis, que agrupa genes implicados en la formación y maduración del ovario y los gametos femeninos, se encuentra enriquecido en *I(3)mbt* con respecto al resto de los tumores. Como se puede observar en el heat map de la figura 13 estos genes están sobreexpresados en *I(3)mbt* respecto al control y al resto de los tumores. Por último, los genes asociados a los términos

Resultados

“GO:0006508: proteolysis” y “GO:0006952:defense response” están sobreexpresados en los tumores *pros* en relación al resto de los tumores. En el término “GO:0006508:proteolysis” se agrupan genes implicados en la hidrólisis de proteínas, y el término “GO:0006952:defense response” engloba genes involucrados en la respuesta a infecciones u otros tipos de daño al organismo.

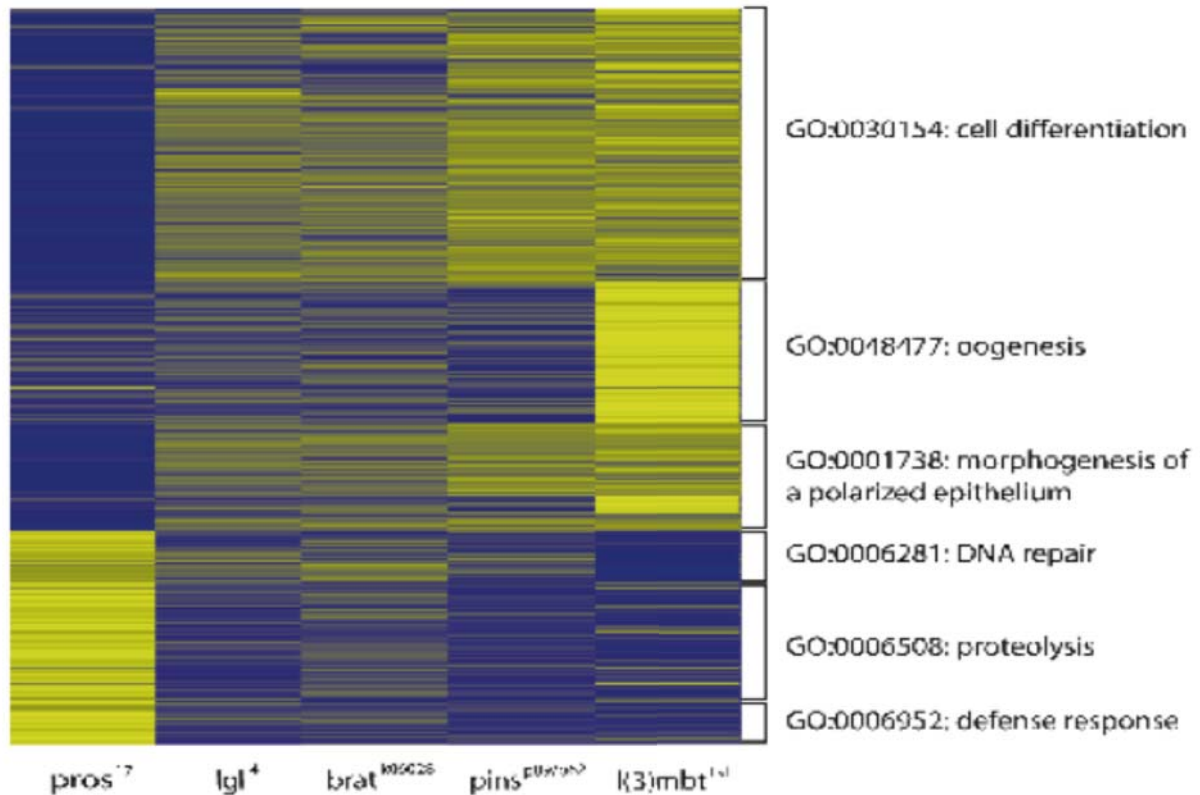


Figura 13: Heat Map de las comparaciones entre los grupos definidos para T1.

En T5, el heat map (Fig. 14) revela que los términos que identifican a *l(3)mbt* de entre los demás tumores siguen siendo “GO:0048477:oogenesis” y “GO:0002009:morphogenesis of an epithelium”, que ahora engloban un mayor número de genes (Anexo Tabla IV).

Por otro lado, entre los genes sobreexpresados en los tumores *brat*, *lgl*, *pros* y *pins* respecto *l(3)mbt* destaca el término “GO:0007400:neuroblast fate determination”. Este término engloba genes implicados en la especificación de la identidad del NB, tales como *miranda*, *asense*, *abdominal A*, *kruppel*, *nubbin* y *engrailed*.

Los términos que más claramente diferencian a *pins* y *l(3)mbt* son “GO:0006281:DNA repair” y “GO:0005875:microtubule associated complex”. Al igual que en T1, el término “GO:0006281:DNA repair” engloba genes sobreexpresados en *pins* con respecto a *l(3)mbt*. El término “GO:0005875:microtubule associated complex” engloba genes que codifican para

proteínas que se asocian a los microtúbulos. Dichos genes están sobreexpresados en *l(3)mbt* en comparación con *pins*.

Otro término representado en el heat map (Fig. 14) es “GO:0006118:electron transport”, que en este caso agrupa genes con el mismo nivel de expresión en *pins* y *l(3)mbt* y la vez sub-expresados en el resto de tumores. Algunos de los genes agrupados en este término se localizan en la membrana mitocondrial y son parte de la cadena respiratoria.

Por último, el término “GO:0030154:cell differentiation”, que en T1 permitía establecer un gradiente de diferenciación entre tumores, revela ahora diferencias entre *l(3)mbt* y *pins* por un lado y *brat*, *lgl* y *pros* por otro. No obstante, aunque en el heat map no se observa claramente, *l(3)mbt* tiene mayor expresión de los genes de diferenciación que el tumor derivado de *pins* (Anexo, Tabla IV).

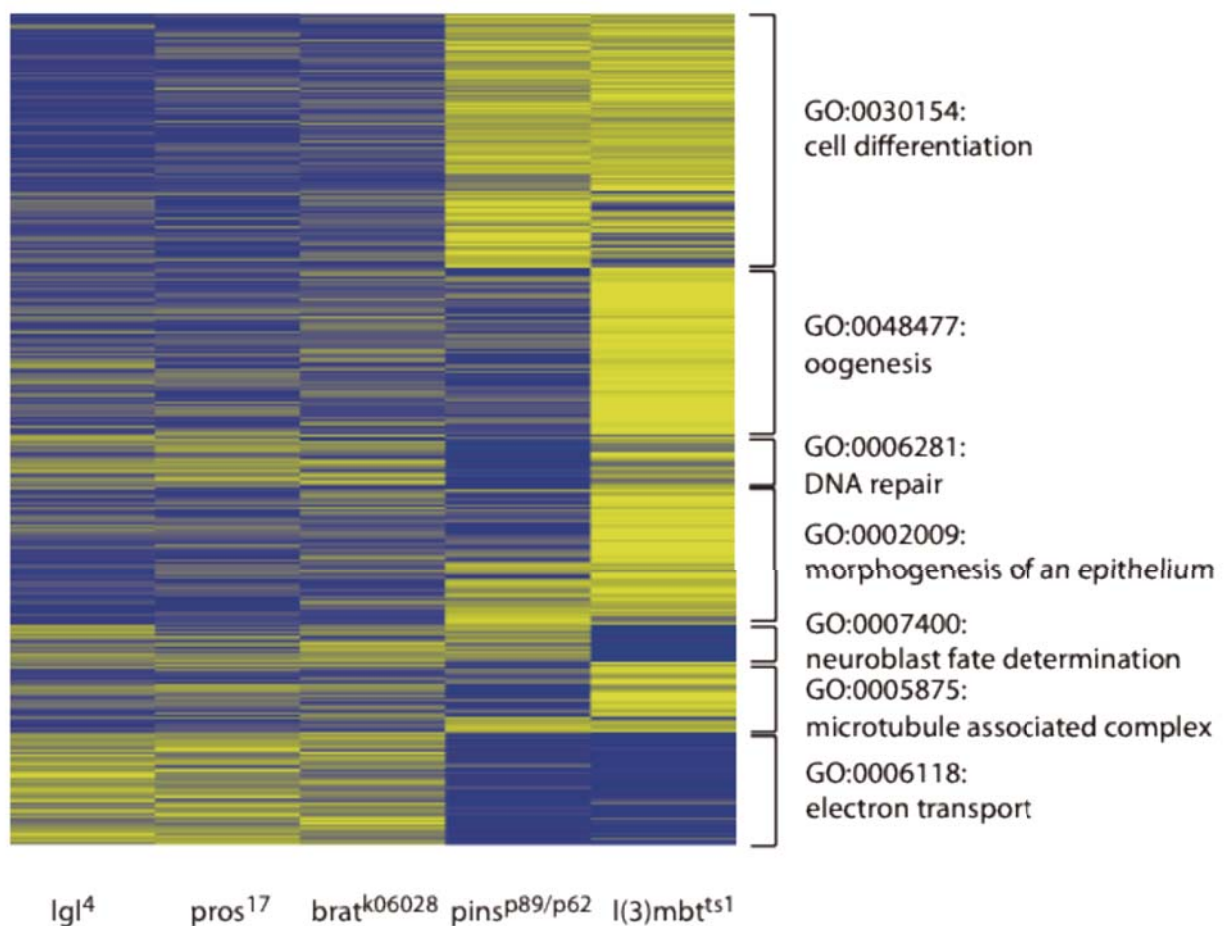


Figura 14: Heat Map de las comparaciones entre los grupos definidos para T5.

Resultados

Como se observa en los apartados anteriores, en T10 los tumores tienden a igualar sus perfiles de expresión. Aun así, *l(3)mbt* sigue manteniendo diferencias relevantes con respecto al resto. Los términos que mejor representan estas diferencias se muestran en el heat map de la figura 15 (ver Anexo Tabla V). Dos de ellos, los correspondientes a genes sobreexpresados en *l(3)mbt*, ya aparecían en los tiempos de inyección T1 y T5, y son “GO:0048477:oogenesis” y “GO:0002009:morphogenesis of an epithelium”. Otros términos que a su vez diferencian a *l(3)mbt* son “GO:0006350:transcription”, “GO:0005739:mitochondrion” y “GO:0007067:mitosis”, correspondientes a genes que se encuentran subexpresados en *l(3)mbt* en comparación con los restantes tumores.

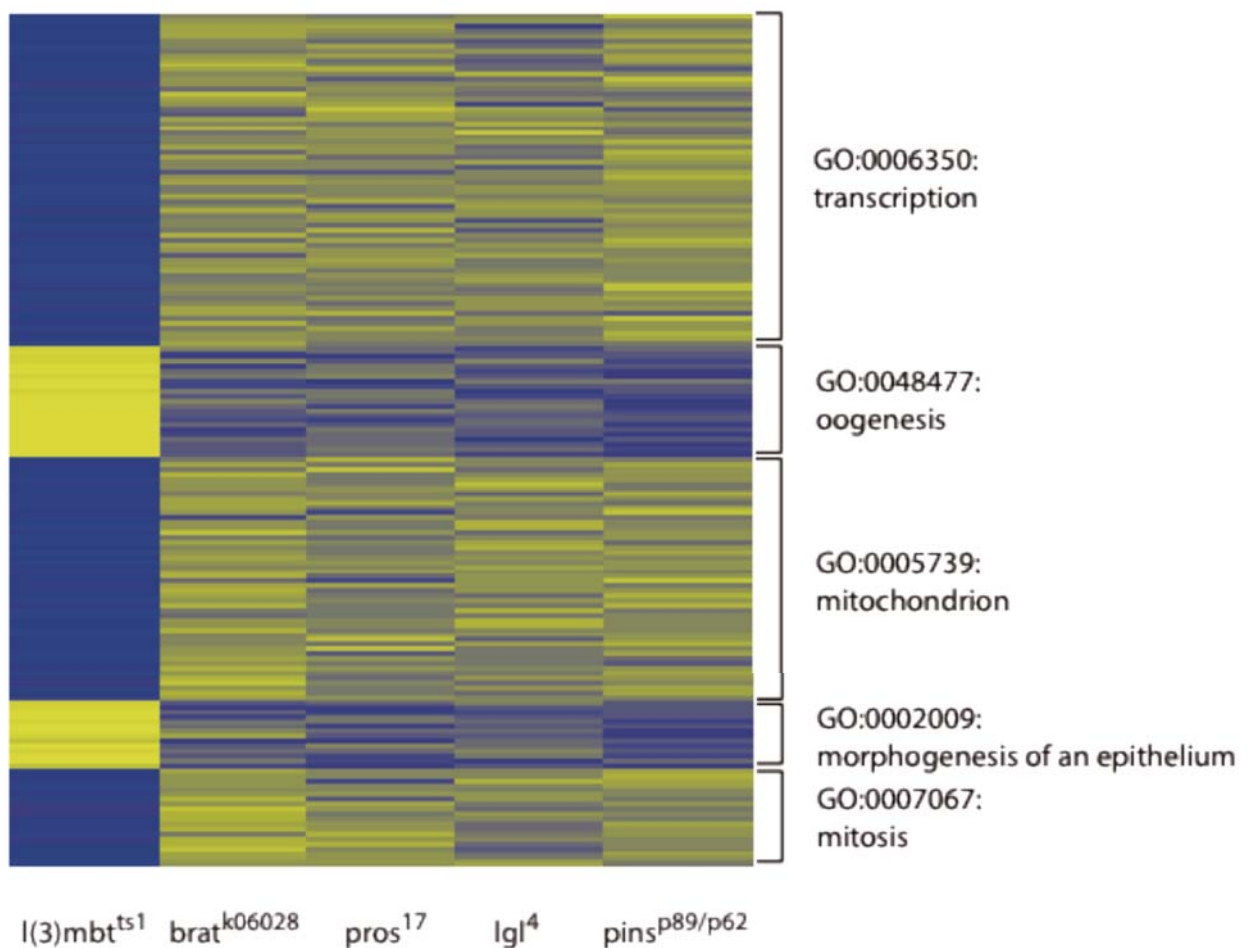


Figura 15: Heat Map de las comparaciones entre los grupos definidos para T10.

Todos los análisis realizados hasta el momento sugieren que el tumor derivado de *l(3)mbt* es el más diferente de entre todos los tumores estudiados. La anotación funcional de términos GO sugiere que una característica del tumor *l(3)mbt*, que se repite en los tres tiempos de inyección analizados, es la sobreexpresión de genes implicados en morfogénesis de epitelio. Además, en

T5, se observa que los tumores *brat*, *lgl*, *pros* y *pins* sobreexpresan, en relación a los controles y los tumores *l(3)mbt*, genes implicados en la especificación de la identidad del NB. Por lo tanto, en el siguiente apartado se analiza, uno a uno, la expresión genes que codifican para marcadores, tanto de NB como de células neuroepiteliales, para ver si existen diferencias que indiquen que los tumores puedan proceder de uno u otro tipo celular.

Los tumores derivados de mutaciones que afectan a la división asimétrica sobreexpresan marcadores de NB, mientras que *l(3)mbt* sobreexpresa *l(1)sc*, marcador de precursores neurales.

Gran parte de los genes que típicamente se expresan en el NB también se expresan en la GMC, como *castor* y *grainy head*, e incluso en las neuronas, como *pros*. Para este análisis se seleccionaron genes que se expresan exclusivamente en el NB, en particular *worniu* (*wor*), *deadpan* (*dpn*) y *mira*. Por otro lado, como gen específico neuroepitelial se escogió *lethal of scute* (*l(1)sc*), un componente del complejo Achaete-Scute, que se expresa en el neuroectodermo del embrión (Cabrera et al. 1987, Martín-Bermudo et al. 1991) y en el neuroepitelio del lóbulo óptico del cerebro larvario (Egger et al. 2007).

En primer lugar los tumores se ordenaron de acuerdo al nivel de expresión de cada uno de los tres genes, *wor*, *dpn* y *mira* separadamente (Figs 16, 17 y 18). En cada caso, la expresión entre cada dos tumores consecutivos se consideró distinta cuando el ratio o FC resultó ser mayor que 1,5. El test de Kruskal-Wallis se aplicó para confirmar si las diferencias observadas eran significativas con un grado de confianza del 95% ($p < 0.05$).

La expresión de *wor* resultó ser mucho mayor en los tumores que en el control, a excepción de *l(3)mbt*, donde *wor* mostró el mismo nivel de expresión que el control en T1, aumentando ligeramente en T5 y T10, aunque sin llegar al valor observado en los restantes tumores. De igual forma expresión de *dpn* fue mucho mayor en *pins*, *lgl*, *brat* y *pros* que en el control y en *l(3)mbt*, aunque en este último aumentó progresivamente desde un nivel de subexpresión en T1 hasta una sobreexpresión moderada en T10. En cuanto a *mira*, la situación volvió a ser parecida, mayor nivel de expresión en los tumores *pins*, *lgl*, *brat* y *pros* que en el control y en *l(3)mbt*. En este caso, *mira* siempre resultó estar subexpresado en *l(3)mbt* con respecto al control. Por otro lado, el marcador neuroepitelial *l(1)sc* sólo mostró sobreexpresión con respecto al control en el tumor derivado de *l(3)mbt*, tanto en T1 como en T5 y T10. Estos

resultados indican que los tumores *pins*, *lgl*, *brat* y *pros* están formados por células que hasta cierto punto expresan componentes comunes de NBs, mientras que el tumor *l(3)mbt* se asemeja más al neuroepitelio, del cual podría derivar.

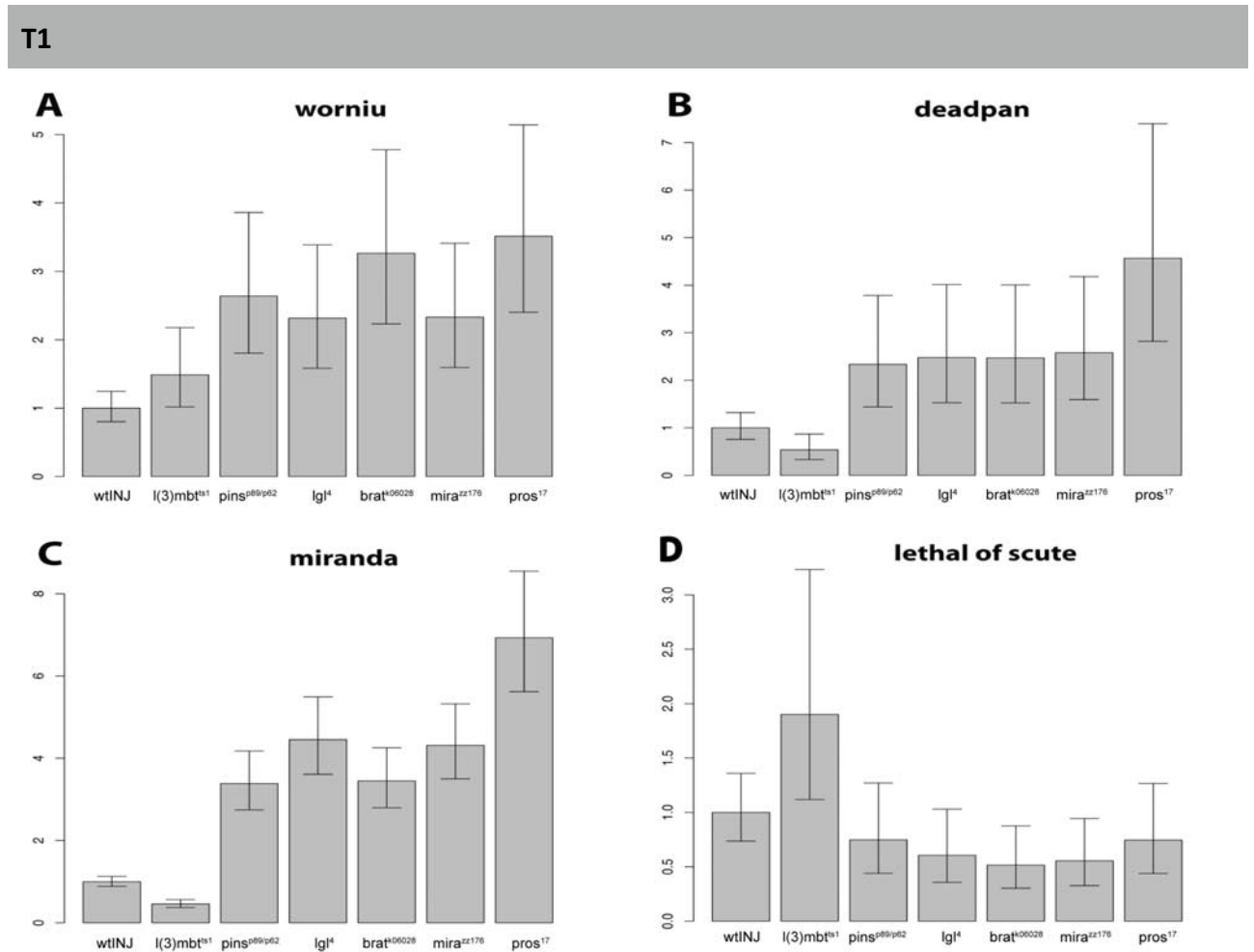


Figura 16: Expresión de marcadores celulares en los diferentes tumores en T1. La expresión de cada gen en los diferentes tumores se ha clasificado de mayor a menor, se considera expresión diferencial significativa cuando la diferencia es mayor a 1,5 y el valor p del test Kruskal-Wallis es menor a 0,05. A: Expresión de *worniu* en los diferentes tumores, en este caso se considera significativo que la expresión de *worniu* es igual en *l(3)mbt^{ts1}* que el control y diferente al control e igual entre *lgl⁴*, *mira^{zz176}*, *pins^{p89/p62}*, *brat^{k06028}*, *pros¹⁷* (WTin= *l(3)mbt^{ts1}* < *lgl⁴*= *mira^{zz176}*= *pins^{p89/p62}*= *brat^{k06028}*= *pros¹⁷*, valor-p=0,0014). B: Expresión de *deadpan*: *l(3)mbt^{ts1}* < WTin < *pins^{p89/p62}*= *brat^{k06028}*= *lgl⁴*= *mira^{zz176}* < *pros¹⁷* (valor-p =0,0011). C: Expresión de *miranda*: *l(3)mbt^{ts1}* < WTin < *pins^{p89/p62}*= *brat^{k06028}*= *lgl⁴*= *mira^{zz176}* < *pros¹⁷* (valor-p =0,0005). D: Expresión de *lethal of scute*: *brat^{k06028}*= *mira^{zz176}*= *lgl⁴*= *pros¹⁷*= *pins^{p89/p62}*= WTin < *l(3)mbt^{ts1}* (valor-p =0,0248).

T5

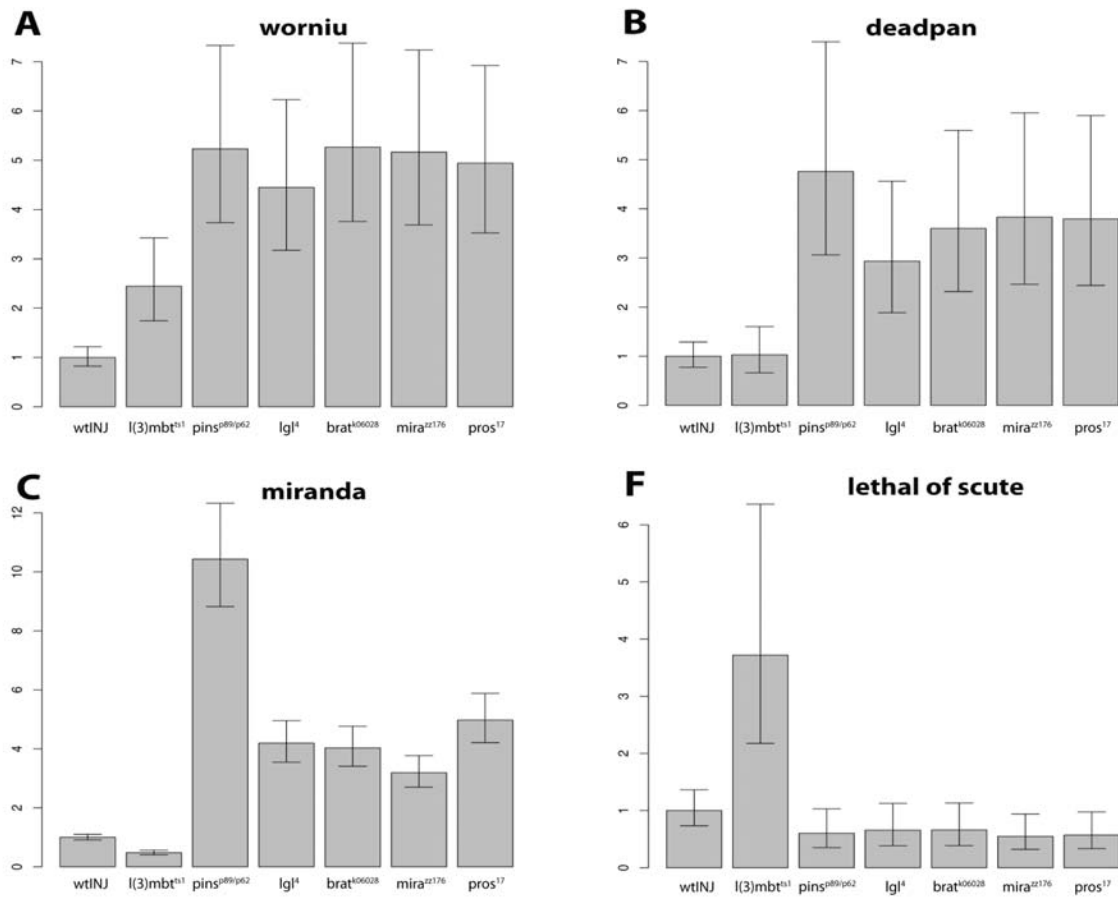


Figura 17: Expresión de los marcadores celulares en los diferentes tumores en T5. La expresión de cada gen en los diferentes tumores se ha clasificado de mayor a menor, se considera expresión diferencial significativa cuando la diferencia es mayor a 1,5 y el valor p del test Krustal-Wallis es menor a 0,05. A: Expresión de worniu en los diferentes tumores, WTin < l(3)mbt^{ts1} < Igl⁴ = pros¹⁷ = mira^{zz176} = pins^{p89/p62} = brat^{k06028} (valor-p=0,0013). B: Expresión de deadpan: WTin = l(3)mbt^{ts1} < Igl⁴ = brat^{k06028} = pros¹⁷ = mira^{zz176} = pins^{p89/p62} (valor-p=0,0015). C: Expresión de miranda: l(3)mbt^{ts1} < WTin < mira^{zz176} = brat^{k06028} = Igl⁴ = pros¹⁷ < pins^{p89/p62} (valor-p=0,0004). D: Expresión de lethal of scute: brat^{k06028} = mira^{zz176} = Igl⁴ = pros¹⁷ = pins^{p89/p62} < WTin < l(3)mbt^{ts1} (valor-p=0,0505).

T10

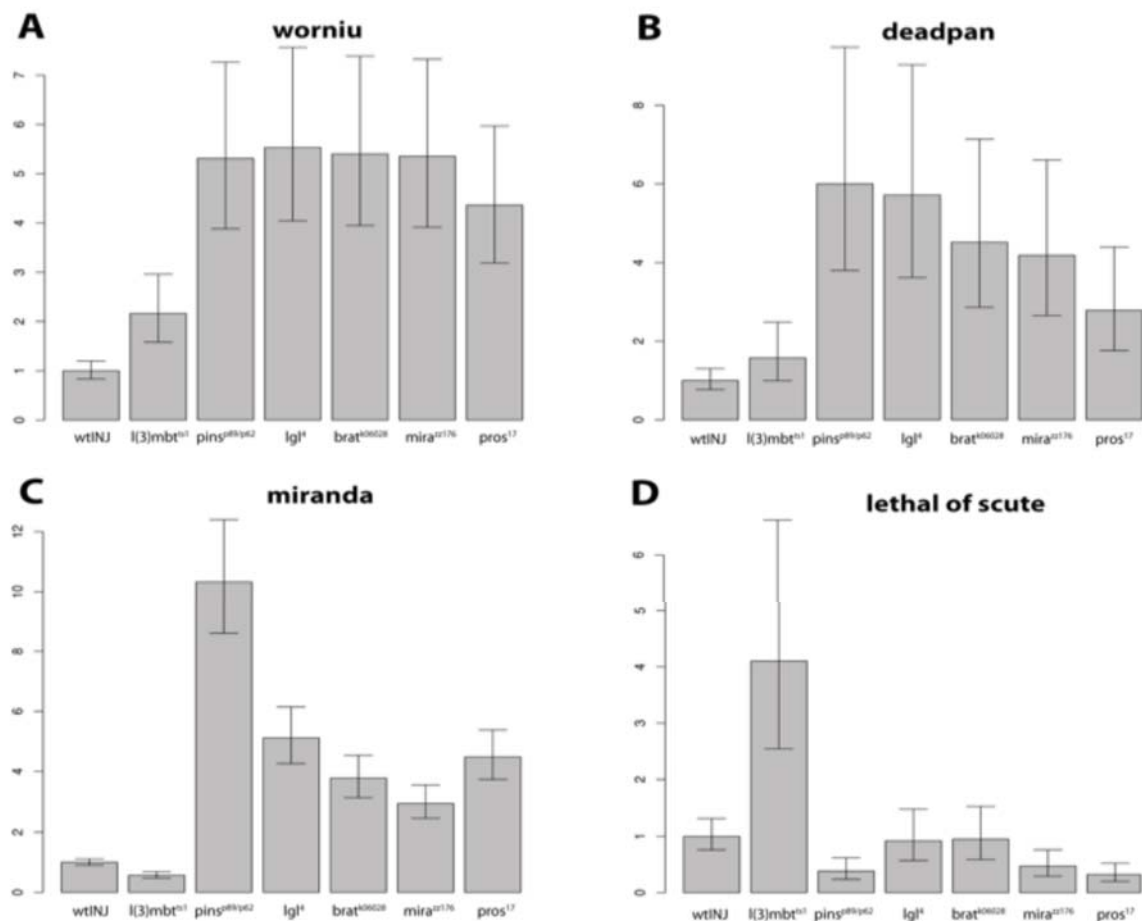


Figura 18: Expresión de los marcadores celulares en los diferentes tumores en T10. La expresión de cada gen en los diferentes tumores se ha clasificado de mayor a menor, se considera expresión diferencial significativa cuando la diferencia es mayor a 1,5 y el valor p del test Krustal-Wallis es menor a 0,05. A: Expresión de worniu: WTin < l(3)mbt^{ts1} < pros¹⁷ = pins^{p89/p62} = mira^{zz176} = brat^{k06028} = lgl⁴ (valor-p=0,0008). B: Expresión de deadpan: WTin < l(3)mbt^{ts1} < pros¹⁷ < mira^{zz176} = brat^{k06028} = lgl⁴ = pins^{p89/p62} (valor-p=0,0006). C: Expresión de miranda: l(3)mbt^{ts1} < WTin < mira^{zz176} = brat^{k06028} = pros¹⁷ = lgl⁴ < pins^{p89/p62} (valor-p=0,0004). D Expresión de lethal of scute: pros¹⁷ = pins^{p89/p62} = mira^{zz176} < lgl⁴ = brat^{k06028} = WTin < l(3)mbt^{ts1} (valor-p=0,0039).

4. Perfiles de expresión de la progresión de cada uno de los tumores.

De los análisis previos se deduce que los diferentes tumores tienden a igualar su perfil de expresión a lo largo del tiempo. Sin embargo, esta evolución a nivel transcripcional no es igual para todos ellos. En este apartado se analiza cómo evoluciona cada uno de los tumores por separado. Para ello, se elaboraron nuevos patrones de agrupamiento que permitiesen clasificar los genes de acuerdo con su comportamiento a lo largo del tiempo según el método estadístico GaGa (116). A partir de estos patrones se definieron diferentes comparaciones: por un lado, cada uno de los tiempos de inyección con respecto al control y, por otro, comparaciones

consecutivas entre los diferentes tiempos de inyección. De cada comparación se extrajeron los genes sobreexpresados ($FC \geq 1,5$) y subexpresados ($FC \leq 1,5$), y se restaron los genes que, en el apartado anterior, presentaban el mismo nivel de expresión en todos los tumores (patrón 7 del apartado 2 de los resultados). Una vez obtenidas las listas de genes DE se introdujeron en el programa “David Bioinformatic Resources” para obtener los términos funcionales (GOs) significativamente asociados al tumor analizado. A continuación se realizó un *heat map* en el que se muestra el nivel de expresión de los genes agrupados en dichos GOs.

Lethal (3) malignant brain tumor.

Para el estudio de la evolución del tumor *l(3)mbt* se utilizaron las muestras correspondientes a los tres tiempos de inyección, además de los dos tipos de control (WT y WTin) y una muestra adicional que consistió en cerebros de tercer estadio larvario mutantes para *l(3)mbt*. Los patrones de agrupamiento más relevantes para este análisis se muestran en la tabla 9.

<i>l(3)mbt</i> ^{ts1}		
#	Patrones	%genes
0	WT=WTin=L3=T1=T5=T10	47%
1	WT=WTin =L3≠T1=T5=T10	18,8%
2	WT=WTin =L3=T1≠T5=T10	1,3%
3	WT=WTin =L3=T1=T5≠T10	0,1%
4	WT ≠ WTin ≠L3≠T1≠T5≠T10	5,6%
5	WT = WTin ≠L3=T1=T5=T10	14,2%
6	WT =L3≠ WTin =T1=T5=T10	12,8%

Tabla 9: Patrones de Agrupamiento de *l(3)mbt*

El 53% de los genes (contenidos en los patrones de 1 a 6) presentaron diferencias de expresión. Tres de los patrones agruparon el 45,8% de los genes: el patrón 1 (18,8%), que incluye los genes que aparecen DE a partir de T1 y presentan niveles de expresión similar en los tres tiempos de inyección; el patrón 5 (14,2%), que agrupa genes específicos de *l(3)mbt*, ya que se encuentran DE en las muestras mutantes con respecto a los controles, y además mantienen el mismo nivel de expresión en el cerebro L3 *l(3)mbt* y en los diferentes tiempos de inyección; y el patrón 6 (12,8%), el cual pone de manifiesto diferencias de expresión debidas a la inyección. Las variaciones a partir de los tiempos de inyección T5 y T10 fueron pequeñas, 1,3% y 0,1% respectivamente.

Resultados

A continuación se comparó cada una de las muestras tumorales con el control WTin, seleccionando para cada comparación los genes contenidos en los patrones en los que se cumple la condición de agrupamiento correspondiente. En la Tabla 10, se muestran los patrones utilizados en cada comparación, así como el porcentaje y el número de genes DE y cuántos de éstos están sobre y subexpresados en la categoría que constituye el primer término de la comparación. En dicha tabla se observa que el porcentaje de genes DE aumenta con el tiempo.

<i>l(3)mbt</i>^{ts1}				
COMPARACIÓN	L3 vs. WTin	T1 vs. WTin	T5 vs. WTin	T10 vs. WTin
PATRONES	4+5	1+4+5	1+2+4+5	1+2+3+4+5
% GENES DE	19,8%	38,6%	39,9%	40%
GENES DE	3051	6019	6206	6224
GENES SOBRE (FC \geq 1,5)	1151	2151	2536	2273
GENES SUB (FC \leq -1,5)	1029	2031	2136	2074

Tabla 10: Comparaciones de los diferentes tiempos de *l(3)mbt* respecto al control.

Además, se realizaron comparaciones entre tiempos de evolución consecutivos, de la misma forma descrita anteriormente (Tabla 11).

<i>l(3)mbt</i>^{ts1}			
COMPARACIÓN	T1 vs. L3	T5 vs. T1	T10 vs. T5
PATRONES	1+4	2+4	3+4
% GENES DE	24,4%	6,9%	5,7%
GENES DE	4006	1225	1056
GENES SOBRE (FC \geq 1,5)	1612	210	106
GENES SUB (FC \leq -1,5)	1405	489	178

Tabla 11: Comparaciones entre tiempos de evolución consecutivos de *l(3)mbt*

Para conocer la anotación funcional de los genes DE obtenidos en cada comparación, se utilizó el programa “DAVID Bioinformatic Resource”. Los genes cuyas anotaciones resultaron

significativas o mostraron una tendencia relevante se muestran en el heat map 19.A (pag.36). En el Anexo TablaVI se presentan los genes escogidos para el heat map y los valores de expresión de éstos en cada muestra experimental, agrupados según su GO.

Entre los términos más significativos figura "GO:0007154:cell communication", que engloba genes que codifican para proteínas implicadas en la interacción entre las células y el medio que las rodea; el tumor *l(3)mbt* subexpresa, en relación al control WTin, genes asociados a este término, desde L3 hasta T10. Otro término relevante es "GO:0030154: cell differentiation", también asociado a genes subexpresados en *l(3)mbt* con respecto al control a partir de T1, y que mantienen el nivel de expresión entre T1 y T10. Ambos términos están relacionados con procesos de neurogénesis, lo que sugiere que tanto los cerebros larvarios *l(3)mbt* como los tumores cultivados subexpresan genes relacionados con la diferenciación neural, siendo esta carencia más acusada en los tumores cultivados.

Asimismo los tumores *l(3)mbt* sobreexpresan, a partir de T1, genes asociados a los términos "GO:0006281: DNA repair" y "GO:0007067: mitosis", que aumentan aún más su nivel de expresión en T5. También a partir de T1 adquiere relevancia el término "GO:0051299:centrosome separation", que implica genes que se sobreexpresan en T5 y T10. Al igual que este último, el término "GO:0007568:aging" aparece bien representado y ligado a sobreexpresión durante T1, T5 y T10.

Los siguientes términos son los que se pueden considerar específicos del tumor *l(3)mbt*: "GO:0001709:cell fate determination", "GO:0048477:oogenesis", "GO:0001738:morphogenesis of an polarized epithelium". Los genes asociados al término de "GO:0001738:morphogenesis of a polarized epithelium" se sobre-expresan en T1 y mantienen niveles similares hasta T10, mientras que los genes asociados a los términos "GO:0001709:cell fate determination" y "GO:0048477:oogenesis", se sobreexpresan en T1 y aumentan sus niveles de expresión en T5 y en T10.

Partner of Inscutable.

Para el estudio de la evolución del tumor *pins* se utilizaron las muestras correspondientes a los tres tiempos de inyección y, como control, los cerebros WTin. Los patrones de agrupamiento más relevantes para este análisis se muestran en la tabla 12.

pins ^{p89/p62}		
#	Patrones	%genes
0	WTin=T1=T5=T10	53,1%
1	WTin ≠T1=T5=T10	28,9%
2	WTin =T1≠T5=T10	15,4%
3	WTin =T1=T5≠T10	0%
4	WTin ≠T1≠T5≠T10	2,6%

Tabla 12 :Patrones de Agrupamiento de pins

El 46,1% de los genes (patrones de 1 a 4) presentaron diferencias de expresión. Dos de los patrones agruparon el 44,3% de los genes: el patrón 1 (28,9%), que incluye los genes que aparecen DE a partir de T1 y presentan niveles similares en T5 y T10; y el patrón 2 (15,4%), que agrupa los genes que aparecen DE a partir de T5, manteniendo niveles de expresión similares en T10. Al igual que en *l(3)mbt*, el cambio más notable en cuanto a número de genes alterados se observa en T1, aunque *pins* sigue en cierta medida evolucionando en T5. No se observaron genes que sólo cambien su expresión en T10.

A continuación se comparó cada una de las muestras tumorales con el control. Los patrones involucrados en cada comparación aparecen en la tabla 13, junto con los porcentajes y el número de genes DE, así como cuántos de éstos están sobre o subexpresados. Los porcentajes de genes DE obtenidos en cada comparación indican que no hay un cambio substancial entre T5 y T10, aunque el número de genes sobreexpresados sí aumenta ligeramente.

pins ^{p89/p62}			
COMPARACIÓN	T1 vs. WTin	T5 vs. WTin	T10 vs. WTin
PATRONES	1+4	1+2+4	1+2+3+4
% GENES DE	31,5%	46,9%	46,9%
GENES DE	4059	6082	6082
GENES SOBRE (FC≥1,5)	1995	2761	3050
GENES SUB (FC" -1,5)	1599	2447	2458

Tabla 13: Comparaciones de los diferentes tiempos de pins respecto al control.

Además se compararon los distintos tiempos de evolución de forma consecutiva (Tabla 14). Los resultados indican nuevamente que entre T5 y T10 las diferencias son mínimas (2,6% de genes DE).

pins^{p89/p62}		
COMPARACIÓN	T5 vs. T1	T10 vs. T5
PATRONES	2+4	3+4
% GENES DE	18%	2,6%
GENES DE	2366	343
GENES SOBRE (FC \geq 1,5)	989	37
GENES SUB (FC \leq -1,5)	1084	65

Tabla 14: Comparaciones entre tiempos de evolución consecutivos de pins

En el *heat map* (19.B, pag. 36) se muestra el nivel de expresión de los genes que, tras el análisis de anotación funcional (DAVID Bioinformatic Resource) resultaron estar asociados a términos significativos o mostraron una tendencia relevante (ver Anexo Tabla VIII).

Los genes asociados al término “GO:0030154: cell differentiation” se encuentran subexpresados a partir de T1 respecto al control. A partir de T5, el número de genes subexpresados asociados a este término aumenta considerablemente. Se observa pues, al igual que en *l(3)mbt*, una disminución en el nivel de expresión de genes relacionados con la diferenciación neural, aunque mucho más acusada a partir de T5.

Los genes asociados a los términos “GO:0005694:chromosome”, “GO:0007017:microtubule-based process”, “GO:0001709:cell fate determination” y “GO:0008105:asymmetric protein localization” (estos dos últimos relacionados entre sí) están sobreexpresados en *pins* en relación al control desde T1. Otros genes su vez aumentan el nivel de expresión, en este caso a partir de T5, son los relacionados con los términos “GO:0005739:mitochondrion” y “GO:0006399:tRNA metabolic process”.

En cuanto a los genes subexpresados desde T1, se destacan los términos “GO:0048732:gland development”, “GO:0007219:Notch signaling pathway”, “GO:0043297:apical junction assembly” y “GO:0048477:oogenesis”, que aparecían asociados a genes sobreexpresados en *l(3)mbt*. Por último, los genes subexpresados a partir de T5 comprometen significativamente

los siguientes términos: “GO:0016055:Wnt receptor signaling pathway”, “GO:0032482:Rab protein signal transduction”, “GO:0008293:torso signaling pathway” y “GO:0007010:cytoskeleton organization and biogenesis”.

Lethal giant larvae.

Para estudiar la evolución del tumor *lgl* se utilizaron las muestras correspondientes a los tres tiempos de inyección y, como control, los cerebros WTin. Los patrones de agrupamiento más relevantes para este análisis se muestran en la tabla 15.

lgl⁴		
#	Patrones	%genes
0	WTin=T1=T5=T10	52,5%
1	WTin ≠T1=T5=T10	29,3%
2	WTin =T1≠T5=T10	5,3%
3	WTin =T1=T5≠T10	3,2%
4	WTin ≠T1≠T5≠T10	9,7%

Tabla 15: : Patrones de Agrupamiento de lgl

Los patrones de 1 a 4 agrupan los genes DE, que representan 47,5%. El patrón con mayor porcentaje de genes asignados es el patrón 1 (29,3%). De nuevo, el cambio más apreciable en cuanto a número de genes alterados se observa en T1. A partir de T5 y T10 los cambios son más moderados, 5,3% y 3,2% respectivamente.

En Tabla 16 se indican los patrones implicados en las comparaciones de cada tiempo de inyección con el control, el porcentaje y el número de genes DE agrupados en cada caso, así como el número de genes sobre y subexpresados.

lgl⁴			
COMPARACIÓN	T1 vs. WTin	T5 vs. WTin	T10 vs. WTin
PATRONES	1+4	1+2+4	1+2+3+4
% GENES DE	39%	44,3%	47,5%
GENES DE	4887	5380	5674
GENES SOBRE (FC≥1,5)	2412	2872	2752
GENES SUB (FC" -1,5)	2087	2138	2030

Tabla 16: Comparaciones de los diferentes tiempos de lgl respecto al control.

Además, se realizaron las comparaciones entre tiempos de evolución consecutivos (Tabla 17). Los resultados indican que el mayor incremento en número de genes DE es atribuible a T1.

l(2)gl ⁴		
COMPARACIÓN	T5 vs. T1	T10 vs. T5
PATRONES	2+4	3+4
% GENES DE	15%	12,9%
GENES DE	1813	1614
GENES SOBRE (FC \geq 1,5)	612	717
GENES SUB (FC \leq -1,5)	706	739

Tabla 17: Comparaciones entre tiempos de evolución consecutivos de lgl

Los resultados del análisis de anotación funcional se muestran en el heat map de la figura 19.C y en el Tabla VII.

El término “GO:0030154: cell differentiation”, relacionado con la diferenciación neural, es el más relevante de entre los términos asociados a genes subexpresados a partir de T1. Aunque el número de genes asociados a este término se mantiene, el nivel de expresión de estos genes disminuye en T5 y se mantiene en T10.

Entre los genes sobreexpresados a partir de T1 aparecen representados los siguientes términos: “GO:0008105:asymmetric protein localization”, “GO:0001709:cell fate determination”, “GO:0007018: microtubule-based movement” y el término “GO:0051320: S phase”.

Los genes sobreexpresados a partir de T5 van asociados significativamente a los términos “GO:0008168:methyltransferase activity”, “GO:0042254:ribosome biogenesis”, “GO:0005739: mitochondrion” y “GO:0035220:wing disc development”. Este último término no aparece representado en ninguno de los otros tumores.

A partir de T10, entre los genes sobreexpresados destacan los términos “GO:0016538: cyclin-dependent protein kinase regulator activity”, “GO:0051299: centrosome separation” y “GO:0019861:flagellum”, todos ellos relacionados con “GO:0051320: S phase”.

Brain tumor.

Para el estudio de la evolución del tumor *brat* se utilizaron: 1) Las muestras correspondientes a los tres tiempos de inyección, T1, T5 y T10; 2) Tres controles: cerebros WT , cerebros WTin y cerebros de tercer estadio larvario heterocigóticos para *brat*, referidos como “ht” y 3) una muestra adicional que consistió en cerebros de tercer estadio larvario mutantes para *brat*. Para comparar todas estas muestras se definieron 8 patrones, que se muestran en la tabla 18.

brat ^{k06028}		
#	Patrones	%genes
0	WT= WTin=ht=L3=T1=T5=T10	28,7%
1	WT = WTin =ht=L3≠T1=T5=T10	23,2%
2	WT = WTin =ht=L3=T1≠T5=T10	12,1%
3	WT = WTin =ht=L3=T1=T5≠T10	0%
4	WT ≠ WTin ≠ht≠L3≠T1≠T5≠T10	8,4%
5	WT = WTin =ht≠L3=T1=T5=T10	19,8%
6	WT =ht=L3≠ WTin =T1=T5=T10	4,5%
7	WT = WTin ≠ht=L3=T1=T5=T10	3,2%

Tabla 18: : Patrones de Agrupamiento de brat

Los genes DE (patrones de 1 a 7) representaron un 71,3% del total. Como en casos anteriores, el patrón con mayor porcentaje de genes DE es el 1 (23,2%), que revela las diferencias de expresión correspondientes al inicio del cultivo tumoral, es decir, que se manifiestan en T1 y se mantienen hasta T10. El segundo patrón en importancia es el 5 (19,8%), donde se agrupan los genes que distinguen a las muestras mutantes para *brat*, ya sean cerebros o tumores. Como en el caso de *pins*, el patrón 2, donde se agrupan los genes que varían su expresión a partir de T5, presenta un alto porcentaje de genes DE (12,1%).

A continuación se compararon cada una de las muestras tumorales con el control WTin. Los resultados aparecen en la Tabla 19. Los tumores *brat* muestran un alto porcentaje de genes DE en los tres tiempos de inyección, que aumenta notablemente en T5, mientras que no hay variaciones entre T5 y T10.

brat ^{k06028}				
COMPARACIÓN	L3 vs. WTin	T1 vs. WTin	T5 vs. WTin	T10 vs. WTin
PATRONES	4+5	1+4+5	1+2+4+5	1+2+3+4+5
% GENES DE	28,2%	51,4%	63,5%	63,5%
GENES DE	4921	9053	10989	10989
GENES SOBRE (FC \geq 1,5)	1546	2375	3433	2986
GENES SUB (FC \leq -1,5)	1885	2518	3259	2883

Tabla 19: Comparaciones de los diferentes tiempos de *brat* respecto al control.

Las comparaciones entre tiempos de evolución consecutivos (Tabla 20) indican nuevamente que las mayores diferencias se dan en T1.

brat ^{k06028}			
COMPARACIONES	T1 vs. L3	T5 vs. T1	T10 vs. T5
PATRONES	1+4	2+4	3+4
% GENES DE	31,6%	20,5%	8,4%
GENES DE	5695	3501	1564
GENES SOBRE (FC \geq 1,5)	1773	1105	107
GENES SUB (FC \leq -1,5)	2044	905	139

Tabla 20: Comparaciones entre tiempos de evolución consecutivos de *brat*

En el *heat map* (Fig 19.D, pag. 36) se muestra el nivel de expresión de los genes que, tras el análisis de anotación funcional (DAVID) resultaron estar asociados a términos significativos o mostraron una tendencia relevante (ver Anexo Tabla.IX).

Los genes asociados al término "GO:0030154: cell differentiation" se encuentran sub-expresados con respecto al control desde L3 hasta T10. A partir de T1, el número de genes sub-expresados asociados a este término aumenta considerablemente, manteniéndose durante los sucesivos tiempos de cultivo. Al igual que en los tumores *I(3)mbt*, la subexpresión de los genes relacionados con este término sugiere que la diferenciación estaría alterada a partir de L3, siendo esta tendencia más patente en los tumores cultivados.

Resultados

Entre los genes que se sobreexpresan a partir de L3 aparecen representados los términos "GO:0006281:DNA repair" y "GO:0007067:mitosis". Además, también se destacan los términos "GO:0001558:regulation of cell growth", "GO:0007422:peripheral nervous system development", "GO:0051299:centrosome separation", "GO:0008105:asymmetric protein localization" y "GO:0005840:ribosome".

A partir de T1, los genes asociados a los términos "GO:0006952:defense response", "GO:0017145:stem cell division" y "GO:0007017:microtubule-based process" aumentan su nivel de expresión, mientras que a partir de T5 se sobreexpresan los genes agrupados en los términos "GO:0016651:oxidoreductase activity, acting on NADH or NADPH", "GO:0022613:ribonucleoprotein complex biogenesis and assembly" y "GO:0016071:mRNA metabolic process".

Próspero.

Para el estudio de la evolución del tumor *pros* se utilizaron las muestras correspondientes a los tres tiempos de inyección y, como control, los cerebros WTin. Los patrones de agrupamiento más relevantes para este análisis se muestran en la tabla 21.

#	Patrones	%genes
0	WTin=T1=T5=T10	44,2%
1	WTin ≠T1=T5=T10	39,8%
2	WTin =T1≠T5=T10	6,1%
3	WTin =T1=T5≠T10	0,2%
4	WTin ≠T1≠T5≠T10	9,7%

Tabla 21: Patrones de Agrupamiento de *pros*

En este caso, el 55,8% de los genes (patrones de 1 a 4) presentaron diferencias de expresión. El patrón 1, que agrupó el 39,8% de los genes, incluye los genes DE con respecto al control que no presentan diferencias a lo largo de los tiempos de inyección.

A continuación se compararon cada una de las muestras tumorales con el control WTin. Los resultados aparecen en la Tabla 22.

pros¹⁷			
COMPARACIÓN	T1 vs. WTin	T5 vs. WTin	T10 vs. WTin
PATRONES	1+4	1+2+4	1+2+3+4
% GENES DE	49,5%	55,6%	55,8%
GENES DE	6777	7508	7527
GENES SOBRE (FC \geq 1,5)	3837	3865	3656
GENES SUB (FC \leq -1,5)	2512	2654	2544

Tabla 22: Comparaciones de los diferentes tiempos de *pros* respecto al control.

Las comparaciones entre tiempos de evolución consecutivos se exponen en la Tabla 23.

pros¹⁷		
COMPARACIÓN	T5 vs. T1	T10 vs. T5
PATRONES	2+4	3+4
% GENES DE	15,8%	9,9%
GENES DE	2199	1487
GENES SOBRE (FC \geq 1,5)	1091	441
GENES SUB (FC \leq -1,5)	909	216

Tabla 23: Comparaciones entre tiempos de evolución consecutivos de *pros*

Los resultados obtenidos a partir del análisis de anotación funcional se muestran en el *heat map* de la figura 19.E y en el Anexo Tabla X.

Las comparaciones de tumores de distinto origen genético (apartado 2) ponen de manifiesto que todos los tumores tienden a igualar su perfil de expresión a lo largo del tiempo. Además, al comparar los tumores con el control WTin, todos ellos, incluido *pros*, subexpresan genes agrupados en el término "GO:0030154:cell differentiation". Aun así, el *heat map* muestra que, en el tumor *pros*, un grupo de genes asociados a este término se subexpresa en T1 y vuelve a sobreexpresarse en T5. Lo mismo ocurre con un grupo de genes asociados al término "GO: signal transducer activity", al igual relacionado con procesos de neurogénesis. *pros* es, por tanto, el único tumor en el cual ciertos grupos de genes, relacionados con procesos de diferenciación neural, tienden a sobreexpresarse a medida que el tumor evoluciona.

Al igual que en el resto de los tumores, los genes asociados a los términos “GO:0006281:DNA repair” y “GO:0007067:mitosis” están sobreexpresados con respecto al control a partir de T1. Además de éstos, también se destacan los términos GO:0042623:ATPase activity, coupled”, “GO:0055057:neuroblast division”, “GO:0006396:RNA processing”, y “GO:0000226:microtubule cytoskeleton organization and biogénesis”.

5. Distintos tumores de *Drosophila* derivados de tejido neural se asemejan, a nivel transcriptómico, a los Glioblastomas humanos

Los análisis presentados en los apartados previos revelan que los tumores de *Drosophila*, independientemente de su origen genético, tienden a igualar su perfil de expresión en el tiempo. El perfil de expresión común que adquieren podría definirse como tumoral en tanto que revela características generales que son comunes con los procesos tumorales en humanos, como son las alteraciones en la expresión del ciclo celular, reparación y metabolismo del ADN o diferenciación. Para profundizar en este aspecto se compararon los resultados obtenidos en *Drosophila* con perfiles de expresión de tumores del sistema nervioso central humano, utilizando la herramienta bioinformática “Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)” que permite comparar estadísticamente perfiles transcripcionales en datos obtenidos de distintas fuentes. Los Neuroblastomas y Glioblastomas multiformes (GBM) son dos de los tumores sólidos más frecuentes en el sistema nervioso central humano. El primero es más común en la infancia, mientras que el GMB se da más frecuentemente en adultos. Dada su heterogeneidad clínica, su estudio ha sido abordado en los últimos años mediante el análisis transcriptómico de distintos fenotipos clínicos, con el fin de clasificar potenciales subtipos tumorales. Para la comparación de los tumores de *Drosophila* con Neuroblastomas humanos se seleccionó el trabajo realizado por Warnat et al.2007 (88), en el que utilizaron Neuroblastomas de dos fuentes diferentes: Ohira et al 2005 (118) y Oberthauer et al 2006 (89). Warnat et al. caracterizaron un grupo específico de genes que estaban DE en Neuroblastomas avanzados de estadio III y IV. Por otro lado, para comparar con GBM se utilizaron los datos de Phillips et al. (2006) (91), quienes identificaron 3 perfiles de expresión que permitían reconocer tres subtipos de astrocitoma de grado IV denominados, de acuerdo con los marcadores expresados en cada perfil, como: proneural (PN), proliferativo (prolif) y mesenquimal (mes). Para la comparación, lo primero que se hizo fue seleccionar, dentro de cada lista (la de Neuroblastoma y las tres de GBM) los genes que tienen ortólogo en *Drosóphila*, elaborando así una nueva lista; los porcentajes de genes

ortólogos se indican en la Tabla 24.

Tumor	Set	nº de genes	nº de ortólogos	% de ortólogos comparados
Neuroblastoma Warnat et al.2006	Neuroblastoma	82	71	88%
Glioblastoma Phillips et al. 2006	GBM_Proneural	338	155	46%
Glioblastoma Phillips et al. 2006	GBM_prolif	223	126	57%
Glioblastoma Phillips et al. 2006	GBM_Mes	181	85	47%

Tabla 24: número y porcentaje de genes ortólogos de los diferentes tumores humanos en *Drosophila*

A continuación se calculó qué porcentaje de estos genes estaban incluidos en la lista de genes DE cada tumor de *Drosophila*. Finalmente, para saber si este porcentaje es significativo, se comparó estadísticamente con el porcentaje que representan en el resto del genoma de *Drosophila* los genes que se están comparando (Fig. 20).

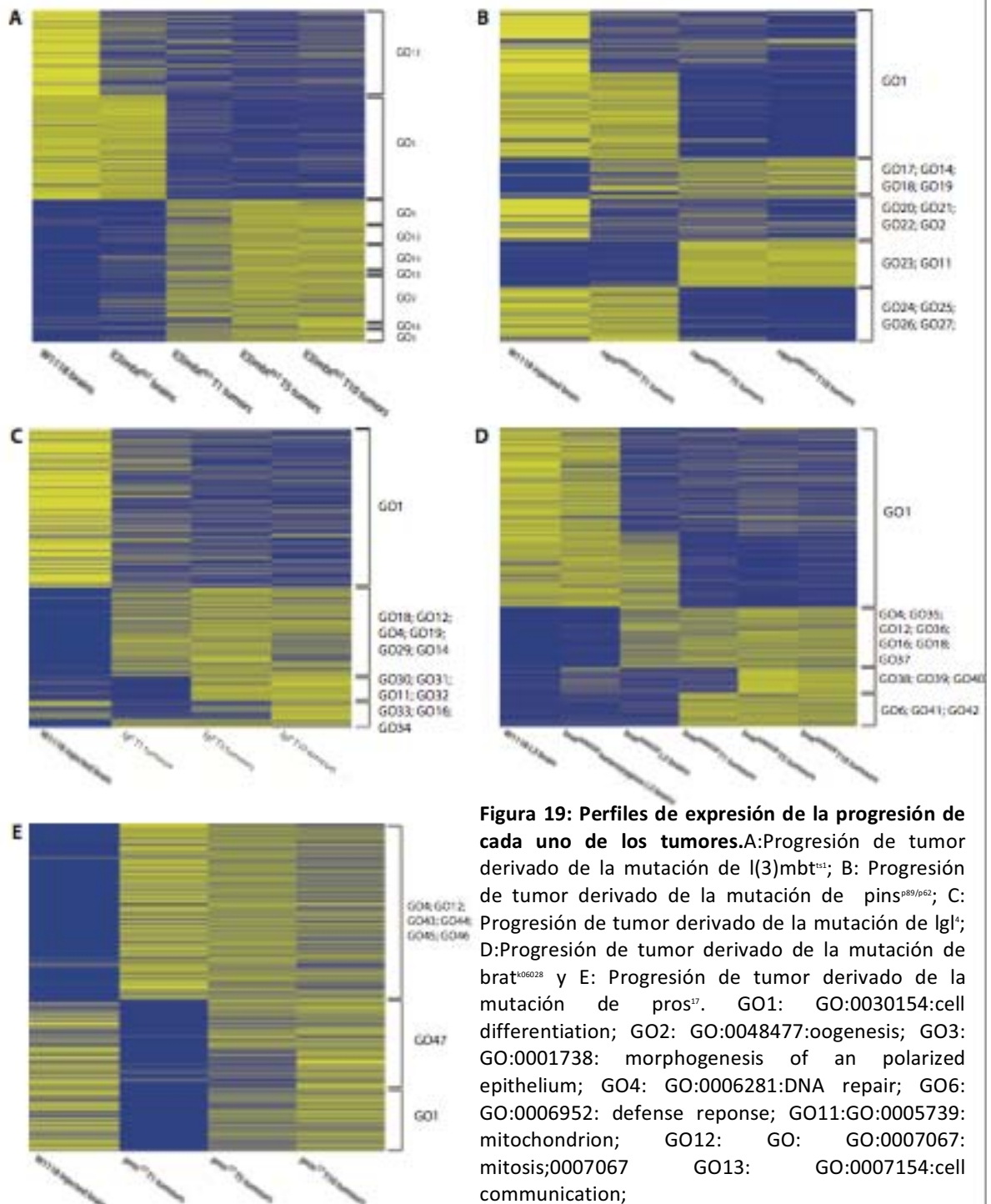


Figura 19: Perfiles de expresión de la progresión de cada uno de los tumores.A: Progresión de tumor derivado de la mutación de *l(3)mbt^{ts1}*; B: Progresión de tumor derivado de la mutación de *pins^{89/p62}*; C: Progresión de tumor derivado de la mutación de *Igf1*; D: Progresión de tumor derivado de la mutación de *brat¹⁰⁶⁰²⁸* y E: Progresión de tumor derivado de la mutación de *pros¹⁷*. GO1: GO:0030154:cell differentiation; GO2: GO:0048477:oogenesis; GO3: GO:0001738: morphogenesis of an polarized epithelium; GO4: GO:0006281:DNA repair; GO6: GO:0006952: defense reponse; GO11:GO:0005739: mitochondrion; GO12: GO: GO:0007067: mitosis;0007067 GO13: GO:0007154:cell communication;

GO14: GO:0001709:cell fate determination; GO15: GO:0007568:aging; GO16: GO:00051299:centrosome separation; GO17: GO:0005694:chromosome; GO18: GO:0008105:asymmetric protein localization; GO19: GO:0007018:microtubule-based movement; GO20: GO:0048732:gland development; GO21: GO:0007219:Notch signaling pathway; GO22: GO:0043297:apical junction assembly; GO23: GO:0016070:RNA metabolic process; GO24: GO:0016055:Wnt receptor signaling pathway; GO25: GO:0032482:Rab protein signal transduction; GO26: GO:0008293:torso signaling pathway;GO27: GO:0007010: cytoskeleton organization and biogenesis; GO28:GO:0001708:cell fate specification; GO29: GO:0051320:S phase; GO30: GO:0008168: methyltransferase activity; GO31:GO:0042254:ribosome activity; GO32: GO:0035220:wing disc development; GO33: GO:0019861: flagellum; GO34: GO:0016538:cyclin-dependent protein kinase regulator activity; GO35:GO:0001558:regulation of cell growth; GO36: GO:0007422:peripheral nervous system development; GO37: GO:0005840:ribosome; GO38:GO:0016651:oxidoreductase activity; GO39:GO:0022613:ribonucleoprotein complex biogenesis; GO40:GO:0016071:mRNA metabolic process; GO41: GO:0017145: stem cell division; GO42:GO:0007017:microtubule-based process

En la Figura 20 se observa que la lista de genes del subtipo GBM_Proneural está significativamente representada en los tumores *l(3)mbt* respecto al resto de genes no diferencialmente expresados. En cambio, los tumores *brat*, *pros* y *lgl* presentan un enriquecimiento significativo del grupo de genes correspondiente a GMB_prolif. El tumor *pins* presenta enriquecimiento de los tres grupos de genes correspondientes a GBM respecto a los genes de referencia.

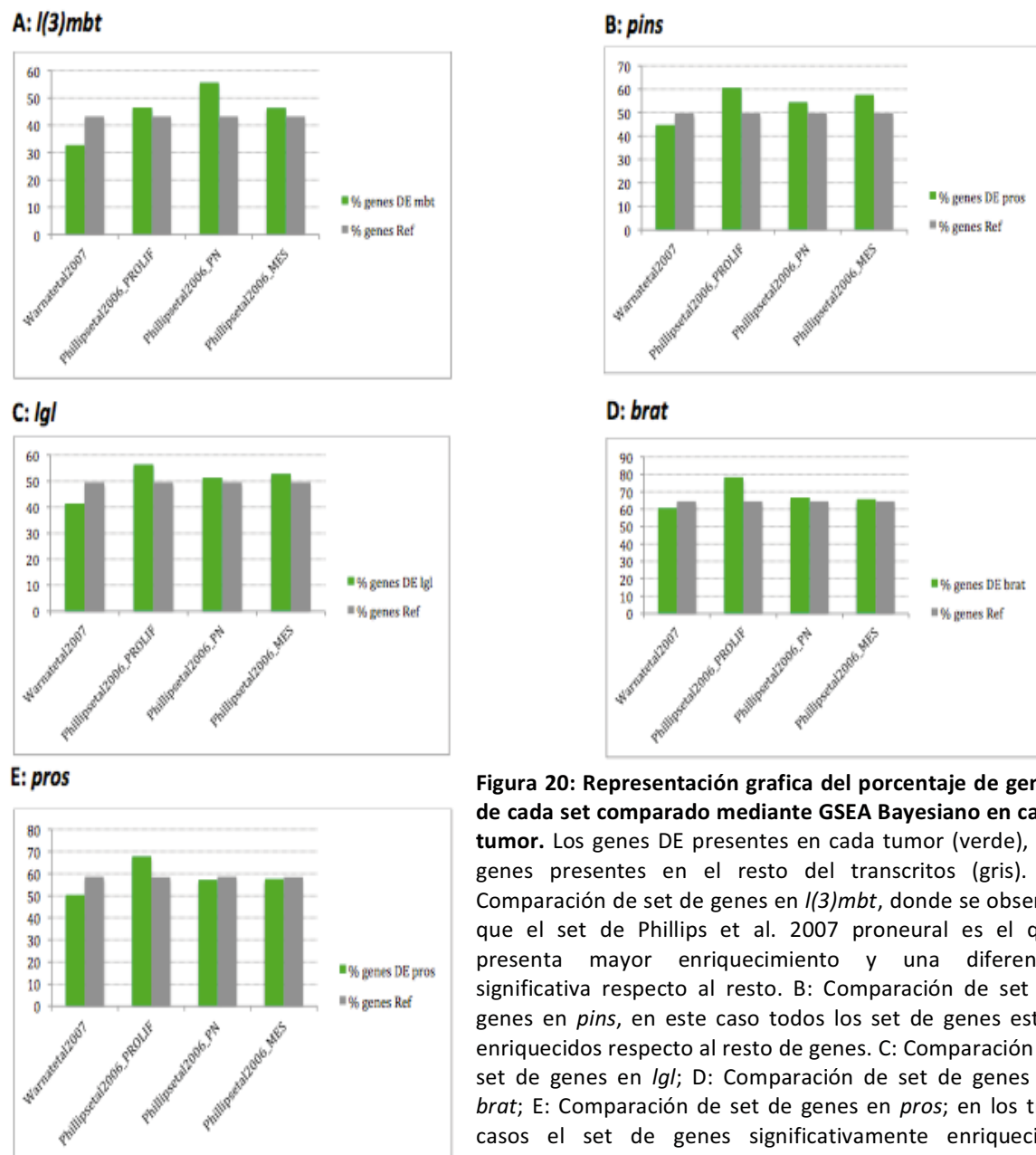


Figura 20: Representación grafica del porcentaje de genes de cada set comparado mediante GSEA Bayesiano en cada tumor. Los genes DE presentes en cada tumor (verde), los genes presentes en el resto del transcritos (gris). A: Comparación de set de genes en *l(3)mbt*, donde se observa que el set de Phillips et al. 2007 proneural es el que presenta mayor enriquecimiento y una diferencia significativa respecto al resto. B: Comparación de set de genes en *pins*, en este caso todos los set de genes están enriquecidos respecto al resto de genes. C: Comparación de set de genes en *lgl*; D: Comparación de set de genes en *brat*; E: Comparación de set de genes en *pros*; en los tres casos el set de genes significativamente enriquecido respecto al resto de transcritos es el set de genes de Phillips et al, 2007 proliferativo

Discusión

Esta Tesis se centra en el análisis de los perfiles de expresión de tumores de distinto origen genético en *Drosophila*. Como modelo de estudio se han utilizado tumores derivados de las mutaciones *brat*^{k06038}, *Igf*⁴, *pros*¹⁷, *l(3)mbt*^{ts1}, y *pins*^{p89/p62}, generados y mantenidos mediante el trasplante de cerebros mutantes en el abdomen de moscas adultas. Independientemente de la mutación de origen, los tumores generados son esencialmente indistinguibles entre sí en cuanto a crecimiento celular, actividad metastásica y grado de inestabilidad genómica (7). En este estudio se muestra que estos tumores se pueden no obstante clasificar en función de su perfil de expresión, a la vez que presentan una serie de rasgos comunes que permiten definir un perfil característico tumoral. El estudio de agrupamiento tumoral a lo largo de distintos tiempos de cultivo, junto con el análisis de la expresión de marcadores específicos de tipo celular y la comparación con tumores humanos muestran que los tumores derivados de la mutación *l(3)mbt* presentan el perfil de expresión más diferente de entre todos los analizados, caracterizado por un aumento significativo en la expresión de genes involucrados en morfogénesis epitelial. A continuación se realiza la interpretación y discusión de los resultados descritos en apartados anteriores.

1. Perfil de expresión tumoral en *Drosophila*.

El análisis de la expresión génica de los distintos tumores permite obtener las características diferenciales atribuibles a las mutaciones de origen, pero además permite aislar los rasgos comunes a todos ellos y determinar así un perfil característico tumoral. Aunque no se pueda descartar que algunos rasgos comunes de expresión sean debidos a la técnica de trasplante, el hecho de que todas las comparaciones se hayan llevado a cabo con cerebros control trasplantados (WTin) minimiza esta posibilidad. La comparación de los perfiles de expresión demuestra que, ya desde los primeros tiempos de cultivo, muchos de los términos funcionales contenidos en el perfil de expresión tumoral común coinciden con procesos biológicos que están alterados en cáncer en humanos (8, 9, 96). No obstante, los tumores evolucionan hacia un perfil común que aparece más estabilizado y por tanto mejor definido tras varias rondas de implantación (T10). Entre las características más destacables se observa una sobreexpresión de genes implicados en mitosis y ciclo celular, metabolismo y reparación del DNA; asimismo se observa una subexpresión de genes implicados en diferenciación y desarrollo neural. Esto demuestra que las células tumorales son insensibles a las señales que bloquean la proliferación

y promueven la diferenciación (9, 118). Otro rasgo comúnmente asociado a tumores humanos es el incremento en la biogénesis de los ribosomas que, al tener lugar en el nucléolo, suele asociarse con una hipertrofia del mismo (119).

Todos los tumores de *Drosophila* analizados sobreexpresan genes implicados en la biogénesis de ribosomas. No habría sido sorprendente encontrar desregulado este proceso en los tumores derivados de la mutación *brat*, ya que una de las funciones esenciales de este gen es reprimir la síntesis de ARN ribosomal (120). No obstante, la biogénesis ribosomal se encuentra desregulada en todos los tumores analizados, lo que sugiere que dicha característica es una consecuencia general de la transformación neoplásica. Otra característica común relacionada con la anterior es la sobreexpresión de genes implicados en el control del crecimiento celular, entre los que se encuentran genes descritos en diferentes tumores humanos, como los genes que codifican para el complejo fosfoinositol-3-kinasa (PI3K) (121), *myc* (122), *cycD* (122, 123), *neurofibromin1* (124). Otros genes que contribuyen al perfil tumoral común son los relacionados con el “silenciamiento génico mediado por ARN”, que aparecen sobreexpresados en todos los tumores analizados. Dentro de este grupo se engloban genes implicados en el procesamiento de microARNs. Esto sugiere que todos los tumores analizados, independientemente de su origen mutacional, podrían tener alterada la expresión de microARNs, lo que a su vez afectaría al silenciamiento de genes. Existen diferentes indicios que revelan un posible efecto de los microARNs en los perfiles de expresión génica (125-127). No obstante, dado que en los GeneChips utilizados no existen sondas para microARNs, esta aproximación resulta imposible en el presente estudio. Sería interesante, en un futuro, secuenciar todos los ARNs, encontrar qué microARNs tienen su expresión alterada y analizar cuáles son sus funciones diana.

El perfil de expresión común de los tumores analizados constituye una signatura génica característica de procesos tumorales que representa funciones inherentes al crecimiento maligno independientemente de la mutación de origen. Dicha signatura génica, extraída por primera vez en tumores derivados de tejido neural de *Drosophila*, puede servir como base para la caracterización de tejidos tumorales en futuros estudios de cáncer.

2. El perfil de expresión del tumor $l(3)mbt^{ts1}$ indica un origen neuroepitelial.

Una de las principales conclusiones obtenidas en este trabajo es que los tumores de distinto origen genético tienden a igualar su perfil de expresión durante su progresión. Sin embargo, los tumores derivados de mutaciones que afectan en la maquinaria de la división asimétrica como son *pros*, *pins*, *lgl* y *brat* tienden a parecerse más entre sí. El tumor $l(3)mbt$, en cambio, difiere de los anteriores en que sobreexpresa genes relacionados con oogénesis y morfogénesis epitelial. Además, éste es el único tumor que sobreexpresa el marcador neuroepitelial $l(1)sc$. Estos resultados sugieren que $l(3)mbt$ es un tumor que deriva del neuroepitelio.

La contribución de la expresión de genes de línea germinal en el desarrollo tumoral ha sido demostrada en el estudio realizado por Janic et al. 2010 (128). La caracterización mediante el análisis de perfiles de expresión ha llevado a la identificación de una signatura génica del tumor $l(3)mbt$, constituida por 102 genes, que permite distinguir inequívocamente este tumor de otros tumores malignos derivados de tejido neural. En la comparación transcripcional se incluyen, además de los perfiles de expresión de los tumores *mbt*, *brat*, *lgl*, *mira*, *pros* y *pins* obtenidos en esta tesis, los perfiles extraídos a partir de tumores producidos por otros alelos de $l(3)mbt$ a temperatura restrictiva, así como controles adicionales consistentes en cerebros $l(3)mbt$, mutantes para los mismos alelos, mantenidos a temperatura permisiva. Un alto porcentaje de los genes contenidos en dicha signatura génica (25%) se expresan de forma característica en la línea germinal de *Drosophila*. Cuatro de ellos, *vasa* (*vasa*), *nanos* (*nos*), *aubergine* (*aub*) y *piwi* (*piwi*), contribuyen decisivamente al crecimiento del tumor, dado que su falta de función reduce el sobrecrecimiento *in situ* de cerebros $l(3)mbt$ y disminuye la frecuencia de producción de tumor en ensayos de alotransplante. Estos resultados indican que la expresión ectópica de genes característicos de línea germinal es necesaria para el crecimiento tumoral de los tumores $l(3)mbt$, y que su inactivación podría tener un efecto supresor tumoral en otras especies (128). Estos datos han sido posteriormente confirmados por Richter et al. (2011) (129) quienes, para identificar los genes que están directamente regulados por $l(3)mbt$, han realizado experimentos de Chip-Seq (secuenciación de las muestras obtenidas por Inmunoprecipitación de Cromatina). Entre los 20 procesos funcionales más representados en los análisis de “Gene Ontology” (GO) se encuentra el término “Oocyte maturation”. En

concreto *l(3)mbt* resultó unirse cerca de los promotores de *vasa*, *bag of marbles (bam)* and *benign gonial cell neoplasm (bgcn)* (129)

Además de la relevancia de genes de línea germinal, la sobre-expresión de genes relacionados con morfogénesis y polaridad epiteliales, junto con la sobreexpresión del marcador neuroepitelial *l(1)sc* (37, 130-132) ponen de manifiesto el origen neuroepitelial del tumor *l(3)mbt*, que lo diferencia del resto de los tumores analizados. Recientemente, Richter et al. (129) han verificado el origen neuroepitelial de *l(3)mbt*. Por un lado, *l(3)mbt* se expresa en las células neuroepiteliales del lóbulo óptico en cerebros de tercer estadio larvario. Por otro lado, la expresión de un ARN de interferencia (*l(3)mbt^{shmiR}*) que induce la falta de función de *l(3)mbt* inhibe la proliferación cuando es dirigida al neuroepitelio del lóbulo óptico, pero no la inhibe cuando la expresión tiene lugar en los NBs del cerebro central (129).

Entre los genes sobreexpresados en *l(3)mbt* relacionados con la morfogénesis y polaridad epiteliales, se encuentran algunos componentes esenciales de la vía Salvador-Warts-Hippo (SWH), como los genes que codifican para el receptor Fat y su ligando Dachshous (Ds), así como Yorkie (Yki) (133). La vía SWH está regulada por las proteínas Expanded (Ex) y Fat, quienes activan el complejo proteínico formado por Hippo (Hpo) y Warts para fosforilar al co-activador transcripcional Yki (133-135). Yki actúa junto con los factores de transcripción Scalloped (136) y Homothorax en la activación de genes de proliferación tales como *cyclin E* y el microARN *bantam (ban)*. En *Drosophila*, el papel esencial de la vía SWH es restringir la proliferación en discos imaginales y su ausencia produce crecimiento tumoral (137). Datos recientes (129) sugieren que *l(3)mbt* es asimismo un elemento regulador esencial en la vía SWH cuya falta de función conduce a la inactivación de la vía de Hpo y por tanto a la sobreexpresión de genes que controlan la proliferación. Aunque la sobre-expresión de *yki* observada en los perfiles de expresión de *l(3)mbt* no es contraria a esta hipótesis, la sobreexpresión de otros muchos genes implicados en morfogénesis epitelial sugiere que podrían existir otros mecanismos implicados en el sobrecrecimiento neuroepitelial que conduce a la formación del tumor *l(3)mbt*. Prueba de ello es el hecho de que la sobreactivación de la vía SWH no pueda recapitular por completo el fenotipo tumoral observado en *l(3)mbt* (129). Otros genes relacionados con morfogénesis y polaridad epiteliales son *delta* (138) y *twin of m4* (Tom), pertenecientes a la vía de Notch e implicados en la diferenciación de células proneurales mediante inhibición lateral (139); asimismo aparecen *araucan*, *caupolican* y *mirror* que, junto con *delta*, forman la familia de

90

genes *Iroquois*, que a su vez codifican factores que permiten la expresión del complejo *achaete-scute* en el epitelio del disco imaginal (140). También está sobreexpresados *wingless*, su receptor *frizzled* y *G-alpha 47 A*, los cuales forman parte de la vía de Wnt. *crumbs*, y su interactor *stardust*, que controlan la polaridad del epitelio (141) son necesarios para el correcto desarrollo del sistema nervioso central (142), también se encuentran sobreexpresados en los tumores *l(3)mbt*. Por último, el supresor tumoral *disc large 1 (dlg1)*, que se expresa en diferentes estadios del desarrollo del SNC desde el NB embrionario (66) hasta el proceso de guía de axones (143), y que también se localiza en las uniones del epitelio (144), se encuentra sobreexpresado en los tumores *l(3)mbt*.

En resumen, en esta tesis se ha mostrado la sobreexpresión de genes de línea germinal, lo que ha sido demostrado en el trabajo de Janic et al 2010, con la contribución de parte de los datos y análisis de esta tesis para la definición del perfil de expresión de *l(3)mbt*, que son esenciales para el crecimiento tumoral. Además, los perfiles de expresión analizados revelan el origen neuroepitelial de los tumores *l(3)mbt*, lo cual ha sido confirmado en el trabajo de Richter et al 2011.

3. Los tumores analizados progresan de diferente modo para llegar a un punto similar en T10.

Todos los tumores analizados sobreexpresan genes de mitosis y reparación de ADN y subexpresan genes de diferenciación y desarrollo neural respecto al control, llegando a igualar su perfil de expresión en T10. Aun así, existe una jerarquía en cuando al nivel de expresión diferencial de estos términos, que marca diferencias entre los tumores en T1. Esto lleva a pensar que los distintos tumores evolucionan de forma diferente para llegar a un perfil común.

A diferencia de lo aquí observado, cabe destacar que los perfiles de expresión de tumores humanos muestran gran estabilidad en su progresión en el tiempo (2, 90, 145). Los tumores en humanos son detectados después de un tiempo de desarrollo, por lo que es probable que la estabilidad de sus perfiles sea debida a que durante el tiempo previo a su detección ya hayan llegado a un estadio tumoral tan avanzado como puede ser T10 en *Drosophila*. El modelo de tumores de *Drosophila* utilizado en esta tesis nos permite estudiar la progresión tumoral desde estadios iniciales, y permite establecer hipótesis de trabajo sobre las potenciales vías de señalización implicadas en la transformación neoplásica en cada tumor. Este tipo de estudio es esencial en la detección de posibles dianas para la reversión del fenotipo tumoral. A

continuación se detallan las vías de señalización que están alteradas en cada tumor de forma específica.

Algunos de los genes que aparecen específicamente subexpresados en la progresión del tumor *pins* pertenecen a las vías de señalización de Notch, Wnt, Rab y Torso, todos ellos implicados en morfogénesis epitelial. También es característica del tumor *pins* la subexpresión de genes implicados en el ensamblaje de uniones apicales. Aunque en *pins* observemos la disminución de vías de expresión características del neuroepitelio, en T5 *pins* se agrupa con *l(3)mbt*. No obstante, si se comparan ambos tumores exclusivamente en T5, se observa que los genes agrupados en el término GO:0005875: microtubule associated complex se encuentran subexpresados en *pins* con respecto a *l(3)mbt*. Este término agrupa genes de interacción a citoesqueleto y actividad motora (146) como es el caso de *dynein heavy chain at 16F*, *dynein heavy chain at 62B*, *dynein heavy chain at 89D*, *futsch*, *nebbish* entre otros, también agrupa quinesinas atípicas como *no distributive disjunction (Nod)* (147) y *non-claret disjunctional (Ncd)*. En definitiva, *pins* es el tumor en el cual más claramente están alterados los marcadores neuroepiteliales y a su vez se distingue del tumor más cercano en que subexpresa genes relacionados con el citoesqueleto. Estos datos son coherentes con una de las funciones esenciales de *pins*, que es la orientación del huso de división durante la división asimétrica (52, 148). Por tanto, el perfil exclusivo de *pins* permitiría especular sobre el origen tumoral, siendo el neuroblasto el candidato más posible. Otro dato a favor de esta hipótesis es que, como se ha visto, el tumor *pins* sobreexpresa marcadores característicos de neuroblasto, como *deadpan*, *worniu* y *miranda*. Sería interesante comprobar esta hipótesis y analizar el proceso de especificación de neuroblastos a partir del neuroepitelio en los mutantes *pins*.

El tumor *lgl* sobreexpresa de forma específica genes que se agrupan en el término “GO:00355220: wing disc development” en T5. El supresor tumoral *lgl* es uno de los genes que da lugar a crecimiento maligno del disco imaginal de ala descrito por Gateff (6) y además de ello, es el único de los tumores analizados en esta tesis con dicho fenotipo. Sería interesante analizar la función de estos genes en la transformación neoplásica y su posible implicación en la regulación del crecimiento y proliferación en los cerebros larvarios.

En el análisis de la progresión del tumor *brat* se observa una mayor representación del término “GO:0017145: stem cell division”. Este término agrupa los genes *medea*, *mother against dpp*, *abnormal spindle*, *aubergine*, *bag of marbles* y *punt*, proteínas implicadas en el control de la

división asimétrica de las células madre germinales (GSC) y además, algunos de ellos componentes de la vía TGF-beta o Dpp (149, 150). La vía de Dpp tiene un papel esencial en el control de la auto-renovación de las GSC y su sobreexpresión produce tumores en el germario (151, 152). Otro de los genes agrupados en este término, *bam*, ha sido descrito como necesario para la diferenciación de las células germinales en el ovario de *Drosophila* (153). La desregulación de la expresión de este grupo de genes sugiere que existe una posible interacción directa o indirecta entre *Brat* y los genes mencionados en el neuroblasto larvario. Además, hay que tener en cuenta que los represores traduccionales que interactúan con *Brat* durante el desarrollo del patrón posterior de *Drosophila*, *Nanos* (Nos) y *Pumilio* (Pum) (154), son requeridos para el mantenimiento de las GSC y previenen su diferenciación (155, 156). Recientemente, la proteína *Brat* ha sido descrita como factor de diferenciación en el ovario, y el mecanismo propuesto sugiere que en respuesta a la señal de Dpp, *Brat* junto con *Pum*, promueven la diferenciación reprimiendo la traducción de genes de auto-renovación (157) (Figura 21).

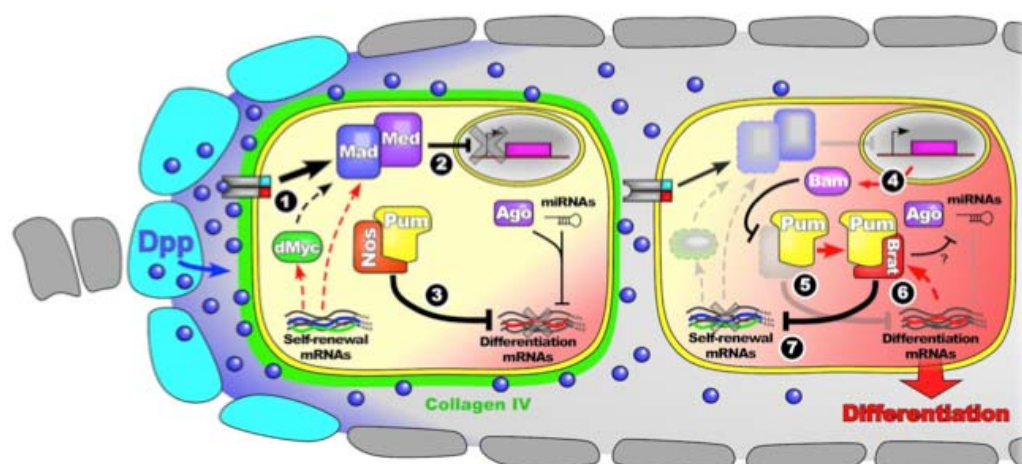


Figura 21: Basado en (157): la proteína *Brat* ha sido descrita como factor de diferenciación en el ovario, y el mecanismo propuesto sugiere que en respuesta a la señal de Dpp, *Brat* junto con *Pum*, promueven la diferenciación reprimiendo la traducción de genes de auto-renovación

Y por último, al comparar el tumor *pros* respecto al resto de tumores observamos que éste sobre-expresa genes que se agrupan en el término “GO:0006952:defense response”. Esto también ha sido observado en el tumor *brat* pero al ser comparados los diferentes tumores, la expresión en *pros* es mayor. Los genes agrupados en este término son dianas transcripcionales de la vía NFkB (158), lo que sugiere en una posible activación de esta vía en los tumores *pros*. NFkB, es una vía alterada en el proceso de inflamación, (158), proceso que se ha definido como característico del cáncer (9). Recientemente, se ha descrito que NFkB junto con *pros* forma

parte de la red de vías de señalización que inducen la proliferación glial como respuesta a daño en el SNC. La red descrita consiste en el balance entre el inhibidor del ciclo celular *pros* y los activadores de ciclo Notch y NFκB. La ruptura de este balance evita la reparación e induce tumorigénesis (159). Teniendo en cuenta todos estos datos sería interesante analizar la función de la vía de NFκB en los neuroblastos larvarios de *Drosophila* y su posible implicación en la tumorigénesis.

4. Comparación con humanos: Glioblastomas.

Como ya se ha mencionado en el primer apartado de la discusión, todos los tumores analizados tienen un perfil tumoral característico de cáncer. Su comparación con perfiles de expresión de distintos tumores humanos del SNC, como son Neuroblastomas y Glioblastomas, revela un alto grado de semejanza con los últimos. De entre los tres subtipos de Glioblastomas descritos en Phillips et al. 2006 (91), neurales, proliferativos y mesenquimales, el tumor *l(3)mbt* posee un perfil de expresión más parecido al “glioblastoma neural”, mientras que los perfiles de *brat*, *lgl* y *pros* contienen un mayor número de genes diferencialmente expresados comunes con el “glioblastoma proliferativo”. Estos resultados son coherentes con el distinto origen del tumor *l(3)mbt* dado que, según Phillips et al. 2006 (91), es probable que las firmas de GBM proneural, mesenquimal y proliferativo correspondan a diferentes subtipos tumorales originados a partir de diferentes células.

Por otro lado se ha observado que algunos tumores proneurales o proliferativos pueden derivar hacia mesenquimal. El único tumor de *Drosophila* que se parece al mesenquimal es *pins*, aunque este tumor también se agrupa con los subtipos proliferativo y neural. De entre los demás tumores ninguno parece al mesenquimal, por lo que sería interesante analizar si la evolución a más largo plazo de estos tumores puede derivar en un perfil tumoral mesenquimal.

5. Perspectivas futuras.

1. Perfil mutacional y estudio genómico de los tumores en T1 y T10.
2. Estudio de los mirARN mediante secuenciación de los transcriptomas.
3. Estudios funcionales de las vías y procesos alterados específicamente en cada uno de los tumores como candidatos a estar implicados en el desarrollo y diferenciación del cerebro larvario.

4. Búsqueda del tumor homólogo al glioblastoma mesenquimal en *Drosophila*.

Conclusiones

1.El perfil de expresión de cada uno de los tumores analizados *pros*¹⁷, *lgl*⁴, *brat*^{k06028}, *pins*^{p89/p62} y *l(3)mbt*^{ts1} es único y específico en T1, T5 y T10.

2.No obstante lo anterior, los perfiles convergen en el tiempo tendiendo a hacerse más parecidos y definiendo así un perfil característico tumoral.

3.El tumor *l(3)mbt*^{ts1} presenta las mayores diferencias a nivel transcripcional respecto al resto de los tumores.

4.En los tres tiempos analizados, T1, T5 y T10, los marcadores de NB *worniu*, *deadpan* y *miranda* están sobreexpresados en los tumores derivados de las mutaciones que afectan la maquinaria de división asimétrica.

5.La sobreexpresión del marcador de precursores neurales *lethal of scute* es característica del tumor *l(3)mbt*^{ts1} en los tres tiempos de inyección T1, T5 y T10.

6.Los tumores analizados presentan enriquecimiento significativo de genes homólogos a los incluidos en diferentes sets característicos de GBM humanos.

A. Los tumores *pros*¹⁷, *lgl*⁴, *brat*^{k06028} están significativamente enriquecidos en genes homólogos del set de genes correspondiente a GBM proliferativo de Phillips et al. 2006.

B. El tumor *l(3)mbt*^{ts1} está significativamente enriquecido en genes homólogos del set de genes correspondiente a GBM proneural de Phillips et al. 2006.

Referencias

1. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>.
2. J. E. Visvader, Cells of origin in cancer. *Nature* 469, 314 (Jan 20, 2011).
3. E. Gateff, A. Schneiderman, Developmental studies of a new mutant of *Drosophila melanogaster*: lethal malignant brain tumor ($l(2)gl[4]$). *Am. Zool*, 7, 760 (1967).
4. J. Januschke, C. Gonzalez, *Drosophila* asymmetric division, polarity and cancer. *Oncogene* 27, 6994 (Nov 24, 2008).
5. W. O. Miles, N. J. Dyson, J. A. Walker, Modeling tumor invasion and metastasis in *Drosophila*. *Dis Model Mech* 4, 753 (Nov, 2011).
6. E. Gateff, Tumor suppressor and overgrowth suppressor genes of *Drosophila melanogaster*: developmental aspects. *Int J Dev Biol* 38, 565 (Dec, 1994).
7. E. Caussinus, C. Gonzalez, Induction of tumor growth by altered stem-cell asymmetric division in *Drosophila melanogaster*. *Nat Genet* 37, 1125 (Oct, 2005).
8. D. Hanahan, R. A. Weinberg, The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57 (Jan 7, 2000).
9. D. Hanahan, R. A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646 (Mar 4, 2011).
10. A. Marusyk, K. Polyak, Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochim Biophys Acta* 1805, 105 (Jan, 2010).
11. J. E. Visvader, G. J. Lindeman, Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 8, 755 (Oct, 2008).
12. R. J. Ward, P. B. Dirks, Cancer stem cells: at the headwaters of tumor development. *Annu Rev Pathol* 2, 175 (2007).
13. N. A. Lobo, Y. Shimono, D. Qian, M. F. Clarke, The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* 23, 675 (2007).
14. P. Dalerba, R. W. Cho, M. F. Clarke, Cancer stem cells: models and concepts. *Annu Rev Med* 58, 267 (2007).
15. S. J. Morrison, J. Kimble, Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 441, 1068 (Jun 29, 2006).
16. C. Gonzalez, Spindle orientation, asymmetric division and tumour suppression in *Drosophila* stem cells. *Nat Rev Genet* 8, 462 (Jun, 2007).
17. A. Ashburner, *Drosophila: a laboratory handbook*. Cold spring Harb laboratory press, (1989).
18. H. Harris, O. J. Miller, G. Klein, P. Worst, T. Tachibana, Suppression of malignancy by cell fusion. *Nature* 223, 363 (Jul 26, 1969).
19. A. G. Knudson, Jr., Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68, 820 (Apr, 1971).
20. E. Gateff, Malignant neoplasms of genetic origin in *Drosophila melanogaster*. *Science* 200, 1448 (Jun 30, 1978).
21. E. Woodhouse, E. Hersperger, A. Shearn, Growth, metastasis, and invasiveness of *Drosophila* tumors caused by mutations in specific tumor suppressor genes. *Dev Genes Evol* 207, 542 (Feb, 1998).
22. R. A. Pagliarini, T. Xu, A genetic screen in *Drosophila* for metastatic behavior. *Science* 302, 1227 (Nov 14, 2003).
23. R. D. Read, W. K. Cavenee, F. B. Furnari, J. B. Thomas, A *drosophila* model for EGFR-Ras and PI3K-dependent human glioma. *PLoS Genet* 5, e1000374 (Feb, 2009).
24. H. T. Witte, A. Jeibmann, C. Klambt, W. Paulus, Modeling glioma growth and invasion in *Drosophila melanogaster*. *Neoplasia* 11, 882 (Sep, 2009).
25. H. Harris, A long view of fashions in cancer research. *Bioessays* 27, 833 (Aug, 2005).
26. C. J. Potter, G. S. Turenchalk, T. Xu, *Drosophila* in cancer research. An expanding role. *Trends Genet* 16, 33 (Jan, 2000).
27. P. S. Wu, B. Egger, A. H. Brand, Asymmetric stem cell division: lessons from *Drosophila*. *Semin Cell Dev Biol* 19, 283 (Jun, 2008).
28. C. Q. Doe, Molecular markers for identified neuroblasts and ganglion mother cells in the *Drosophila* central nervous system. *Development* 116, 855 (Dec, 1992).
29. V. a. C.-O. Hartenstein, J. A., Early neurogenesis in wild-type *Drosophila melanogaster*. *Roux Arch. dev. Biol* 193, 308 (1984).

Referencias

30. J. W. Truman, Metamorphosis of the central nervous system of *Drosophila*. *J Neurobiol* 21, 1072 (Oct, 1990).
31. A. Prokop, G. M. Technau, The origin of postembryonic neuroblasts in the ventral nerve cord of *Drosophila melanogaster*. *Development* 111, 79 (Jan, 1991).
32. K. Ito, Y. Hotta, Proliferation pattern of postembryonic neuroblasts in the brain of *Drosophila melanogaster*. *Dev Biol* 149, 134 (Jan, 1992).
33. B. C. Bello, N. Izergina, E. Caussinus, H. Reichert, Amplification of neural stem cell proliferation by intermediate progenitor cells in *Drosophila* brain development. *Neural Dev* 3, 5 (2008).
34. J. Q. Boone, C. Q. Doe, Identification of *Drosophila* type II neuroblast lineages containing transit amplifying ganglion mother cells. *Dev Neurobiol* 68, 1185 (Aug, 2008).
35. S. K. Bowman et al., The tumor suppressors Brat and Numb regulate transit-amplifying neuroblast lineages in *Drosophila*. *Dev Cell* 14, 535 (Apr, 2008).
36. N. Izergina, J. Balmer, B. Bello, H. Reichert, Postembryonic development of transit amplifying neuroblast lineages in the *Drosophila* brain. *Neural Dev* 4, 44 (2009).
37. B. Egger, J. Q. Boone, N. R. Stevens, A. H. Brand, C. Q. Doe, Regulation of spindle orientation and neural stem cell fate in the *Drosophila* optic lobe. *Neural Dev* 2, 1 (2007).
38. R. Kraut, W. Chia, L. Y. Jan, Y. N. Jan, J. A. Knoblich, Role of inscuteable in orienting asymmetric cell divisions in *Drosophila*. *Nature* 383, 50 (Sep 5, 1996).
39. M. Schober, M. Schaefer, J. A. Knoblich, Bazooka recruits Inscuteable to orient asymmetric cell divisions in *Drosophila* neuroblasts. *Nature* 402, 548 (Dec 2, 1999).
40. M. Petronczki, J. A. Knoblich, DmPAR-6 directs epithelial polarity and asymmetric cell division of neuroblasts in *Drosophila*. *Nat Cell Biol* 3, 43 (Jan, 2001).
41. M. M. Rolls, R. Albertson, H. P. Shih, C. Y. Lee, C. Q. Doe, *Drosophila* aPKC regulates cell polarity and cell proliferation in neuroblasts and epithelia. *J Cell Biol* 163, 1089 (Dec 8, 2003).
42. A. Wodarz, A. Ramrath, U. Kuchinke, E. Knust, Bazooka provides an apical cue for Inscuteable localization in *Drosophila* neuroblasts. *Nature* 402, 544 (Dec 2, 1999).
43. M. L. Parmentier et al., Rapsynoid/partner of inscuteable controls asymmetric division of larval neuroblasts in *Drosophila*. *J Neurosci* 20, RC84 (Jul 15, 2000).
44. M. Schaefer, A. Shevchenko, J. A. Knoblich, A protein complex containing Inscuteable and the Galpha-binding protein Pins orients asymmetric cell divisions in *Drosophila*. *Curr Biol* 10, 353 (Apr 6, 2000).
45. F. Yu, Y. Cai, R. Kaushik, X. Yang, W. Chia, Distinct roles of Galphai and Gbeta13F subunits of the heterotrimeric G protein complex in the mediation of *Drosophila* neuroblast asymmetric divisions. *J Cell Biol* 162, 623 (Aug 18, 2003).
46. Y. Izumi, N. Ohta, A. Itoh-Furuya, N. Fuse, F. Matsuzaki, Differential functions of G protein and Baz-aPKC signaling pathways in *Drosophila* neuroblast asymmetric division. *J Cell Biol* 164, 729 (Mar 1, 2004).
47. S. K. Bowman, R. A. Neumuller, M. Novatchkova, Q. Du, J. A. Knoblich, The *Drosophila* NuMA Homolog Mud regulates spindle orientation in asymmetric cell division. *Dev Cell* 10, 731 (Jun, 2006).
48. K. H. Siller, C. Cabernard, C. Q. Doe, The NuMA-related Mud protein binds Pins and regulates spindle orientation in *Drosophila* neuroblasts. *Nat Cell Biol* 8, 594 (Jun, 2006).
49. W. Chia, W. G. Somers, H. Wang, *Drosophila* neuroblast asymmetric divisions: cell cycle regulators, asymmetric protein localization, and tumorigenesis. *J Cell Biol* 180, 267 (Jan 28, 2008).
50. C. Q. Doe, Neural stem cells: balancing self-renewal with differentiation. *Development* 135, 1575 (May, 2008).
51. P. Gonczy, Mechanisms of asymmetric cell division: flies and worms pave the way. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9, 355 (May, 2008).
52. J. A. Knoblich, Mechanisms of asymmetric stem cell division. *Cell* 132, 583 (Feb 22, 2008).
53. C. Q. Doe, Q. Chu-LaGraff, D. M. Wright, M. P. Scott, The prospero gene specifies cell fates in the *Drosophila* central nervous system. *Cell* 65, 451 (May 3, 1991).

54. H. Ikeshima-Kataoka, J. B. Skeath, Y. Nabeshima, C. Q. Doe, F. Matsuzaki, Miranda directs Prospero to a daughter cell during *Drosophila* asymmetric divisions. *Nature* 390, 625 (Dec 11, 1997).
55. C. P. Shen, L. Y. Jan, Y. N. Jan, Miranda is required for the asymmetric localization of Prospero during mitosis in *Drosophila*. *Cell* 90, 449 (Aug 8, 1997).
56. S. P. Choksi et al., Prospero acts as a binary switch between self-renewal and differentiation in *Drosophila* neural stem cells. *Dev Cell* 11, 775 (Dec, 2006).
57. C. Y. Lee, B. D. Wilkinson, S. E. Siegrist, R. P. Wharton, C. Q. Doe, Brat is a Miranda cargo protein that promotes neuronal differentiation and inhibits neuroblast self-renewal. *Dev Cell* 10, 441 (Apr, 2006).
58. J. Betschinger, K. Mechtler, J. A. Knoblich, Asymmetric segregation of the tumor suppressor brat regulates self-renewal in *Drosophila* neural stem cells. *Cell* 124, 1241 (Mar 24, 2006).
59. J. A. Knoblich, L. Y. Jan, Y. N. Jan, Asymmetric segregation of Numb and Prospero during cell division. *Nature* 377, 624 (Oct 19, 1995).
60. E. P. Spana, C. Kopczyński, C. S. Goodman, C. Q. Doe, Asymmetric localization of numb autonomously determines sibling neuron identity in the *Drosophila* CNS. *Development* 121, 3489 (Nov, 1995).
61. M. S. Rhyu, L. Y. Jan, Y. N. Jan, Asymmetric distribution of numb protein during division of the sensory organ precursor cell confers distinct fates to daughter cells. *Cell* 76, 477 (Feb 11, 1994).
62. B. Lu, M. Rothenberg, L. Y. Jan, Y. N. Jan, Partner of Numb colocalizes with Numb during mitosis and directs Numb asymmetric localization in *Drosophila* neural and muscle progenitors. *Cell* 95, 225 (Oct 16, 1998).
63. E. Caussinus, F. Hirth, Asymmetric stem cell division in development and cancer. *Prog Mol Subcell Biol* 45, 205 (2007).
64. T. Ohshiro, T. Yagami, C. Zhang, F. Matsuzaki, Role of cortical tumour-suppressor proteins in asymmetric division of *Drosophila* neuroblast. *Nature* 408, 593 (Nov 30, 2000).
65. C. Y. Peng, L. Manning, R. Albertson, C. Q. Doe, The tumour-suppressor genes *lgl* and *dlg* regulate basal protein targeting in *Drosophila* neuroblasts. *Nature* 408, 596 (Nov 30, 2000).
66. R. Albertson, C. Q. Doe, *Dlg*, *Scrib* and *Lgl* regulate neuroblast cell size and mitotic spindle asymmetry. *Nat Cell Biol* 5, 166 (Feb, 2003).
67. J. Betschinger, K. Mechtler, J. A. Knoblich, The Par complex directs asymmetric cell division by phosphorylating the cytoskeletal protein *Lgl*. *Nature* 422, 326 (Mar 20, 2003).
68. J. Betschinger, F. Eisenhaber, J. A. Knoblich, Phosphorylation-induced autoinhibition regulates the cytoskeletal protein *Lethal (2)* giant larvae. *Curr Biol* 15, 276 (Feb 8, 2005).
69. S. X. Atwood, K. E. Prehoda, aPKC phosphorylates Miranda to polarize fate determinants during neuroblast asymmetric cell division. *Curr Biol* 19, 723 (May 12, 2009).
70. J. A. Kaltschmidt, C. M. Davidson, N. H. Brown, A. H. Brand, Rotation and asymmetry of the mitotic spindle direct asymmetric cell division in the developing central nervous system. *Nat Cell Biol* 2, 7 (Jan, 2000).
71. Z. Guan et al., Mushroom body defect, a gene involved in the control of neuroblast proliferation in *Drosophila*, encodes a coiled-coil protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 8122 (Jul 5, 2000).
72. Y. Izumi, N. Ohta, K. Hisata, T. Raabe, F. Matsuzaki, *Drosophila* Pins-binding protein Mud regulates spindle-polarity coupling and centrosome organization. *Nat Cell Biol* 8, 586 (Jun, 2006).
73. Y. Cai, W. Chia, X. Yang, A family of snail-related zinc finger proteins regulates two distinct and parallel mechanisms that mediate *Drosophila* neuroblast asymmetric divisions. *EMBO J* 20, 1704 (Apr 2, 2001).
74. Y. Cai, F. Yu, S. Lin, W. Chia, X. Yang, Apical complex genes control mitotic spindle geometry and relative size of daughter cells in *Drosophila* neuroblast and pl asymmetric divisions. *Cell* 112, 51 (Jan 10, 2003).
75. M. Schaefer, M. Petronczki, D. Dorner, M. Forte, J. A. Knoblich, Heterotrimeric G proteins direct two modes of asymmetric cell division in the *Drosophila* nervous system. *Cell* 107, 183 (Oct 19, 2001).

Referencias

76. E. Rebollo et al., Functionally unequal centrosomes drive spindle orientation in asymmetrically dividing *Drosophila* neural stem cells. *Dev Cell* 12, 467 (Mar, 2007).
77. N. M. Rusan, M. Peifer, A role for a novel centrosome cycle in asymmetric cell division. *J Cell Biol* 177, 13 (Apr 9, 2007).
78. A. Wodarz, Molecular control of cell polarity and asymmetric cell division in *Drosophila* neuroblasts. *Curr Opin Cell Biol* 17, 475 (Oct, 2005).
79. H. Wang et al., Aurora-A acts as a tumor suppressor and regulates self-renewal of *Drosophila* neuroblasts. *Genes Dev* 20, 3453 (Dec 15, 2006).
80. C. Y. Lee, K. J. Robinson, C. Q. Doe, Lgl, Pins and aPKC regulate neuroblast self-renewal versus differentiation. *Nature* 439, 594 (Feb 2, 2006).
81. M. M. Rolls, C. Q. Doe, Baz, Par-6 and aPKC are not required for axon or dendrite specification in *Drosophila*. *Nat Neurosci* 7, 1293 (Dec, 2004).
82. J. R. Nevins, A. Potti, Mining gene expression profiles: expression signatures as cancer phenotypes. *Nat Rev Genet* 8, 601 (Aug, 2007).
83. J. E. Celis et al., Gene expression profiling: monitoring transcription and translation products using DNA microarrays and proteomics. *FEBS Lett* 480, 2 (Aug 25, 2000).
84. M. C. Cheang, M. van de Rijn, T. O. Nielsen, Gene expression profiling of breast cancer. *Annu Rev Pathol* 3, 67 (2008).
85. C. M. Perou et al., Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406, 747 (Aug 17, 2000).
86. G. M. Brodeur, Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 3, 203 (Mar, 2003).
87. P. J. Scotting, D. A. Walker, G. Perilongo, Childhood solid tumours: a developmental disorder. *Nat Rev Cancer* 5, 481 (Jun, 2005).
88. P. Warnat et al., Cross-study analysis of gene expression data for intermediate neuroblastoma identifies two biological subtypes. *BMC Cancer* 7, 89 (2007).
89. A. Oberthuer et al., Classification of neuroblastoma patients by published gene-expression markers reveals a low sensitivity for unfavorable courses of MYCN non-amplified disease. *Cancer Lett* 250, 250 (Jun 8, 2007).
90. X. J. Ma et al., Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 5974 (May 13, 2003).
91. H. S. Phillips et al., Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 9, 157 (Mar, 2006).
92. M. K. Sharma et al., Distinct genetic signatures among pilocytic astrocytomas relate to their brain region origin. *Cancer Res* 67, 890 (Feb 1, 2007).
93. M. D. Taylor et al., Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer Cell* 8, 323 (Oct, 2005).
94. C. International Cancer Genome et al., International network of cancer genome projects. *Nature* 464, 993 (Apr 15, 2010).
95. J. Dopazo, Functional interpretation of microarray experiments. *OMICS* 10, 398 (Fall, 2006).
96. E. Segal, N. Friedman, N. Kaminski, A. Regev, D. Koller, From signatures to models: understanding cancer using microarrays. *Nat Genet* 37 Suppl, S38 (Jun, 2005).
97. M. Consortium et al., The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nat Biotechnol* 24, 1151 (Sep, 2006).
98. A. Brazma et al., Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data. *Nat Genet* 29, 365 (Dec, 2001).
99. M. Ashburner et al., Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet* 25, 25 (May, 2000).
100. M. Kanehisa, S. Goto, S. Kawashima, Y. Okuno, M. Hattori, The KEGG resource for deciphering the genome. *Nucleic Acids Res* 32, D277 (Jan 1, 2004).
101. G. Robertson et al., cisRED: a database system for genome-scale computational discovery of regulatory elements. *Nucleic Acids Res* 34, D68 (Jan 1, 2006).

102. N. J. Mulder et al., InterPro, progress and status in 2005. *Nucleic Acids Res* 33, D201 (Jan 1, 2005).
103. A. Subramanian et al., Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 15545 (Oct 25, 2005).
104. V. K. Mootha et al., PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet* 34, 267 (Jul, 2003).
105. G. Dennis, Jr. et al., DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. *Genome Biol* 4, P3 (2003).
106. F. Al-Shahrour, R. Diaz-Uriarte, J. Dopazo, FatiGO: a web tool for finding significant associations of Gene Ontology terms with groups of genes. *Bioinformatics* 20, 578 (Mar 1, 2004).
107. B. R. Zeeberg et al., GoMiner: a resource for biological interpretation of genomic and proteomic data. *Genome Biol* 4, R28 (2003).
108. T. Loop et al., Transcriptional signature of an adult brain tumor in *Drosophila*. *BMC Genomics* 5, 24 (Apr 16, 2004).
109. M. Ashburner, *Drosophila*. (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989).
110. E. Gateff, T. Loffler, J. Wismar, A temperature-sensitive brain tumor suppressor mutation of *Drosophila melanogaster*: developmental studies and molecular localization of the gene. *Mech Dev* 41, 15 (Apr, 1993).
111. F. Yu, X. Morin, Y. Cai, X. Yang, W. Chia, Analysis of partner of inscuteable, a novel player of *Drosophila* asymmetric divisions, reveals two distinct steps in inscuteable apical localization. *Cell* 100, 399 (Feb 18, 2000).
112. B. M. Mechler, W. McGinnis, W. J. Gehring, Molecular cloning of lethal(2)giant larvae, a recessive oncogene of *Drosophila melanogaster*. *EMBO J* 4, 1551 (Jun, 1985).
113. K. G. Golic, S. Lindquist, The FLP recombinase of yeast catalyzes site-specific recombination in the *Drosophila* genome. *Cell* 59, 499 (Nov 3, 1989).
114. R. A. Irizarry et al., Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. *Biostatistics* 4, 249 (Apr, 2003).
115. M. Ringner, What is principal component analysis? *Nat Biotechnol* 26, 303 (Mar, 2008).
116. D. Rossell, GaGa: a Parsimonious and Flexible Model for Differential Expression Analysis. *Annals of Applied Statistics* 3, 1035 (2009).
117. B. K. Mallick, Gold, D.L., Bladadandayuthapani, V, Bayesian Analysis of Gene Expression Data. Wiley, Ed., (2009), pp. 19.
118. M. Ohira et al., Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate risk neuroblastomas. *Cancer Cell* 7, 337 (Apr, 2005).
119. X. Li et al., Comparative mRNA and microRNA expression profiling of three genitourinary cancers reveals common hallmarks and cancer-specific molecular events. *PLoS One* 6, e22570 (2011).
120. L. Montanaro, D. Trere, M. Derenzini, Nucleolus, ribosomes, and cancer. *Am J Pathol* 173, 301 (Aug, 2008).
121. D. J. Frank, B. A. Edgar, M. B. Roth, The *Drosophila melanogaster* gene brain tumor negatively regulates cell growth and ribosomal RNA synthesis. *Development* 129, 399 (Jan, 2002).
122. T. Radimerski, J. Montagne, M. Hemmings-Mieszczak, G. Thomas, Lethality of *Drosophila* lacking TSC tumor suppressor function rescued by reducing dS6K signaling. *Genes Dev* 16, 2627 (Oct 15, 2002).
123. F. Demontis, N. Perrimon, Integration of Insulin receptor/Foxo signaling and dMyc activity during muscle growth regulates body size in *Drosophila*. *Development* 136, 983 (Mar, 2009).
124. C. Frei, M. Galloni, E. Hafen, B. A. Edgar, The *Drosophila* mitochondrial ribosomal protein mRpL12 is required for Cyclin D/Cdk4-driven growth. *EMBO J* 24, 623 (Feb 9, 2005).
125. J. J. Tong, S. E. Schriener, D. McCleary, B. J. Day, D. C. Wallace, Life extension through neurofibromin mitochondrial regulation and antioxidant therapy for neurofibromatosis-1 in *Drosophila melanogaster*. *Nat Genet* 39, 476 (Apr, 2007).
126. J. Rehwinkel, J. Raes, E. Izaurralde, Nonsense-mediated mRNA decay: Target genes and functional diversification of effectors. *Trends Biochem Sci* 31, 639 (Nov, 2006).

Referencias

127. A. A. Teleman, S. Maitra, S. M. Cohen, *Drosophila* lacking microRNA miR-278 are defective in energy homeostasis. *Genes Dev* 20, 417 (Feb 15, 2006).
128. J. Varghese, S. M. Cohen, microRNA miR-14 acts to modulate a positive autoregulatory loop controlling steroid hormone signaling in *Drosophila*. *Genes Dev* 21, 2277 (Sep 15, 2007).
129. A. Janic, L. Mendizabal, S. Llamazares, D. Rossell, C. Gonzalez, Ectopic expression of germline genes drives malignant brain tumor growth in *Drosophila*. *Science* 330, 1824 (Dec 24, 2010).
130. C. Richter, K. Oktaba, J. Steinmann, J. Muller, J. A. Knoblich, The tumour suppressor L(3)mbt inhibits neuroepithelial proliferation and acts on insulator elements. *Nat Cell Biol* 13, 1029 (Sep, 2011).
131. T. Yasugi, D. Umetsu, S. Murakami, M. Sato, T. Tabata, *Drosophila* optic lobe neuroblasts triggered by a wave of proneural gene expression that is negatively regulated by JAK/STAT. *Development* 135, 1471 (Apr, 2008).
132. C. V. Cabrera, A. Martinez-Arias, M. Bate, The expression of three members of the achaete-scute gene complex correlates with neuroblast segregation in *Drosophila*. *Cell* 50, 425 (Jul 31, 1987).
133. M. D. Martin-Bermudo, C. Martinez, A. Rodriguez, F. Jimenez, Distribution and function of the lethal of scute gene product during early neurogenesis in *Drosophila*. *Development* 113, 445 (Oct, 1991).
134. J. Huang, S. Wu, J. Barrera, K. Matthews, D. Pan, The Hippo signaling pathway coordinately regulates cell proliferation and apoptosis by inactivating Yorkie, the *Drosophila* Homolog of YAP. *Cell* 122, 421 (Aug 12, 2005).
135. J. Dong et al., Elucidation of a universal size-control mechanism in *Drosophila* and mammals. *Cell* 130, 1120 (Sep 21, 2007).
136. H. Oh, K. D. Irvine, In vivo regulation of Yorkie phosphorylation and localization. *Development* 135, 1081 (Mar, 2008).
137. L. Zhang et al., The TEAD/TEF family of transcription factor Scalloped mediates Hippo signaling in organ size control. *Dev Cell* 14, 377 (Mar, 2008).
138. K. Harvey, N. Tapon, The Salvador-Warts-Hippo pathway - an emerging tumour-suppressor network. *Nat Rev Cancer* 7, 182 (Mar, 2007).
139. S. J. Alexander, N. S. Woodling, B. Yedvobnick, Insertional inactivation of the L13a ribosomal protein gene of *Drosophila melanogaster* identifies a new Minute locus. *Gene* 368, 46 (Mar 1, 2006).
140. C. Pitsouli, C. Delidakis, The interplay between DSL proteins and ubiquitin ligases in Notch signaling. *Development* 132, 4041 (Sep, 2005).
141. F. Cavodeassi, J. Modolell, J. L. Gomez-Skarmeta, The Iroquois family of genes: from body building to neural patterning. *Development* 128, 2847 (Aug, 2001).
142. Y. Hong, B. Stronach, N. Perrimon, L. Y. Jan, Y. N. Jan, *Drosophila* Stardust interacts with Crumbs to control polarity of epithelia but not neuroblasts. *Nature* 414, 634 (Dec 6, 2001).
143. K. Koizumi et al., RNA interference screen to identify genes required for *Drosophila* embryonic nervous system development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 5626 (Mar 27, 2007).
144. C. Mendoza et al., Novel isoforms of Dlg are fundamental for neuronal development in *Drosophila*. *J Neurosci* 23, 2093 (Mar 15, 2003).
145. D. Bilder, M. Li, N. Perrimon, Cooperative regulation of cell polarity and growth by *Drosophila* tumor suppressors. *Science* 289, 113 (Jul 7, 2000).
146. B. Weigelt et al., Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 15901 (Dec 23, 2003).
147. L. S. Goldstein, S. Gunawardena, Flying through the *drosophila* cytoskeletal genome. *J Cell Biol* 150, F63 (Jul 24, 2000).
148. J. C. Cochran et al., ATPase cycle of the nonmotile kinesin NOD allows microtubule end tracking and drives chromosome movement. *Cell* 136, 110 (Jan 9, 2009).
149. P. Gonczy, Mechanisms of spindle positioning: focus on flies and worms. *Trends Cell Biol* 12, 332 (Jul, 2002).
150. S. Gao, J. Steffen, A. Laughon, Dpp-responsive silencers are bound by a trimeric Mad-Medea complex. *J Biol Chem* 280, 36158 (Oct 28, 2005).

151. S. Casas-Tinto, M. Gomez-Velazquez, B. Granadino, P. Fernandez-Funez, FoxK mediates TGF-beta signalling during midgut differentiation in flies. *J Cell Biol* 183, 1049 (Dec 15, 2008).
152. X. Song et al., Bmp signals from niche cells directly repress transcription of a differentiation-promoting gene, bag of marbles, in germline stem cells in the Drosophila ovary. *Development* 131, 1353 (Mar, 2004).
153. T. Xie, A. C. Spradling, decapentaplegic is essential for the maintenance and division of germline stem cells in the Drosophila ovary. *Cell* 94, 251 (Jul 24, 1998).
154. T. Kai, D. Williams, A. C. Spradling, The expression profile of purified Drosophila germline stem cells. *Dev Biol* 283, 486 (Jul 15, 2005).
155. J. Sonoda, R. P. Wharton, Drosophila Brain Tumor is a translational repressor. *Genes Dev* 15, 762 (Mar 15, 2001).
156. A. Forbes, R. Lehmann, Nanos and Pumilio have critical roles in the development and function of Drosophila germline stem cells. *Development* 125, 679 (Feb, 1998).
157. Z. Wang, H. Lin, Nanos maintains germline stem cell self-renewal by preventing differentiation. *Science* 303, 2016 (Mar 26, 2004).
158. R. E. Harris, M. Pargett, C. Sutcliffe, D. Umulis, H. L. Ashe, Brat promotes stem cell differentiation via control of a bistable switch that restricts BMP signaling. *Dev Cell* 20, 72 (Jan 18, 2011).
159. S. Minakhina, R. Steward, Nuclear factor-kappa B pathways in Drosophila. *Oncogene* 25, 6749 (Oct 30, 2006).
160. K. Kato, M. G. Forero, J. C. Fenton, A. Hidalgo, The glial regenerative response to central nervous system injury is enabled by pros-notch and pros-NFkappaB feedback. *PLoS Biol* 9, e1001133 (Aug, 2011).

Anexos

UP	Annotation Cluster	GO Category	Term	T10			T5			T1			
				Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value	
MODULO 1	Biological Process	GO:0006259:DNA metabolic process	GO:0006259:DNA metabolic process	114	5,7	3.3E-17	90	7,0	5.4E-17	25	5,6	1.4E-4	
			GO:0006974:response to DNA damage stimulus	43	2,2	6.1E-13	39	3,0	2.3E-15	11	2,5	3.0E-4	
			GO:0006281:DNA repair	40	2,0	6.3E-13	37	2,9	1.0E-15	11	2,5	1.1E-4	
			GO:0009719:response to endogenous stimulus	44	2,2	1.4E-10	40	3,1	3.2E-13	11	2,5	1.3E-3	
			GO:0006950:response to stress	64	3,2	4.6E-9	58	4,5	8.6E-13	14	3,1	9.1E-3	
	MODULO 2	Biological Process	GO:0007049:cell cycle	GO:0007049:cell cycle	116	5,8	6.5E-16	87	6,8	8.5E-14	21	4,7	8.6E-3
				GO:0022402:cell cycle process	110	5,5	8.6E-16	82	6,4	2.0E-13	19	4,3	1.6E-2
				GO:0022403:cell cycle phase	82	4,1	6.6E-13	61	4,8	8.1E-11	18	4,0	1.3E-3
				GO:0000279:M phase	75	3,8	3.7E-11	55	4,3	4.4E-9	17	3,8	1.8E-3
				GO:0000278:mitotic cell cycle	70	3,5	4.7E-10	53	4,1	5.9E-9	15	3,4	7.2E-3
GO:0051301:cell division				54	2,7	1.5E-8	54	2,7	1.5E-8	13	3,0	4.1E-3	
GO:0007067:mitosis				54	2,7	8.3E-8	40	3,1	1.3E-6	14	3,1	2.2E-3	
GO:0000087:M phase of mitotic cell cycle				54	2,7	9.6E-8	40	3,1	1.5E-6	14	3,1	2.2E-3	
GO:0051726:regulation of progression through cell cycle				45	2,3	4.1E-7	32	2,5	2.1E-5	---	---	---	
GO:0051726:regulation of cell cycle				45	2,3	4.8E-7	32	2,5	2.3E-5	---	---	---	
MODULO 3	Cellular Component	GO:0005634:nucleus	GO:0005634:nucleus	280	14,1	2.7E-13	221	17,2	2.4E-16	68	15,3	1.8E-5	
			GO:0043227:membrane-bound organelle	389	19,5	2.8E-11	291	22,7	4.7E-12	87	19,6	1.4E-3	
			GO:0043231:intracellular membrane-bound organelle	388	19,5	3.8E-11	290	22,6	7.5E-12	87	19,6	1.4E-3	
			GO:0005622:intracellular organelle	554	27,8	5.1E-11	416	32,4	1.1E-15	131	29,4	3.4E-6	
			GO:0043226:intracellular organelle	433	21,7	2.2E-10	317	24,7	6.1E-10	100	22,5	3.4E-4	
			GO:0043229:intracellular organelle	432	21,7	3.1E-10	316	24,6	9.7E-10	100	22,5	3.2E-4	
			GO:0044424:intracellular part	509	25,6	4.2E-10	379	29,5	2.4E-12	122	27,4	6.0E-6	
			GO:0044422:organelle part	239	12,0	2.3E-7	186	14,5	3.4E-9	51	11,5	3.8E-2	
			GO:0044446:intracellular organelle part	238	12,0	3.1E-7	185	14,4	5.4E-9	51	11,5	3.7E-2	
			GO:0005623:cell	666	33,5	6.2E-4	471	36,7	1.1E-2	151	33,9	2.2E-3	
MODULO 4	Biological Process	GO:0006139:nucleobase, nucleoside, nucleotide and nucleic acid metabolic process	GO:0006139:nucleobase, nucleoside, nucleotide and nucleic acid metabolic process	1.1E-21	16,3	3.7E-18	243	18,9	2.6E-21	69	15,5	1.3E-5	
			GO:0043283:biopolymer metabolic process	1.8E-14	19,0	1.3E-11	283	22,1	1.1E-15	72	16,2	1.7E-2	
			GO:0009987:cellular process	5.0E-5	40,0	5.2E-3	543	42,3	1.6E-2	---	---	---	
			GO:0044238:primary metabolic process	6.5E-5	29,5	6.4E-3	419	32,7	1.7E-5	---	---	---	
			GO:0043170:macromolecule metabolic process	7.0E-5	25,6	6.6E-3	364	28,4	2.4E-5	---	---	---	
			GO:0044237:cellular metabolic process	7.0E-5	29,6	6.5E-3	418	32,6	4.4E-5	---	---	---	
			GO:0010467:gene expression	3.5E-4	12,2	2.6E-2	186	14,5	4.6E-6	53	11,9	4.1E-2	
			Molecular Function	GO:0003676:nucleic acid binding	296	14,9	5.7E-12	223	17,5	1.9E-11	65	14,9	1.9E-3
	MODULO 5	Molecular Function	GO:0004386:helicase activity	GO:0004386:helicase activity	37	1,9	1.0E-8	31	2,4	7.6E-9	---	---	---
				GO:0008026:ATP-dependent helicase activity	26	1,3	3.1E-6	21	1,6	7.3E-6	---	---	---
GO:0004004:ATP-dependent RNA helicase activity				14	0,7	7.5E-5	11	0,9	3.6E-4	---	---	---	
GO:0008186:RNA-dependent ATPase activity				14	0,7	7.5E-5	11	0,9	3.6E-4	---	---	---	
GO:0003724:RNA helicase activity				16	0,8	2.2E-4	12	0,9	1.5E-3	---	---	---	
MODULO 6				Cellular Component	GO:0044428:nuclear part	GO:0044428:nuclear part	121	6,1	1.5E-9	102	8,0	1.5E-12	---
	GO:0044422:organelle part	239	12,0			2.3E-7	186	14,5	3.4E-9	51	11,5	3.8E-2	
	GO:0044446:intracellular organelle part	238	12,0			3.1E-7	185	14,4	5.4E-9	51	11,5	3.7E-2	
	GO:0043232:intracellular non-membrane-bound organelle	138	6,9			3.4E-6	101	7,9	2.5E-5	36	8,1	1.5E-3	
	GO:0043228:non-membrane-bound organelle	138	6,9			3.4E-6	101	7,9	2.5E-5	36	8,1	1.5E-3	
	GO:0031974:membrane-enclosed lumen	90	4,5			5.0E-6	78	6,1	6.8E-9	---	---	---	
	GO:0043233:organelle lumen	90	4,5			5.0E-6	78	6,1	6.8E-9	---	---	---	
	GO:0032991:macromolecular complex	227	11,4			5.9E-5	170	13,3	2.4E-5	54	12,1	1.2E-2	
	GO:0031981:nuclear lumen	63	3,2			7.8E-5	58	4,5	4.4E-8	---	---	---	
	GO:0043234:protein complex	187	9,4			2.9E-4	137	10,7	5.2E-4	45	10,1	2.0E-2	
	GO:0005654:nucleoplasm	44	2,2			4.0E-3	42	3,3	9.5E-6	---	---	---	
	GO:0044451:nucleoplasm part	37	1,9			3.2E-2	170	13,3	2.4E-5	---	---	---	
	MODULO 7	Molecular Function	GO:0008094:DNA-dependent ATPase activity			GO:0008094:DNA-dependent ATPase activity	17	0,9	6.8E-7	11	0,9	4.5E-4	---
GO:0003678:DNA helicase activity				18	0,9	3.8E-6	14	1,1	3.7E-5	---	---	---	
GO:0004003:ATP-dependent DNA helicase activity				8	0,4	3.7E-3	---	---	---	---	---	---	
MODULO 8	Biological Process	GO:0016072:rRNA metabolic process	GO:0016072:rRNA metabolic process	17	0,9	6.1E-6	11	0,9	1.1E-3	6	1,3	2.7E-3	
			GO:0022613:ribonucleoprotein complex biogenesis and assembly	33	1,7	7.5E-6	30	2,3	9.3E-8	11	2,5	7.2E-4	
			GO:0042254:ribosome biogenesis and assembly	18	0,9	3.7E-5	15	1,2	3.3E-5	7	1,6	1.3E-3	
			GO:0006364:rRNA processing	14	0,7	6.9E-5	9	0,7	4.9E-3	5	1,1	8.8E-3	
MODULO 9	Cellular Component	GO:0005730:nucleolus	GO:0005730:nucleolus	20	1,0	6.1E-3	---	---	---	---	---		
			Biological Process	GO:0006269:DNA replication, synthesis of RNA primer	GO:0006269:DNA replication, synthesis of RNA primer	3	0,2	3.2E-2	---	---	---	---	---
Cellular Component	GO:0005694:chromosome	GO:0005694:chromosome			58	2,9	6.5E-8	47	3,7	3.5E-8	15	3,4	3.1E-3

	Annotation Cluster		T10			T5			T1		
		GO:0044427:chromosomal part	45	2,3	7.0E-7	37	2,9	3.0E-7	12	2,7	5.7E-3
		GO:0044454:nuclear chromosome part	20	1,0	1.1E-6	14	1,1	1.3E-4	6	1,3	8.0E-3
		GO:0000228:nuclear chromosome	21	1,1	2.1E-6	14	1,1	4.6E-4	6	1,3	1.3E-2
		GO:0043596:nuclear replication fork	9	0,5	5.0E-6	5	0,4	9.4E-3	---	---	---
		GO:0043601:nuclear replisome	9	0,5	5.0E-6	5	0,4	9.4E-3	---	---	---
		GO:0030894:replisome	9	0,5	5.0E-6	5	0,4	9.4E-3	---	---	---
		GO:0005657:replication fork	11	0,6	6.1E-6	8	0,6	2.9E-4	---	---	---
		GO:0005658:alpha DNA polymerase:primase complex	4	0,2	4.3E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0008622:epsilon DNA polymerase complex	3	0,2	3.1E-2	---	---	---	---	---	---
		GO:0000109:nucleotide-excision repair complex	3	0,2	3.1E-2	---	---	---	---	---	---

Modulo Funcional 1: DNA repair	Genes
GO:0006259~ DNA metabolic process	CG9203-PA,DNA polymerase eta, o-6-alkylguanine-DNA alkyltransferase, spellcherker1, DNA repair protein Rad1, Tyrosyl-DNA phosphodiesterase1, CG5602, MutL protein homolog 1,CG5041-PA, mitochondrial single stranded DNA-binding protein, replication protein A2, longitudinal lacking, fruitless, CG6673-PB, putative secreted protein Victoria, BTHD selenoprotein, IPLI-aurora-like kinase, spindle E, crossover suppressor on 2 of manheim, origin recognition complex subunit 6, minichromosome maintenance 7, origin recognition complex subunit 5, CG4570, replication protein A 70, CG17149-PA, CG12864-PB, germ line transcription factor1, ribonucleoside diphosphate reductase small subunit, drosomycin-6, pray for elves, immune response deficient 5, cyclophilin-33
GO:0050896~response to stimulus	
GO:0006950~response to stress	
GO:0006281~DNA repair	
GO:0006974~response to DNA damage stimulus	
GO:0009719~response to endogenous stimulus	

Modulo Funcional 2:Cell Cycle	Genes
GO:0007049~cell cycle	Origin recognition complex subunit 5, La related protein, CG12864-PB, IPLI-aurora-like kinase, kinesin-like protein 67A, three rows, rougj deal, subito, aurora, CG7671-PA, CG5202-PA, CG31687, fizzy, mitotic chechpoint control kinase BUB1, Pavarotti, crossover suppressor on 2 of manheim, CG11308-PA, cyclin C, cyclin D, CG5602, CG2916.
GO:0022402~cell cycle process	
GO:0000279~M phase	
GO:0000278~mitotic cell cycle	
GO:0007067~mitosis	
GO:0000087~M phase of mitotic cell cycle	
GO:0007059~chromosome segregation	

Modulo Funcional 3	Genes
GO:0044464~cell part	Cyclin C, La autoantigen-like, RNA polymerase 1 subunit,

GO:0005623~cell	probable ribosome biogenesis protein NEP1, CG13097, absent MD neurons and olfactory sensilla, longitudinal lacking, CG10447,CG5041-PA, CG6249-PA, CG7971-PC, hypothetical WD-repeat protein l(2)k077824, CG4570, ken and Barbie, CG7372, CG7671-PA, spindle E, RNA binding protein 9, CG31212-PA, CG5202,CG14441-PA, fruitless, CG32030, origin recognition complex subunit 5, CG17149, CG11360-PA, juvenile hormone-inducible protein a, origin recognition complex subunit 6, snail, germ line transcription factor 1, nucleolar KKE/D repeat protein, mitochondrial transcription Factor B1, minichromosome maintenance 7, CG12864-PB, spellchecker1, CG9273, MutL homolog, DNA repair protein Rad1, tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1, replication protein A 70 crossover suppressor on 2 of manheim, CG9475, CG9576, mitochondrial single stranded DNA-binding protein, achintya, taiman, bigmax, kilesin-like protein at 67A, CG7037-PB, cyclophilin-33, mitochondrial ribosomal protein S28, mitochondrial ribosomal protein S17, mitochondrial ribosomal protein S11, mitochondrial ribosomal protein L17, mitochondrial ribosomal protein L23, mitochondrial ribosomal protein L35,Fringe connection, CG32344, adenine nucleotide translocase 2, CG3011-PA, IPLI-aurora-like kinase, aurora, mitotic checkpoint control protein kinase bub1, fizzy, ribosomal protein S11, CG33222-PA, CG8038-PA, CG31938, CG4103-PA, CG12534-PA, ribonucleoside diphosphate reductase small subunit, CG2120-PA, immune response deficient 5, CG15539-PA, CG8636, EIF2B-epsilon protein, CG4954-PA, cyclin D, CG31687-PA, CG3891-PA, menin 1, Pavarotti, CG11308-PA, calpain C, aminopeptidase P, CG32064, CG6330, Translocase inner membrane 17, Sunday driver, fuzzy onions, CG6486-PA, CYP1VD14, Cytochrome p450-4AE1, dorsal interacting protein 1, CG11092-PA, Dalmatian, shattered, brix domain-containing protein 1 homolog,
GO:0005622~intracellular	
GO:0044424~intracellular part	
GO:0043229~intracellular organelle	
GO:0043226~organelle	
GO:0043231~intracellular membrane-bound organelle	
GO:0043227~membrane-bound organelle	
GO:0005634~nucleus	

	<p>CG6393, CG14590, debra, CG12909-PA, distal antenna, vismay, CG9424-PA, potential RNA-binding protein, CG5325, baboon, tyrosine kinase receptor CAD96CA precursor, subito, CG2916-PA, CG3121, kinesin-73, rough deal, Protein interacting with APP tail-1, silver, chromosome associated protein H2, DNA ligase, DNA polymerase eta, shotgun, CG32666-PB, CG5417-PA, Downstream of kinase, LA related protein, acetyl coenzyme A synthase, CG6673-PB, tumbleweed, shutdown, unkempt, CG12161-PA, Belphegor, integrin alpha-ps5 precursor, Proteolipid protein M6-1, CG1900, fear of intimacy, CG7670, CG1529, putative zinc finger protein, mutator 2, CG2199, CG14438-PB, CG6791, rhomboid-4, CG13121-PA, CG6672, Kruppel homolog 2, organic anion transporter protein JHI-21, CG9194-PA, CG8908-PA, CG6600-PA, minidisk.</p>
--	--

Modulo Funcional 4	Genes
GO:0006139:nucleobase,nucleoside, nucleotide and nucleic acid metabolic process	Cyclin C, LA autoantigen-like, RNA polymerase 1 subunit, probable ribosome biogenesis protein NEP1, CG13097, absent MD neurons and olfactory sensilla, longitudinal lacking, CG10447, CG5041-PA, CG6249-PA, CG7971-PC, hypothetical WD-repeat protein l(2)k07824, CG4570, ken and Barbie, CG7372, CG7671-PA, spindle E, RNA-binding protein 9, CG31212-PA, fruitless, CG32030, origin recognition complex subunit 5, CG17149-PA, CG11360-PA, juvenile hormone inducible protein 1, origin recognition complex subunit 6, snail, germ line transcription factor 1, mitochondrial transcription factor B1, CG8038-PA, CG31938, CG4103-PA, CG2120-PA, CG10563-PA, CG32743-PA, CG14100
GO:0043283:biopolymer metabolic process	
GO:0010467:gene expression	

Modulo Funcional 8	Genes
GO:0022613~ribonucleoprotein complex biogenesis and assembly	Probable ribosome biogenesis protein nep1, hypothetical WD-repeat protein l(2)K07824, mitochondrial transcription factor B1, CG31938, CG13097, nonsense-mediated mRNA3, CG13097, spindle E, EIF2B-epsilon protein, CG4954-PA, CG8636, nucleolar kke/d repeat protein.
GO:0042254~ribosome biogenesis and assembly	
GO:0016072~rRNA metabolic process	
GO:0006364~rRNA processing	

Modulo Funcional 9	Genes
GO:0005694:chromosome	Origin recognition complex subunit 5, Origin recognition complex subunit 6, CG12864-PB, IPLI-aurora-like kinase, CG9273, replication protein A 70, crossover suppressor on 2 of manheim, rough deal, chromosome associated protein H2, mitotic checkpoint control protein kinase bub1, fizzy, germ line transcription factor 1, CG5202-PA, mitochondrial single stranded DNA binding protein, CG6249-PA.
GO:0044427:chromosomal part	
GO:0044454:nuclear chromosome part	
GO:0000228:nuclear chromosome	

Modulo Funcional 10	Genes
GO:0030261:chromosome condensation	Origin recognition complex subunit 5, La related protein, CG12864, IPLI-aurora-like kinase, kinesin-like protein at 67A, three rows, rough deal
GO:0000070:mitotic sister chromatid segregation	
GO:0000819:sister chromatid segregation	
GO:0007076:mitotic chromosome condensation	

Modulo Funcional 14	Genes
GO:0051276:chromosome organization and biogenesis	Origin recognition complex subunit 5, spindle E, poly(ADP-ribose)glycohidrolase, Origin recognition complex subunit 6, CG11305-PA, suppressor of varigation 3-9, polyhomeotic distal, sirt2, polycomb-like, trithorax-like, males absent on the first, anbsent-small-or-homeotic dics1, CG5017-PA, chromatin assembly factor-1 p180 subunit, anti-silencing factor 1, probable actin-related protein 8, pcaF, CG17149-PA, IPLI-aurora-like-kinase, borealin, CG10955-PA, inner centromere protein, CG15835-PA, fruitless, gluon, CG2051-PB, structure specific recognition protein, longitudinal lacking, FACT complex subunit spt16, ATP-dependent helicase CHD3, cyclin A, always early, gata protein, kinesin-like protein at 67A, mutagen-sensitive 301, spellchecker1, caravaggio, eco1 homolog, BJ1 protein, sensitized chromosome inheritance modifier 19, meiotic recombination 11, CDC45L, CG6339-PA, minichromosome maintenance 5, meiotic form salaria 282, spindle B, GTPase-activating protein 1, rough deal, three rows, replication-factor-c 40KD subunit, CG32743-PA, CG6169-PD, vasa intronic
GO:0006325:establishment and/or maintenance of chromatin architecture	
GO:0006323:DNA packaging	
GO:0016568:chromatin modification	
GO:0040029:regulation of gene expression, epigenetic	
GO:0016458:gene silencing	
GO:0006333:chromatin assembly or disassembly	
GO:0006342:chromatin silencing	
GO:0045814:negative regulation of gene expression, epigenetic	

GO:0031507:heterochromatin formation	gene, regulator of nonsense transcripts 1 homolog, CG2253-PA, DICER-1, argonaute 2, male-specific lethal 3, DNA methyltransferase 2, supporter of activation of yellow protein, chameau.
GO:0031497:chromatin assembly	
GO:0006338:chromatin remodeling	

Modulo Funcional 28	Genes
GO:0045448~mitotic cell cycle, embryonic	Polyhomeotic distal, lethal (3)malignant brain tumor, trithorax-like, cyclin-dependent kinase subunit 30A, cyclin A, borealin, mutagen-sensitive 304, dicer-1

Modulo Funcional 31	Genes
GO:0016246:RNA interference	Regulator of nonsense transcripts 1, CG2253-PA, CG32743-PA, CG6169-PD, dicer-1, argonaute 2, vasa intronic gene, spindle E.
GO:0031047:RNA-mediated gene silencing	
GO:0016441:posttranscriptional gene silencing	
GO:0035194:RNA-mediated posttranscriptional gene silencing	

Modulo Funcional 29	Genes
GO:0046834~lipid phosphorylation	CG4141-PB, phosphatidylinositol 3 kinase 68D, phosphatidylinositol 3 kinase 59F, PIP5K, phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit.
GO:0005942~phosphoinositide 3-kinase complex	
GO:0016307:phosphatidylinositol phosphate kinase activity	
GO:0046934~phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase activity	
GO:0035005~phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase activity	
GO:0001727~lipid kinase activity	

Modulo Funcional 32	Genes
GO:0045793~positive regulation of cell size	Insulin like receptor, CG4141-PB, diminutive, phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit, cyclin D, babook, Medea, mother against dpp.
GO:0045927~positive regulation of growth	

Modulo Funcional 1	Genes
GO:0007154:cell communication	Adenylyl cyclase 76E, Cardioacceleratory peptide, Diuretic hormone, CG10698, CG1168, CG34381, CG3837, CG7918, CG8422, Dopamine receptor 2, Drosulfakinin , Gonadotropin-releasing hormone receptor, Gustatory receptor 21a , Insulin-related peptide , LanC-like protein 3 homolog, Myoinhibiting peptide precursor, Octopamine receptor in mushroom bodies , Pigment dispersing factor, SHC-adaptor protein, Sex peptide receptor, decapentaplegic, insulin-like peptide 3, insulin-like peptide 5, neuropeptide F, short neuropeptide F precursor, spatze
GO:0007166:cell surface receptor linked signal transduction	
GO:0007165:signal transduction	

Modulo Funcional 11	Genes
GO:0022610:biological adhesion	Connectin, CG4629, Fasciclin 2, Frizzled, Integrin linked kinase, Leukocyte-antigen-related-like, Matrix metalloproteinase 1, Muscle protein 20, egghead, pollux, scab.
GO:0007155:cell adhesion	

Modulo Funcional 6	Genes
GO:0048512:circadian behavior	Dopamine N acetyltransferase, Dopamine transporter, Open rectifier K[+] channel 1, Pigment dispersing factor, Resistant to dieldrin, Serotonin receptor 1 a, Shaker, Tryptophan
GO:0007622:rhythmic behavior	
GO:0051239:regulation of multicellular organismal process	

GO:0007623:circadian rhythm	hydroxylase, cAMP-dependent protein kinase 1, cAMP-dependent protein kinase R2 , ebony, shaggy, timeless.
GO:0048511:rhythmic process	
GO:0042745:circadian sleep/wake cycle	
GO:0030431:sleep	
GO:0022410:circadian sleep/wake cycle process	
GO:0045187:regulation of circadian sleep/wake cycle, sleep	
GO:0042752:regulation of circadian rhythm	
GO:0042749:regulation of circadian sleep/wake cycle	
GO:0050802:circadian sleep/wake cycle, sleep	
GO:0007626:locomotory behavior	
GO:0045475:locomotor rhythm	

Modulo Funcional 21	Genes
GO:0045735:nutrient reservoir activity	Fat body protein 2, Larval serum protein 1 alpha, Larval serum protein 1 beta, Larval serum protein 2

Annotation Cluster		T10			T5			T1			
		Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value	
Molecular Function	GO:0003887:DNA-directed DNA polymerase activity	12	0,6	1.2E-4	8	0,6	5.5E-3	---	---	---	
	GO:0016779:nucleotidyltransferase activity	25	1,3	2.2E-2	20	1,6	1.6E-2	---	---	---	
	GO:0003887:epsilon DNA polymerase activity	3	0,2	3.2E-2	---	---	---	---	---	---	
MODULO 10	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
Biological Process	GO:0030261:chromosome condensation		12	0,6	5.2E-5	9	0,7	5.5E-4	4	0,9	2.1E-2
	GO:0000070:mitotic sister chromatid segregation		13	0,7	4.1E-4	10	0,8	1.5E-3	7	1,6	1.7E-4
	GO:0000819:sister chromatid segregation		13	0,7	4.1E-4	10	0,8	1.5E-3	7	1,6	1.7E-4
	GO:0007076:mitotic chromosome condensation		7	0,4	2.1E-3	5	0,4	1.6E-2	4	0,9	3.3E-3
MODULO 12	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
Molecular Function	GO:0016741:transferase activity, transferring one-carbon groups		23	1,2	2.1E-4	19	1,5	1.7E-4	---	---	---
	GO:0008168:methyltransferase activity		22	1,1	4.8E-4	19	1,5	1.4E-4	---	---	---
	GO:0008757:S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase activity		13	0,7	3.9E-2	12	0,9	9.1E-3	---	---	---
MODULO 13	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
Molecular Function	GO:0032559:adenyl ribonucleotide binding		117	5,9	4.2E-4	86	6,7	1.2E-3	---	---	---
	GO:0005524:ATP binding		116	5,8	5.4E-4	85	6,6	1.6E-3	---	---	---
	GO:0030554:adenyl nucleotide binding		120	6,0	1.0E-3	89	6,9	1.7E-3	---	---	---
	GO:0032555:purine ribonucleotide binding		128	6,4	8.3E-3	100	7,8	1.6E-3	---	---	---
	GO:0032553:ribonucleotide binding		128	6,4	8.3E-3	100	7,8	1.6E-3	---	---	---
	GO:0001166:nucleotide binding		152	7,6	1.4E-2	122	9,5	6.5E-4	---	---	---
	GO:0017076:purine nucleotide binding		131	6,6	1.6E-2	103	8,0	2.3E-3	---	---	---
MODULO 14	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
Biological Process	GO:0051276:chromosome organization and biogenesis		61	3,1	1.5E-8	50	3,9	2.1E-9	13	3,0	1.6E-2
	GO:0006325:establishment and/or maintenance of chromatin architecture		37	1,9	2.6E-4	31	2,4	3.5E-5	---	---	---
	GO:0006323:DNA packaging		37	1,9	2.6E-4	31	2,4	3.5E-5	---	---	---
	GO:0016568:chromatin modification		26	1,3	2.6E-4	20	1,6	5.2E-4	---	---	---
	GO:0040029:regulation of gene expression, epigenetic		24	1,2	2.9E-4	20	1,6	1.1E-4	---	---	---
	GO:0016458:gene silencing		19	1,0	8.9E-4	17	1,3	1.1E-4	---	---	---
	GO:0006333:chromatin assembly or disassembly		23	1,2	5.4E-3	20	1,6	8.2E-4	---	---	---
	GO:0006342:chromatin silencing		11	0,6	8.1E-3	8	0,6	2.2E-2	---	---	---
	GO:0045814:negative regulation of gene expression, epigenetic		11	0,6	8.1E-3	8	0,6	2.6E-2	---	---	---
	GO:0031507:heterochromatin formation		11	0,6	1.2E-2	8	0,6	3.3E-2	---	---	---
	GO:0031497:chromatin assembly		15	0,8	2.7E-2	12	0,9	2.6E-2	---	---	---
GO:0006338:chromatin remodeling		14	0,7	2.7E-2	10	0,8	6.2E-2	---	---	---	
MODULO 15	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
Molecular Function	GO:0042623:ATPase activity, coupled		57	2,9	9.2E-4	41	3,2	5.1E-3	---	---	---
	GO:0016887:ATPase activity		63	3,2	1.0E-3	47	3,7	2.2E-3	---	---	---
	GO:0017111:nucleoside-triphosphatase activity		81	4,1	5.0E-3	65	5,1	8.4E-4	---	---	---
	GO:0016462:pyrophosphatase activity		82	4,1	5.5E-3	65	5,1	1.3E-3	---	---	---
	GO:0016818:hydrolase activity, acting on acid anhydrides, in phosphorus-containing anhydrides		82	4,1	8.2E-3	65	5,1	2.0E-3	---	---	---
	GO:0032555:purine ribonucleotide binding		128	6,4	8.3E-3	100	7,8	1.6E-3	---	---	---
	GO:0032553:ribonucleotide binding		128	6,4	8.3E-3	100	7,8	1.6E-3	---	---	---
GO:0016817:hydrolase activity, acting on acid anhydrides		82	4,1	8.8E-3	65	5,1	2.1E-3	---	---	---	
MODULO 16	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
Molecular Function	GO:0043138:3'-5' DNA helicase activity		7	0,4	8.1E-4	7	0,5	1.3E-4	---	---	---
	GO:0003688:DNA replication origin binding		6	0,3	3.8E-3	5	0,4	7.4E-3	---	---	---
Biological Process	GO:0006270:DNA replication initiation		8	0,4	1.7E-3	6	0,5	8.4E-3	---	---	---
	GO:0006267:pre-replicative complex assembly		4	0,2	3.1E-2	4	0,3	1.1E-2	---	---	---
Cellular Component	GO:0005656:pre-replicative complex		5	0,3	1.0E-2	5	0,4	2.9E-3	---	---	---

Annotation Cluster		T10			T5			T1			
GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value	
MODULO 17	Biological Process	GO:0016070:RNA metabolic process	201	10,1	2.0E-10	149	11,6	5.4E-10	6	1,3	2.7E-3
		GO:0050794:regulation of cellular process	205	10,3	1.6E-4	150	11,7	9.6E-5	---	---	---
		GO:0010467:gene expression	243	12,2	3.5E-4	186	14,5	4.6E-6	53	11,9	4.1E-2
		GO:0050789:regulation of biological process	237	11,9	9.4E-4	172	13,5	5.2E-4	---	---	---
		GO:0032774:RNA biosynthetic process	111	5,6	7.0E-3	82	6,4	4.2E-3	---	---	---
		GO:0065007:biological regulation	247	12,4	1.1E-2	177	13,8	7.6E-3	---	---	---
		GO:0006351:transcription, DNA-dependent	108	5,4	1.6E-2	82	6,4	3.7E-3	---	---	---
		GO:0006350:transcription	120	6,0	2.9E-2	91	7,1	6.3E-3	---	---	---
	GO:0010468:regulation of gene expression	117	5,9	4.5E-2	88	6,9	1.3E-2	---	---	---	
GO:0031323:regulation of cellular metabolic process	124	6,2	4.9E-2	93	7,2	1.4E-2	---	---	---		
Molecular Function	GO:0003677:DNA binding	140	7,0	8.5E-6	103	8,0	5.2E-5	34	7,6	8.7E-3	
MODULO 18	Biological Process	GO:0007127:meiosis I	12	0,6	4.6E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0006310:DNA recombination	16	0,8	5.6E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0007131:meiotic recombination	8	0,4	8.3E-3	---	---	---	---	---	---
MODULO 19	Molecular Function	GO:0004519:endonuclease activity	17	0,9	1.4E-3	13	1,0	4.1E-3	---	---	---
		GO:0004536:deoxyribonuclease activity	9	0,5	1.2E-2	---	---	---	---	---	---
		GO:0004520:endonuclease activity	7	0,4	2.0E-2	---	---	---	---	---	---
MODULO 20	Biological Process	GO:0000084:S phase of mitotic cell cycle	5	0,3	3.5E-3	4	0,3	1.0E-2	---	---	---
		GO:0051320:S phase	5	0,3	3.5E-3	4	0,3	1.0E-2	---	---	---
		GO:0007346:regulation of progression through mitotic cell cycle	11	0,6	3.6E-3	8	0,6	1.5E-2	---	---	---
		GO:0045787:positive regulation of progression through cell cycle	5	0,3	6.4E-3	5	0,4	1.6E-3	---	---	---
		GO:0033261:regulation of progression through S phase	4	0,2	1.0E-2	4	0,3	3.6E-3	---	---	---
		GO:0007090:regulation of S phase of mitotic cell cycle	4	0,2	1.0E-2	4	0,3	3.6E-3	---	---	---
		GO:0045750:positive regulation of S phase of mitotic cell cycle	4	0,2	1.0E-2	4	0,3	3.6E-3	---	---	---
		GO:0045931:positive regulation of progression through mitotic cell cycle	4	0,2	1.9E-2	4	0,3	6.8E-3	---	---	---
MODULO 21	Molecular Function	GO:0016538:cyclin-dependent protein kinase regulator activity	9	0,5	1.0E-4	9	0,7	8.8E-6	---	---	---
		GO:0019209:kinase activator activity	5	0,3	4.4E-2	5	0,4	1.4E-2	---	---	---
MODULO 22	Biological Process	GO:0007051:spindle organization and biogenesis	18	0,9	1.2E-6	11	0,9	1.1E-3	---	---	---
		GO:0000226:microtubule cytoskeleton organization and biogenesis	27	1,4	7.3E-5	---	---	---	---	---	---
		GO:0051225:spindle assembly	9	0,5	9.6E-4	6	0,5	1.7E-2	---	---	---
		GO:0007017:microtubule-based process	40	2,0	1.5E-2	---	---	---	13	3,0	1.2E-2
	Cellular Component	GO:0005819:spindle	17	0,9	6.8E-6	---	---	---	6	1,4	3.6E-3
GO:0005871:kinesin complex		9	0,5	1.3E-2	---	---	---	5	1,1	5.4E-3	
MODULO 23	Biological Process	GO:0006399:tRNA metabolic process	22	1,1	1.1E-4	18	1,4	8.4E-5	---	---	---
		GO:0006418:tRNA aminoacylation for protein translation	14	0,7	2.7E-3	10	0,8	1.3E-2	---	---	---
		GO:0043039:tRNA aminoacylation	14	0,7	2.7E-3	10	0,8	1.3E-2	---	---	---
		GO:0043038:amino acid activation	14	0,7	3.2E-3	10	0,8	1.5E-2	---	---	---
		GO:0006520:amino acid metabolic process	32	1,6	4.2E-2	24	1,9	3.9E-2	---	---	---
	Molecular Function	GO:0016875:ligase activity, forming carbon-oxygen bonds	13	0,7	1.7E-2	10	0,8	2.9E-2	---	---	---
		GO:0004812:aminoacyl-tRNA ligase activity	13	0,7	1.7E-2	10	0,8	2.9E-2	---	---	---
MODULO 24	Molecular Function	GO:0004540:ribonuclease activity	13	0,7	4.1E-3	14	1,1	4.7E-5	5	1,1	2.6E-2
		GO:0004521:endoribonuclease activity	8	0,4	1.1E-2	7	0,5	8.3E-3	---	---	---
		GO:0004521:endoribonuclease activity	8	0,4	1.1E-2	7	0,5	8.3E-3	---	---	---
MODULO 25	Biological Process	GO:0006302:double-strand break repair	5	0,3	2.3E-2	---	---	---	---	---	
MODULO 26	Molecular Function	GO:0016740:transferase activity	164	8,2	5.8E-4	127	9,9	1.0E-4	---	---	---
		GO:0016772:transferase activity, transferring phosphorus containing groups	96	4,8	2.6E-3	75	5,9	8.3E-4	---	---	---
		GO:0016301:kinase activity	68	3,4	4.0E-2	51	4,0	3.8E-2	---	---	---
MODULO 27	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value

Annotation Cluster	GO Category	Term	T10			T5			T1			
			Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value	
	Biological Process	GO:0032324:molybdopterin cofactor biosynthetic process	4	0,2	4.5E-2	---	---	---	---	---	---	
		GO:0006777:Mo-molybdopterin cofactor biosynthetic process	4	0,2	4.5E-2	---	---	---	---	---		
		GO:0019720:Mo-molybdopterin cofactor metabolic process	4	0,2	4.5E-2	---	---	---	---	---		
		GO:0043545:molybdopterin cofactor metabolic process	4	0,2	4.5E-2	---	---	---	---	---		
MODULO 28	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value	
	Biological Process	GO:0045448:mitotic cell cycle, embryonic	8	0,4	1.7E-2	8	0,6	2.3E-3	---	---	---	
MODULO 29	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value	
	Biological Process	GO:0046854:phosphoinositide phosphorylation	4	0,2	1.0E-2	3	0,2	4.7E-2	---	---	---	
		GO:0046834:lipid phosphorylation	4	0,2	1.9E-2	---	---	---	---	---	---	
	Cellular Component	GO:0005942:phosphoinositide 3-kinase complex	4	0,2	9.9E-3	3	0,2	4.8E-2	---	---	---	
	Molecular Function	GO:0016307:phosphatidylinositol phosphate kinase activity	4	0,2	3.1E-2	---	---	---	---	---	---	
		GO:0046934:phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase activity	3	0,2	3.2E-2	---	---	---	---	---	---	
		GO:0035005:phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase activity	3	0,2	3.2E-2	---	---	---	---	---	---	
		GO:0001727:lipid kinase activity	4	0,2	4.6E-2	---	---	---	---	---	---	
MODULO 30	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value	
	Biological Process	GO:0006396:RNA processing	73	3,7	5.6E-8	51	4,0	7.6E-6	16	3,7	1.3E-2	
		GO:0016071:mRNA metabolic process	47	2,4	4.3E-3	34	2,7	9.3E-3	---	---	---	
		GO:0006397:mRNA processing	43	2,2	5.9E-3	---	---	---	---	---	---	
MODULO 31	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value	
	Biological Process	GO:0016246:RNA interference	8	0,4	1.4E-2	7	0,5	8.5E-3	---	---	---	
		GO:0031047:RNA-mediated gene silencing	8	0,4	4.9E-2	8	0,6	7.8E-3	---	---	---	
		GO:0016441:posttranscriptional gene silencing	8	0,4	4.9E-2	8	0,6	7.8E-3	---	---	---	
		GO:0035194:RNA-mediated posttranscriptional gene silencing	8	0,4	4.9E-2	8	0,6	7.8E-3	---	---	---	
MODULO 32	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value	
	Biological Process	GO:0045927:positive regulation of growth	8	0,4	1.4E-2	---	---	---	---	---	---	
		GO:0008361:regulation of cell size	11	0,6	2.2E-2	---	---	---	---	---	---	
DOWN	MODULO 1	Biological Process	GO:0007154:cell communication	198	16,4	5.7E-13	90	17,5	7.2E-7	44	20,2	3.1E-6
			GO:0007166:cell surface receptor linked signal transduction	100	8,3	1.1E-7	44	8,6	7.7E-4	27	12,4	9.9E-6
			GO:0007165:signal transduction	157	13,0	3.0E-7	66	12,8	4.7E-3	35	15,9	3.6E-4
	MODULO 2	Biological Process	GO:0007218:neuropeptide signaling pathway	17	1,4	3.4E-9	5	1,0	3.6E-2	8	3,7	5.2E-7
			GO:0005184:neuropeptide hormone activity	17	1,4	5.3E-10	---	---	---	10	4,6	5.2E-10
		Molecular Function	GO:0005179:hormone activity	22	1,8	4.5E-9	---	---	---	12	5,5	1.0E-9
			GO:0005102:receptor binding	46	3,8	2.3E-8	---	---	---	17	7,8	3.0E-7
	MODULO 3	Cellular Component	GO:0005886:plasma membrane	80	6,6	2.0E-8	47	9,1	1.9E-8	---	---	---
			GO:0005887:integral to plasma membrane	37	3,1	1.3E-6	14	2,7	2.6E-2	---	---	---
			GO:0031226:intrinsic to plasma membrane	37	3,1	1.7E-6	15	2,9	1.3E-2	---	---	---
			GO:0044459:plasma membrane part	52	4,3	1.8E-6	28	5,4	5.0E-5	---	---	---
	MODULO 4	Molecular Function	GO:0008324:cation transmembrane transporter activity	62	5,1	7.5E-8	24	4,7	3.6E-3	14	6,4	3.6E-3
			GO:0022836:gated channel activity	29	2,4	1.5E-7	---	---	---	6	2,8	3.0E-2
GO:0015075:ion transmembrane transporter activity			71	5,9	5.9E-7	26	5,1	1.8E-2	15	6,9	1.1E-2	
GO:0046873:metal ion transmembrane transporter activity			31	2,6	1.4E-6	---	---	---	---	---	---	
GO:0005261:cation channel activity			27	2,2	2.2E-6	---	---	---	6	2,8	3.1E-2	
GO:0022892:substrate-specific transporter activity			88	7,3	3.7E-6	33	6,4	2.4E-2	---	---	---	
GO:0022843:voltage-gated cation channel activity			15	1,2	9.8E-6	---	---	---	---	---	---	
GO:0022838:substrate specific channel activity			33	2,7	1.2E-5	---	---	---	---	---	---	
GO:0005215:transporter activity			105	8,7	1.4E-5	39	7,6	4.7E-2	---	---	---	
GO:0005216:ion channel activity			32	2,6	1.8E-5	---	---	---	---	---	---	
GO:0005267:potassium channel activity			15	1,2	2.0E-5	---	---	---	---	---	---	
GO:0005244:voltage-gated ion channel activity			15	1,2	2.0E-5	---	---	---	---	---	---	
GO:0022832:voltage-gated channel activity			15	1,2	2.0E-5	---	---	---	---	---	---	
GO:0022891:substrate-specific transmembrane transporter activity			77	6,4	3.5E-5	---	---	---	16	7,3	3.0E-2	
GO:0015267:channel activity			33	2,7	3.6E-5	---	---	---	---	---	---	

Annotation Cluster		T10			T5			T1			
		GO:0022803:passive transmembrane transporter activity	33	2,7	3.6E-5	---	---	---	---	---	---
		GO:0022857:transmembrane transporter activity	84	7,0	1.7E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0015276:ligand-gated ion channel activity	16	1,3	5.3E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0022834:ligand-gated channel activity	16	1,3	5.3E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0015291:secondary active transmembrane transporter activity	29	2,4	5.4E-4	15	2,9	2.8E-3	8	3,7	1.7E-2
		GO:0008066:glutamate receptor activity	11	0,9	7.9E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0005249:voltage-gated potassium channel activity	10	0,8	1.0E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0022804:active transmembrane transporter activity	44	3,6	4.6E-3	20	3,9	2.9E-2	---	---	---
		GO:0030955:potassium ion binding	6	0,5	5.8E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0005230:extracellular ligand gated ion channel activity	12	1,0	6.4E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0031420:alkali metal ion binding	6	0,5	1.8E-2	---	---	---	---	---	---
		GO:0044459:plasma membrane part	52	4,3	1.8E-6	28	5,4	5.0E-5	---	---	---
	Biological Process	GO:0006813:potassium ion transport	15	1,2	1.3E-4	---	---	---	4	1,8	4.8E-2
		GO:0030001:metal ion transport	27	2,2	3.5E-4	---	---	---	7	3,2	2.5E-2
		GO:0051234:establishment of localization	161	13,3	8.6E-4	75	14,6	7.3E-3	---	---	---
		GO:0006811:ion transport	48	4,0	9.0E-4	---	---	---	12	5,5	1.5E-2
		GO:0006810:transport	156	12,9	1.7E-3	72	14,0	1.4E-2	---	---	---
		GO:0051179:localization	182	15,1	3.4E-3	93	18,1	4.6E-4	---	---	---
		GO:0006812:cation transport	36	3,0	8.9E-3	---	---	---	10	4,6	2.1E-2
MODULO 5	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
	Cellular Component	GO:0016020:membrane	224	18,5	4.1E-7	101	19,6	1.8E-3	45	20,6	3.1E-2
		GO:0016021:integral to membrane	124	10,3	7.2E-4	---	---	---	29	13,3	1.9E-2
		GO:0031224:intrinsic to membrane	124	10,3	7.8E-4	---	---	---	29	13,3	2.0E-2
		GO:0044425:membrane part	150	12,4	3.0E-3	---	---	---	---	---	---
MODULO 6	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
	Biological Process	GO:0048512:circadian behavior	12	1,0	3.8E-5	---	---	---	---	---	---
		GO:0007622:rhythmic behavior	12	1,0	8.8E-5	---	---	---	---	---	---
		GO:0051239:regulation of multicellular organismal process	12	1,0	1.9E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0007623:circadian rhythm	14	1,2	2.0E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0048511:rhythmic process	14	1,2	2.4E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0042745:circadian sleep/wake cycle	7	0,6	5.5E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0030431:sleep	7	0,6	1.7E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0022410:circadian sleep/wake cycle process	6	0,5	2.9E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0045187:regulation of circadian sleep/wake cycle, sleep	6	0,5	2.9E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0042752:regulation of circadian rhythm	6	0,5	2.9E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0042749:regulation of circadian sleep/wake cycle	6	0,5	2.9E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0050802:circadian sleep/wake cycle, sleep	6	0,5	2.9E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0007626:locomotory behavior	18	1,5	4.1E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0045475:locomotor rhythm	7	0,6	6.5E-3	---	---	---	---	---	---
MODULO 7	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
	Biological Process	GO:0007186:G-protein coupled receptor protein signaling pathway	51	4,2	8.2E-5	---	---	---	19	8,7	2.8E-6
	Molecular Function	GO:0004871:signal transducer activity	94	7,8	9.6E-6	36	7,0	2.4E-2	20	9,2	1.3E-2
		GO:0060089:molecular transducer activity	94	7,8	9.6E-6	36	7,0	2.4E-2	20	9,2	1.3E-2
		GO:0004872:receptor activity	66	5,5	6.1E-4	---	---	---	16	7,3	1.4E-2
		GO:0004888:transmembrane receptor activity	50	4,1	5.7E-3	---	---	---	14	6,4	9.6E-3
		GO:0004930:G-protein coupled receptor activity	30	2,5	3.6E-2	---	---	---	10	4,6	1.3E-2
MODULO 8	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
	Molecular Function	GO:0015296:anion:cation symporter activity	10	0,8	2.2E-3	8	1,6	1.9E-4	---	---	---
		GO:0008507:sodium:iodide symporter activity	5	0,4	2.5E-3	5	1,0	8.8E-5	---	---	---
		GO:0015373:monovalent anion:sodium symporter activity	5	0,4	2.5E-3	5	1,0	8.8E-5	---	---	---
MODULO 9	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
	Cellular Component	GO:0045202:synapse	15	1,2	9.6E-5	---	---	---	---	---	---
		GO:0045211:postsynaptic membrane	9	0,7	3.4E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0044456:synapse part	9	0,7	6.7E-3	---	---	---	---	---	---
	Molecular Function	GO:0015276:ligand-gated ion channel activity	16	1,3	5.3E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0022834:ligand-gated channel activity	16	1,3	5.3E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0005230:extracellular ligand gated ion channel activity	12	1,0	6.4E-3	---	---	---	---	---	---
MODULO 10	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
	Molecular Function	GO:0015370:solute:sodium symporter activity	17	1,4	4.2E-5	11	2,1	5.2E-5	---	---	---
		GO:0015294:solute:cation symporter activity	18	1,5	8.7E-5	12	2,3	3.9E-5	---	---	---
		GO:0015291:secondary active transmembrane transporter activity	29	2,4	5.4E-4	15	2,9	2.8E-3	8	3,7	1.7E-2
		GO:0015293:symporter activity	19	1,6	1.4E-3	12	2,3	6.5E-4	---	---	---

Annotation Cluster		T10			T5			T1			
		GO:0008509:anion transmembrane transporter activity	17	1,4	1.9E-3	9	1,8	9.6E-3	---	---	---
		GO:0015296:anion:cation symporter activity	10	0,8	2.2E-3	8	1,6	1.9E-4	---	---	---
		GO:0022804:active transmembrane transporter activity	44	3,6	4.6E-3	20	3,9	2.9E-2	---	---	---
		GO:0005326:neurotransmitter transporter activity	8	0,7	4.7E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0005328:neurotransmitter:sodium symporter activity	7	0,6	9.2E-3	---	---	---	---	---	---
	Biological Process	GO:0006836:neurotransmitter transport	7	0,6	2.4E-2	---	---	---	---	---	---
MODULO 11	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
	Biological Process	GO:0022610:biological adhesion	41	3,4	1.3E-4	17	3,3	3.4E-2	---	---	---
		GO:0007155:cell adhesion	36	3,0	1.8E-3	16	3,1	4.7E-2	---	---	---
MODULO 12	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
	Molecular Function	GO:0015926:glucosidase activity	8	0,7	4.7E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0004558:alpha-glucosidase activity	6	0,5	1.5E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0004553:hydrolase activity, hydrolyzing O-glycosyl compounds	18	1,5	2.0E-3	9	1,8	1.7E-2	---	---	---
		GO:0016798:hydrolase activity, acting on glycosyl bonds	18	1,5	3.3E-3	9	1,8	2.1E-2	---	---	---
	Cellular Component	GO:0017177:alpha-glucosidase II complex	3	0,2	4.5E-2	---	---	---	---	---	---
MODULO 13	GO Category	Term	Count	%	p-value	Count	%	p-value	Count	%	p-value
	Molecular Function	GO:0008066:glutamate receptor activity	11	0,9	7.9E-4	---	---	---	---	---	---
		GO:0016917:GABA receptor activity	7	0,6	1.7E-3	---	---	---	---	---	---
		GO:0004965:GABA-B receptor activity	4	0,3	6.4E-3	---	---	---	---	---	---

Anexo III

COMPARISON	PATTERNS	T1				T5				T10			
		%genes DE	NºDE genes	UP genes	DOWN genes	%genes DE	NºDE genes	UP genes	DOWN genes	%genes DE	NºDE genes	UP genes	DOWN genes
l(3)mbt vs. wt	6+7+8+9+10+11+12+13+14+15+16+17+18	37,7%	5252	1746	1528	57,5%	9624	3029	2238	51,5%	7904	2914	2219
pins vs. wt	5+7+8+9+10+11+12+13+14+15+16+17+18	36,6%	5131	2081	1683	55,7%	9347	3129	2428	48,4%	7523	3479	2560
l(2)gl vs. wt	4+7+8+9+10+11+12+13+14+15+16+17+18	37,5%	5255	2482	1792	55,3%	9292	4041	3440	49%	7584	3262	2457
brat vs. wt	1+7+8+9+10+11+12+13+14+15+16+17+18	35,6%	5049	2255	1816	55%	9264	4137	3332	48,9%	7536	3612	2492
mira vs. wt	2+7+8+9+10+11+12+13+14+15+16+17+18	35,5%	5037	2566	1923	55,7%	9366	4230	3349	48,4%	7504	3473	2474
pros vs. wt	3+7+8+9+10+11+12+13+14+15+16+17+18	45,4%	6219	3115	2702	55,2%	9312	3944	3369	49,9%	7704	3507	2352
l(3)mbt vs. pros	3+6+8+9+11+12+13+15+16+18	31%	4170	2172	1721	42,6%	7299	2959	2520	26,3%	3908	1420	1516
l(3)mbt vs. mira	2+6+9+10+11+12+13+15+16+17+18	20%	4329	1720	1796	44,1%	7521	2973	2528	25,1%	3904	1438	1486
l(3)mbt vs. brat	1+6+9+11+12+13+15+16+18	20,1%	2886	1337	1131	42%	7210	2887	2517	24,1%	3741	1508	1391
l(3)mbt vs. l(2)gl	4+6+9+11+12+13+15+16+18	22%	3092	1236	1391	42,3%	7238	1543	1328	24,2%	3788	1503	1319
l(3)mbt vs. pins	5+6+9+11+12+13+14+16+18	17,7%	2655	1217	1090	22,9%	3523	1494	1200	24,1%	3782	1581	1415
pins vs. pros	3+5+8+11+12+14+15+16+17+18	32,8%	4333	1924	1921	36,1%	6239	2308	2032	15%	1135	305	599
pins vs. mira	2+5+10+12+13+14+15+16+17	20,2%	2857	1013	1138	32,7%	5675	2128	1716	10,2%	1568	486	757
pins vs. brat	1+5+13+14+15+16+17+18	10,3%	1414	583	628	34,7%	6047	2236	1929	11%	1765	573	771
pins vs. l(2)gl	4+5+13+14+15+16+17+18	12,2%	1620	514	858	35%	6075	2383	2083	11,1%	1134	353	546
l(2)gl vs. pros	3+4+8+11+12+13+17	27,8%	3680	1825	1388	7,3%	1161	427	382	11,2%	1758	472	898
l(2)gl vs. mira	2+4+10+12+13+17+18	16,8%	2426	1020	745	16,1%	2101	1108	642	12,4%	1982	840	833
l(2)gl vs. brat	1+4+13	5,3%	761	521	156	5,9%	969	566	241	7,2%	1187	574	470
brat vs. pros	1+3+8+11+12+13+17	25,9%	3474	1564	1304	7%	1133	301	636	10,9%	1710	424	934
brat vs. mira	1+2+10+12+13+17+18	14,9%	2220	724	759	12,8%	2073	892	707	11,4%	1935	700	865
mira vs. pros	2+3+8+10+11+12+13+18	16,6%	2118	1092	632	13,7%	2190	725	1187	14,9%	2317	835	1157

Anexo III: Comparaciones individuales de cada uno de los tumores respecto al control y resto. En las columnas se indican los patrones comparados, el porcentaje de genes DE, número de genes DE y genes sobre y sub-expresados para cada uno de los tiempos.

GO:0030154:cell differentiation						
Gene	pros ¹⁷ vs.	mira ^{zz176} vs.	l(2)gl ⁴ vs.	brat ^{k06028} vs.	raps ^{p89/p62}	l(3)mbt ^{ts1}
	wt inj	wt inj	wt inj	wt inj	vs. wt inj	vs. wt inj
cg10382-pa	-8,910	-7,238	-5,680	-7,705	-7,798	-3,387
singed	-4,559	-1,908	-2,080	-2,522	-1,062	-1,198
pebbled	-3,997	-2,315	1,545	-1,329	1,413	1,300
drep3	-4,747	3,211	2,667	2,328	-1,131	1,034
cubitus interruptus	-5,125	-8,352	-3,451	-4,140	-6,130	1,017
plexin b	-10,732	-4,280	-2,619	-2,638	-1,014	-1,084
matrix metalloproteinase 1	-2,858	-2,708	-2,885	-2,176	-2,591	-1,664
fringe	-15,631	-9,161	-9,306	-7,975	-30,773	-1,621
eyes absent	-17,811	-15,442	1,401	1,879	1,908	2,386
odorant-binding protein 99d	-1,714	-1,324	-1,903	-1,576	-1,612	2,646
protein phosphatase phlpp-like protein	2,232	2,233	3,017	2,065	1,915	4,549
odorant-binding protein 99b	-3,243	-4,234	-6,559	-4,882	-6,847	-1,020
smooth	-12,074	-3,439	-2,943	-3,209	-1,080	-1,578
amyloid protein precursor-like fat	-61,664	-14,547	-2,678	-5,270	-1,538	-1,979
fat	-5,255	-9,799	-4,992	-1,547	-3,215	1,860
fasciclin 1	-6,878	-6,053	-2,247	-3,109	-3,341	1,292
female sterile (1) yb	4,312	3,325	2,819	11,331	1,004	16,522
gliotactin	-4,432	-4,849	-10,788	-9,917	-9,049	-1,478
CG16857-RA	-4,180	-6,667	-2,666	-7,103	-2,132	-1,061
derailed	-2,782	-5,167	-1,351	-1,578	1,209	-1,037
ras-related protein rac2	-2,916	-3,263	-3,025	-2,604	-1,681	-1,193
apterous	-18,465	-10,024	-2,170	-1,682	-5,702	-1,632
cg18389-pa	-7,548	-3,946	-2,436	-1,989	-3,383	-2,158
twin of m4	-9,221	-6,848	-5,854	-8,033	-9,384	1,527
boule	-7,432	-2,954	-1,690	-2,137	-1,919	-1,410
failed axon connections	-4,393	-2,958	-1,736	-1,492	-1,368	-1,543
cg33991-pd, isoform d	-4,303	-3,999	-4,542	-3,284	-3,809	-1,403
g protein 49b	-3,241	-1,843	-1,098	1,574	-1,093	-1,553
reaper	-3,709	-5,090	-1,553	-2,218	1,163	7,636
cg10699-pa, isoform a	-34,466	-14,118	-6,890	-8,558	-3,486	-1,171
leonardo protein	-37,801	-7,628	-3,603	-3,515	-2,064	-1,724
enhancer of bithorax	-3,872	-2,023	-1,711	-1,545	-1,485	-1,339
tailup	-38,455	-2,741	-8,235	-14,207	-6,368	-3,183
reversed polarity	-23,218	-20,194	-11,483	-37,550	-82,536	-6,410
e(spl) region transcript m7	-4,560	-1,909	-2,165	-6,519	-2,511	1,090
camp-dependent protein kinase r2	-8,197	-5,220	-4,205	-3,278	-2,887	-1,564
golden goal	-5,624	-2,456	-2,244	-2,607	-1,372	-1,736
single-minded	-13,549	-15,054	-12,320	-17,192	-24,145	-1,950
cg5423-pa	-3,496	-4,627	-3,803	-8,074	-2,471	-2,278
knirps-like	-3,943	-1,968	-2,003	-1,648	-1,329	-1,208
cytochrome c distal	1,025	-1,204	1,185	-1,346	-1,045	2,821
cg8277-pa	-2,570	-1,635	-2,331	-1,648	-1,703	1,167
crinkled	-1,583	-1,444	-3,000	1,046	-3,946	1,454
ecdysone-induced protein 63f1	-5,960	-6,297	-4,969	-7,823	-7,013	-2,750
broad	-11,427	-9,670	-4,254	-4,193	-1,618	-6,244
scylla	-3,156	-1,063	1,092	1,035	1,357	1,229
ovo	-10,217	-4,684	-2,325	-2,099	-1,781	1,229
anterior open	-4,282	-3,743	-2,744	-1,992	-2,378	1,092
g protein -subunit 13f	-2,766	-1,860	-1,249	-1,429	-1,129	-1,259
engrailed	-12,719	-5,227	-4,346	-2,421	-1,725	-1,041

death associated molecule related to mch2	1,129	1,116	1,189	2,533	-1,159	20,925
charybde	-4,634	-1,722	-1,221	-1,303	-1,273	-1,478
charlatan	-7,389	-4,908	-6,189	-4,929	-3,848	1,014
bicaudal	-2,408	-2,351	-2,088	-1,650	-1,585	-1,028
glutamic acid decarboxylase 1	-165,984	-247,386	-43,370	-231,951	-262,809	-8,703
discs large 1	1,014	1,060	2,558	2,071	-1,197	4,688
don juan	-3,094	-1,384	-2,435	-1,691	-1,064	1,354
hamlet	-5,488	-9,193	1,682	2,088	1,291	-1,307
pten3	-3,025	-1,498	-1,292	-1,301	1,108	-1,359
rugose	-9,044	-3,140	-1,587	-2,589	-1,648	-1,382
crumbs	-3,965	-1,997	-2,290	-1,245	-3,625	2,317
cg1975-pa	-33,615	-10,305	-8,978	-6,110	-3,047	-2,026
kuzbanian	-3,865	-1,888	-1,580	-1,884	-1,213	-2,126
zn finger homeodomain 1	-9,649	-1,724	-2,350	-2,295	-1,542	-1,304
empty spiracles	-3,511	-5,318	-4,557	-3,240	-1,906	1,400
e(spl) region transcript m4	-29,503	-27,553	-35,744	-34,163	-23,898	-1,194
cg6312-pa	-3,643	-5,285	-4,459	-3,178	-9,540	-1,156
shibire	-3,235	-3,977	-1,301	-1,061	1,166	-1,382
rasputin	-3,094	-1,520	1,233	1,552	1,389	2,069
eyeless	-9,891	-2,298	-2,539	-5,991	-3,612	-3,258
wings up a	-8,003	-4,933	-2,322	-2,228	-1,906	1,781
male-specific rna 84dc	-2,066	-1,149	-1,463	-1,086	1,303	1,372
headcase	-5,469	-2,899	-2,184	-1,876	-1,190	-1,225
benign gonial cell neoplasm	5,196	1,838	6,059	5,253	1,234	32,319
kruppel	-11,461	-3,758	-3,727	-2,115	-1,355	-1,651
enhancer of split	-2,936	-2,207	-2,794	-5,443	-2,941	-1,100
beaten path ib	-25,511	-11,621	-5,266	-7,940	-5,514	-7,364
pointed	-8,387	-8,552	3,014	2,700	2,894	-1,303
cg33336-pa, isoform a	2,264	3,268	4,512	2,343	1,592	7,407
CG7588	-6,042	-1,917	-2,614	-1,895	-2,083	-2,431
short gastrulation	-5,456	-5,402	-3,509	-3,236	-1,827	2,213
sickle	-1,852	-2,430	-1,602	-2,319	1,546	1,644
upheld	-6,587	-3,846	-3,278	-4,223	-1,779	-1,616
fork head	-13,576	-8,812	-9,197	-6,323	-5,294	-1,931
myosin binding subunit	-4,006	-3,258	-1,597	-1,431	-1,429	-1,074
sex comb on midleg	-1,062	1,116	-1,317	-1,857	-1,947	3,512
shaggy	-2,735	-2,664	-1,141	-1,168	-1,258	1,117
scratch	-42,481	-9,305	-5,336	-7,846	-1,977	-3,326
pipe	-2,162	-1,239	1,344	-1,092	1,204	1,069
minibrain	-1,751	1,290	2,319	1,444	2,881	1,555
araucan	-7,422	-3,891	-3,478	2,058	-2,877	-1,968
jelly belly	-18,696	-7,185	-4,157	-2,590	-1,942	-2,765
zero population growth	-3,722	-2,208	-2,789	-1,621	-6,910	3,154
abnormal chemosensory jump 6	-6,036	-1,722	-2,717	-2,329	-1,382	1,712
glial cells missing	-24,742	-23,222	-4,522	-14,734	-8,564	-3,084
cg18375-pa, isoform a	-2,526	-2,218	1,764	2,463	3,264	1,540
frizzled	-21,711	-5,025	-3,304	-4,081	-2,086	-1,913
cg7660-pb, isoform b	-1,530	-1,259	-2,443	-1,291	-10,536	6,356
g protein 1	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
beaten path ia	-24,767	-5,654	-3,612	-8,628	-1,399	-2,641
egghead	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
cg5014-pc, isoform c	-1,662	-1,015	1,551	1,706	1,595	1,234
syndecan	-4,531	-3,252	-2,349	-2,099	-1,614	-1,474
homothorax	-40,087	-2,399	-1,510	-1,073	1,178	1,314
midline fasciclin	-6,504	-22,166	-14,097	-28,898	-19,802	-1,698

nemo	1,293	1,537	-1,039	1,065	1,234	2,967
camp-dependent protein kinase 1	-3,459	-2,368	-1,889	-1,539	-1,687	-1,527
kelch	-13,239	-8,302	-5,587	-4,466	-3,731	-1,924
mastermind	-14,688	-5,666	-3,941	-3,618	-2,138	-2,538
netrin receptor unc-5 precursor	-6,003	-7,681	-4,554	-3,601	-3,269	-1,892
roughened	-2,545	-1,859	-1,134	-1,057	-1,043	1,107
bangles and beads	-11,145	-10,055	-5,977	-5,364	-5,271	-2,016
inflated	-8,770	-9,168	-1,653	1,077	1,120	-1,041
cg7863-pa	-1,276	-1,041	1,519	1,264	2,605	1,924
g protein o 47a	-15,763	-6,874	-3,817	-2,524	-1,810	-2,269
wingless	-8,050	-4,974	-4,561	-5,108	-2,666	1,418
cg18350-pj, isoform j	-2,316	-1,451	-1,352	-1,036	-1,108	-1,027
moesin	-3,969	-3,812	-1,989	-1,854	-2,196	-1,406
echinus	-11,730	-3,276	-3,318	-2,388	-1,040	1,256
lozenge	-12,129	-8,151	-1,591	-4,088	-1,198	-2,467
dachshund	-28,736	-16,213	-4,904	-3,831	-1,137	-9,778
beaten path ic	-5,324	-2,743	-2,231	-2,361	-2,421	-2,200
grim	-3,095	-2,928	-1,933	-1,931	-1,217	1,399
short stop	-3,353	-2,024	-1,398	-1,691	-1,047	-1,083
CG1776	-6,021	-2,435	-4,372	-1,967	-2,153	-1,831
kin of irre	-5,620	-3,076	-1,908	-2,591	1,144	-1,337
outstretched	-24,706	-27,967	-14,974	-23,711	-20,727	3,145
cg12218-pa	-3,440	-2,680	1,165	1,186	1,056	-1,136
CG6203-RA	-3,666	-3,071	-1,398	-1,105	-1,366	-1,094
nervous fingers 1	-14,175	-2,378	-1,932	-1,919	-1,112	-1,325
modifier of mdg4	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
delta	1,265	2,262	1,789	2,300	2,766	4,449
vein	1,477	3,407	4,130	2,813	4,582	3,040
CG18405-RA	-10,016	-4,145	-3,603	-4,175	-3,348	-3,771
serrate	-3,309	-5,194	-2,756	-3,486	-3,965	-1,629
dilute class unconventional myosin	-1,751	-1,758	-1,137	1,126	-1,055	1,073
cg18214-pc, isoform c	-7,375	-3,211	-3,189	-3,423	-1,589	-2,413
klignon	-54,786	-1,654	-4,482	-10,024	-1,901	-2,149
ecdysone-induced protein 75b	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
myosin heavy chain	-5,637	-4,076	-2,328	-3,420	-3,421	-1,001
rhomboid	-7,696	-4,094	-2,926	-4,969	-2,674	-1,854
prospero	-123,541	-2,268	-1,472	-1,393	-1,330	-2,145
ninjurin a	-8,292	-6,686	-6,480	-6,324	-8,572	1,315
ecdysone-induced protein 74ef	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
mirror	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
cg33960-pa	-1,930	-1,594	-1,407	-1,820	-1,048	-1,019
cg15630-pa	-4,575	-2,850	-2,603	-2,740	-3,608	-2,001
tbp-associated factor 6-like	1,053	-1,408	-1,052	1,781	-1,835	3,204
tincar	-2,806	-2,565	-3,387	-3,812	-1,281	1,628
shaven	-3,754	-2,151	2,030	-2,609	1,411	-2,044
barh1	-9,882	4,001	-2,649	-7,436	-1,545	-6,032
thickveins	1,204	1,220	1,062	1,196	1,017	2,097
la related protein	-2,599	-1,734	-1,169	-1,011	-1,157	1,001
tropomyosin 1	-2,768	-3,130	-1,289	-1,297	-1,459	1,111
synaptotagmin	-91,481	-19,757	-9,873	-17,796	-3,707	-2,793
Myofilin	-4,516	-3,490	-3,854	-3,242	-2,376	-1,321
embryonic lethal, abnormal vision	-4,834	-2,529	-1,373	-2,325	-1,092	-1,435
bearded	-7,750	-6,474	-5,168	-6,632	-4,079	2,078

leak	-11,905	-9,886	-1,093	-1,396	1,505	-1,331
netrin-b	-18,675	-5,068	-3,551	-3,904	-2,080	-1,589
misexpression suppressor of ksr 2	-5,060	-5,848	-3,424	-5,084	-3,587	-2,592
dynein heavy chain 64c	1,511	3,318	3,237	1,607	1,552	5,637
flightin	-2,051	-3,140	-2,471	-3,165	-2,523	-1,197
neuroglian	-2,962	-3,340	-2,792	-3,823	-2,184	-1,179
hephaestus	-1,924	-1,950	1,319	1,318	1,351	1,290
leukocyte-antigen-related-like	-4,211	-5,618	-3,298	-2,273	-1,833	-2,593
hibris	-29,729	-11,133	-4,280	-1,275	-1,846	1,200
dnedd4	-2,280	-2,449	-1,687	-1,493	-1,153	-1,212
down syndrome cell adhesion molecule	-2,574	-2,449	-1,157	-1,156	-1,105	1,051
abdominal a	-2,801	-1,312	-2,178	-1,544	-1,156	1,337
still life	-34,608	-7,176	1,063	-1,738	-1,453	-2,530
extra-extra	-5,166	-3,016	-2,451	-1,952	-2,494	-1,239
neuromancer2	-30,438	-6,239	-2,048	1,450	-1,299	-1,346
re10888p	-8,270	-5,958	-3,860	-5,637	-1,623	-3,696
cut	-68,628	-14,779	-10,660	-10,439	-3,586	-3,254
torso	1,396	-1,634	-1,453	2,020	-2,354	7,092
cg8250-pa	-77,818	-24,030	-9,491	-13,348	-2,835	-2,217
Heparan sulfate 3-O sulfotransferase-B	-13,124	-5,385	-6,740	-12,774	-1,796	-4,815
multiple ankyrin repeats single kh domain	-2,983	-2,446	-1,189	-1,121	1,014	1,188
dakt1 serine-threonine protein k	-1,886	-1,063	1,063	-1,045	1,117	-1,103
pipsqueak	-2,893	-2,257	-2,002	-1,868	-2,226	-1,364
toll	-25,650	-19,469	-16,443	-12,104	-5,064	-3,340
knot	-26,659	-28,750	-8,470	-7,490	-25,824	-2,038
nubbin	-6,173	-4,745	-3,847	-5,928	-3,838	-1,094
semaphorin 5c	-6,062	-5,980	-5,068	-2,420	-16,706	-1,611
e(spl) region transcript m5	-25,497	-34,437	-63,754	-44,018	-55,250	-2,468
matotopetli	11,928	3,965	10,174	21,264	1,964	42,061
easter	1,117	-1,791	1,179	-1,440	-2,836	5,261
connectin	-32,526	-5,953	-2,769	-2,668	1,003	-3,188
muscle lim protein at 84b	-3,714	-3,322	-3,208	-4,154	-2,876	-1,618
clathrin heavy chain	-2,865	-3,349	-2,641	-2,294	-2,256	-1,499
barh2	-18,409	4,221	-1,725	-3,465	-1,446	-2,126
fasciclin 2	-21,703	-10,508	-2,089	-7,453	-5,851	-4,456
cg33950-pb, isoform b	-6,596	-8,845	-3,739	-4,380	-7,004	-4,042
wrinkled	-2,690	-2,032	-1,044	-1,471	-3,104	3,711
optix	-44,721	-3,789	2,857	4,058	4,161	-19,421
cg7462-pc, isoform c	-14,477	-1,962	-2,789	-4,106	-1,516	-5,025
wishful thinking	-14,629	-6,093	-6,411	-10,692	-2,233	-4,615
basigin	-3,748	-2,112	1,501	1,418	1,238	1,060
calcium/calmodulin-dependent protein kinase ii	-4,785	-2,739	-1,439	-1,052	1,408	-1,420
multiple edematous wings	-5,541	-5,690	-3,192	-3,286	-3,290	-1,266
cacophony	-6,881	-4,160	-1,171	-1,160	-1,329	1,102
dachsous	-18,426	-14,771	-7,172	-11,337	-8,875	1,398
hemese	-8,891	-2,097	-1,297	-3,154	-3,026	-1,857
d-ptx1	-6,376	-4,895	-5,286	-4,037	-3,507	-2,020
cg3871-pa, isoform a	-2,839	-1,055	38,615	26,704	29,680	-1,494
CG2082	1,338	1,260	1,613	1,104	-1,547	3,791
longitudinals lacking	1,586	1,164	1,344	1,312	1,505	1,060
chiffon	1,253	1,447	2,635	1,792	2,372	1,983

muscleblind	-3,245	-2,435	1,165	1,240	-1,044	1,450
bendless	-3,557	-1,950	-1,046	1,008	-1,003	1,080
piwi	1,314	1,099	1,262	1,145	-2,311	10,740
knockout	-10,786	-8,082	-4,329	-2,250	-14,422	1,092
dystroglycan	-12,740	-5,645	-4,029	-3,398	-1,782	-2,517
sine oculis	-11,173	-11,392	1,111	1,851	2,163	-1,789
actin 5c	-2,690	-2,876	-2,930	-1,779	-2,223	-1,086

GO:0048477:oogenesis						
Gene	pros ¹⁷ vs.	mira ^{zz176} vs.	l(2)gl ⁴ vs.	brat ^{k06028} vs.	raps ^{p89/p62}	l(3)mbt ^{ts1}
	wt inj	wt inj	wt inj	wt inj	vs. wt inj	vs. wt inj
singed	-4,559	-1,908	-2,080	-2,522	-1,062	-1,198
shaggy	-17,123	-5,880	-2,890	-3,944	-1,465	-2,315
cubitus interruptus	-5,125	-8,352	-3,451	-4,140	-6,130	1,017
fringe	-15,631	-9,161	-9,306	-7,975	-30,773	-1,621
eyes absent	-17,811	-15,442	1,401	1,879	1,908	2,386
ras-related protein rac2	-2,916	-3,263	-3,025	-2,604	-1,681	-1,193
dunce	-11,998	-4,721	-3,778	-4,156	-1,955	-4,071
reaper	-3,709	-5,090	-1,553	-2,218	1,163	7,636
reaper	-3,709	-5,090	-1,553	-2,218	1,163	7,636
leonardo protein	-37,801	-7,628	-3,603	-3,515	-2,064	-1,724
reversed polarity	-23,218	-20,194	-11,483	-37,550	-82,536	-6,410
cg18350-pj, isoform j	-68,221	-9,639	-1,205	-5,782	1,553	-1,869
stand still	2,433	1,723	1,942	2,124	-1,804	17,114
ovo	-10,217	-4,684	-2,325	-2,099	-1,781	1,229
anterior open	-4,282	-3,743	-2,744	-1,992	-2,378	1,092
bicaudal	-2,408	-2,351	-2,088	-1,650	-1,585	-1,028
discs large 1	1,014	1,060	2,558	2,071	-1,197	4,688
benign gonial cell neoplasm	5,196	1,838	6,059	5,253	1,234	32,319
pointed	-8,387	-8,552	3,014	2,700	2,894	-1,303
short gastrulation	-5,456	-5,402	-3,509	-3,236	-1,827	2,213
myosin binding subunit	-4,006	-3,258	-1,597	-1,431	-1,429	-1,074
sex comb on midleg	-1,062	1,116	-1,317	-1,857	-1,947	3,512
pipe	-2,162	-1,239	1,344	-1,092	1,204	1,069
cg7660-pb, isoform b	-1,530	-1,259	-2,443	-1,291	-10,536	6,356
axin	-1,680	-2,491	-1,978	-2,403	-2,016	-1,175
tetracycline resistance	-3,165	1,400	1,113	1,050	1,315	1,553
camp-dependent protein kinase 1	-3,459	-2,368	-1,889	-1,539	-1,687	-1,527
kelch	-13,239	-8,302	-5,587	-4,466	-3,731	-1,924
lambik	-1,663	-1,627	-1,766	-1,901	-1,472	1,092
roughened	-2,545	-1,859	-1,134	-1,057	-1,043	1,107
wingless	-8,050	-4,974	-4,561	-5,108	-2,666	1,418
moesin	-3,969	-3,812	-1,989	-1,854	-2,196	-1,406
lozenge	-12,129	-8,151	-1,591	-4,088	-1,198	-2,467
grim	-3,095	-2,928	-1,933	-1,931	-1,217	1,399
outstretched	-24,706	-27,967	-14,974	-23,711	-20,727	3,145
big brain	1,782	-1,146	-3,087	-3,954	-2,023	-1,120
cg31317-pb, isoform b	-27,140	-32,144	-17,709	-33,236	-11,367	-9,062
modifier of mdg4	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
delta	1,265	2,262	1,789	2,300	2,766	4,449
vein	1,477	3,407	4,130	2,813	4,582	3,040
egghead	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
dilute class unconventional myosin	-1,751	-1,758	-1,137	1,126	-1,055	1,073
rhomboid	-7,696	-4,094	-2,926	-4,969	-2,674	-1,854

ecdysone-induced protein 74ef	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
mirror	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
broad	-3,546	-3,517	-1,541	-1,504	-1,227	-1,523
thickveins	1,204	1,220	1,062	1,196	1,017	2,097
tropomyosin 1	-2,768	-3,130	-1,289	-1,297	-1,459	1,111
synaptotagmin	-91,481	-19,757	-9,873	-17,796	-3,707	-2,793
krimper	1,386	-1,247	3,913	1,661	-1,884	18,178
dynein heavy chain 64c	1,511	3,318	3,237	1,607	1,552	5,637
leukocyte-antigen-related-like	-4,211	-5,618	-3,298	-2,273	-1,833	-2,593
shade	-1,550	1,395	1,399	1,028	1,164	1,158
cut	-68,628	-14,779	-10,660	-10,439	-3,586	-3,254
torso	1,396	-1,634	-1,453	2,020	-2,354	7,092
pipsqueak	-2,893	-2,257	-2,002	-1,868	-2,226	-1,364
easter	1,117	-1,791	1,179	-1,440	-2,836	5,261
wrinkled	-2,690	-2,032	-1,044	-1,471	-3,104	3,711
ecdysone-induced protein 75b	-7,049	-3,488	-2,643	-1,941	-1,006	-1,364
chiffon	1,253	1,447	2,635	1,792	2,372	1,983
chromosomal serine/threonine-protein kinase jil-1	-5,236	-3,665	-2,904	-2,533	-1,839	-1,484
piwi	1,314	1,099	1,262	1,145	-2,311	10,740
piwi	1,314	1,099	1,262	1,145	-2,311	10,740
dystroglycan	-12,740	-5,645	-4,029	-3,398	-1,782	-2,517
fasciclin 3	1,046	-3,254	-8,430	-5,129	-5,374	-2,250

GO:0001738:morphogenesis of an polarized epithelium

Gene	pros ¹⁷ vs.	mira ^{zz176} vs.	l(2)gl ⁴ vs.	brat ^{k06028} vs.	raps ^{p89/p62}	l(3)mbt ^{ts1}
	wt_inj	wt_inj	wt_inj	wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj
pebbled	-3,997	-2,315	1,545	-1,329	1,413	1,300
fat	-5,255	-9,799	-4,992	-1,547	-3,215	1,860
caupolican	-5,412	-3,479	-3,637	-4,527	-5,804	-2,024
bitesize	1,226	1,241	-2,510	1,172	-4,756	3,550
twin of m4	-9,221	-6,848	-5,854	-8,033	-9,384	1,527
discs large 1	1,014	1,060	2,558	2,071	-1,197	4,688
crumbs	-3,965	-1,997	-2,290	-1,245	-3,625	2,317
rasputin	-3,094	-1,520	1,233	1,552	1,389	2,069
araucan	-7,422	-3,891	-3,478	2,058	-2,877	-1,968
frizzled	-21,711	-5,025	-3,304	-4,081	-2,086	-1,913
stardust	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
nemo	1,293	1,537	-1,039	1,065	1,234	2,967
g protein o 47a	-15,763	-6,874	-3,817	-2,524	-1,810	-2,269
wingless	-8,050	-4,974	-4,561	-5,108	-2,666	1,418
delta	1,265	2,262	1,789	2,300	2,766	4,449
mirror	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
roadkill	-3,346	-2,611	-1,351	-1,188	-1,263	-1,386
scribbled	-1,114	5,845	-1,647	1,092	2,363	1,350
dachsous	-18,426	-14,771	-7,172	-11,337	-8,875	1,398

GO:0006281:DNA repair

Gene	pros ¹⁷ vs.	mira ^{zz176} vs.	l(2)gl ⁴ vs.	brat ^{k06028} vs.	raps ^{p89/p62}	l(3)mbt ^{ts1}
	wt_inj	wt_inj	wt_inj	wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj
CG3945-RA	2,965	2,582	2,157	2,005	1,485	1,309
CG7246-RA	4,724	3,793	1,940	2,676	2,789	1,323
meiotic 9	2,287	1,915	1,979	1,423	1,841	1,101
flap endonuclease 1	2,908	1,987	1,774	1,616	1,994	1,650
cg9601-pa	1,771	1,648	1,653	1,485	1,582	1,160

Ku80	3,822	3,274	2,612	2,918	1,914	2,014
CG11403-RA	3,720	2,136	2,042	1,695	2,909	1,396
tyrosyl-dna phosphodiesterase 1	3,804	3,750	6,531	3,370	1,732	1,445
CG10694-RA	5,827	4,352	2,246	1,438	1,380	1,470
cg2525-pa	5,629	3,916	4,759	4,094	4,163	1,604
xeroderma pigmentosum d	2,419	1,860	1,395	1,736	1,791	1,506
cg2412-pa	2,793	2,865	1,707	1,887	1,721	1,234
xpg-like endonuclease	2,977	2,028	1,594	1,754	1,690	1,554
spindle b	4,197	3,234	2,366	4,135	2,516	1,737
g/t mismatch-specific thymine dna glycosylase	2,307	2,174	2,272	2,740	1,685	1,231
cg2990-pb, isoform b	12,355	5,711	8,210	8,863	6,081	1,819
mutagen-sensitive 205	4,182	4,812	3,434	3,666	2,253	1,766
radiation-resistant	2,660	2,619	1,533	1,588	1,491	1,335
dna polymerase 180kd	5,537	4,205	3,654	4,345	4,457	1,695
replication factor c 38kd subunit	2,576	2,327	2,044	2,105	2,314	1,215
meiotic w68	3,986	2,262	1,442	1,569	1,579	1,423
lodestar	5,483	4,389	2,881	4,620	3,385	2,522
(6-4)-photolyase	5,291	5,079	1,112	2,781	1,472	2,386
mutagen-sensitive 308	3,460	3,330	1,765	1,644	1,466	1,711
drev1	2,081	1,911	1,898	1,820	1,717	1,305
dna polymerase delta small subunit	2,480	2,468	1,737	1,843	1,051	1,069
meiotic 41	3,506	2,151	1,404	2,254	1,617	1,087
cg7602-pb, isoform b	8,196	7,965	3,502	3,196	4,231	2,199
mutagen-sensitive 309	2,716	2,728	2,148	2,608	2,098	1,336
CG10898-RA	3,546	3,122	2,199	1,547	1,316	1,743
mutagen-sensitive 304	2,779	2,020	1,679	1,977	1,486	1,351
cg6318-pa	6,534	3,935	3,334	2,460	2,873	1,686
inverted repeat-binding protein	3,982	3,465	2,998	3,097	2,358	1,536
spindle a	3,485	2,660	1,777	3,263	1,532	1,451
ligase4	4,644	5,560	3,955	3,465	2,709	1,505
dna-polymerase-	4,527	3,096	3,110	3,058	2,236	1,848

GO:0006508:proteolysis						
Gene	pros ¹⁷ vs.	mira ^{zz176} vs.	l(2)gl ⁴ vs.	brat ^{k06028} vs.	raps ^{p89/p62} vs.	l(3)mbt ^{ts1} vs.
	wt inj	wt inj	wt inj	wt inj	wt inj	wt inj
cg1299-pa	-2,777	-7,669	-7,610	-10,553	-11,973	-4,542
CG8564-RA	4,569	3,282	1,830	2,044	1,778	1,264
cg9505-pa	9,645	2,185	1,025	1,438	1,160	-1,315
slamdance	-8,285	-7,382	-18,812	-27,319	-36,502	-3,508
cg31200-pa	5,483	2,163	1,213	1,017	-1,618	-1,310
cg15046-pa	2,556	1,864	1,230	1,542	1,215	-1,023
CG5849-RA	3,153	-1,035	1,027	-1,297	-1,766	-1,614
cg30002-pa	-2,017	-2,919	-4,086	-2,179	-4,743	-4,178
CG5188-RA	3,203	2,833	1,623	1,544	1,332	1,600
cg15769-pa	2,809	1,567	1,559	1,784	1,563	1,206
CG8586-RA	2,450	-1,378	-2,498	-2,331	-3,230	-3,079
cg32271-pa	1,822	1,134	1,111	1,144	1,053	-1,048
cg3650-pa	2,059	1,926	1,311	1,508	1,260	1,046
CG14780-RA	3,517	2,161	1,546	1,600	1,803	1,374
cg33329-pb	1,570	-1,062	-1,559	-1,266	-1,586	-1,798
serine proteinase	-12,392	-36,356	-38,376	-64,274	-118,909	-36,720
CG8358-RA	3,838	1,929	-1,548	-1,042	-1,695	4,112

CG11552-RA	2,100	1,574	1,056	1,192	1,361	1,123
CG4408-RA	-2,276	-2,976	-6,695	-3,389	-8,261	-7,893
ocelliless	1,666	2,059	-7,892	-7,521	-3,691	-2,595
CG8329-RA	2,648	1,610	1,347	1,508	1,203	1,027
CG7649-RB	7,823	2,370	1,384	2,724	2,688	-1,085
scattered	2,124	2,434	1,155	1,479	1,238	1,064
cg14526-pa	-1,095	-1,876	-4,605	-1,902	-7,701	-4,423
neprilysin 4	-2,224	-3,711	-5,988	-5,617	-7,008	-8,442
cg32379-pa	4,367	2,651	2,184	2,613	2,779	2,025
CG8738-RA	1,996	1,093	-1,821	-1,546	-1,829	-1,749
CG33161-RB	2,444	2,115	1,576	1,295	1,292	1,114
cg32351-pa	3,912	1,879	1,451	2,166	1,601	1,516
CG17988-RB	2,587	1,667	1,232	1,375	1,244	1,284
cg6154-pa, isoform a	1,082	-1,330	-1,998	-1,630	-1,667	-1,410
gastrulation-defective	14,958	11,838	8,700	7,793	7,284	5,180
cg31821-pa	11,266	1,227	-1,094	1,007	-1,387	1,025
aspartyl -hydroxylase	1,137	-1,380	-3,037	-3,007	-3,037	2,207
cg9649-pa	1,380	-2,461	-3,127	-2,801	-4,643	-4,326
cg10469-pa	5,040	4,237	1,506	1,218	1,465	-1,010
cg4723-pa	1,553	1,039	-1,832	-1,640	-1,397	-1,675
cg9508-pa	9,057	3,277	-1,269	2,552	-1,457	1,001
cg30414-pa	13,399	6,145	2,162	2,029	1,558	3,307
CG7791-RA	2,570	2,311	1,547	1,654	1,635	1,344
CG3810-RC	3,177	1,495	1,419	-1,663	1,379	-1,375
CG3344-RA	5,087	3,376	2,920	1,732	1,051	1,515
CG9631-RA	4,300	1,343	-1,281	-1,087	-1,559	-2,020
cg14892-pa	2,142	1,596	1,153	1,487	1,239	1,109
cg9507-pa	3,301	2,480	2,058	2,080	1,897	1,336
cg3795-pa	2,539	1,765	1,561	1,746	1,568	1,236
CG40470-RA	2,923	1,820	1,089	-1,352	-1,084	-1,006
CG14529-RA	5,244	2,355	1,390	1,953	1,152	1,417
cg16869-pa	2,198	1,546	1,102	1,475	1,268	1,114
cg31199-pa	7,427	1,239	1,093	-1,117	-2,186	-1,930
cg9780-pa, isoform a	2,136	-1,119	-1,640	-1,190	-1,956	-2,173
cg18341-pa	2,011	1,256	1,283	1,170	1,193	-1,152
CG5976-RB	2,721	1,990	-1,319	1,148	-1,290	1,141
cg32155-pa	3,858	3,194	2,486	2,383	1,880	2,033
cg32808-pa	2,317	1,960	-1,450	-1,729	-1,524	-1,581
CG31954-RA	2,372	1,677	1,175	1,407	1,474	-1,020
trypsin	-4,773	-1,500	-11,235	-6,351	-13,721	2,070
pelle	3,228	2,042	1,114	-1,134	1,234	1,191
cg4847-pb, isoform b	-3,156	-6,225	-8,784	-4,533	-7,100	-8,510
cg18180-pa	-1,386	3,489	-2,355	-2,332	-3,070	-1,465
cg4721-pa	1,447	-1,798	-5,392	-5,087	-4,658	-3,351
cg32277-pa	2,374	1,399	1,118	1,277	1,255	1,101
jonah 25bii	1,777	2,104	-1,312	1,114	-1,330	-1,120
CG14528-RA	2,994	1,476	-1,583	-1,243	-1,440	1,254
cg3239-pa, isoform a	1,509	1,049	-2,990	-1,415	-3,049	-2,397
cg11951-pa	1,512	-1,799	-2,228	-2,425	-3,012	-2,561
cg31823-pa	5,092	1,478	1,009	1,226	1,112	1,407
cg31205-pa	1,937	-1,187	-1,488	-1,121	-1,580	25,593
septin interacting protein 3	1,634	1,454	-1,224	-1,097	-1,172	1,072
cg32523-pa	1,696	1,088	1,036	1,252	1,099	-1,161
CG1632-RA	2,591	2,068	1,489	1,813	1,582	1,721
cg4725-pa	2,285	-1,197	-1,854	-2,115	-2,181	-2,326
CG5909-RA	2,532	1,408	1,401	1,323	1,053	-1,144

cg32834-pa	2,399	1,851	1,273	1,700	1,406	-1,025
imaginal discs arrested	3,760	2,181	1,577	2,151	1,590	1,509
cg2045-pa	1,123	-1,681	-2,604	-1,750	-1,946	-2,828

GO:0006952:defense response						
Gene	pros ¹⁷ vs. wt_inj	mira ^{zz176} vs. wt_inj	l(2)gl ⁴ vs. wt_inj	brat ^{k06028} vs. wt_inj	raps ^{p89/p62} vs. wt_inj	l(3)mbt ^{ts1} vs. wt_inj
src homology 2, ankyrin repeat, tyrosine kinase	2,437	2,512	1,191	1,322	1,100	1,127
thiolester containing protein iii	2,591	-1,451	-2,882	-1,649	-3,028	2,080
peptidoglycan recognition protein Ia	-2,818	-2,741	-3,554	-5,590	-7,240	-4,151
nitric oxide synthase	2,420	-1,431	-2,311	-2,455	-1,854	-1,040
serine proteinase	-12,392	-36,356	-38,376	-64,274	-118,909	-36,720
cecropin b	28,617	1,796	7,606	4,288	2,900	1,459
cg1149-pa	2,300	2,333	1,458	1,437	1,416	-1,030
lethal (2) essential for life	-7,554	-1,935	-17,051	-10,745	-8,316	-2,955
CG3829-RA	2,202	1,850	1,093	-1,127	1,024	-1,299
exocyst complex component 2	2,565	2,401	1,091	1,245	1,311	-1,385
gastrulation-defective	14,958	11,838	8,700	7,793	7,284	5,180
cg13270-pa	16,385	4,203	2,230	2,659	1,735	1,281
thiolester containing protein ii	-2,131	-9,255	-6,534	-6,246	-12,925	-6,535
peptidoglycan recognition protein Ib	6,805	1,022	1,721	1,091	1,366	-1,345
death-domain containing protein bg4	2,611	1,980	1,286	1,306	-1,089	1,300
attacin-d	140,632	7,291	28,473	11,460	8,405	1,775
cg31793-pa	4,633	3,233	2,856	3,035	2,089	2,200
cg17200-pa	2,296	1,521	1,293	1,652	1,291	1,294
CG10610-RA	2,848	3,026	1,873	1,376	1,527	1,013
cg30148-pa	2,402	1,635	1,177	1,276	-1,127	-1,392
lysozyme p	8,097	2,458	1,085	1,043	1,016	1,384
immune deficiency	1,721	1,858	-1,025	-1,060	-1,009	-1,133
cg1887-pa	1,832	1,152	-1,124	1,069	-1,082	-1,249
cg32808-pa	2,317	1,960	-1,450	-1,729	-1,524	-1,581
cg17323-pa	4,453	-1,010	1,014	1,201	-1,793	-1,221
cg5999-pa	-1,183	-1,270	-1,846	-1,879	-1,931	-1,678
pelle	3,228	2,042	1,114	-1,134	1,234	1,191
cg2736-pa	-1,413	-4,454	-8,550	-3,654	-13,507	-4,808
transferrin 1	1,405	-1,932	-1,773	-1,613	-1,453	-1,856
cg17932-pb, isoform b	2,081	-1,734	-2,191	-1,791	-1,578	1,032
CG10535	3,148	2,630	1,565	1,670	1,724	1,717
CG8286-RA	2,996	2,661	1,211	1,008	1,549	1,130
peptidoglycan recognition protein Ic	4,062	1,478	1,173	1,535	1,161	1,258

GO:0030154:cell differentiation						
Gene	l(2)gl ⁴ vs.	pros ¹⁷ vs.	brat ^{k06028}	mira ^{zz176}	raps ^{p89/p62}	l(3)mbt ^{ts1}
	wt inj	wt inj	vs. wt inj	vs. wt inj	vs. wt inj	vs. wt inj
shaggy	-8,244	-7,254	-4,573	-2,883	-3,053	-1,966
guanine nucleotide exchange factor gef64c	-1,500	-1,338	-1,487	-1,415	1,920	1,167
plexin b	-6,851	-5,148	-2,794	-2,122	-1,379	-1,335
dorsal	-7,382	-9,029	-6,543	-3,732	-3,424	-4,085
smooth	-6,975	-8,834	-5,219	-2,976	-1,919	-2,055
gliotactin	-4,332	-10,403	-9,672	-3,777	-4,776	-1,790
boule	-1,988	-4,774	-6,713	-2,164	-1,282	-1,305
toll	-6,185	-5,202	-5,366	-3,683	-1,382	-1,293
hairy	-3,246	-2,136	-3,262	-5,692	-1,302	1,588
cg10699-pa, isoform a	-30,487	-9,496	-20,658	-4,550	-2,585	-1,846
tailup	-14,347	-18,502	-15,816	-4,565	-8,253	-6,231
cg18350-pj, isoform j	-25,800	-6,783	-4,383	-7,268	-2,691	-3,371
knirps-like	-4,161	-3,197	-3,725	-2,609	-1,001	-1,539
gilgamesh	1,001	1,001	1,389	1,736	2,602	3,474
ocelliless	-24,899	-7,258	-17,529	-22,549	3,030	-3,875
ovo	-12,406	-4,148	-7,241	-10,127	-3,382	1,162
engrailed	-8,533	-5,866	-7,044	-5,527	-1,511	-1,097
arrest	-6,092	-5,542	-6,874	-11,837	-2,358	-2,004
don juan	-4,367	-4,957	-2,592	-2,565	1,075	1,086
cg1975-pa	-15,816	-21,277	-10,813	-7,297	-5,733	-2,301
protein kinase 61c	1,447	1,384	1,819	3,515	3,259	4,577
knirps	-2,309	-2,606	-2,609	-1,918	-1,494	-1,068
kruppel	-9,309	-4,315	-3,023	-4,003	-1,091	-1,934
cactus	-2,029	-2,172	-2,259	-1,941	-1,293	-1,364
drep3	-2,037	-1,743	-1,550	-1,590	1,195	1,282
decapentaplegic	-8,052	-7,156	-13,657	-9,601	-2,003	-2,538
short gastrulation	-5,043	-3,679	-5,035	-7,378	-2,006	1,474
fasciclin 2	-16,177	-6,385	-4,756	-3,246	-2,251	-2,072
fork head	-13,980	-12,206	-8,776	-12,179	-4,820	-1,575
jelly belly	-9,439	-2,773	-6,525	-4,178	-2,821	-2,588
cg1906-pb, isoform b	2,334	1,400	3,505	5,050	3,874	8,150
senseless	-2,532	-2,274	-2,382	-2,213	-1,554	-1,411
pherokine 3	-1,981	-1,400	-1,297	-2,151	1,757	12,118
wingless	-5,891	-5,273	-9,205	-7,699	-1,985	1,336
echinus	-8,618	-4,374	-2,553	-5,059	-1,922	-1,034
beaten path ic	-4,390	-4,779	-4,050	-5,077	-1,517	-2,139
ultrabithorax	-2,817	-2,986	-2,047	-1,951	-1,068	1,002
CG1776	-5,581	-3,626	-3,686	-4,636	-1,264	-2,339
kin of irre	-5,041	-4,029	-4,744	-2,982	-2,073	-2,182
ecdysone-induced proteir	-2,364	-1,945	-2,185	-2,330	1,574	1,356
vein	1,384	1,631	2,129	2,947	3,046	4,017
asense	1,797	1,181	2,520	5,006	4,146	2,641
Myofilin	-8,999	-3,755	-9,130	-13,786	-1,646	-2,091
rhomboid	-5,691	-10,638	-3,172	-5,945	-2,991	-2,087
misexpression	-2,700	-2,143	-2,352	-1,713	-1,365	-1,082
suppressor of ksr 2	-2,700	-2,143	-2,352	-1,713	-1,365	-1,082
mirror	-6,523	-4,457	-3,394	-1,410	-1,537	-1,336
ecdysone-induced gene 7	-1,149	-1,093	1,018	1,225	1,876	1,813

cg15630-pa	-3,331	-4,288	-4,027	-4,175	-2,542	-2,136
kayak	1,082	1,006	1,379	1,758	2,062	2,029
myocyte enhancing facto	-3,327	-3,618	-2,880	-2,335	-1,338	-1,137
netrin-b	-17,918	-18,285	-4,722	-5,632	-4,424	-1,626
polychaetoid	-4,469	-3,004	-3,628	-2,667	-1,274	-1,028
extra-extra	-2,909	-2,913	-3,606	-3,804	-1,698	-1,722
muscleblind	-2,054	-1,162	1,038	-2,860	3,184	2,166
cut	-29,457	-14,540	-17,539	-7,343	-4,105	-5,363
cg8250-pa	-40,738	-41,714	-22,438	-14,792	-7,452	-5,365
male-specific rna 84dd	-2,535	-1,960	-1,850	-1,983	1,438	-1,062
nubbin	-7,685	-7,288	-9,237	-10,893	-1,691	-2,236
cg31741-pa	-1,791	-1,670	-1,682	-1,567	1,063	1,101
frizzled	-5,927	-9,675	-4,319	-3,887	-3,038	-1,890
wrinkled	-1,917	-2,299	-2,997	-5,706	6,067	4,595
d-ptx1	-8,422	-5,604	-5,742	-5,425	-2,057	-1,790
slow border cells	-1,705	-1,508	-1,619	-1,556	1,122	1,038
apaf-1-related-killer	1,578	-1,126	1,126	2,576	2,011	3,156
e(spl) region transcript nr	-45,491	-33,823	-50,476	-19,839	-20,855	1,089
araucan	-5,853	-5,068	-5,685	-1,141	-2,789	-1,845
big brain	-2,266	-2,717	-3,631	1,481	-1,501	2,572
serrate	-6,187	-5,258	-4,669	-1,269	-2,034	-1,328
torso	-1,783	-2,073	-2,118	-1,171	1,376	5,883
e(spl) region transcript nr	-97,007	-91,251	-60,687	-56,950	-47,268	-7,504
milt	2,067	2,023	2,314	3,272	3,430	1,389
cg18389-pa	-4,341	-3,978	-7,709	-16,550	-2,821	-3,298
cg33991-pd, isoform d	-4,162	-4,579	-3,094	-5,223	-2,428	-1,464
rhino	1,541	-1,405	1,570	1,403	5,048	1,210
plenty of sh3s	1,617	1,293	1,354	2,757	2,724	1,096
dorsocross2	1,534	-1,009	1,412	1,402	23,037	-1,134
male-specific rna 84dc	-1,312	-1,375	-1,568	-1,415	1,343	1,023
eiger	-1,152	-2,149	-1,053	-1,145	3,728	4,072
CG7588-RA	-3,340	-1,762	-2,346	-2,650	1,553	-1,981
matrix metalloproteinase	-19,783	-25,489	-19,838	-21,358	-14,047	-14,254
tincar	-10,537	-12,749	-8,803	-5,603	-4,811	-1,107
bangles and beads	-9,377	-6,386	-8,480	-13,323	-3,849	-6,200
abdominal b	-2,775	-2,396	-2,373	-2,085	-1,085	1,099
deformed	-2,197	-1,968	-1,596	-1,617	20,380	-1,588
off-schedule	1,739	1,423	1,507	1,475	8,874	2,257
basket	-1,298	-1,336	-1,683	-1,933	1,673	-1,671
capricious	-3,681	-5,433	-2,753	-3,482	-1,349	-1,390
scabrous	-3,320	-3,842	-4,066	-1,393	-1,990	-3,891
abdominal a	-3,903	-3,776	-3,520	-2,615	-1,036	1,366
spire	-2,284	-4,131	-2,962	-3,358	-1,236	-2,103
capricious	1,444	-1,019	1,705	1,319	3,355	1,658
miranda	3,805	4,515	3,659	2,895	9,467	-2,302
heartless	-4,622	-7,084	-7,839	-2,350	-2,333	-6,191
fasciclin 3	-7,806	-7,045	-7,753	1,269	1,517	-4,032
meiotic w68	-1,031	1,188	1,165	1,551	-1,085	2,724
g protein 1	-3,567	-5,350	-2,727	-3,576	-6,224	-2,202
cg6589-pa	-1,588	-1,663	-1,766	-1,303	-1,335	1,018
cadherin-n	-2,067	-2,029	-1,831	-3,897	-1,392	1,113
rab-protein 5	-2,079	-2,424	-1,957	-1,685	-1,861	-1,314
tincar	-3,154	-3,563	-2,525	-2,236	-3,732	1,548

neuroglian	-2,222	-1,899	-2,070	-2,211	-1,715	-1,309
singed	-3,164	-4,336	-2,351	-4,627	-4,167	-1,072
odorant-binding protein 5	-1,509	-1,747	-1,287	-1,313	-1,414	5,729
bunched	-1,124	1,405	1,253	2,015	1,362	5,112
odorant-binding protein 5	-4,412	-4,926	-4,735	-6,696	-5,541	1,479
female sterile (1) nasrat	-2,597	-2,291	-2,001	-4,039	-6,111	1,221
fasciclin 1	-2,719	-1,949	-3,188	-5,464	-6,025	1,240
ras-related protein rac2	-2,874	-2,698	-2,884	-1,656	-1,912	-1,005
tolloid	-2,919	-2,824	-1,301	-7,368	-14,000	-1,268
twin of m4	-3,343	-4,412	-4,703	-8,952	-8,693	1,596
reaper	-1,807	-3,641	-2,073	-2,920	-1,032	12,758
CG33293-RA	-1,368	-1,211	1,060	1,089	-1,186	1,969
leonardo protein	-9,027	-10,423	-4,540	-5,277	-7,309	-2,140
dacapo	-2,594	-3,581	-2,371	-1,728	-2,405	-1,034
e(spl) region transcript n	-2,089	-2,958	-3,937	-6,034	-5,088	-1,368
camp-dependent protein kinase r2	-9,537	-7,976	-6,801	-5,639	-5,952	-2,760
cg8277-pa	-1,785	-1,506	-1,569	-1,493	-1,233	1,502
lethal of scute	-1,201	-1,385	-1,194	-1,440	-1,312	4,706
anterior open	-2,322	-2,510	-2,569	-4,667	-2,163	1,210
amphiphysin	-1,665	-1,392	-1,384	-1,400	-1,364	1,335
charlatan	-5,921	-9,793	-6,318	-6,606	-5,469	1,049
crumbs	-1,845	-2,200	1,005	-2,301	-4,148	2,601
zn finger homeodomain 1	-5,382	-6,370	-2,839	-6,577	-4,147	-1,721
ld21311p	1,008	-1,056	-1,081	-1,130	-1,635	1,493
rh48823p	-1,031	1,188	1,165	1,551	-1,085	2,724
slouch	-10,945	-19,849	-7,367	-11,544	-19,904	-5,107
benign gonial cell neoplas	7,589	5,646	3,837	8,321	2,058	19,578
beaten path ib	-4,413	-11,297	-11,147	-11,193	-6,793	-2,918
cg33336-pa, isoform a	3,585	1,451	2,661	2,447	2,591	5,657
zero population growth	-4,699	-2,971	-2,711	-3,385	-6,530	-1,370
abnormal chemosensory jump 6	-2,811	-2,168	-3,941	-2,508	-1,692	1,981
cg7660-pb, isoform b	-2,074	1,195	-2,275	-1,567	-12,465	8,051
midline fasciclin	-16,502	-13,444	-21,369	-25,665	-21,428	-4,536
domeless	-1,078	-1,316	-1,389	-1,348	-1,852	1,676
nemo	1,437	1,084	1,038	-1,049	-1,546	2,070
netrin receptor unc-5 precursor	-3,179	-2,835	-3,190	-3,321	-4,387	-1,256
nanos	-2,011	-2,368	-1,958	-2,667	-2,289	3,770
outstretched	-23,516	-31,647	-23,747	-37,788	-26,061	7,853
cg18214-pc, isoform c	-8,229	-11,617	-4,478	-3,683	-8,549	-2,784
cg33960-pa	-1,279	-1,852	-1,344	-1,347	-1,509	1,033
signal-transducer and activator of transcription protein at 92e	-2,200	-2,232	-2,008	-2,143	-1,872	1,071
four-jointed	1,159	-1,073	-1,010	1,233	1,356	3,123
thickveins	-1,122	1,308	1,006	1,008	-1,153	2,463
bearded	-7,038	-11,269	-9,121	-10,508	-8,157	2,232
cg13465-pa	-2,456	-1,610	-3,709	-4,670	-2,965	3,101
brother of bearded a	-2,456	-1,610	-3,709	-4,670	-2,965	3,101

pdgf- and vegf-receptor related	-1,367	-1,376	-1,675	-1,533	-1,954	1,908
protein tyrosine phosphatase 61f	-1,181	-1,198	1,026	1,078	1,062	1,797
forkhead domain 3f	-1,487	-1,590	-1,576	-1,491	-1,266	1,262
ecdysone-induced proteir	-4,260	-4,642	-2,067	-2,517	-2,444	-1,191
cg4703-pa	1,381	-1,051	-1,183	1,025	-1,065	1,904
egalitarian	-3,131	-1,928	-2,241	-1,646	-2,814	1,614

GO:0048477:oogenesis						
Gene	l(2)gl ⁴ vs.	pros ¹⁷ vs.	brat ^{k06028}	mira ^{zz176}	raps ^{p89/p62}	l(3)mbt ^{ts1}
	wt_inj	wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj
cubitus interruptus	-5,834	-1,398	-5,863	-6,099	-4,950	1,139
fringe	-4,284	-4,691	-2,801	-9,667	-17,788	-6,423
female sterile (1) yb	15,274	4,951	2,058	2,774	4,635	18,050
reversed polarity	-8,757	-9,199	-26,307	-24,002	-20,362	-8,474
modifier of mdg4	-1,426	-1,319	-1,100	-1,956	-2,963	-1,020
meiotic w68	1,356	1,525	1,637	2,254	-1,044	3,208
discs large 1	1,727	2,149	-1,070	3,402	1,089	4,155
keren	-1,005	1,222	-1,004	-1,373	-1,817	1,201
broad	-1,070	1,145	1,753	-2,877	-2,859	-1,323
pointed	5,302	5,810	4,014	-10,376	-3,738	-1,624
spindle d	5,008	5,053	4,363	4,878	2,848	6,114
pdgf- and vegf-related factor 1	1,276	1,235	-2,369	-3,900	-2,431	-1,280
tetracycline resistance	1,515	1,605	1,403	1,557	-6,595	1,510
kelch	-7,987	-5,405	-2,777	-11,262	-8,614	-3,426
epidermal growth factor receptor	1,276	1,922	1,725	-1,085	-1,411	1,914
cg31317-pb, isoform b	-8,348	-4,007	-14,397	-36,031	-41,839	-16,843
quail	1,195	1,031	7,478	-2,160	-2,172	1,466
krimper	3,534	8,252	1,247	12,498	-1,248	19,636
dynein heavy chain 64c	3,466	1,390	1,202	4,578	1,064	5,910
achaete	-1,875	-1,594	1,161	-3,367	3,109	8,178
mirror	-15,586	-16,708	-6,033	-2,288	-8,502	-2,619
dystroglycan	-6,157	-8,313	-3,292	-3,291	-11,805	-2,503
singed	-3,164	-4,336	-2,351	-4,627	-4,167	-1,072
bunched	-1,124	1,405	1,253	2,015	1,362	5,112
female sterile (1) nasrat	-2,597	-2,291	-2,001	-4,039	-6,111	1,221
ras-related protein rac2	-2,874	-2,698	-2,884	-1,656	-1,912	-1,005
tolloid	-2,919	-2,824	-1,301	-7,368	-14,000	-1,268
reaper	-1,807	-3,641	-2,073	-2,920	-1,032	12,758
leonardo protein	-9,027	-10,423	-4,540	-5,277	-7,309	-2,140
dacapo	-2,594	-3,581	-2,371	-1,728	-2,405	-1,034
stand still	2,707	1,831	1,008	1,894	-1,070	11,060
anterior open	-2,322	-2,510	-2,569	-4,667	-2,163	1,210
CG8201-RA	-1,031	1,188	1,165	1,551	-1,085	2,724
benign gonial cell neoplas	7,589	5,646	3,837	8,321	2,058	19,578
cg7660-pb, isoform b	-2,074	1,195	-2,275	-1,567	-12,465	8,051
domeless	-1,078	-1,316	-1,389	-1,348	-1,852	1,676
lambik	-1,688	-1,698	-1,585	-1,705	-2,335	1,024
nanos	-2,011	-2,368	-1,958	-2,667	-2,289	3,770

outstretched	-23,516	-31,647	-23,747	-37,788	-26,061	7,853
big brain	-2,266	-2,717	-3,631	1,481	-1,501	2,572
signal-transducer and activator of transcription protein at 92e	-2,200	-2,232	-2,008	-2,143	-1,872	1,071
thickveins	-1,122	1,308	1,006	1,008	-1,153	2,463
pdgf- and vegf-receptor related	-1,367	-1,376	-1,675	-1,533	-1,954	1,908
protein tyrosine phosphatase 61f	-1,181	-1,198	1,026	1,078	1,062	1,797
torso	-1,783	-2,073	-2,118	-1,171	1,376	5,883
ecdysone-induced proteir	-4,260	-4,642	-2,067	-2,517	-2,444	-1,191
egalitarian	-3,131	-1,928	-2,241	-1,646	-2,814	1,614
shaggy	-8,244	-7,254	-4,573	-2,883	-3,053	-1,966
arrest	-8,985	-6,780	-9,067	-17,317	-1,954	-2,743
cg18350-pj, isoform j	-25,800	-6,783	-4,383	-7,268	-2,691	-3,371
ovo	-12,406	-4,148	-7,241	-10,127	-3,382	1,162
meiotic w68	-1,031	1,188	1,165	1,551	-1,085	2,724
protein kinase 61c	1,447	1,384	1,819	3,515	3,259	4,577
cactus	-2,029	-2,172	-2,259	-1,941	-1,293	-1,364
decapentaplegic	-8,052	-7,156	-13,657	-9,601	-2,003	-2,538
short gastrulation	-5,043	-3,679	-5,035	-7,378	-2,006	1,474
pherokine 3	-1,981	-1,400	-1,297	-2,151	1,757	12,118
wingless	-5,891	-5,273	-9,205	-7,699	-1,985	1,336
ecdysone-induced proteir	-2,364	-1,945	-2,185	-2,330	1,574	1,356
vein	1,384	1,631	2,129	2,947	3,046	4,017
rab-protein 5	-2,079	-2,424	-1,957	-1,685	-1,861	-1,314
rhomboid	-5,691	-10,638	-3,172	-5,945	-2,991	-2,087
mirror	-6,523	-4,457	-3,394	-1,410	-1,537	-1,336
kayak	1,082	1,006	1,379	1,758	2,062	2,029
myocyte enhancing facto	-3,327	-3,618	-2,880	-2,335	-1,338	-1,137
cut	-29,457	-14,540	-17,539	-7,343	-4,105	-5,363
wrinkled	-1,917	-2,299	-2,997	-5,706	6,067	4,595
fasciclin 3	-7,806	-7,045	-7,753	1,269	1,517	-4,032
slow border cells	-1,705	-1,508	-1,619	-1,556	1,122	1,038

GO:0006281:DNA repair

Gene	l(2)gl ⁴ vs.		pros ¹⁷ vs.		brat ^{k06028}		mira ^{zz176}		raps ^{p89/p62}		l(3)mbt ^{ts1}	
	wt	inj	wt	inj	vs. wt	inj	vs. wt	inj	vs. wt	inj	vs. wt	inj
spindle a	6,761	4,004	4,951	5,637	7,128	2,675						
mutagen-sensitive 309	2,337	1,953	2,127	1,939	2,487	1,498						
haywire	1,597	1,199	1,427	1,682	1,803	-1,182						
reptin	1,913	1,547	1,735	1,482	1,592	-1,025						
Ku80	4,086	3,131	4,081	5,041	4,738	2,393						
tyrosyl-dna phosphodiesterase 1	20,470	18,531	1,650	9,696	9,994	1,384						
cg7376-pa	2,092	1,847	2,547	3,642	3,574	1,847						
cg2990-pb, isoform b	5,747	7,358	11,191	5,910	5,178	2,583						
dna-polymerase-inverted repeat-binding p	3,515	3,685	3,935	3,220	3,145	2,089						
ligase4	3,301	2,552	4,536	4,249	4,877	1,918						
	2,966	2,968	4,067	3,259	2,872	1,443						

mutagen-sensitive 205	4,253	3,882	5,767	5,642	6,017	2,211
cryptochrome	1,424	1,120	1,102	-1,427	1,191	-2,212
xrcc1 protein	1,674	1,651	1,921	1,606	1,688	-1,041
xpg-like endonuclease	3,081	3,684	3,566	2,770	2,640	1,708

0002009:morphogenesis of an epithe

Gene	l(2)gl ⁴ vs.	pros ¹⁷ vs.	brat ^{k06028}	mira ^{zz176}	raps ^{p89/p62}	l(3)mbt ^{ts1}
	wt_inj	wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj
twin of m4	-3,343	-4,412	-4,703	-8,952	-8,693	1,596
krotzkopf verkehrt	-2,657	1,408	1,182	-17,102	-5,476	-1,110
nemo	1,437	1,084	1,038	-1,049	-1,546	2,070
bitesize	-1,470	1,587	-1,179	-3,003	1,284	4,666
ras-related protein rac2	-2,874	-2,698	-2,884	-1,656	-1,912	-1,005
caupolican	-6,559	-7,121	-5,862	2,148	-6,562	-1,445
mirror	-15,586	-16,708	-6,033	-2,288	-8,502	-2,619
dachsous	-18,048	-22,618	-23,468	-45,286	-10,893	2,063
four-jointed	1,159	-1,073	-1,010	1,233	1,356	3,123
epidermal growth factor receptor	1,276	1,922	1,725	-1,085	-1,411	1,914
daughters against dpp	-2,518	-2,257	-2,901	-10,704	-10,866	-3,102
keren	-1,005	1,222	-1,004	-1,373	-1,817	1,201
domeless	-1,078	-1,316	-1,389	-1,348	-1,852	1,676
fat	-4,639	-3,753	-1,952	-7,241	-7,534	2,163
thickveins	-1,122	1,308	1,006	1,008	-1,153	2,463
anterior open	-2,322	-2,510	-2,569	-4,667	-2,163	1,210
discs large 1	1,727	2,149	-1,070	3,402	1,089	4,155
yorkie	1,008	-1,056	-1,081	-1,130	-1,635	1,493
crumbs	-1,845	-2,200	1,005	-2,301	-4,148	2,601
araucan	-5,853	-5,068	-5,685	-1,141	-2,789	-1,845
stardust	-2,909	-1,529	-1,920	-2,866	-2,603	1,193
dystroglycan	-6,157	-8,313	-3,292	-3,291	-11,805	-2,503

0007400:neuroblast fate determinat

Gene	l(2)gl ⁴ vs.	pros ¹⁷ vs.	brat ^{k06028}	mira ^{zz176}	raps ^{p89/p62}	l(3)mbt ^{ts1}
	wt_inj	wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj
miranda	3,805	4,515	3,659	2,895	9,467	-2,302
asense	1,797	1,181	2,520	5,006	4,146	2,641
abdominal a	-3,903	-3,776	-3,520	-2,615	-1,036	1,366
kruppel	-9,309	-4,315	-3,023	-4,003	-1,091	-1,934
nubbin	-7,685	-7,288	-9,237	-10,893	-1,691	-2,236
engrailed	-8,533	-5,866	-7,044	-5,527	-1,511	-1,097

0005875:microtubule associated com

Gene	l(2)gl ⁴ vs.	pros ¹⁷ vs.	brat ^{k06028}	mira ^{zz176}	raps ^{p89/p62}	l(3)mbt ^{ts1}
	wt_inj	wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj
nebbish	4,218	4,719	5,963	5,228	3,541	2,332
dynein heavy chain at 16	1,994	1,799	1,849	1,534	1,015	1,059
cg13930-pa	2,184	2,110	2,537	2,141	1,511	1,158

no distributive disjunctior	2,077	2,401	2,220	2,173	1,427	1,336
cg7051-pb, isoform b	1,566	1,666	1,105	1,356	-1,656	-2,044
non-claret disjunctional	2,056	2,366	2,482	1,936	1,593	1,312
cg14838-pa	1,567	2,673	1,587	1,384	1,020	1,164
cg3121-pa	3,819	4,158	2,085	1,915	1,690	1,666
CG15171-RA	1,495	1,600	2,829	1,614	1,095	1,027
futsch	2,007	1,199	1,492	1,508	-1,068	-1,285
cg17150-pa, isoform a	1,990	2,064	2,527	2,020	1,367	1,039
cg3339-pa	1,585	1,857	1,478	1,509	-1,094	1,053
dynein heavy chain at 89	3,472	3,130	2,295	1,701	1,977	1,437
dynein heavy chain at 62	5,850	3,486	6,108	7,197	4,022	2,239
CG14763-RA	3,457	2,567	2,874	3,820	-1,627	1,113

GO:0006118:electron transport

Gene	l(2)gl ⁴ vs.		pros ¹⁷ vs.		brat ^{k06028}		mira ^{zz176}		raps ^{p89/p62}		l(3)mbt ^{ts1}	
	wt	inj	wt	inj	vs. wt	inj	vs. wt	inj	vs. wt	inj	vs. wt	inj
cypvit3	3,712	7,368	2,172	2,607	1,307	1,502						
cg18516-pa	4,030	2,890	2,420	2,772	1,705	1,214						
glycerol 3 phosphate dehydrogenase	-2,855	-4,687	-6,628	-5,993	-7,876	-7,528						
cg7460-pb	1,688	1,434	1,513	2,034	1,036	-1,245						
CG12203-RA	1,960	1,871	2,058	1,479	1,287	1,198						
Cyp308a1	1,755	1,815	2,116	1,996	1,254	1,150						
at13706p	4,916	3,120	3,651	8,352	2,062	-1,140						
cytochrome p450-4e2	-1,175	-1,864	-2,672	-1,602	-3,305	-6,990						
CG11236	1,776	1,316	-1,307	-1,472	-2,171	-1,901						
cg32649-pa	3,009	2,578	2,744	2,957	1,803	1,637						
cytochrome p450-6a8	1,927	3,758	1,772	1,564	1,015	1,140						
Cyp4d14	4,812	2,528	2,640	4,731	1,760	2,294						
probable cytochrome p45	2,788	1,579	1,506	2,465	1,035	1,443						
cg7914-pa	2,839	3,759	4,152	2,986	1,638	2,697						
cinnabar	2,890	5,323	3,303	2,623	1,553	1,276						
cg13611-pa	3,560	4,716	3,550	7,616	1,822	-1,306						
probable cytochrome p45	1,017	-1,373	-1,206	-1,675	-2,007	-2,263						
shadow	1,771	5,466	1,442	1,758	1,016	-1,425						
probable complex i intermediate-associated protein 30, mitochondrial precursor	2,366	2,459	2,399	1,844	1,545	1,561						
cytochrome p450-4ae1	1,969	2,351	4,134	2,227	1,069	2,007						
CG6485-RA	1,509	1,795	2,074	1,996	1,177	1,135						
cg9512-pa	-2,006	-2,057	-1,179	-2,172	-2,794	-2,453						
Cyp4aa1	1,611	1,540	1,802	2,028	1,115	1,063						
Cyp28c1	1,356	1,391	1,696	1,161	-1,180	-1,315						
probable cytochrome p45	1,889	1,941	1,440	1,583	-1,189	-1,115						
Cyp12e1	-18,498	-32,296	-32,880	-48,429	-52,257	-47,641						
Cyp318a1	1,506	1,428	1,135	1,051	-1,153	-1,227						
Cyp6g1	-2,099	-2,094	-3,380	-2,802	-6,196	-3,233						
CG3597-RA	-2,662	-3,007	-3,602	-6,958	-7,149	-6,258						
cg40160-pa.3	-2,446	-1,310	-2,117	-3,858	-9,935	-8,784						

GO:0030154:cell differentiation						
Gene	wt	brat^{k06028}/ + L3 brain	brat^{k06028} L3 brain	brat^{k06028} T1	brat^{k06028} T5	brat^{k06028} T10
cg1841-pb, isoform b	9,971	9,907	9,070	9,442	9,887	9,767
CG6582-RA	12,239	12,276	11,496	11,533	12,107	12,098
deep orange	9,452	9,460	8,152	8,616	10,112	9,909
cubitus interruptus	9,499	10,145	8,485	8,606	8,104	8,181
fringe	10,023	10,585	9,289	7,687	9,196	9,025
buffy	7,986	7,853	6,022	5,142	5,073	4,808
plexin b	11,539	11,346	10,708	11,020	10,693	10,860
plexin b	10,651	9,822	9,184	9,669	9,305	9,360
polyhomeotic proxima	11,483	11,009	10,495	10,563	10,875	10,686
protein xmas-2	7,487	6,579	6,830	7,720	7,957	7,999
protein tyrosine phosphatase 69d	9,742	9,566	8,807	9,113	9,207	9,285
protein glass	7,593	7,760	5,788	5,468	5,311	5,067
adenosine deaminase- related growth factor a	9,457	8,742	7,609	9,850	8,964	8,995
vitelline membrane 32	6,543	5,632	5,465	5,739	5,209	5,668
fasciclin 1	10,688	10,536	9,824	9,102	9,066	9,195
gliotactin	7,812	8,232	6,257	4,952	4,989	5,039
CG16857-RA	8,705	8,903	6,788	5,431	6,863	6,765
derailed	11,431	11,338	10,631	10,638	10,490	9,495
organic cation transp	9,550	9,122	8,734	9,490	10,328	10,560
twin of m4	10,574	10,919	8,505	8,200	8,973	9,540
failed axon connectio	12,308	12,072	11,601	11,479	11,199	11,581
cg33991-pd, isoform	10,349	10,813	9,372	9,520	9,606	10,027
lissencephaly-1	12,338	12,245	11,487	11,229	11,015	10,850
reaper	10,421	9,421	8,865	8,003	8,100	8,242
dreadlocks	11,465	10,661	10,140	10,410	10,111	10,078
ras oncogene at 85d	12,009	11,897	11,388	11,545	11,547	11,494
cg33950-pb, isoform	7,789	8,663	6,704	7,218	7,001	7,236
cg33950-pb, isoform	9,303	9,428	7,755	7,438	7,352	7,418
cg33950-pb, isoform	9,528	10,079	8,439	8,101	7,635	7,621
dacapo	11,289	11,513	10,235	9,821	10,021	10,217
enhancer of bithorax	10,646	10,404	9,606	9,660	9,764	9,979
ribosomal protein s29	6,692	5,631	5,477	7,542	6,288	5,769
downstream of receptor kinase	12,620	12,316	11,967	11,945	11,595	11,171
e(spl) region transcrip	11,288	11,053	9,440	8,679	9,406	8,346
basket	11,599	11,161	10,266	10,565	10,581	10,419
basket	11,870	11,733	11,216	11,200	11,328	11,343
camp-dependent protein kinase r2	9,925	9,998	8,537	8,081	7,028	7,650
golden goal	11,276	10,494	8,615	9,002	9,143	8,191
downstream of raf1	11,611	11,477	10,976	11,251	11,265	11,140
starry night	11,985	11,734	10,680	10,625	10,928	10,456

re26822p	9,887	9,337	8,081	8,472	9,253	8,930
roundabout	11,749	11,355	10,781	11,049	10,730	10,806
broad	9,575	9,735	8,821	7,750	8,798	9,340
lethal of scute	9,125	9,382	7,424	8,000	8,361	8,881
ras opposite	9,143	9,361	8,077	8,026	8,701	8,601
anterior open	10,642	10,790	9,563	9,930	9,563	10,052
death associated						
molecule related to	6,203	7,121	4,689	6,960	5,461	4,825
mch2						
pole hole	10,070	9,884	8,914	9,318	9,872	9,804
charlatan	11,018	10,627	9,175	8,737	8,379	8,403
spalt major	9,829	10,342	8,344	7,166	7,550	6,955
faint sausage	11,639	11,159	9,681	8,826	9,322	8,835
pten3	9,542	9,512	8,732	8,929	9,081	9,174
rugose	10,400	10,072	9,458	8,877	8,825	9,295
trithorax-like	11,643	11,514	10,257	11,109	10,691	10,815
cg7913-pd, isoform d	7,703	7,693	6,504	7,172	7,552	7,223
kinesin-like protein at	8,396	8,098	7,030	7,382	8,007	7,726
cg6312-pa	8,482	8,006	5,616	6,078	5,884	5,555
dishevelled	11,950	11,787	10,919	11,410	11,641	11,579
shibire	10,009	10,039	8,760	8,884	9,208	9,258
shibire	10,132	9,511	9,269	9,188	8,913	9,053
cg8815-pa, isoform a	9,963	9,034	8,194	8,840	8,956	8,670
cg5869-pa	11,372	10,945	10,501	10,255	10,258	10,022
cg33979-pa, isoform i	12,285	12,142	11,551	11,755	11,584	11,442
armadillo	12,496	12,438	11,851	11,829	12,068	12,015
disabled	9,500	8,698	8,448	8,818	8,687	8,421
longitudinals lacking	11,330	11,129	9,561	8,927	9,590	9,191
longitudinals lacking	8,671	7,603	8,025	7,887	8,196	8,079
longitudinals lacking	7,933	6,444	6,179	7,065	7,335	6,751
longitudinals lacking	7,446	5,251	5,619	6,474	6,465	5,882
longitudinals lacking	11,890	11,632	11,169	11,019	10,893	10,988
e(spl) region transcrip	9,868	10,150	7,521	7,674	7,602	7,398
abrupt	9,620	9,998	8,945	9,281	8,430	8,581
serine/threonine kinas	10,595	10,509	9,742	10,325	10,175	10,145
g protein 1	8,463	8,410	6,489	5,710	6,413	6,258
retina aberrant in patl	9,635	9,113	8,780	9,060	9,043	8,888
enhancer of split	10,618	10,768	9,395	8,590	8,972	8,444
multi sex combs	7,968	7,924	7,066	7,570	8,230	8,182
sickle	9,941	9,423	7,878	7,845	7,948	7,548
shaggy	11,220	10,976	10,605	10,690	10,633	10,722
scratch	10,916	11,085	9,725	8,474	9,106	8,794
minibrain	9,458	7,335	8,487	8,308	7,254	7,936
rho-like	9,859	9,145	8,718	8,004	7,896	8,074
frizzled	10,895	11,008	9,329	9,104	9,170	8,673
intermediate	6,150	5,623	4,482	4,206	4,513	4,213
neuroblasts defective						
egghead	11,251	11,249	10,149	10,209	10,823	10,883

domeless	9,449	9,015	8,048	9,157	8,808	8,997
camp-dependent protein kinase 1	7,531	7,383	6,702	6,368	6,485	6,567
misshapen	10,595	10,072	8,838	9,055	9,816	9,644
netrin receptor unc-5 precursor	10,929	10,748	8,807	9,303	9,478	9,367
CG6203-RA	12,067	11,950	11,410	11,657	11,418	11,609
CG6203-RA	7,289	7,343	6,522	7,462	7,783	7,683
bluestreak	9,745	9,464	8,800	9,032	9,322	9,243
no optic lobe	5,513	4,706	4,669	6,079	6,448	6,716
pox neuro	5,981	6,157	3,850	3,559	3,902	3,355
cadherin-n	9,583	8,831	8,225	7,431	7,689	7,538
astray	8,858	10,627	7,807	8,587	7,603	7,913
costa	9,951	9,678	9,250	9,899	9,354	9,433
daughters against dpr transcription factor	9,223	9,422	8,037	7,707	7,749	8,285
glial cells missing 2	7,148	6,835	4,435	4,292	4,782	4,436
sticks and stones	8,772	8,525	6,820	8,544	8,137	7,838
grim	8,845	8,169	7,895	7,411	7,526	8,285
nervous fingers 1	12,417	12,061	11,248	11,319	11,380	10,804
big brain	7,907	7,007	4,599	4,587	4,710	4,711
hormone-receptor- like in 78	9,805	9,774	8,945	8,753	8,621	8,791
CG1587-RC	11,824	11,944	11,181	11,476	11,569	11,520
misexpression suppressor of ksr 2	10,657	10,360	8,619	8,312	8,914	8,671
misexpression suppressor of ksr 2	10,306	9,436	9,010	9,027	8,352	8,285
histidine decarboxylase	5,485	6,134	3,433	2,874	3,689	2,860
hu li tai shao	6,975	5,821	4,778	5,001	5,176	5,006
hu li tai shao	11,619	11,640	11,023	11,146	11,156	11,044
klingon	11,200	11,129	9,159	7,770	9,515	8,133
camp-dependent protein kinase r1	10,090	10,323	8,956	8,833	9,041	8,880
jun-related antigen	9,535	9,626	8,156	8,522	9,627	9,364
discs large 1	9,455	8,964	8,469	8,556	7,744	8,463
cg7037-pb, isoform b	11,150	10,320	9,626	9,412	9,660	9,460
ninjurin a	8,324	8,847	6,641	6,717	5,794	6,263
spire	8,801	8,591	7,320	7,744	7,538	7,065
CG4615-RA	9,996	9,931	8,386	8,927	9,274	9,241
protein tyrosine phosphatase 61f	10,596	10,883	9,965	9,810	11,198	10,951
cg33960-pa	6,112	5,380	5,066	4,550	4,987	4,698
signal-transducer and activator of transcription protein at 92e	11,523	11,341	10,873	11,183	10,506	10,744
supernumerary limbs	10,295	10,211	9,526	9,858	9,957	9,671
adh transcription factor	11,283	11,166	10,411	10,818	11,042	11,112

spectrin	12,172	11,961	11,530	11,487	11,575	11,456
tincar	8,529	7,979	6,240	5,136	5,801	5,645
tincar	6,376	5,670	4,926	4,992	5,044	4,766
tincar	9,076	9,449	7,455	5,956	6,521	6,142
tincar	7,660	7,584	6,582	5,755	6,350	6,083
cg9403-pc, isoform c	7,891	7,621	6,759	8,252	8,374	8,203
commissureless	8,987	9,344	8,298	7,672	8,006	7,539
doughnut on 2	8,218	8,431	6,385	7,568	8,183	8,154
bearded	10,984	10,819	9,577	8,541	8,081	8,435
thread	11,307	11,369	10,316	10,197	10,963	10,814
leak	10,689	10,563	9,751	9,984	10,168	9,003
scabrous	6,765	7,374	6,077	5,618	6,457	6,218
scabrous	10,220	10,690	9,504	8,634	8,858	9,094
dynein heavy chain 6c	11,312	11,034	10,234	10,432	10,531	10,556
dynein heavy chain 6c	6,243	4,972	5,327	6,226	5,807	5,733
flightin	6,175	7,156	4,540	3,410	3,317	3,326
cappuccino	9,003	9,013	7,961	7,693	6,950	7,253
neuroglian	10,806	11,305	10,069	9,600	10,485	10,701
leukocyte-antigen-related-like	10,167	9,881	8,504	8,728	8,922	8,638
hibris	12,387	11,858	11,204	11,623	10,996	10,640
down syndrome cell adhesion molecule	10,023	10,077	9,044	9,600	9,440	9,024
tnf-receptor-associated factor 2	10,336	10,196	9,355	9,889	9,892	9,710
connector of kinase to ap-1	10,595	10,880	9,583	9,747	10,096	9,972
capricious	7,860	7,347	6,630	6,508	7,098	7,034
capricious	7,860	7,347	6,630	6,508	7,098	7,034
kinesin associated protein 3	10,882	10,074	9,812	9,702	9,546	9,455
extra macrochaetae	12,034	12,146	11,444	11,094	11,342	11,112
Heparan sulfate 3-O sulfotransferase-B	9,768	9,499	7,092	5,330	6,520	5,516
cg10068-pa	10,586	10,209	8,984	8,061	8,765	8,337
inturned	6,154	6,314	5,246	5,145	4,951	5,278
toll	10,432	10,632	7,790	7,758	7,018	6,800
apterous	10,901	9,681	8,352	9,338	10,044	9,318
apterous	8,538	7,218	6,449	7,651	8,514	7,518
semaphorin 5c	8,322	9,032	6,910	7,701	6,721	6,990
shotgun	7,910	6,853	6,451	7,499	8,181	7,944
patched	6,435	5,758	5,739	6,558	6,394	6,226
g protein 49b	6,076	5,199	4,940	5,368	7,131	7,525
muscle lim protein at	7,500	7,482	6,651	6,090	6,891	6,822
clathrin heavy chain	12,401	12,412	11,396	11,282	11,974	11,877
protein kinase dik2	10,792	10,552	9,482	9,863	10,108	10,192
fasciclin 2	9,145	9,510	7,452	6,434	6,929	6,666
wrinkled	7,045	6,994	5,990	6,804	5,778	5,907
wishful thinking	10,246	9,327	7,489	6,599	7,134	6,064

abl tyrosine kinase	9,140	8,940	7,843	7,771	8,780	8,598
liquid facets	11,358	11,021	10,720	10,463	10,390	10,486
calcium/calmodulin- dependent protein kinase ii	9,188	8,752	7,578	8,634	8,144	8,564
breathless	5,405	5,451	4,793	4,693	5,243	5,198
atonal	8,168	8,282	5,313	4,467	4,927	4,847
female sterile (2) ltop	8,904	8,946	7,529	8,707	9,767	9,379
CG30132-RB	11,435	11,376	10,522	10,352	10,574	10,566
meiotic w68	8,809	8,709	7,691	7,814	8,916	8,523
meiotic w68	11,435	11,376	10,522	10,352	10,574	10,566
gustavus	11,874	11,696	11,251	11,540	11,468	11,395
knockout	7,889	7,944	6,568	6,854	7,061	7,251
dystroglycan	11,908	11,751	10,033	9,550	9,596	9,225
ribonuclear protein at cg1520-pb, isoform b	9,732	9,315	7,369	8,322	8,916	8,677
cg1520-pb, isoform b	7,500	7,261	6,619	7,429	7,856	7,755
cg1520-pb, isoform b	9,939	9,754	9,011	9,506	9,595	9,375
actin 5c	11,953	11,280	10,215	9,370	9,796	9,486
actin 5c	12,090	11,871	10,709	10,763	11,523	11,303
actin 5c	11,974	11,295	10,191	9,343	9,743	9,329
odorant-binding prote	10,713	12,366	7,488	5,150	5,194	5,489
netrin-a	8,561	8,079	6,823	5,846	5,454	5,227
single-minded	9,658	8,587	6,269	4,719	7,095	5,782
cg5423-pa	8,986	7,919	6,011	4,688	6,114	5,430
glutamic acid decarboxylase 1	11,046	11,670	9,439	3,284	5,245	3,207
eyeless	9,673	9,810	8,115	7,443	9,759	10,246
slouch	8,229	9,022	5,830	3,942	5,017	4,490
jelly belly	8,756	8,532	7,628	6,759	5,427	6,029
roughoid	7,711	7,612	6,145	3,668	5,209	4,404
cg4328-pa	9,009	8,608	7,218	5,787	5,690	5,475
outstretched	8,763	8,454	5,622	4,324	4,322	4,167
stall	6,908	4,688	5,607	4,294	4,423	4,694
cg12789-pa, isoform :	10,493	9,925	9,200	5,761	4,873	4,760
beaten path iia	10,179	9,315	7,192	4,991	4,565	4,769
shaven	8,345	6,660	5,211	3,402	3,641	3,956
barh1	8,723	8,464	6,885	4,791	6,402	5,672
extra-extra	8,314	7,231	6,583	5,554	4,668	4,975
huckebein	8,058	8,606	6,049	3,811	4,197	3,945
knot	9,686	9,406	7,278	6,086	8,028	9,044
e(spl) region transcrip	9,832	9,728	7,147	5,367	4,904	4,681
dachsous	8,318	9,603	7,034	5,755	4,705	5,140
heartless	8,411	8,383	7,670	3,548	4,339	4,797
cg10382-pa	10,567	10,627	10,553	5,020	4,552	4,877
singed	11,575	11,172	10,401	9,324	9,425	9,624
shaggy	10,451	10,485	10,197	8,248	8,034	8,546
plexin b	10,513	10,532	10,220	9,273	9,190	9,606
smooth	11,009	11,369	10,849	9,341	8,639	9,041
trachealess	8,488	8,979	8,401	7,284	6,879	6,903

hemipterous	9,013	8,761	9,855	7,874	8,478	8,589
amyloid protein precursor-like	12,257	12,318	11,579	10,033	10,986	11,315
cg3132-pa	10,512	9,402	7,991	6,399	6,421	5,806
toll	8,910	7,903	8,901	7,169	5,860	6,847
fasciclin 2	10,793	10,654	10,255	8,099	8,226	8,698
fasciclin 2	9,744	9,653	10,203	8,222	7,244	7,501
fasciclin 2	9,948	10,054	8,803	6,932	7,544	7,680
cg10699-pa, isoform i	9,242	9,304	8,799	6,055	4,784	5,756
leonardo protein	12,690	12,774	11,956	10,871	10,502	10,727
tailup	9,866	9,566	8,348	6,089	5,935	6,268
reversed polarity	11,559	10,939	10,179	5,406	5,919	6,229
cg18350-pj, isoform j	11,532	10,555	11,053	7,928	8,328	9,117
putative neural-cadherin 2 precursor	5,058	4,785	5,030	4,252	4,652	4,664
CG5336-RA	10,457	9,850	9,742	8,951	9,284	9,474
hedgehog	5,837	7,087	7,404	5,164	5,711	5,743
ecdysone-induced protein 63f 1	8,649	7,695	6,837	4,076	3,474	4,228
ocelliless	11,127	10,636	10,249	7,635	6,414	7,641
engrailed	8,397	8,679	8,428	6,654	5,113	5,931
don juan	5,673	6,588	6,324	5,416	4,800	4,654
cg1975-pa	9,712	9,726	8,486	6,848	6,024	6,290
zn finger homeodoma	10,723	10,224	9,962	8,719	8,411	8,689
empty spiracles	7,519	8,273	7,091	5,065	3,939	4,140
e(spl) region transcrip	10,503	11,443	9,203	6,943	6,380	6,610
knirps	5,198	5,307	5,487	4,265	3,434	3,940
wings up a	7,827	8,881	8,495	7,829	7,173	7,388
kruppel	7,664	7,911	7,657	6,707	6,192	6,493
drep3	6,039	6,114	6,991	5,856	5,594	5,912
beaten path ib	10,059	10,198	8,779	7,141	6,651	6,931
decapentaplegic	7,644	8,534	8,383	6,561	5,187	5,757
CG7588-RA	4,856	6,436	7,296	5,827	5,518	6,091
short gastrulation	7,718	8,417	8,965	7,131	6,494	6,929
upheld	5,839	7,478	6,782	5,528	5,705	6,064
fork head	8,988	8,299	7,831	6,125	5,652	5,892
g protein 49b	10,952	10,623	10,102	9,413	8,540	8,686
camp-dependent protein kinase 1	10,778	10,570	10,350	9,305	8,990	9,288
abnormal						
chemosensory jump 6	7,994	7,795	8,657	6,925	6,166	6,985
glial cells missing	9,460	8,629	7,416	4,904	6,177	5,899
g protein 1	11,501	11,652	10,451	8,192	8,483	8,108
beaten path ia	9,308	8,353	7,017	4,965	5,638	4,659
cg6589-pa	4,869	4,814	5,202	4,412	3,963	4,411
matrix metalloprotein	5,867	5,483	6,436	5,220	5,232	5,449
midline fasciclin	10,367	10,165	9,581	5,252	5,687	5,349

angiotensin converting enzyme	8,817	10,235	8,819	5,185	5,371	5,253
kelch	11,751	11,781	11,134	9,202	9,888	10,780
mastermind	11,506	11,157	10,338	9,245	8,773	8,836
bangles and beads	10,620	11,260	10,249	6,535	5,874	6,256
abdominal b	6,534	6,981	7,531	5,999	5,556	6,179
g protein o 47a	12,110	12,206	11,215	10,400	10,301	10,395
paramyosin	5,907	6,692	6,615	5,633	5,208	5,251
paramyosin	6,754	7,399	7,747	6,402	6,592	6,557
wingless	8,289	8,807	7,851	5,696	4,847	5,981
echinus	7,587	8,024	9,152	6,948	6,851	7,172
CG4322-RA	8,707	9,488	7,724	5,630	5,472	6,130
lozenge	7,011	6,735	7,503	5,355	5,391	5,857
dachshund	11,962	11,983	10,955	9,937	9,244	7,976
CG2082-RC	8,870	10,231	8,502	6,080	6,203	6,515
cg18144-pa	7,159	7,361	7,190	5,635	5,009	4,833
CG1776-RA	6,202	7,440	8,586	7,074	6,167	6,637
kin of irre	8,454	8,226	8,418	6,599	5,727	6,291
multiple edematous w	7,330	7,446	6,550	5,559	5,405	5,320
cg7860-pa	8,343	7,732	8,681	5,933	6,134	6,036
cg32130-pb, isoform l	8,148	9,565	7,949	7,078	8,235	7,366
serrate	10,117	10,372	9,363	7,570	7,148	6,762
capricious	10,236	9,857	9,893	8,607	8,225	8,884
cg18214-pc, isoform c	11,892	11,514	10,663	9,736	9,348	8,674
CG9954-RA	11,430	11,056	11,302	10,401	10,904	10,773
rhomboid	9,359	9,827	9,396	8,137	8,785	9,273
cg18389-pa	6,093	5,725	6,284	5,509	5,529	5,205
misexpression suppressor of ksr 2	8,443	7,606	7,876	7,111	6,531	6,999
ecdysone-induced protein 74ef	11,550	10,226	10,015	6,959	6,233	6,585
mirror	9,811	9,743	8,173	6,405	6,131	6,389
mirror	8,734	9,153	8,977	7,236	6,682	7,229
labial	6,100	6,338	5,327	4,224	3,949	3,896
cg15630-pa	6,975	6,808	6,942	5,177	4,621	5,059
tincar	9,076	9,449	7,455	5,956	6,521	6,142
tincar	7,660	7,584	6,582	5,755	6,350	6,083
wengen	10,642	10,949	9,880	9,259	8,373	8,647
synaptotagmin	11,226	11,710	9,935	7,372	6,983	7,028
Myofilin	8,490	8,763	8,422	7,383	6,998	7,321
embryonic lethal, abnormal vision	12,117	11,840	11,403	10,470	10,976	11,107
netrin-b	11,332	11,444	10,242	8,937	8,663	8,933
polychaetoid	10,940	10,885	10,897	9,692	8,659	9,285
cg17754-pd, isoform c	9,015	8,994	9,557	8,967	8,703	8,651
sevenless	7,194	7,491	6,382	5,560	5,532	5,460
spire	9,367	9,483	9,910	9,030	8,353	8,827
RhoGAPp190	11,111	11,204	10,456	9,239	9,404	9,337
cut	10,096	10,257	10,182	9,401	8,893	9,355

cut	10,533	9,605	9,745	7,219	6,470	7,392
cg8250-pa	11,196	10,779	9,768	7,050	6,300	6,545
forkhead domain 3f	4,776	4,871	5,783	4,576	4,280	4,435
male-specific rna 84d	6,131	6,671	7,378	5,712	5,611	6,062
nubbin	7,559	8,000	7,156	4,858	4,219	5,006
frizzled	10,312	10,187	9,317	8,005	7,828	7,735
connectin	10,273	10,035	9,815	7,971	8,166	8,022
barh2	8,942	8,476	8,527	6,503	6,758	7,098
cg7462-pc, isoform c	10,710	10,574	9,328	8,432	8,353	7,335
hemese	6,529	8,358	7,767	6,067	5,713	5,355
ecdysone-induced protein 75b	9,686	10,159	9,431	8,355	8,264	7,971
d-ptx1	8,418	8,588	7,623	5,522	5,013	5,172
spatzle	9,597	9,558	8,762	7,575	7,018	7,857
drop	8,028	8,484	7,340	4,691	4,171	4,789
fasciclin 3	10,133	10,320	9,635	8,379	8,114	8,242
fasciclin 3	8,425	8,198	7,449	6,597	6,000	6,081
slow border cells	4,248	4,370	5,061	4,208	3,997	4,229
neither inactivation nor afterpotential e	6,492	6,523	7,405	5,840	5,866	6,170

GO:0006281:DNA repair						
Gene	wt	brat^{k06028}/ + L3 brain	brat^{k06028} L3 brain	brat^{k06028} T1	brat^{k06028} T5	brat^{k06028} T10
Replication protein A2	11,253	11,732	12,314	12,194	12,620	12,529
flap endonuclease 1	10,392	10,424	11,031	10,455	11,203	11,169
mutagen-sensitive 30	9,889	9,909	10,843	11,003	10,709	10,668
CG7246-RA	7,158	7,285	8,794	8,303	8,306	8,339
lodestar	9,799	9,615	10,596	11,065	10,799	10,898
Ku80	8,655	8,961	10,114	10,546	11,030	10,724
dna repair protein rad	9,024	9,002	9,654	9,837	10,085	10,177
CG5602-RA	10,093	10,494	10,908	10,952	11,475	11,480
inverted repeat-binding protein	8,663	9,258	10,568	10,921	11,471	11,116
cg5041-pa	9,263	9,278	9,899	9,996	10,242	10,062
CG8169-RA	9,054	9,663	10,263	10,717	10,817	10,915
o-6-alkylguanine-dna alkyltransferase	8,675	7,972	10,811	11,390	10,875	10,625
CG5524-RA	9,027	9,284	9,834	10,402	10,626	10,441
meiotic recombinator	9,988	10,856	11,206	11,478	12,113	11,940
replication-factor-c 40kd subunit	11,682	12,045	12,560	12,604	12,748	12,583
cg7602-pb, isoform b	7,889	7,477	8,653	8,885	9,736	9,374
CG11482-RA	8,144	8,182	9,594	9,503	10,721	10,573
cg6339-pa	9,526	10,041	10,909	11,235	11,894	11,768
replication factor c 38kd subunit	10,495	10,547	11,084	11,070	10,967	10,882
mutagen-sensitive 21	10,730	10,809	11,491	11,788	12,102	12,136

dna polymerase 180k mitochondrial single stranded dna-binding protein	7,338	6,739	8,684	9,070	8,405	8,052
mutagen-sensitive 20 dna polymerase eta CG1828-RB	11,914	11,728	12,700	12,705	12,195	12,275
spellchecker1 spindle b	7,549	8,009	9,250	9,966	10,620	10,427
	8,568	8,152	9,709	10,223	9,850	9,788
	11,945	12,107	12,546	12,182	12,855	12,706
	8,167	8,406	9,069	9,648	9,880	9,918
	7,404	6,803	8,009	8,934	8,911	8,816

GO:0001558:regulation of cell g

Gene	wt	brat ^{k06028} / + L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
aspartyl-trna synthetase scribbled	11,172	11,385	12,046	11,753	11,999	11,989
scribbled	6,455	6,787	7,808	7,076	7,291	7,368
scribbled	7,356	7,256	8,334	7,800	8,255	8,254
scribbled	9,568	9,075	10,360	10,627	10,478	10,234
spaghetti	10,179	10,075	10,854	10,758	10,770	10,673
cueball	10,415	10,762	11,273	11,161	10,900	10,827
cg33336-pa, isoform 1	3,412	3,999	4,222	4,582	4,766	3,965
Downstream of kinase thor	10,145	9,799	10,950	11,476	10,887	10,862
thor	8,733	10,061	12,164	10,747	11,887	11,813
cg6147-pa	9,448	9,472	10,320	10,084	9,763	9,851
pipe	3,469	3,230	4,715	4,103	3,760	3,938
insulin-like receptor diminutive	6,762	6,468	7,681	7,482	7,735	8,370
diminutive	11,667	11,530	12,419	12,547	11,905	12,344
cg5505-pe, isoform e	9,813	9,869	10,660	9,978	10,326	10,263
forkhead box, sub-grc	8,522	8,509	9,481	9,540	9,430	9,734

GO:0007067:mitosis

Gene	wt	brat ^{k06028} / + L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
nebbish	8,404	8,677	9,888	9,759	10,338	10,046
CG33131-RA	9,312	10,301	10,691	10,730	11,178	10,857
z600	5,072	4,885	6,526	7,998	8,736	8,179
non-claret disjunction	10,461	10,872	11,591	11,472	11,976	11,674
rough deal	8,934	9,195	9,754	9,917	10,595	10,402
loki	9,611	10,189	10,744	11,207	11,503	11,557
borealin	11,262	11,470	11,980	11,698	11,955	11,909
minichromosome maintenance 2	10,172	10,675	11,639	11,505	11,769	11,636
telomere fusion	9,546	10,378	10,797	10,882	10,998	11,070
la related protein	6,743	6,440	7,410	7,852	7,938	7,934
origin recognition complex subunit 2	8,279	8,270	9,543	9,728	10,141	10,005
zwlch	8,836	9,093	9,838	10,395	10,541	10,374

CG31864-RA	10,963	10,774	11,636	11,875	11,805	11,671
cg5018-pa	8,674	9,111	9,545	9,601	9,785	9,586
minichromosome maintenance 6	11,083	11,526	11,749	12,086	12,404	12,257
aurora	9,151	9,120	9,974	10,296	9,956	9,805
meiotic recombination three rows	9,988	10,856	11,206	11,478	12,113	11,940
pimples	9,474	9,391	10,262	10,448	10,919	10,994
replication-factor-c 40kd subunit	10,722	10,811	11,385	11,798	11,783	11,751
separase	11,682	12,045	12,560	12,604	12,748	12,583
cenp-meta	8,120	8,649	9,572	9,963	9,767	9,689
cyclin e	9,567	9,729	10,175	10,707	10,218	10,238
gluon	10,622	11,058	11,400	11,765	11,803	12,056
fizzy	10,117	10,185	10,838	10,886	11,364	11,293
cg12010-pa, isoform 1	10,274	10,539	11,148	11,285	11,098	11,120
cg6512-pa, isoform a	7,882	7,835	8,923	9,668	10,060	10,082
CG2658-RB	10,782	11,080	11,641	11,672	11,639	11,604
greatwall	9,255	9,427	10,510	10,427	10,571	10,484
mitotic checkpoint control protein kinase bub1	8,035	8,196	9,635	10,209	10,172	10,039
cg14444-pb, isoform 1	9,919	9,886	10,605	10,907	10,805	10,564
	6,983	7,533	8,746	8,652	7,307	7,879

GO:0007422:peripheral nervous system development

Gene	wt	brat ^{k06028} / + L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
pavarotti	9,816	10,234	10,969	10,840	11,297	11,033
vein	7,094	7,705	8,178	9,022	8,620	8,381
sanpodo protein	9,709	9,315	10,350	10,780	10,852	10,832
cyclin e	10,622	11,058	11,400	11,765	11,803	12,056
gluon	10,117	10,185	10,838	10,886	11,364	11,293
pointed	8,679	8,925	9,907	10,131	10,703	11,030
cg31020-pa	9,709	9,315	10,350	10,780	10,852	10,832
inscuteable	10,653	10,547	11,686	12,342	11,763	11,716
sticky ch1	8,705	9,048	9,741	9,062	9,256	9,111
pebble	10,460	10,693	11,138	11,259	11,418	11,369
ventral veins lacking	9,264	9,403	9,857	9,977	10,020	10,405
vegetable	8,930	8,868	9,766	10,021	10,090	10,136
three rows	9,474	9,391	10,262	10,448	10,919	10,994

GO:0051299:centrosome separation

Gene	wt	brat ^{k06028} / + L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
non-claret disjunction kinesin-like protein at	10,461	10,872	11,591	11,472	11,976	11,674
	9,931	10,178	10,828	10,967	11,044	10,932

aurora	9,151	9,120	9,974	10,296	9,956	9,805
la related protein	6,743	6,440	7,410	7,852	7,938	7,934

GO:0008105:asymmetric protein localizat						
Gene	wt	brat^{k06028}/ + L3 brain	brat^{k06028} L3 brain	brat^{k06028} T1	brat^{k06028} T5	brat^{k06028} T10
miranda	9,153	9,033	10,671	11,009	11,233	11,141
aurora	9,151	9,120	9,974	10,296	9,956	9,805
staufen	11,970	11,934	12,676	12,808	12,758	12,800
inscuteable	10,653	10,547	11,686	12,342	11,763	11,716

GO:0005840:ribosome						
Gene	wt	brat^{k06028}/ + L3 brain	brat^{k06028} L3 brain	brat^{k06028} T1	brat^{k06028} T5	brat^{k06028} T10
mitochondrial ribosomal protein l42	10,399	10,489	11,250	11,487	10,599	10,529
mitochondrial ribosomal protein l9	9,839	10,511	11,065	11,083	11,181	11,179
mitochondrial ribosomal protein l17	10,427	10,579	11,057	11,209	11,155	11,116
mitochondrial ribosomal protein s30	10,329	10,616	11,168	10,993	11,209	11,122
mitochondrial ribosomal protein s29	9,986	10,492	10,679	10,694	11,262	11,168
cg31842-pa	10,136	10,311	10,912	10,743	10,936	10,671
mitochondrial ribosomal protein l28	10,204	10,345	11,148	11,133	11,398	11,224
mitochondrial ribosomal protein s28	10,917	11,268	11,551	11,917	11,882	11,923
mitochondrial ribosomal protein l4	10,030	10,266	10,868	10,939	10,797	10,673
mitochondrial ribosomal protein l45	9,471	10,124	10,789	11,000	11,236	11,141
mitochondrial ribosomal protein s2	9,712	9,465	10,568	10,190	9,857	9,501
mitochondrial ribosomal protein s34	10,400	10,658	11,297	11,335	11,151	10,969

mitochondrial ribosomal protein s18c	8,649	8,394	9,558	9,534	9,019	8,927
--------------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

GO:0016651:oxidoreductase activity, acting on NAD						
Gene	wt	brat ^{k06028} / + L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
thioredoxin reductase	11,014	11,806	11,178	11,072	12,138	12,006
cg5703-pa	10,183	11,000	10,328	10,028	11,278	11,214
cg18624-pb, isoform l	11,102	11,880	11,712	11,584	12,182	12,255
cg9172-pb, isoform b	10,924	11,617	11,184	10,853	11,908	11,903
cg6914-pa	4,502	4,596	4,482	4,612	5,159	4,647
CG3621-RA	9,616	10,615	9,833	10,026	10,479	10,626
CG12203-RA	9,846	9,825	9,594	9,673	10,742	10,768

GO:0022613:ribonucleoprotein complex biogenesis						
Gene	wt	brat ^{k06028} / + L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
probable ribosome biogenesis protein rlp24	12,098	12,652	12,553	12,418	13,169	13,107
CG12413-RA	7,307	7,816	6,980	7,706	8,796	8,367
CG40068-RA	4,842	4,879	4,839	4,491	5,433	4,941
cg9805-pa	11,789	11,941	12,141	11,878	12,379	12,312
mystery 45a	9,645	9,978	9,938	9,870	10,688	10,502
CG7414-RB	11,908	12,340	12,171	12,190	12,779	12,791
ligatin	9,937	9,836	10,343	10,437	11,343	11,259
rrna (uridine-2'-o-)-methyltransferase	7,595	7,999	7,475	8,116	8,962	8,837
iron regulatory protein	9,609	10,067	10,137	9,808	11,047	10,885
eIF2B-gamma	10,829	10,847	11,178	10,957	11,576	11,384
cg33100-pa	7,783	7,618	7,281	8,134	8,918	8,822
CG7039-RA	8,895	8,945	8,797	8,846	9,513	9,292
eukaryotic translation initiation factor 2 alpha subunit	11,239	11,746	10,916	11,329	12,250	12,117

GO:0016071:mRNA metabolic						
Gene	wt	brat ^{k06028} / + L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
pasilla	7,149	8,326	7,677	8,049	9,063	9,360
crooked neck	10,290	10,460	10,163	10,479	11,237	11,109
CG8001-RA	9,047	9,074	9,380	9,673	10,402	10,350

tsunagi	11,672	12,245	11,606	11,482	12,368	12,202
CG6227-RA	9,032	9,319	8,830	9,178	9,697	9,464
probable rna 3'-terminal phosphate cyclase-like protein	9,153	9,615	9,664	9,580	10,683	10,520
stem-loop binding protein	10,745	11,208	11,578	11,504	12,545	12,313
CG10279-RE	11,877	12,172	11,670	11,914	12,663	12,605
CG9606-RA	10,070	10,322	10,278	10,177	10,687	10,708
CG15897-RA	9,261	9,579	9,218	9,137	10,048	9,736
cg6197-pa	10,046	10,254	9,397	10,124	11,163	11,006
cg6322-pa	9,950	9,991	10,098	10,016	10,673	10,587
CG1972-RA	10,174	10,764	10,732	10,904	11,824	11,792
cg11184-pc, isoform 1	9,629	9,767	9,019	9,834	10,583	10,473
cap binding protein 80A01	9,084	9,151	8,372	9,259	9,703	9,891
cap binding protein 80A02	9,679	10,253	9,606	9,793	10,770	10,627
lethal (1) G0007	9,933	10,352	10,448	10,345	11,473	11,429
virilizer	8,265	8,483	7,793	8,335	8,986	8,665
cg11183-pa	10,048	10,369	10,201	10,172	10,817	10,552
cg1810-pa	10,944	10,969	11,192	10,963	11,689	11,501
CG12343-RA	10,349	10,437	10,849	10,655	11,395	11,151
mitochondrial ribosomal protein S14	9,029	9,197	9,712	9,532	10,867	10,791
small ribonucleoprotein smd3	10,824	11,492	10,407	10,567	11,658	11,547
cg16903-pa	9,528	10,070	9,634	9,486	10,733	10,524
myb oncogene-like	10,895	11,014	11,222	11,347	12,006	11,935

GO:0006952:defense response

Gene	wt	brat ^{k06028} / + L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
thiolester containing protein iv	8,350	9,514	9,780	11,202	10,852	10,255
glutathione s transferase d7	4,479	5,508	5,153	6,749	7,189	6,567
gram-negative bacteria binding protein 1	7,063	8,188	7,814	8,960	8,595	8,941
cecropin b	6,361	6,337	6,428	7,878	6,644	8,651
attacin-d	4,098	3,524	4,033	7,181	5,905	8,039
cg9675-pa	3,382	3,132	3,425	4,032	3,992	4,040
attacin-b	7,680	7,307	8,433	10,675	8,819	10,665
CG2887-RA	5,239	4,927	5,119	6,969	5,873	5,876
tollo	9,074	9,876	9,606	10,782	10,389	10,175
cecropin c	6,346	5,465	5,561	8,729	8,327	9,916
drosomycin-like	4,378	3,675	4,044	5,952	5,927	5,477

peptidoglycan recognition protein lf	5,464	6,032	5,663	6,639	7,530	7,440
gram-negative bacteria binding protein 3	7,448	8,413	7,748	8,812	9,709	9,612
cg31296-pa	3,302	2,840	3,217	3,912	3,939	4,216
stubble	5,533	5,930	5,173	6,229	6,474	5,973
attacin-b	7,680	7,307	8,433	10,675	8,819	10,665
peptidoglycan-recognition protein-sc1a/b precursor	3,738	3,717	3,909	4,406	4,783	4,770
cg9270-pa, isoform a	3,755	3,789	4,096	4,511	4,755	4,751
cg7627-pa	8,768	8,952	8,655	9,928	8,985	9,434
map kinase p38b	10,894	11,034	11,169	11,494	11,469	11,409
chaoptic	6,535	6,208	5,650	7,416	7,378	6,892
persephone	5,514	5,687	5,858	6,337	6,136	5,817
cg31793-pa	8,283	8,279	8,430	9,701	9,914	9,414
glutathione s transferase d6	3,881	3,855	4,846	6,892	7,732	6,946
nudel	3,717	3,536	4,404	4,968	4,932	5,062
cg31792-pa	3,979	4,063	4,008	5,217	5,574	5,608
immune-induced peptide 18 precursor	4,388	4,113	4,943	6,140	5,185	5,582
CG12375-RA	9,421	9,779	9,250	10,153	10,504	10,500
phosphatidylinositol 3 kinase 68d	8,885	8,325	8,421	9,620	9,497	9,283
cg32679-pa	4,868	4,436	5,068	6,077	6,306	5,998
mitogen-activated protein kinase 14a	9,046	8,438	9,184	10,059	9,897	10,361

GO:0017145:stem cell division

Gene	wt	brat ^{k06028} / + L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
mothers against dpp	9,256	9,192	9,344	10,042	10,144	9,881
medea	6,682	6,518	6,905	7,521	7,646	7,284
abnormal spindle	10,434	10,824	10,724	11,140	11,208	10,998
punt	9,339	9,112	9,432	9,960	9,727	9,738
bag of marbles	5,168	5,002	4,379	6,595	7,605	7,583
aubergine	7,049	5,865	6,877	10,659	9,546	10,054

GO:0007017:microtubule-based

Gene	wt	brat ^{k06028} / + L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
CG10834-RA	3,468	3,766	3,787	4,548	4,049	4,162
no distributive disjunc	8,690	8,377	8,647	9,662	9,556	9,458
CG9595-RA	5,083	5,146	4,737	6,783	6,052	5,918

mushroom body defec	5,750	6,000	5,808	7,607	7,570	7,506
Cyclin B	11,349	11,567	11,392	12,100	12,034	12,099
CG13809-RA	5,165	4,676	5,743	7,612	8,175	7,345
Cyclin-dependent kinase subunit 30A	10,104	10,660	11,070	11,811	11,814	11,853
bag of marbles	5,168	5,002	4,379	6,595	7,605	7,583
Dynein heavy chain at	7,329	7,554	8,388	9,665	10,198	10,512
CG5300-RA	8,322	8,881	8,038	9,222	8,919	8,910
Kinesin-like protein at	9,340	9,513	9,820	10,135	10,611	10,529
Dynein heavy chain at	4,091	3,726	3,716	4,684	5,009	4,696
bazooka	8,123	7,436	8,284	9,240	9,086	8,809
milton	8,233	7,451	8,061	8,940	9,082	9,069
abnormal spindle	10,434	10,824	10,724	11,140	11,208	10,998
twine	7,871	8,111	7,047	8,743	8,679	8,785
gamma-Tubulin at 37C	6,077	5,869	5,161	8,236	6,706	5,828
CG6176-RA	10,246	10,336	10,543	11,086	10,907	10,914
Bicaudal D	9,589	9,537	9,744	10,467	10,222	10,215
Dynein heavy chain at	4,696	4,252	5,278	5,753	7,307	6,248
CG12306-RA	11,750	11,955	12,106	12,410	12,490	12,470
lethal (1) discs degen	9,471	9,569	9,804	10,348	10,477	10,437

0

0

GO:0006350:transcription						
Gene	sl	mira ^{zz176}	brat ^{K06028}	pros ¹⁷	l(2)gl ⁴	raps ^{p89/p62}
	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj	vs. wt_inj
piefke	1,008	1,825	1,515	1,439	1,554	1,844
CG10414-RA	-1,289	1,481	1,403	1,404	1,381	1,347
cg15725-pa	-1,771	1,037	1,258	1,356	-1,429	1,036
tbp-associated factor 8	-1,243	1,772	2,040	1,846	1,352	1,871
enhancer of yellow 1	-1,455	1,767	1,988	1,671	1,573	1,931
phosphodiesterase 8	-2,016	2,545	1,273	1,028	-1,178	1,070
rab-related protein 4	1,181	1,957	2,009	2,253	1,741	2,189
dorsal interacting protein 3	-1,688	1,521	1,349	1,542	1,719	1,563
kohtalo	-1,696	1,010	-1,026	1,033	-1,207	1,008
Poly-(ADP-ribose) polymerase	-2,350	-1,070	1,152	-1,216	-1,418	1,212
cropped	-1,958	-1,237	1,072	-1,148	-1,366	-1,265
transient receptor potential channel pyrexia	-9,880	-2,836	-3,343	-2,748	-4,869	-5,959
grauzone	-1,155	1,344	1,328	1,307	1,560	1,344
suppressor of variegation 2-1C	-1,033	1,693	1,597	1,253	1,354	1,891
CG4042-RA	1,082	1,459	1,770	1,590	1,612	1,915
rna polymerase ii 15kd subunit	-1,311	1,392	1,054	1,240	1,123	1,213
myb-interacting protein 40	1,027	1,542	1,910	1,560	1,392	1,402
mediator complex subunit 16	-1,398	1,419	1,241	1,167	1,114	1,062
CG6121-RA	-1,384	1,480	1,335	1,390	-1,049	1,277
aristaless	1,271	1,715	1,820	2,906	2,445	1,705
cg33545-pa	1,629	4,246	3,168	5,749	5,158	4,413
cg7614-pa	1,203	1,938	2,635	2,525	2,202	2,089
reptin	-1,113	1,614	1,732	1,574	2,058	1,776
cyclin-dependent kinase 7	1,325	1,730	3,029	2,382	1,721	1,970
simjang	1,058	1,668	1,756	2,527	3,692	1,780
scribbler	-1,099	5,524	3,486	4,330	3,542	3,476
deformed wings	-1,042	1,669	1,474	1,498	1,555	1,754
chip	-1,818	1,043	1,039	-1,068	-1,203	-1,094
cg4621-pa	-1,160	1,895	1,443	1,831	1,575	2,096
enhancer of zeste	-1,070	1,607	1,691	1,325	1,357	1,668
mushroom-body expressed	-2,261	-1,026	1,001	1,007	1,185	1,065
bicoid-interacting protein 3	-1,592	1,423	1,251	1,273	-1,007	1,256
cg16779-pa	-2,010	-1,322	-1,474	-1,465	-1,144	-1,022
blistered	1,200	1,541	2,030	1,974	1,953	2,348
negative elongation factor b homolog	-1,033	1,577	1,761	1,648	1,444	1,600
CG9797-RA	1,081	2,049	1,562	1,691	1,778	1,778
rna polymerase ii 18kd subunit	-1,590	1,729	1,414	1,451	1,726	1,624
cannonball	-1,329	3,095	8,615	4,617	3,885	4,747
sox box protein 14	-2,285	1,069	-1,314	1,218	1,030	-1,155
deadpan	2,975	10,033	8,542	5,260	10,809	11,348
minichromosome maintenance	1,403	1,508	2,996	2,218	2,571	2,393
cg3169-pa	-1,090	2,292	1,890	2,545	2,376	2,719
supporter of activation of yellow protein	1,050	2,226	1,617	1,703	1,288	1,762
longitudinals lacking	-2,399	1,394	1,160	-1,149	1,116	1,083
weckle	1,633	2,559	2,462	2,980	2,137	2,729
disc proliferation abnormal	1,091	1,258	2,372	1,757	1,894	1,917

d-mib	-1,363	1,161	1,007	1,261	1,089	1,296
cg10565-pa	-1,260	1,342	1,775	1,420	1,611	1,738
cg9650-pa, isoform a	-1,492	1,122	1,385	1,329	1,253	1,263
forkhead protein foxf	1,022	1,748	1,476	1,889	2,062	1,856
cg18262-pa	-1,606	1,328	1,657	2,053	1,383	1,763
resistance to juvenile hormone	-1,058	1,989	1,744	1,792	1,600	1,715
seven up	2,451	9,702	18,625	11,056	13,204	11,194
sex combs extra	-1,646	1,211	1,122	1,010	1,144	1,506
serendipity	-1,688	1,127	-1,058	-1,084	-1,258	1,102
CG3281-RA	-9,021	1,811	1,291	1,030	1,262	2,009
ets-domain lacking	-1,356	2,774	4,414	5,905	5,707	7,279
worniu	3,140	7,694	7,837	6,333	8,024	7,704
extra sexcombs	1,751	2,199	3,733	3,016	3,522	3,240
tata box binding protein-related factor 2	1,510	2,737	2,911	3,128	2,329	2,118
cg15141-pa	1,306	1,957	1,899	1,806	2,079	2,374
cg2990-pb, isoform b	3,259	5,372	10,786	5,665	7,419	7,539
CG7928-RA	1,158	2,754	1,999	2,400	2,078	2,314
serendipity	-1,935	1,030	1,003	-1,124	-1,207	1,207
mediator complex subunit 25	-1,277	1,349	1,175	1,118	1,107	1,244
daughterless	1,040	1,587	1,784	1,552	1,503	1,524

GO:0048477:oogenesis						
Gene	sl ¹ vs.	mira ^{zz176}	brat ^{k06028}	pros ¹⁷ vs.	l(2)gl ⁴ vs.	raps ^{p89/p62}
	wt_inj	vs. wt_inj	wt_inj	wt_inj	wt_inj	vs. wt_inj
short gastrulation	1,763	-8,152	-3,723	-2,873	-3,395	-3,335
ras-related protein rac2	-1,113	-2,092	-2,471	-2,348	-2,094	-2,002
pipsqueak	-1,181	-2,124	-1,645	-2,059	-1,662	-2,145
wingless	3,337	-5,007	-4,193	-1,560	-2,605	-2,471
benign gonial cell neoplasm	15,058	4,317	3,143	4,008	2,149	1,747
modifier of mdg4	-1,187	-1,752	-1,660	-1,558	-1,892	-2,122
myocyte enhancing factor 2	1,486	-2,860	-2,167	-2,893	-1,611	-1,489
protein tyrosine phosphatase 61f	1,712	1,029	-1,248	-1,299	-1,139	-1,128
midway	2,335	1,152	1,238	1,256	-1,527	-1,010
bunched	4,462	1,603	1,561	1,956	1,501	1,369
domeless	1,661	-1,403	-1,219	-1,540	-1,441	-1,973
signal-transducer and activator of transcription protein at 92e	1,228	-1,877	-1,704	-2,166	-1,569	-2,356
thickveins	2,560	1,054	1,078	1,441	1,247	-1,006
outstretched	7,953	-46,037	-26,429	-27,970	-34,221	-26,478
gonadal protein gdl-orf39	3,196	2,268	1,668	1,586	1,884	1,744
ovo	1,445	-6,719	-2,456	-3,285	-2,714	-4,219
female sterile (1) yb	23,520	5,649	2,016	5,086	3,105	2,975
tropomyosin 1	1,233	-1,616	-1,755	-1,518	-1,708	-1,924
cg7660-pb, isoform b	8,532	-1,883	-2,528	-2,108	-9,568	-4,040
egalitarian	1,894	-2,089	-2,095	-1,919	-2,285	-3,094
lambik	1,404	-1,737	-1,803	-1,488	-1,688	-2,233
stand still	6,756	2,004	1,454	1,561	1,171	-1,037

GO:0005739:mitochondrion						
Gene	sl^{s1} vs. wt_inj	mira^{zz176} vs. wt_inj	brat^{K06028} vs. wt_inj	pros¹⁷ vs. wt_inj	l(2)gl⁴ vs. wt_inj	raps^{p89/p62} vs. wt_inj
mitochondrial ribosomal protein s6	1,005	1,713	1,649	2,122	1,732	1,573
import inner membrane translocase subunit tim50-c, mitochondrial precursor	-1,113	1,290	1,916	1,422	1,623	1,997
CG5045-RA	-1,024	1,656	1,540	2,136	1,440	1,743
cg7314-pb, isoform b	-3,604	-1,175	1,570	-1,247	-1,049	1,086
mitochondrial ribosomal protein l55	-1,419	1,478	1,826	1,495	2,110	1,951
translocase of outer membrane 34	1,013	1,792	1,996	1,716	2,794	1,769
superoxide dismutase 2 (mn)	-1,449	1,004	1,343	1,274	1,462	1,165
CG3499-RB	-1,369	1,393	1,117	1,187	1,031	1,475
CG6666-RA	1,047	1,505	1,759	1,563	1,842	1,606
thioredoxin reductase-1	-1,449	1,201	1,286	1,364	1,105	1,003
cg5705-pa	1,090	1,987	2,129	1,416	1,721	2,215
CG7639-RA	1,191	1,815	1,975	1,428	1,847	2,285
probable mitochondrial import inner membrane translocase subunit tim17 1	-2,419	-1,231	-1,438	1,217	-1,026	-1,008
CG10664-RA	-1,489	-1,056	1,135	1,001	1,234	1,098
CG7580-RA	-1,194	1,175	1,367	1,267	1,514	1,301
CG1824-RA	-1,027	1,774	2,877	2,118	1,582	2,123
probable cysteine desulfurase, mitochondrial precursor	1,059	2,442	1,912	1,765	1,989	2,220
no extended memory elongation factor tu mitochondrial	-4,885	-2,431	-1,204	-1,514	-1,245	-2,061
mitochondrial ribosomal protein s26	-1,016	1,344	1,585	1,454	1,834	1,603
CG12079-RA	-1,214	1,587	1,665	1,455	1,553	1,881
CG12079-RA	-1,300	1,021	1,343	1,232	1,318	1,241
cg3683-pa, isoform a	-2,997	1,055	1,295	1,226	1,131	1,265
mitochondrial ribosomal protein l36	-1,288	1,320	1,217	1,246	1,425	1,316
cg11079-pa, isoform a	1,029	1,562	2,079	2,127	1,814	1,595
calcium-binding mitochondrial carrier aralar1	-1,822	1,389	1,481	-1,075	1,247	1,198
juvenile hormone-inducible protein 1	2,080	4,510	3,361	2,660	4,431	5,636
cg9172-pb, isoform b	-1,356	1,032	1,351	1,414	1,284	1,107
mitochondrial ribosomal protein l46	1,114	1,617	2,556	1,631	2,101	2,161
CG12413-RA	-1,285	1,900	1,578	1,222	1,159	1,612
CG6783-RC	-1,731	-1,201	-1,133	-1,160	-1,129	-1,135
mitochondrial ribosomal protein l16	-1,097	1,447	1,728	1,322	1,333	1,766
cg6105-pa	-1,494	1,058	1,010	1,013	1,194	1,018
cg32103-pc, isoform c	-1,172	1,679	1,324	1,349	1,387	1,487

CG17280-RA	-2,311	-1,231	1,011	-1,031	1,233	-1,077
cg4169-pa	-1,748	-1,167	-1,002	-1,075	1,116	-1,051
cg6020-pa	-1,406	1,313	1,703	1,274	1,363	1,382
CG5028-RB	1,388	2,918	3,500	4,115	4,070	4,068
CG2453-RA	1,310	1,914	1,907	2,384	1,682	2,060
mitochondrial ribosomal protein l43	1,087	1,591	1,750	1,521	1,949	2,009
putative coq7 isologue	-1,155	1,431	1,791	2,272	1,481	1,609
cytochrome c proximal	-1,629	1,285	1,171	-1,073	1,043	1,312
CG6661-RA	-2,622	2,597	2,952	2,342	1,881	1,586
CG12736-RA	1,374	1,697	2,515	2,184	2,022	2,153
nadh:ubiquinone reductase 23kd subunit precursor	-2,419	-1,105	-1,043	-1,251	-1,213	1,009
rieske iron-sulfur protein	-1,410	1,126	1,562	1,043	1,310	1,294
mitochondrial ribosomal protein l38	1,125	1,427	2,407	1,755	1,445	1,674
succinate dehydrogenase b	-1,416	1,308	1,410	1,177	1,395	1,495
pumpless	1,080	1,513	1,905	1,556	1,467	1,829
CG3621-RA	-1,657	1,013	1,293	1,181	1,039	1,068

GO:0002009:morphogenesis of an epithelium

Gene	sl ¹ vs.		brat ^{K06028} vs.		pros ¹⁷ vs.		l(2)gl ⁴ vs.		raps ^{p89/p62}	
	wt	inj	wt	inj	wt	inj	wt	inj	wt	inj
bitesize	5,449	-2,478	1,025	1,294	1,822	1,002				
ras-related protein rac2	-1,113	-2,092	-2,471	-2,348	-2,094	-2,002				
rasputin	2,232	1,574	1,425	1,202	1,333	1,396				
wingless	3,337	-5,007	-4,193	-1,560	-2,605	-2,471				
steamer duck	-1,081	-1,895	-1,606	-1,590	-1,629	-1,996				
four-jointed	3,836	1,250	-1,036	-1,639	-1,279	-1,213				
domeless	1,661	-1,403	-1,219	-1,540	-1,441	-1,973				
scab	-6,140	-14,132	-8,893	-17,131	-16,764	-21,284				
polychaetoid	1,118	-2,031	-2,350	-2,295	-1,762	-1,854				
thickveins	2,560	1,054	1,078	1,441	1,247	-1,006				
yorkie	1,502	-1,219	-1,209	-1,223	1,012	-1,434				
fuzzy	3,109	2,665	1,681	1,550	1,859	1,581				
stardust	2,004	1,290	1,369	1,153	1,049	1,233				
frizzled	-1,550	-2,904	-4,607	-5,088	-3,854	-5,462				

GO:0007067:mitosis

Gene	sl ¹ vs.		brat ^{K06028} vs.		pros ¹⁷ vs.		l(2)gl ⁴ vs.		raps ^{p89/p62}	
	wt	inj	wt	inj	wt	inj	wt	inj	wt	inj
CG2508-RA	1,598	2,490	2,517	2,274	2,353	2,480				
nebbish	2,402	4,544	4,870	4,286	4,197	5,420				
separase	2,085	3,660	3,299	2,555	3,602	3,476				
cg2261-pb, isoform b	-1,063	2,004	1,575	1,517	1,514	1,655				
cg33208-pb, isoform b	-1,541	1,217	1,469	1,477	1,296	1,466				
-tubulin at 60d	-6,099	-3,463	-1,114	-1,075	-1,108	-1,387				
cyclin e	1,294	1,953	2,279	1,716	2,025	1,880				
CG8001-RA	1,027	1,152	1,707	1,912	1,500	1,644				
cyclin-dependent kinase 7	1,325	1,730	3,029	2,382	1,721	1,970				

minichromosome maintenance	1,403	1,508	2,996	2,218	2,571	2,393
cap-d2 condensin subunit	1,069	1,763	1,915	1,598	1,619	1,547
mitotic kinesin-like motor protein cenp-ana	-1,063	1,620	1,707	1,588	1,335	1,754
cg12010-pa, isoform a	2,265	3,078	4,424	3,754	3,112	3,651
cg11727-pa, isoform a	-2,667	1,601	1,133	1,792	1,063	1,339
toucan	-2,192	-1,944	1,402	-1,014	-1,137	-1,125
cg32707-pa	-1,287	1,669	1,704	1,715	1,153	1,362
ballchen	1,014	1,981	2,455	1,946	1,511	1,868
CG32955	-1,063	1,620	1,707	1,588	1,335	1,754
negative elongation factor b homologe	-1,033	1,577	1,761	1,648	1,444	1,600
cyclin-dependent kinase subunit 85a	-1,530	1,520	1,415	1,418	1,591	1,282

GO:0007154:cell communication

Gene	wtI	l(3)mbt ^{ts1}	l(3)mbt ^{ts1} T1	l(3)mbt ^{ts1}	l(3)mbt ^{ts1} T10
		L3		T5	
cg33547-pa	7,544	6,778	6,548	6,574	6,559
cg7605-pa	8,963	7,064	6,734	6,253	6,731
na/ca-exchange protein	6,018	3,767	4,400	3,448	3,646
discoidin domain receptor	5,647	5,169	5,142	5,328	5,887
odorant receptor 19b	4,465	4,205	3,976	4,191	4,419
odorant receptor 19a	4,465	4,205	3,976	4,191	4,419
cg4629-pb, isoform b	8,835	9,554	7,784	7,554	7,770
syntaxin 1a	7,013	6,954	6,874	6,964	6,932
CG16857-RA	8,259	6,765	8,174	5,952	7,884
pale	6,673	5,565	5,215	4,664	4,934
regulator of cullins 1a	9,552	8,874	9,620	9,406	8,941
cg9122-pa	8,114	4,975	5,343	4,637	4,402
CG31760-RA	9,996	9,683	8,270	7,834	7,310
insulin-like peptide 5	8,151	7,771	3,997	3,942	4,094
cg5911-pa, isoform a	5,110	4,933	4,464	4,521	4,678
leucokinin	7,970	7,496	6,248	6,904	7,270
cg33950-pb, isoform b	10,117	8,295	7,789	7,259	6,621
nimrod B4	6,791	4,146	6,401	4,997	5,394
ubisnap	8,870	8,073	8,096	8,573	8,767
bm-40 precursor	10,173	8,124	8,050	8,056	7,635
teashirt	7,711	9,431	6,016	6,311	6,463
CG5337-RA	8,953	8,829	8,296	8,574	8,546
cg8965-pa	7,956	6,611	6,063	7,139	8,653
cg8357-pa	9,004	8,155	7,548	7,917	8,163
cg5195-pa	6,998	5,372	4,882	4,574	4,647
cg18135-pd, isoform d	11,151	8,867	9,163	7,813	8,058
inebriated	6,187	8,006	6,003	3,845	4,389
tetraspanin 26a	4,573	5,127	6,086	6,788	6,708
phospholipase d	8,414	7,738	7,708	6,884	7,315
tyramine receptor	7,172	6,881	4,193	4,723	5,176
glutamic acid decarboxylase 1	11,142	10,406	8,021	4,899	5,269
insulin-like peptide 3	5,516	7,797	3,105	3,062	3,381
cg2256-pb	3,932	3,853	3,725	3,668	3,873
eag-like k+ channel	3,706	3,467	3,010	3,249	3,379
serpin-27a	8,894	8,232	7,780	7,299	7,892
adenylyl cyclase 76e	10,340	8,063	7,231	7,295	7,324
neuropeptide-like precursor 1	8,640	9,471	5,896	4,932	4,572
cg7913-pd, isoform d	7,596	6,660	7,013	7,268	7,460
CG13933-RA	8,714	7,998	7,613	8,371	8,500
Ephexin	10,084	8,456	9,021	7,958	8,228
neuropeptide f receptor	7,580	6,165	4,894	3,715	3,849
insulin-related peptide	8,720	5,563	3,501	3,511	3,452
slouch	7,898	6,585	4,691	5,546	6,274
guanyl cyclase at 32e	4,920	3,955	3,156	3,404	3,527
abrupt	9,478	8,929	8,982	8,059	9,108
neuropeptide f	10,811	7,177	4,319	4,055	4,023
cg7891-pa	10,399	10,228	9,588	9,935	9,810
scab	10,333	8,022	7,930	7,049	7,715

cg11619-pa	7,075	5,129	6,265	5,316	5,332
regucalcin homologue	11,490	8,890	10,023	8,406	9,977
cg8007-pa, isoform a	4,835	4,486	5,078	4,999	5,314
pointed	8,698	8,024	8,316	7,998	7,260
friend of echinoid	9,198	7,870	7,682	7,556	6,831
voltage-dependent calcium channel alpha13 subunit	5,177	4,474	5,054	4,769	4,372
metabotropic gaba-b receptor subtype 1	7,199	5,664	5,994	6,686	5,901
blistery	8,377	6,984	6,884	7,150	7,809
glutamine synthetase 2	10,734	10,525	9,500	7,427	8,130
gustatory receptor 10b	3,817	3,507	3,379	3,197	3,605
fmrfaamide-related	4,841	6,435	3,977	3,579	3,855
synaptojanin	10,421	10,309	10,148	10,107	10,465
cg4971-pa	6,609	5,918	5,542	5,481	6,342
CG11968-RA	9,992	9,525	8,933	9,507	9,396
adipokinetic hormone-like	6,478	6,007	6,268	6,532	6,148
cg5937-pa	4,027	3,773	3,526	3,590	3,765
roughoid	6,567	6,198	5,708	5,013	4,601
calcineurin a1	5,423	5,389	5,307	4,972	5,202
midline fasciclin	10,105	8,580	9,341	7,923	8,152
position-specific antigen 4 alpha chain	5,953	3,550	5,393	4,039	4,281
CG7039-RA	9,220	8,222	8,550	8,517	8,775
u-shaped	10,136	7,682	8,950	8,910	9,161
diacyl glycerol kinase	4,694	4,507	4,320	4,437	4,194
cg4733-pa	5,583	3,988	4,680	4,572	4,588
spectrin	8,428	7,546	7,318	7,626	7,767
cg18408-pj, isoform j	10,579	8,878	8,792	8,803	9,116
CG15611-RB	9,184	6,223	6,465	5,901	6,426
big brain	6,570	7,192	6,406	7,933	8,857
kekkon-1	6,384	5,214	5,346	5,828	5,812
cg32506-pa	6,149	5,332	5,247	4,686	4,627
odorant receptor 43b	10,275	9,602	9,806	9,661	9,611
histidine decarboxylase	3,936	3,591	2,651	3,082	2,773
allatostatin receptor 2	5,549	5,253	4,308	4,068	4,324
allatostatin c receptor 2	5,813	5,716	5,798	5,936	5,907
cg10617-pa	7,178	5,362	4,379	4,569	4,293
dopamine receptor 2	9,847	6,597	3,766	3,267	3,546
wnt oncogene analog 5	8,648	8,327	7,767	8,399	8,210
rhodopsin 7	6,195	5,738	5,005	4,985	5,645
probable insulin-like peptide 6 precursor	9,233	6,601	6,085	5,437	5,852
synapsin	9,168	8,014	5,474	4,310	4,470
necrotic	9,144	3,893	6,473	5,752	6,067
supercoiling factor	10,293	8,966	9,600	9,435	9,079
cg7497-pa	4,851	4,571	4,809	4,428	4,259
medea	6,535	5,299	6,720	6,888	7,312
dopamine 2-like receptor	3,860	3,863	3,442	3,691	3,466
drosulfakinin	10,541	7,951	3,976	4,100	4,428

cg15284-pa (pburs) (bursicon beta subunit precursor)	4,439	6,574	5,307	5,309	5,568
cardioacceleratory peptide	7,705	7,639	4,978	5,554	5,460
retinal degeneration c	9,786	7,820	6,291	5,038	4,785
cappuccino	9,606	7,175	7,202	6,267	6,111
cg18146-pb, isoform b	3,420	3,215	3,335	3,421	3,522
tnf-receptor-associated factor 2	10,537	9,543	9,629	9,351	9,652
extra-extra	6,518	6,595	6,210	5,734	5,680
calbindin 53e	10,902	9,630	6,621	5,470	4,981
cng channel-like	5,600	5,365	5,238	4,946	4,823
CG9958-RA	8,901	7,859	7,680	7,763	7,702
CG7323-RA	6,406	4,797	4,374	4,076	4,386
myoinhibiting peptide precursor	6,639	4,574	3,247	3,523	3,510
inactivation no afterpotential d	4,577	3,699	3,612	3,688	3,795
cg8422-pa	8,716	6,835	5,479	5,547	5,738
cg1695-pa, isoform a	5,093	4,506	4,392	4,249	4,296
suppressor of fused	9,369	7,766	8,142	8,560	8,720
octopamine receptor in mushroom bodies	9,270	7,192	6,037	6,133	6,158
huckebein	5,149	6,121	5,125	5,231	5,366
gomdanji	4,922	4,606	4,644	4,757	4,967
cg32439-pa	6,132	4,566	4,302	4,386	4,940
exocyst complex component sec6	9,193	8,555	8,520	8,557	8,736
cg9753-pa	4,623	3,362	3,442	3,353	3,349
cg4839-pb, isoform b	3,887	3,794	5,711	4,130	5,109
immune induced molecule	11,896	4,849	8,407	7,680	6,482
ifamide	7,533	6,596	5,427	5,138	5,481
cg4395-pa	3,715	3,105	2,921	3,156	2,858
CG7896-RA	6,361	5,044	4,525	4,005	4,080
aristaless	4,755	4,853	4,817	4,883	5,101
neprilysin 1	7,217	6,552	5,893	5,673	6,132
cg12370-pa, isoform a	5,499	6,186	6,033	5,065	4,523
cg8641-pa	4,562	4,268	4,015	4,118	4,181
windbeutel	5,056	4,335	3,868	4,291	4,116
dromyosuppressin	12,230	10,308	7,032	6,117	6,426
atonal	8,049	4,502	3,865	4,232	4,336
cg30158-pa	10,426	6,765	5,930	4,825	4,603
frequenin	4,440	4,255	4,046	3,904	4,198
kinesin heavy chain	10,153	9,257	9,165	9,250	8,994
cg4552-pa	8,832	8,214	7,750	8,052	8,321
CG32447-RB	5,933	5,914	5,538	5,394	5,548
cg9391-pa, isoform a	9,988	9,312	9,215	9,333	9,240
guanylyl cyclase -subunit at 99b	9,623	7,967	5,911	5,095	5,492
cg8784-pa	5,825	5,177	5,047	4,707	4,820

GO:0030154:cell differentiation

Gene	wtl	mbt.l3	mbt.t1	mbt.t5	mbt.t10
cg1841-pb, isoform b	10,015	10,091	9,038	9,394	9,438
cg10382-pa	7,966	10,758	6,206	5,442	5,467
shaggy	10,227	10,443	9,016	9,252	9,021
deep orange	9,354	9,452	8,789	8,920	8,658
lilliputian	7,894	9,083	8,441	8,922	8,773
matrix metalloproteinase 2	7,293	6,583	5,030	4,746	4,843
dynein heavy chain 64c	11,074	11,311	10,705	10,785	11,061
buffy	6,762	6,717	5,421	4,557	4,635
protein tyrosine phosphatase 69d	9,418	9,734	8,639	8,824	8,992
smooth	11,023	11,349	10,365	9,984	9,911
trachealess	8,165	8,718	7,373	7,530	7,156
amyloid protein precursor-like	12,431	12,198	11,447	10,975	11,057
adenosine deaminase-related growth factor a	9,473	9,307	8,518	8,686	8,821
cg18389-pa	10,472	11,004	9,363	8,751	8,324
cg3132-pa	9,101	8,899	5,225	4,589	4,852
boule	7,691	8,120	7,195	7,307	6,954
failed axon connections	12,056	12,327	11,430	11,404	11,602
fasciclin 2	10,262	9,458	8,086	7,290	7,385
g protein 49b	8,923	9,122	8,288	8,371	8,556
lissencephaly-1	12,408	12,198	11,358	10,987	11,247
ras oncogene at 85d	12,096	12,084	11,477	11,473	11,534
cg10699-pa, isoform a	9,152	10,183	8,925	8,268	8,042
leonardo protein	12,685	12,576	11,899	11,587	11,667
eukaryotic initiation factor 5c	12,061	11,797	11,103	11,283	10,967
tailup	9,918	10,200	8,247	7,278	7,459
cut	10,519	10,575	9,246	8,888	9,098
reversed polarity	10,637	10,936	7,956	7,554	8,060
shibire	10,245	9,969	9,225	9,292	9,115
camp-dependent protein kinase r2	9,793	9,974	9,148	8,329	8,168
cg18350-pj, isoform j	10,459	11,126	9,557	8,706	9,195
trapped in endoderm-1	9,294	9,502	8,843	9,065	9,109
golden goal	10,385	11,477	9,589	9,094	9,091
single-minded	8,822	10,007	7,859	5,831	5,891
cg5423-pa	7,701	8,732	6,513	5,941	5,768
starry night	11,938	12,394	11,225	11,191	11,481
re62284p	10,100	10,241	9,088	9,294	9,389
ecdysone-induced protein 63f 1	7,044	8,081	5,585	4,106	3,984
ocelliless	10,546	10,843	9,170	8,591	8,769
cyfip	11,744	12,094	11,367	11,274	11,493
inebriated	6,187	8,006	6,003	3,845	4,389
ras opposite	8,445	8,693	7,585	7,935	7,808
mushroom-body expressed	10,556	11,177	9,795	9,555	9,378

inhibin beta chain precursor	9,327	9,688	8,146	7,811	7,613
glutamic acid decarboxylase 1	11,142	10,406	8,021	4,899	5,269
spalt major chip	9,120	9,406	7,420	7,508	8,138
chip	10,597	10,156	9,429	9,849	9,734
faint sausage	10,977	11,539	10,186	10,307	9,570
pten3	9,309	9,559	8,866	9,092	9,105
rugose	10,250	10,639	9,783	9,328	9,331
cg1975-pa	9,459	9,459	8,441	8,257	7,599
zn finger homeodomain 1	9,917	10,515	9,534	9,134	9,106
trithorax-like	11,973	11,666	10,930	10,700	10,980
lachesin	12,133	12,218	11,218	10,724	10,912
fasciclin 3	10,590	10,037	9,435	8,598	8,562
hook	10,565	10,434	9,737	9,779	9,760
ventral veins lacking	9,048	9,580	7,935	8,419	8,601
dishevelled	11,777	12,080	11,372	11,392	11,344
cg5869-pa	10,994	11,249	10,633	10,557	10,587
slouch	7,898	6,585	4,691	5,546	6,274
cg12559-pc.3	10,732	10,096	8,958	9,199	9,467
e(spl) region transcript m	9,054	9,550	8,864	7,700	8,489
kruppel	7,788	8,300	7,064	6,836	7,152
g protein 1	7,860	8,292	6,492	6,721	6,779
retina aberrant in pattern	8,980	9,262	8,629	8,113	8,469
beaten path ib	10,130	9,793	7,250	8,585	8,237
hem-protein	10,632	10,738	9,883	9,837	9,963
fork head	8,786	8,522	7,837	8,131	7,440
anachronism	4,954	7,168	5,262	6,096	7,572
cg3421-pa	10,762	11,048	10,297	10,191	10,374
scratch	11,446	11,112	9,712	9,321	9,205
araucan	6,322	6,256	5,346	5,439	5,581
jelly belly	8,133	8,392	6,665	6,760	6,539
rho-like	9,627	9,585	8,972	8,827	8,954
frizzled	11,133	10,841	10,197	9,741	9,916
beaten path ia	8,074	9,344	6,673	6,956	6,717
cathepsin d	12,270	12,085	11,380	11,253	11,386
camp-dependent protein kinase 1	6,990	7,642	6,380	6,671	6,122
kelch	11,361	11,864	10,417	9,585	9,629
mastermind	11,100	12,056	9,756	9,369	9,402
misshapen	10,513	10,028	9,408	9,498	9,376
bangles and beads	8,958	10,829	7,947	6,326	6,171
g protein o 47a	11,736	12,137	10,554	10,674	10,324
CG4322-RA	9,913	7,714	6,347	5,918	7,201
lozenge	7,387	6,677	6,084	5,741	5,212
son of sevenless	10,572	10,732	9,416	9,810	9,999
dachshund	11,874	10,574	8,585	8,037	7,672
cg4328-pa	8,692	6,977	5,258	5,329	5,136
CG2082-RC	9,798	8,256	7,267	7,300	6,894
beaten path ic	5,694	5,715	4,557	4,597	4,151
daughters against dpp	9,285	8,671	7,364	7,652	8,600
sticks and stones	8,266	8,896	6,001	5,458	5,866
off-track	11,289	11,762	9,612	9,458	9,834

osa	11,917	11,798	11,031	11,252	11,388
kin of irre	7,973	8,587	7,554	6,847	6,832
nervous fingers 1	12,260	12,640	11,854	12,017	11,785
big brain	6,570	7,192	6,406	7,933	8,857
hormone-receptor-like in 78	9,881	9,524	8,788	9,409	9,390
cg7860-pa	7,560	8,233	6,853	6,601	6,517
segmentation protein runt	8,429	8,639	7,204	7,367	7,272
basket	6,935	6,895	6,229	6,194	5,953
re36155p	10,849	10,626	8,934	9,467	9,652
target of poxn	10,637	10,876	9,864	9,736	9,657
cg18214-pc, isoform c	11,511	11,659	10,240	10,034	9,928
camp-dependent protein kinase r1	10,615	9,771	9,063	9,119	9,345
discs large 1	9,425	9,012	8,297	7,953	8,388
ecdysone-induced protein 75b	6,769	8,890	7,620	8,249	8,366
prospero	12,059	11,868	10,958	10,950	10,802
cg12789-pa, isoform a	7,082	9,975	6,047	4,824	5,197
cg7037-pb, isoform b	10,880	11,204	9,936	9,803	9,716
spire	9,086	8,142	7,080	7,008	7,142
CG4615-RA	9,508	9,999	8,513	9,081	9,159
cg15630-pa	6,631	6,872	5,630	5,536	5,512
supernumerary limbs	10,276	10,228	9,450	9,669	9,956
adh transcription factor 1	11,200	11,435	10,716	10,603	10,792
beaten path iia	10,310	8,726	6,461	6,037	5,890
shaven	4,785	5,397	3,754	3,751	3,536
barh1	7,685	7,230	5,092	4,766	5,048
wengen	10,299	10,153	8,128	6,682	8,286
prickle	9,967	10,523	8,514	8,720	9,009
embryonic lethal, abnormal vision	11,687	12,266	11,166	11,428	10,949
netrin-b	10,902	11,387	10,234	10,201	9,929
misexpression suppressor of ksr 2	10,658	10,284	9,284	9,112	8,866
broad	11,577	11,982	11,218	11,172	10,662
leukocyte-antigen-related-like	9,913	9,909	8,539	8,730	8,919
slingshot	9,284	9,159	8,531	8,601	8,412
sevenless	7,497	6,116	4,820	4,540	5,008
still life	11,158	10,471	9,819	9,222	9,121
held out wings	9,577	9,682	7,770	5,851	6,411
CG32555-RB	11,734	11,192	9,848	9,909	9,906
huckebein	5,149	6,121	5,125	5,231	5,366
cg8250-pa	10,788	11,176	9,640	8,365	8,342
kinesin associated protein 3	10,376	10,688	9,602	9,355	9,664
Heparan sulfate 3-O sulfotransferase-B	9,005	9,638	6,737	6,873	6,757
cg10068-pa	9,868	10,037	8,461	8,616	8,441
CG4636-RA	10,759	10,946	9,957	10,394	10,587
piwi	10,759	10,946	9,957	10,394	10,587

fat facets	6,614	8,812	8,151	9,106	9,269
toll	11,356	10,661	9,616	7,435	8,477
deadpan	6,782	8,809	6,804	7,745	8,355
apterous	6,972	9,514	6,760	5,737	5,876
-tubulin at 60d	12,134	11,261	10,033	9,283	9,525
mirror	8,724	9,318	7,205	7,335	7,608
connectin	9,387	9,421	7,714	7,893	7,280
protein kinase dik2	10,818	10,782	10,033	10,321	10,137
barh2	8,296	8,688	7,208	6,351	6,785
plexin a	10,882	10,965	10,098	10,497	10,552
optix	9,894	7,965	5,614	4,045	4,724
cg7462-pc, isoform c	10,470	10,566	8,141	8,250	8,331
wishful thinking	10,018	10,332	7,811	7,046	7,208
abl tyrosine kinase	8,914	8,721	7,497	7,846	7,432
d-ptx1	7,535	7,280	6,520	6,695	6,450
heartless	7,310	7,367	4,892	4,680	5,237
longitudinals lacking	11,188	11,111	10,108	9,819	9,606
toucan	10,105	9,822	9,087	8,929	8,973
spatzle	11,127	8,985	7,090	6,226	6,332
drop	6,680	6,826	5,408	5,866	5,583
dystroglycan	11,315	11,722	9,984	9,992	10,171
wunen-2	8,386	7,593	6,552	5,962	7,160
cg1520-pb, isoform b	9,845	9,950	9,215	9,287	9,428

GO:0006281:DNA repair

Gene	wtl	mbt.l3	mbt.t1	mbt.t5	mbt.t10
cg7376-pa	8,566	8,727	9,285	9,451	9,309
structure specific recognition protein	10,556	10,469	11,500	11,475	11,239
gh18717p	8,525	7,540	9,756	9,701	9,728
at19081p	9,001	8,632	10,011	10,260	10,175
dna polymerase eta	8,144	9,236	9,858	10,004	9,927
meiotic w68	5,610	6,152	6,406	7,291	6,423
at15685p	4,409	4,349	4,965	5,009	4,805
cg5041-pa	9,205	9,042	9,829	9,857	9,605
cg10018-pa	7,758	8,359	9,477	9,642	9,662
CG5602-RA	9,904	9,929	10,661	10,687	10,697
spellchecker1	7,979	8,531	9,708	9,689	10,081
mutagen-sensitive 205	8,092	7,560	8,912	9,237	9,434
cg18271-pa	6,203	5,439	7,915	7,547	6,926
dna repair protein rad1	8,492	8,907	9,645	9,934	10,004
protein aprataxin-like	10,503	10,896	11,316	11,417	11,258
cg9203-pa	8,213	7,887	9,655	9,678	9,550
lodestar	8,857	10,029	10,192	10,459	10,532
(6-4)-photolyase	7,081	7,822	8,335	9,252	9,380
mutagen-sensitive 308	8,316	8,128	9,090	9,168	9,160
cg7602-pb, isoform b	7,209	7,484	8,346	9,038	8,983
meiotic recombination 11	10,733	10,450	11,558	11,836	11,701
CG10898-RA	8,616	7,907	9,417	9,533	9,595
Replication protein A2	11,305	11,280	11,929	11,883	11,911

o-6-alkylguanine-dna alkyltransferase	8,991	9,670	11,234	11,578	11,717
cg10215-pa	9,703	9,933	10,790	10,915	10,982
inverted repeat-binding protein	9,290	8,503	9,909	10,229	10,063
CG8169-RA	9,481	9,542	10,189	10,468	10,518
CG2183-RA	8,728	8,179	9,524	9,664	9,633
tyrosyl-dna phosphodiesterase 1	8,048	8,057	8,579	9,142	9,098
cg2412-pa	7,709	7,972	8,013	8,577	8,604
spindle b	6,886	6,447	7,682	8,214	8,503
radiation-resistant mutagen-sensitive 210	9,127	9,638	9,544	9,960	9,895
dna polymerase 180kd	10,985	11,159	11,102	11,613	11,547
drev1	6,951	6,691	7,712	7,944	8,229
meiotic 41	9,064	8,707	9,449	9,663	9,865
dogg1	6,605	6,219	6,725	7,369	7,556
mutagen-sensitive 304	8,751	9,079	9,575	9,826	9,755
cg6318-pa	7,926	7,496	8,361	8,743	8,694
CG5524-RA	4,196	4,527	4,949	5,267	5,597
spindle a	9,205	9,240	9,684	10,038	9,988
okra	6,615	6,709	7,152	8,035	7,882
ligase4	9,907	9,462	10,386	10,265	10,486
	7,973	7,596	8,563	8,503	8,687

GO:0007067:mitosis					
Gene	wtl	mbt.l3	mbt.t1	mbt.t5	mbt.t10
loki	10,394	9,914	10,998	11,311	11,317
eco1 homolog	8,688	8,379	9,408	9,577	9,669
ecdysone-induced protein 63e	6,999	11,068	10,441	10,414	10,578
CG31864-RA	10,928	11,130	11,753	11,920	11,839
aurora	8,900	9,165	10,034	10,105	10,193
cyclin-dependent kinase subunit 30a	10,670	10,485	11,305	11,332	11,373
peter pan	10,269	10,837	11,362	11,632	11,586
orientation disrupter	3,839	4,109	6,058	6,472	5,285
mep50 homolog	10,339	10,490	11,103	11,319	11,140
cg32845-pa	6,220	7,515	7,484	7,904	7,324
kinesin-like protein at 67a	9,012	10,226	10,723	10,604	10,504
greatwall	8,070	8,249	8,787	9,151	9,402
rough deal	8,720	9,356	9,622	10,045	10,129
-tubulin at 84d	8,222	8,723	8,934	8,840	8,931
origin recognition complex subunit 5	8,521	9,306	9,734	9,745	9,795
la related protein	6,187	6,789	7,064	7,560	7,556
cg12010-pa, isoform a	7,937	7,389	8,899	9,190	9,116
pimples	10,981	10,859	11,448	11,316	11,757
three rows	8,695	9,620	10,267	10,380	10,183
gtpase-activating protein 1	9,272	10,378	10,407	10,382	10,525

origin recognition complex subunit 2	7,474	7,942	8,638	8,939	9,120
fizzy	9,666	10,311	10,765	10,824	10,813
dynein heavy chain 64c	5,542	7,434	8,037	8,105	8,058
meiotic recombination 11	10,733	10,450	11,558	11,836	11,701
non-claret disjunctional z600	10,664	10,708	11,164	11,056	11,191
nem-sensitive fusion protein 2	4,228	5,226	7,353	7,242	7,245
-tubulin at 37c	7,253	8,799	8,788	9,324	8,899
cg9333-pa	6,328	6,526	8,348	9,077	8,953
cyclin j	5,582	4,870	8,757	7,987	7,754
mitotic checkpoint control protein kinase bub1	6,551	7,984	10,182	10,352	9,976
cg7134-pa	9,891	9,774	10,505	10,520	10,684
meiotic 41	7,033	7,595	7,722	8,286	7,994
cg6897-pa	6,605	6,219	6,725	7,369	7,556
mutagen-sensitive 304	7,988	7,859	8,429	8,744	8,932
separase	7,926	7,496	8,361	8,743	8,694
cenp-meta	7,967	7,539	8,474	8,728	9,027
bicaudal d	9,758	9,752	10,200	10,174	10,404
minichromosome maintenance 6	9,679	9,482	10,098	10,039	10,395
	10,937	11,193	11,542	11,564	11,596

GO:0001709:cell fate determination

Gene	wtl	mbt.l3	mbt.t1	mbt.t5	mbt.t10
stonewall	5,547	7,226	7,723	7,990	7,810
bunched	9,523	10,977	11,351	11,877	11,681
twin of m4	11,206	10,427	11,817	11,881	12,397
scute	7,312	8,492	9,065	10,027	10,097
missing oocyte	9,136	8,918	9,931	10,325	10,245
meiotic w68	5,610	6,152	6,406	7,291	6,423
lethal of scute	8,617	9,718	9,883	10,851	10,993
bazooka	7,209	7,996	8,599	9,106	9,250
spindle d	6,456	6,409	8,403	9,068	8,944
epidermal growth factor receptor	7,747	6,896	8,209	8,684	9,151
bag of marbles	4,870	7,135	6,898	8,121	7,099
grainy head	8,639	9,123	9,306	9,354	9,761
seven up	4,467	5,336	5,465	5,523	5,760
absent md neurons and olfactory sensilla	4,295	4,949	5,196	5,333	4,899
thickveins	10,463	11,521	11,531	11,763	11,819
snail	8,858	10,774	10,458	11,143	11,044
bearded	11,270	10,999	12,325	12,429	12,831
spindle e	7,137	8,181	9,994	9,600	9,548
dynein heavy chain 64c	5,542	7,434	8,037	8,105	8,058
star	10,144	10,838	11,085	11,419	11,265
mutagen-sensitive 301	8,173	7,976	9,175	9,589	9,330

torso	6,431	7,034	9,257	8,988	9,081
achaete	5,810	6,298	6,878	8,841	9,042
egalitarian	9,097	9,069	9,552	9,788	10,019
piwi	6,422	5,608	9,847	8,210	7,700
castor	11,111	12,180	12,138	12,566	12,661
escargot	9,024	10,316	10,365	10,477	11,049
phyllopod	11,212	11,318	11,306	11,907	11,804
spindle b	6,886	6,447	7,682	8,214	8,503
domeless	9,282	9,214	9,801	10,027	10,014
staufen	11,845	12,225	12,431	12,700	12,672
musashi	8,718	9,360	9,755	10,442	10,621
hairless	7,467	7,961	7,373	8,165	8,105
held out wings	6,315	6,474	6,948	7,349	7,339
spindle a	6,615	6,709	7,152	8,035	7,882

GO:0007568:aging					
Gene	wtl	mbt.l3	mbt.t1	mbt.t5	mbt.t10
methuselah-like 8	3,497	7,854	10,221	10,537	10,213
glial lazarillo	8,422	9,054	10,268	10,152	10,300
cg6673-pb, isoform b	11,644	11,623	12,329	12,367	12,268
chloride intracellular channel	10,274	10,262	11,180	11,029	10,871
cg33336-pa, isoform a	9,470	9,179	10,663	10,647	10,546
ecdysone receptor	9,717	9,038	10,385	10,279	10,593
dna methyltransferase 2	8,331	8,358	9,081	9,254	9,523
CG7334-RE	8,870	10,450	10,276	10,750	10,655
insulin-like receptor	6,341	7,057	7,156	8,107	7,772
methuselah-like 7	4,125	4,078	7,519	5,576	5,394
phosphoribosylamidotransferase	9,711	8,463	10,764	11,099	11,107
tamas	7,189	5,903	7,636	8,161	8,329
forkhead box, sub-group o	8,539	9,203	9,905	10,593	10,715

GO:0048477:oogenesis					
Gene	wtl	mbt.l3	mbt.t1	mbt.t5	mbt.t10
stonewall	5,547	7,226	7,723	7,990	7,810
bunched	9,523	10,977	11,351	11,877	11,681
female sterile (1) yb	4,364	6,372	8,410	8,538	8,920
reaper	9,152	11,113	12,085	12,825	12,859
suppressor of variegation 3 missing oocyte	6,205	7,987	7,879	8,114	8,305
missing oocyte	9,136	8,918	9,931	10,325	10,245
cg7037-pb, isoform b	8,540	9,652	9,909	9,857	10,152
stand still	6,840	6,479	10,937	10,307	9,596
meiotic w68	5,610	6,152	6,406	7,291	6,423
catecholamines up	9,564	9,624	10,321	10,298	10,394
phosphoribosylamidotransferase	9,711	8,463	10,764	11,099	11,107

discs large 1	5,666	5,687	7,895	7,721	8,251
peter pan	10,269	10,837	11,362	11,632	11,586
gata protein	8,553	7,230	9,950	9,616	9,051
protein kinase 61c	9,574	10,987	10,727	11,769	11,597
mep50 homolog	10,339	10,490	11,103	11,319	11,140
bazooka	7,209	7,996	8,599	9,106	9,250
gastrulation-defective	5,005	5,681	7,378	7,825	8,027
benign gonial cell neoplasm	4,971	5,620	9,986	9,263	8,884
short gastrulation	8,826	8,974	9,972	9,385	9,644
spindle d	6,456	6,409	8,403	9,068	8,944
shutdown	7,817	7,769	9,137	9,147	9,325
gonadal protein gdl-orf39	9,313	9,625	10,758	10,914	10,989
cg7660-pb, isoform b	9,490	12,463	12,158	12,499	12,582
CG9201-RB	8,732	8,420	9,622	9,656	9,504
aubergine	7,960	8,277	10,845	10,915	10,129
taiman	7,484	8,553	8,490	9,051	8,884
pherokine 3	8,362	6,252	12,320	11,961	11,670
cortex	8,239	7,609	9,026	9,213	8,746
ecdysone receptor	9,717	9,038	10,385	10,279	10,593
cup	10,101	10,063	10,847	11,063	10,871
modifier of mdg4	8,511	8,172	7,804	7,900	8,169
exuperantia	6,331	6,370	8,420	7,252	6,511
pointed	8,488	9,452	9,745	9,418	9,161
epidermal growth factor receptor	7,747	6,896	8,209	8,684	9,151
outstretched	8,891	7,585	10,544	11,864	11,883
nudel	4,499	4,986	5,256	4,947	4,237
bag of marbles	4,870	7,135	6,898	8,121	7,099
delta	8,418	10,078	10,572	10,561	10,554
vein	7,530	8,179	9,134	9,536	9,519
origin recognition complex subunit 2	7,474	7,942	8,638	8,939	9,120
thickveins	10,463	11,521	11,531	11,763	11,819
midway	8,793	9,681	10,120	9,396	10,017
krimper	6,824	9,651	11,008	11,120	11,137
spindle e	7,137	8,181	9,994	9,600	9,548
dynein heavy chain 64c	5,542	7,434	8,037	8,105	8,058
karst	10,257	9,803	11,134	11,056	11,187
star	10,144	10,838	11,085	11,419	11,265
mutagen-sensitive 301	8,173	7,976	9,175	9,589	9,330
torso	6,431	7,034	9,257	8,988	9,081
achaete	5,810	6,298	6,878	8,841	9,042
fat facets	6,614	8,812	8,151	9,106	9,269
maelstrom	7,330	7,465	8,237	8,080	7,942
easter	6,304	5,056	8,700	7,536	7,073
wrinkled	7,361	8,327	9,253	9,561	10,212
chiffon	9,421	9,343	10,408	10,225	9,835
egalitarian	9,097	9,069	9,552	9,788	10,019
piwi	6,422	5,608	9,847	8,210	7,700
ovarian tumor	8,574	7,674	7,982	6,278	5,641
argos	10,779	10,759	11,653	11,878	11,675
weckle	8,668	8,794	9,307	9,616	9,376

abnormal oocyte spindle b	7,799	7,305	8,315	8,986	9,112
squeeze	6,886	6,447	7,682	8,214	8,503
rna-binding protein 9	9,825	10,114	9,260	10,367	10,809
domeless	4,197	5,177	4,854	5,081	5,269
staufen	9,282	9,214	9,801	10,027	10,014
big brain	11,845	12,225	12,431	12,700	12,672
meiotic 41	6,570	7,192	6,406	7,933	8,857
protein tyrosine phosphatase 61f	6,605	6,219	6,725	7,369	7,556
spindle a	10,799	10,648	11,088	11,645	11,574
src homology 2, ankyrin repeat, tyrosine kinase	6,615	6,709	7,152	8,035	7,882
diminutive	7,635	7,079	7,808	7,907	8,277
protein xmas-1	11,541	11,860	12,110	12,147	12,312
okra	5,939	5,807	6,409	6,428	6,677
bicaudal d	9,907	9,462	10,386	10,265	10,486
wingless	9,679	9,482	10,098	10,039	10,395
mothers against dpp	8,049	8,128	8,553	8,467	9,788
ecdysone-induced protein 75b	9,161	9,447	9,604	9,682	9,996
minichromosome maintenance 6	6,769	8,890	7,620	8,249	8,366
	10,937	11,193	11,542	11,564	11,596

GO:0051299:centrosome separation

Gene	wtl	mbt.l3	mbt.t1	mbt.t5	mbt.t10
dynein heavy chain 64c	5,542	7,434	8,037	8,105	8,058
non-claret disjunctional	10,664	10,708	11,164	11,056	11,191
aurora	8,900	9,165	10,034	10,105	10,193
la related protein	6,187	6,789	7,064	7,560	7,556
kinesin-like protein at 67a	9,012	10,226	10,723	10,604	10,504

GO:0001738:morphogenesis of an polarized epithelium

Gene	wtl	mbt.l3	mbt.t1	mbt.t5	mbt.t10
bitesize	7,187	7,376	9,015	9,409	9,633
twin of m4	11,206	10,427	11,817	11,881	12,397
discs large 1	5,666	5,687	7,895	7,721	8,251
crumbs	8,651	7,946	9,864	10,030	10,493
bazooka	7,209	7,996	8,599	9,106	9,250
stardust	6,373	6,835	8,422	9,052	8,791
nemo	4,228	5,197	5,797	5,278	4,564
canoe	8,308	7,824	8,328	9,413	9,067
epidermal growth factor receptor	7,747	6,896	8,209	8,684	9,151
delta	10,950	11,254	11,868	11,809	11,873
seven up	4,467	5,336	5,465	5,523	5,760
four-jointed	8,395	8,291	9,973	10,038	10,335
fuzzy	7,026	7,416	8,456	8,660	8,662

dachsous	9,258	8,974	9,741	10,302	10,922
argos	10,779	10,759	11,653	11,878	11,675

GO:0030154:cell differentiation				
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10
chorion protein 15	9,307	5,702	6,874	7,079
cubitus interruptus	10,655	8,039	8,348	7,507
matrix metalloproteinase 1	10,092	8,718	8,429	8,013
fringe	10,682	5,739	6,529	6,378
dynein heavy chain 64c	11,074	10,437	10,271	10,364
female sterile (1) nasrat	7,057	4,820	4,446	5,333
fat	10,427	8,742	7,514	8,060
fasciclin 1	10,739	8,998	8,148	8,023
gliotactin	8,262	5,085	6,007	4,209
ras-related protein rac2	9,251	8,502	8,316	8,249
cg18389-pa	10,472	8,714	8,976	8,348
twin of m4	11,206	7,976	8,086	7,067
cg33991-pd, isoform d	11,235	9,306	9,955	8,911
fasciclin 2	10,262	7,528	6,912	6,558
cg10699-pa, isoform a	9,152	7,351	7,782	7,328
cg33950-pb, isoform b	10,117	7,313	7,334	6,756
dacapo	11,266	9,886	10,000	9,761
retained	8,778	5,887	5,369	6,633
single-minded	8,822	4,229	4,901	3,869
charlatan	11,038	9,094	8,587	8,002
glutamic acid decarboxylase 1	11,142	3,104	3,211	3,430
crumbs	8,651	6,793	6,599	5,934
cg1975-pa	9,459	7,851	6,940	6,701
e(spl) region transcript m4	12,037	7,458	7,655	7,167
longitudinals lacking	11,424	10,644	10,180	9,763
cg7913-pd, isoform d	7,596	6,828	6,582	6,789
cg6312-pa	7,746	4,492	4,894	4,726
slouch	7,898	3,771	3,583	3,633
g protein 1	7,860	6,198	5,223	4,934
enhancer of split	11,034	9,478	9,858	9,378
fork head	8,786	6,381	6,517	6,366
araucan	6,322	4,798	4,843	4,667
jelly belly	8,133	7,175	6,636	6,286
zero population growth	6,405	3,616	3,698	5,182
oskar	10,527	7,181	7,176	8,150
rho-like	9,627	7,580	8,289	7,145
cg7660-pb, isoform b	9,490	6,092	5,850	7,475
pdgf- and vegf-related factor 1	5,945	4,574	4,663	4,817
senseless	5,424	4,586	4,788	4,745
midline fasciclin	10,105	5,797	5,683	5,370
domeless	9,282	8,514	8,393	8,302
netrin receptor unc-5 precursor	11,151	9,443	9,018	8,331
u-shaped	10,136	9,434	9,564	9,309
wingless	8,049	6,634	7,060	6,744
CG4322-RA	9,913	4,618	5,344	4,238
modifier of mdg4	8,511	5,321	5,787	5,786

astray	9,284	7,809	7,153	7,013
outstretched	8,891	4,518	4,187	4,165
tiggrin	9,935	6,498	7,361	6,714
serrate	9,372	7,384	8,347	7,225
myosin heavy chain	8,564	6,790	6,641	6,389
ninjurin a	9,378	6,278	6,047	5,667
ecdysone-induced protein 74ef	9,330	7,019	8,045	7,128
signal-transducer and activator of transcription protein at 92e	11,512	10,892	10,608	10,276
beaten path iia	10,310	6,137	6,798	6,226
neuroglian	11,416	10,760	10,731	10,559
wengen	10,299	7,422	7,401	6,173
cappuccino	9,606	6,149	5,978	5,585
sevenless	7,497	5,388	5,133	5,405
pdgf- and vegf-receptor related	8,027	5,868	7,061	5,892
pipsqueak	11,171	10,017	10,431	10,070
knot	8,991	4,300	4,217	3,938
apterous	6,972	5,964	6,048	5,992
semaphorin 5c	8,976	4,914	5,959	6,103
e(spl) region transcript m5	10,827	5,039	5,264	5,039
mirror	8,724	5,998	5,636	5,010
multiple edematous wings	9,612	7,893	7,677	6,969
dachsous	9,258	6,108	5,812	5,430
CG2082-RC	4,158	3,529	3,494	3,512
drop	6,680	5,292	5,467	5,062
egalitarian	9,097	7,941	7,605	7,468
knockout	8,024	4,174	4,199	3,769
actin 5c	10,927	9,445	9,390	9,840

GO:0030154:cell differentiation				
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10
singed	10,659	10,571	8,599	8,512
shaggy	10,227	9,677	8,617	8,087
ecdysone-induced protein 7	5,932	6,433	5,323	5,313
eyes absent	10,037	10,969	5,781	5,505
blown fuse	10,472	8,924	6,412	5,622
smooth	11,023	10,912	10,083	9,208
trachealess	8,165	7,942	7,191	6,871
protein glass	7,171	6,137	4,348	4,567
neurotactin	11,176	10,750	10,059	10,250
modifier of mdg4	9,900	9,714	8,188	8,694
amyloid protein precursor-like	12,431	11,810	8,582	8,314
CG16857-RA	8,259	7,167	4,897	4,868
derailed	11,296	11,570	8,667	7,246
tolloid	8,846	7,420	5,039	4,742
failed axon connections	12,056	11,603	11,164	10,816
leonardo protein	12,685	11,639	9,815	9,293

roughest	10,944	11,540	9,193	8,640
e(spl) region transcript m7	11,383	10,055	9,036	8,389
cg18350-pj, isoform j	10,459	11,094	9,031	8,106
corkscrew	9,156	9,792	8,117	8,286
downstream of raf1	11,387	11,395	10,295	10,728
starry night	11,938	11,908	11,170	10,833
bifocal	11,763	11,967	11,109	11,338
transformer	11,804	11,972	11,139	10,629
ovo	9,072	8,239	7,314	6,995
longitudinals lacking	9,518	9,316	8,708	8,455
inhibin beta chain precursor	9,327	9,412	7,975	7,955
faint sausage	10,977	11,787	10,179	9,975
rugose	10,250	9,529	8,155	8,076
zn finger homeodomain 1	9,917	9,292	7,865	7,763
empty spiracles	6,761	5,830	3,972	4,062
keren	9,821	9,951	8,959	9,049
shibire	9,274	9,495	8,608	8,460
wings up a	8,985	8,054	7,303	6,825
headcase	12,270	12,019	11,334	10,822
e(spl) region transcript m	9,054	8,346	6,718	6,314
fasciclin 2	9,494	8,895	8,323	7,559
cg18375-pa, isoform a	8,923	10,630	7,412	7,719
g protein 1	11,104	9,520	6,138	6,380
beaten path ia	8,074	7,589	5,968	5,416
homothorax	7,016	8,528	4,399	4,119
syndecan	11,437	10,746	10,301	9,711
nemo	4,228	4,531	3,599	3,463
inflated	9,668	9,832	6,495	7,492
echinus	8,204	8,148	7,261	7,070
pointed	8,488	9,188	7,879	7,561
lozenge	7,387	7,126	5,599	5,068
dachshund	11,874	11,689	8,072	7,772
daughters against dpp	9,285	8,414	5,844	5,134
sticks and stones	8,266	9,044	5,054	4,762
kin of irre	7,973	8,166	6,921	6,451
nervous fingers 1	12,260	12,106	8,606	9,151
cg32130-pb, isoform b	10,646	9,614	8,142	7,111
segmentation protein runt	8,429	9,988	6,631	6,685
egghead	10,696	10,712	9,947	9,967
rab-protein 5	12,347	12,041	11,451	11,347
target of poxn	10,637	11,488	3,745	3,382
dilute class unconventional myosin	9,972	9,894	9,068	9,014
cg18214-pc, isoform c	11,511	10,843	8,415	8,355
klignon	11,095	10,168	6,145	5,677
prospero	12,059	11,647	3,623	3,421
CG4615-RA	9,508	9,385	8,836	8,863
cg33960-pa	5,414	5,346	4,820	4,829
tincar	7,686	7,328	5,786	5,918
commissureless	9,110	9,365	7,133	6,473
barh1	7,685	7,058	4,573	5,036
embryonic lethal, abnormal leak	11,687	11,561	10,518	10,255
leak	10,465	11,055	6,697	6,029

netrin-b	10,902	9,846	8,757	8,352
broad	11,577	11,607	10,082	10,072
cg17754-pd, isoform d	9,838	9,258	8,301	8,288
hibris	11,973	11,089	8,840	8,217
cg13465-pa	9,249	8,557	7,681	6,444
brother of bearded a	9,249	8,557	7,681	6,444
tnf-receptor-associated factor 2	10,537	10,147	9,223	9,563
still life	11,158	10,619	10,236	9,338
bagpipe	5,087	5,582	3,930	4,169
cg8250-pa	10,788	9,285	7,891	7,117
Heparan sulfate 3-O sulfotransferase-B	9,005	8,160	3,590	3,700
mysospheroid	11,114	10,883	10,264	10,267
toll	11,356	9,015	5,002	5,603
frizzled	9,938	8,894	8,335	7,489
barh2	8,296	7,763	7,092	7,078
optix	9,894	11,951	4,324	3,823
cg7462-pc, isoform c	10,470	9,870	5,767	4,754
wishful thinking	10,018	8,859	5,024	5,057
calcium/calmodulin-dependent protein kinase ii	8,707	9,201	7,654	7,786
dystroglycan	11,315	10,482	7,754	8,430
lim-kinase1	9,944	10,261	9,343	9,180
hu li tai shao	8,974	9,065	8,372	8,506
wunen-2	8,386	8,469	7,219	6,879
sine oculis	7,877	8,991	4,208	4,204

GO:0005694:chromosome				
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10
sex combs extra	9,272	10,163	9,914	9,863
interaction partner of dnmt2	3,431	4,530	4,199	4,395
piefke	8,870	9,605	9,764	9,753
double parked	10,224	11,173	12,044	12,006
extra sexcombs	8,559	9,855	10,166	10,255
modifier of mdg4	8,414	9,686	9,022	9,442
deformed wings	8,970	9,754	9,939	9,781
origin recognition complex subunit 4	8,713	9,513	10,033	10,257
suppressor of variegation 2-10	9,151	9,876	9,896	10,070
proliferation disrupter	10,174	11,078	10,983	11,044
dna-polymerase-cg15889-pa	7,669	8,830	9,322	9,289
topoisomerase 3	8,453	9,513	9,082	9,265
topoisomerase 1	7,690	8,815	9,128	8,825
latheo	8,246	9,044	8,822	8,951
latheo	7,246	8,744	8,790	9,164
origin recognition complex subunit 1	7,627	10,087	10,032	9,603

cg13895-pa	9,913	10,754	10,976	10,646
cg10212-pa	10,251	11,035	11,162	11,334
centromere identifier	6,927	7,823	8,066	8,651

GO:0001709:cell fate determination				
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10
scute	7,312	8,453	8,792	9,475
spalt major	9,120	10,154	10,922	10,627
cg33991-pd, isoform d	5,535	6,324	6,552	6,011
cyclin e	10,868	11,639	11,798	11,778
brain tumor	9,858	11,058	11,027	11,092
asense	9,272	10,625	11,323	11,100
grainy head	8,639	11,280	11,291	11,031
suppressor of hairless	8,949	9,541	9,816	9,685
ventral veins lacking	5,818	6,912	6,888	6,749
spindle d	6,456	7,798	7,966	8,431
inscuteable	10,145	11,880	11,625	11,756

GO:0008105:asymmetric protein localization				
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10
discs large 1	6,705	7,543	7,485	8,122
scribbled	8,934	9,930	10,452	10,225
inscuteable	10,145	11,880	11,625	11,756
g protein i subunit 65a	11,219	11,820	12,234	12,162
CG10535-RA	10,254	11,039	11,778	11,677

GO:0007018:microtubule-based movement				
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10
cg10822-pa	4,353	5,280	5,005	4,929
probable tubulin beta chain	7,937	9,025	8,893	8,789
nebbish	7,762	10,208	9,586	10,201
cytoplasmic dynein light chain 2	4,896	5,589	5,526	5,426
non-claret disjunctional	10,664	11,748	11,336	11,598
inscuteable	10,145	11,880	11,625	11,756
wee	9,577	10,242	10,223	10,348
g protein i subunit 65a	11,219	11,820	12,234	12,162
cg7059-pa, isoform a	9,259	10,005	10,453	10,387
discs large 1	6,705	7,543	7,485	8,122
cg33991-pd, isoform d	5,535	6,324	6,552	6,011
milt	7,872	9,159	9,650	9,323
dynein heavy chain at 62b	4,697	6,989	6,705	6,909
four wheel drive	9,069	9,864	9,790	9,728
CG32955-RE	10,028	10,757	10,943	10,839
cg32392-pb, isoform b	7,352	11,394	10,827	12,025

GO:0048732: gland development					
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10	
netrin receptor unc-5 precursor	11,151	9,443	9,018	8,331	
ecdysone-induced protein 74ef	9,330	7,019	8,045	7,128	
knot	8,991	4,300	4,217	3,938	
wingless	8,049	6,634	7,060	6,744	
fork head	8,786	6,381	6,517	6,366	
matrix metalloproteinase 1 cg18389-pa	10,092	8,718	8,429	8,013	
retained	10,472	8,714	8,976	8,348	
signal-transducer and activator of transcription protein at 92e	8,778	5,887	5,369	6,633	
jelly belly	11,512	10,892	10,608	10,276	
crumbs	8,133	7,175	6,636	6,286	
multiple edematous wings	8,651	6,793	6,599	5,934	
serrate	9,612	7,893	7,677	6,969	
cyclic-amp response element binding protein a	9,372	7,384	8,347	7,225	
	9,405	7,560	7,926	7,504	

GO:0007219: Notch signaling pathway					
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10	
twin of m4	11,206	7,976	8,086	7,067	
e(spl) region transcript m4	12,037	7,458	7,655	7,167	
e(spl) region transcript m3	10,069	6,840	7,718	7,111	
serrate	9,372	7,384	8,347	7,225	
enhancer of split	11,034	9,478	9,858	9,378	
fringe	10,682	5,739	6,529	6,378	
e(spl) region transcript m	8,990	6,711	7,862	6,383	
senseless	5,424	4,586	4,788	4,745	

GO:0043297:apical junction assembly					
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10	
CG4322-RA	9,913	4,618	5,344	4,238	
neuroglian	11,416	10,760	10,731	10,559	
contactin	11,104	9,981	10,029	9,917	
crumbs	8,651	6,793	6,599	5,934	
na pump subunit	12,268	10,647	10,742	10,897	
gliotactin	8,262	5,085	6,007	4,209	

GO:0048477:oogenesis					
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10	

dynein heavy chain 64c	11,074	10,437	10,271	10,364
pdgf- and vegf-related factor 1	5,945	4,574	4,663	4,817
ecdysone-induced protein 74ef	9,330	7,019	8,045	7,128
female sterile (1) nasrat	7,057	4,820	4,446	5,333
rho-like	9,627	7,580	8,289	7,145
ras-related protein rac2	9,251	8,502	8,316	8,249
oskar	10,527	7,181	7,176	8,150
pipsqueak	11,171	10,017	10,431	10,070
wingless	8,049	6,634	7,060	6,744
mirror	8,724	5,998	5,636	5,010
rna-binding protein 9	8,403	7,745	7,573	7,093
modifier of mdg4	8,511	5,321	5,787	5,786
cappuccino	9,606	6,149	5,978	5,585
retained	8,778	5,887	5,369	6,633
pdgf- and vegf-receptor related	8,027	5,868	7,061	5,892
fringe	10,682	5,739	6,529	6,378
domeless	9,282	8,514	8,393	8,302
signal-transducer and activator of transcription protein at 92e	11,512	10,892	10,608	10,276
cubitus interruptus	10,655	8,039	8,348	7,507
dacapo	11,266	9,886	10,000	9,761
outstretched	8,891	4,518	4,187	4,165
chorion protein 15	9,307	5,702	6,874	7,079
cg7660-pb, isoform b	9,490	6,092	5,850	7,475
egalitarian	9,097	7,941	7,605	7,468

GO:0016070:RNA metabolic process				
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10
cg31381-pa	7,540	5,868	8,174	8,258
CG17259-RA	10,445	10,862	11,731	11,663
glutamyl-prolyl-trna synthetase	9,955	9,564	10,705	10,525
phenylalanine--trna ligase alpha chain	9,991	9,590	10,578	10,593
CG3045-RA	9,214	9,844	10,687	10,527
glycyl-trna synthetase	9,859	10,106	11,105	10,880
trna-guanine	8,202	8,658	9,643	9,787
transglycosylase				
juvenile hormone-inducible protein 1	7,519	8,392	10,496	10,014
leucyl-trna synthetase	8,826	9,289	10,200	9,941
asparaginyl-trna synthetase	11,136	10,937	12,157	11,756
cg4573-pa	6,372	6,749	7,572	7,682
tryptophanyl-trna synthetase	10,080	10,092	12,061	11,951
cg33123-pa	10,232	10,448	11,502	11,195

cinnabar	3,390	3,801	4,026	4,502
cg10463-pa	8,890	9,103	10,050	10,065

GO:0005739:mitochondrion				
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10
cg6255-pa	4,882	4,933	5,524	5,455
mitochondrial ribosomal protein s26	11,011	10,576	11,741	11,922
CG3803-RA	8,484	8,276	9,528	9,392
import inner membrane translocase subunit tim50-c, mitochondrial precursor	9,431	9,446	10,035	10,429
CG33331-RA	7,502	7,656	8,295	8,644
CG5045-RA	10,607	10,424	11,203	11,408
lethal (2) tumorous imaginal discs	9,165	8,866	10,664	10,815
protoporphyrinogen oxidase	9,778	10,334	12,535	12,645
mitochondrial ribosomal protein l55	10,460	10,279	11,119	11,424
juvenile hormone-inducible protein 1	7,519	8,392	10,496	10,014
ferredoxin	9,767	10,471	11,901	11,728
leucyl-trna synthetase	8,826	9,289	10,200	9,941
cg5805-pa	9,593	9,823	10,703	10,429
CG4225-RA	9,483	9,241	10,950	10,486
CG14508-RA	4,372	4,369	5,416	5,526
calcium-binding mitochondrial protein anon-60da	8,823	9,504	10,916	10,597
metaxin-1 homolog	10,222	10,042	11,601	11,182
cg7813-pa	4,309	4,572	5,686	6,113
black pearl	10,752	10,808	11,493	11,470
cg9410-pb, isoform b	10,226	9,981	11,456	11,173
cg8728-pa	10,115	10,006	11,039	10,908
CG4594-RA	8,134	8,427	9,467	9,964
cg8798-pa, isoform a	9,597	9,590	10,368	10,192
cg16736-pa	5,478	5,302	6,251	6,265
lipoic acid synthase	7,599	7,711	8,974	8,864
cypxii5	5,530	3,977	9,025	9,568
tamas	7,189	7,676	8,780	8,655
cypxiic1	5,757	5,345	8,317	7,193
cg10748-pa	3,443	3,491	4,052	4,256
heat shock protein cognate 5	11,445	11,461	12,506	12,363
mitochondrial carnitine palmitoyltransferase i	9,058	8,261	10,102	9,760
CG5028-RB	9,068	9,953	10,876	11,092
cg6512-pa, isoform a	10,899	11,092	11,921	11,775
CG2453-RA	9,614	10,025	10,647	10,656
CG1824-RA	8,446	8,847	9,358	9,532

mitochondrial ribosomal pro	9,859	9,525	10,505	10,603
probable cysteine desulfura	10,329	10,759	11,689	11,480
ferrochelata	10,669	11,108	12,097	11,850
cg14209-pc, isoform c	7,858	8,632	9,674	9,639
CG5389-RA	4,409	4,688	5,677	6,022

GO:0016055: Wnt receptor signaling pathway				
Gene	wtl	raps ^{p89/p62} T1	raps ^{p89/p62} T5	raps ^{p89/p62} T10
apc-like	10,414	10,185	9,644	9,581
nimrod B4	6,791	5,762	4,809	4,932
starry night	11,938	11,908	11,170	10,833
shaggy	10,227	9,677	8,617	8,087
brother of tout-velu	9,185	9,191	8,006	7,899
nemo	4,228	4,531	3,599	3,463
derailed	11,296	11,570	8,667	7,246
wnt oncogene analog 4	10,859	10,525	8,840	8,705
frizzled	9,938	8,894	8,335	7,489

GO:0032482: Rab protein signal transduction				
Gene	wtl	raps ^{p89/p62} T1	raps ^{p89/p62} T5	raps ^{p89/p62} T10
cg32506-pa	6,149	5,477	4,187	4,244
cg3996-pa	6,171	5,789	4,218	4,178
cg1695-pa, isoform a	6,015	5,610	4,699	4,581
cg32580-pa	6,637	6,165	3,952	3,324
cg11727-pa, isoform a	8,669	8,628	7,267	7,305
whacked	11,224	11,386	10,548	10,464
CG5337-RA	8,953	8,560	7,803	7,884

GO:0008293: torso signaling pathway				
Gene	wtl	raps ^{p89/p62} T1	raps ^{p89/p62} T5	raps ^{p89/p62} T10
giant	7,252	8,370	6,482	6,367
pointed	8,488	9,188	7,879	7,561
tolloid	8,846	7,420	5,039	4,742
corkscrew	9,156	9,792	8,117	8,286
downstream of raf1	11,387	11,395	10,295	10,728
folded gastrulation	10,472	9,069	7,997	7,364

GO:0007010: cytoskeleton organization and biogenesis				
Gene	wtl	raps ^{p89/p62} T1	raps ^{p89/p62} T5	raps ^{p89/p62} T10
apc-like	10,414	10,185	9,644	9,581
actin 57b	9,019	6,525	4,198	4,173
egghead	10,696	10,712	9,947	9,967
dunc-115m	12,514	12,478	11,754	11,880
cg8407-pa	10,311	11,430	6,496	6,727

CG4290-RA	7,188	6,937	4,450	4,639
lim-kinase1	9,944	10,261	9,343	9,180
retinal degeneration a	9,231	9,077	8,324	8,030
calcium/calmodulin- dependent protein kinase	11,353	11,338	10,756	10,760
abnormal x segregation	9,452	9,843	8,477	8,490
g protein 1	11,104	9,520	6,138	6,380
cg14535-pa	8,043	7,801	6,683	6,637
ovo	9,072	8,239	7,314	6,995
stathmin	11,591	11,890	10,604	10,827
still life	11,158	10,619	10,236	9,338
frizzled	9,938	8,894	8,335	7,489
kinesin-like protein at 68d	9,311	8,959	7,896	8,080
actin 88f	5,219	5,966	4,317	4,829
inflated	9,668	9,832	6,495	7,492
cg7462-pc, isoform c	10,470	9,870	5,767	4,754
cg9121-pa	7,595	6,931	4,674	4,115
hu li tai shao	8,974	9,065	8,372	8,506
shibire	9,274	9,495	8,608	8,460
-tubulin at 85d	6,443	6,530	3,981	4,835
cg1193-pa, isoform a	9,474	9,173	8,144	7,975
ribosomal protein s10b	11,489	11,076	8,136	8,470
wings up a	8,985	8,054	7,303	6,825
cg18214-pc, isoform c	11,511	10,843	8,415	8,355
cg12094-pa	5,119	5,167	4,232	4,229
leonardo protein	12,685	11,639	9,815	9,293
fimbrin	11,139	10,897	9,801	9,520
sarcoglycan	4,285	5,132	3,611	3,793
dystroglycan	11,315	10,482	7,754	8,430
sarcoglycan	10,765	9,220	6,257	6,057
singed	10,659	10,571	8,599	8,512

GO:0001708:cell fate specification				
Gene	wtl	raps^{p89/p62} T1	raps^{p89/p62} T5	raps^{p89/p62} T10
eyes absent	10,037	10,969	5,781	5,505
pointed	8,488	9,188	7,879	7,561
bagpipe	5,087	5,582	3,930	4,169
e(spl) region transcript m	9,054	8,346	6,718	6,314
headcase	12,270	12,019	11,334	10,822
brother of bearded a	9,249	8,557	7,681	6,444
prospero	12,059	11,647	3,623	3,421
leak	10,465	11,055	6,697	6,029
cg13465-pa	9,249	8,557	7,681	6,444

|

GO:0030154:cell differentiation				
Gene	wtl	l(2)gl⁴ T1	l(2)gl⁴ T5	l(2)gl⁴ T10
ras-related protein rac2	9,251	7,654	7,728	8,185
cg12789-pa, isoform a	7,082	6,091	6,953	4,243
actin 5c	10,927	8,916	9,788	9,149
actin 5c	10,987	8,822	9,701	8,969
beaten path iia	10,310	6,390	6,582	7,563
zero population growth	6,405	4,925	4,172	3,534
g protein 1	7,860	5,457	6,026	5,713
g protein 1	11,104	8,223	7,583	6,961
rab-protein 5	12,347	11,471	11,291	11,145
commissureless	9,110	8,199	8,180	6,915
fork head	8,786	5,585	4,981	6,255
cg33950-pb, isoform b	9,316	7,266	7,154	7,882
cg33950-pb, isoform b	10,117	8,073	7,722	9,408
scratch	11,446	9,030	9,063	8,061
roughoid	6,567	5,629	5,492	4,415
rolling pebbles	7,400	7,247	6,359	5,983
exuperantia	7,087	5,378	5,662	4,636
kruppel	7,788	5,890	4,569	6,545
cg32130-pb, isoform b	10,646	7,823	7,847	7,157
singed	10,659	9,602	8,997	9,713
inturned	6,220	5,470	5,570	4,444
cg3132-pa	9,101	7,615	6,778	5,613
capricious	9,686	8,651	7,806	8,423
empty spiracles	6,761	4,573	3,375	4,645
ecdysone-induced protein 63f 1	7,044	4,731	3,763	4,189
dacapo	11,266	9,955	9,891	10,026
kin of irre	7,973	7,041	5,639	6,570
apterous	6,972	7,384	7,614	6,163
apterous	10,088	8,970	8,601	7,247
coracle	11,950	11,290	10,977	10,981
g protein o 47a	11,736	9,804	9,208	9,916
RhoGAPp190	11,734	9,786	8,495	9,155
spalt major	9,120	7,685	7,933	5,616
ultrabithorax	5,455	4,319	3,961	4,789
ets at 21c	6,425	7,219	7,068	5,619
netrin-a	7,256	6,510	5,467	6,015
knirps	4,817	4,016	3,610	4,024
CG4322-RA	9,913	6,512	6,356	4,971
echinus	4,623	3,878	3,922	3,868
fasciclin 1	10,739	9,571	9,296	8,387
CG5336-RA	10,100	9,277	9,463	9,281
ovarian tumor	8,574	6,814	5,435	5,512
scabrous	10,882	10,206	9,151	9,269
knot	8,991	5,908	5,509	7,008
arrest	9,629	8,918	6,461	7,781
arrest	11,448	10,897	8,841	9,363
netrin-b	10,902	9,074	6,739	8,478
bangles and beads	8,958	6,379	5,729	6,423

myocyte enhancing factor 2	5,856	5,107	4,122	5,169
misexpression suppressor of ksr 2	9,552	9,220	8,308	8,467
misexpression suppressor of ksr 2	10,658	8,883	9,309	9,062
segmentation protein ru	8,429	9,424	8,685	6,462
slouch	7,898	3,896	4,446	4,132
hemipterous	9,921	9,302	8,777	8,799
cg7660-pb, isoform b	9,490	8,201	8,437	6,231
serrate	9,372	7,909	6,742	6,731
senseless	5,424	4,856	4,084	4,716
intermediate neuroblasts defective	5,730	4,820	4,533	3,984
charlatan	11,038	8,408	8,472	8,806
hormone-receptor-like in 78	9,881	8,583	9,035	9,060
leukocyte-antigen-related-like	9,913	8,191	7,723	8,761
dorsal	6,926	4,223	4,042	4,442
dorsal	9,102	7,867	7,737	6,959
semaphorin 5c	8,976	6,635	6,700	6,782
beaten path ic	5,694	4,537	3,560	4,657
angiotensin converting enzyme	7,373	5,870	7,227	5,031
twin of m4	11,206	8,657	9,465	8,673
neuroglian	11,534	10,053	10,383	10,221
barh2	8,296	7,509	6,992	7,263
knockout	8,024	5,910	6,461	5,921
short gastrulation	8,826	7,014	6,491	7,062
chorion protein 16	8,098	6,058	5,864	6,502
lissencephaly-1	12,408	10,994	10,297	10,812
fringe	10,682	7,464	8,583	7,842
spire	9,920	8,758	8,729	9,049
spire	9,086	7,941	7,523	7,184
cg1841-pb, isoform b	10,015	9,459	9,231	9,325
frizzled	9,938	8,598	7,371	7,992
frizzled	11,133	9,409	9,129	7,704
ocelliless	10,546	7,565	5,908	8,835
shaggy	10,227	8,696	7,184	7,823
female sterile (1) m3	6,133	4,540	4,025	3,175
beaten path ia	8,074	6,221	5,748	5,688
camp-dependent protein kinase r2	9,793	7,721	6,540	6,538
cg7462-pc, isoform c	10,470	8,991	7,881	6,040
g protein 49b	10,816	9,471	7,644	8,656
tramtrack	8,138	7,336	6,921	6,703
tramtrack	7,869	8,031	7,818	6,503
odorant-binding protein 99b	7,437	4,723	5,295	4,793
abnormal chemosensory jump 6	8,145	6,703	6,654	7,283
scab	10,333	7,307	7,702	6,266

extra-extra	6,518	5,225	4,978	5,096
fasciclin 2	11,090	10,850	7,928	8,306
fasciclin 2	9,332	8,269	6,495	6,545
fasciclin 2	10,262	9,843	7,295	7,241
fasciclin 2	9,494	8,981	5,478	7,771
cg10382-pa	7,966	5,460	5,512	5,160
modifier of mdg4	7,990	6,703	6,808	6,609
drop	6,680	3,974	3,946	5,202
ecdysone-induced protein 74ef	9,330	7,231	6,879	7,434
midline fasciclin	10,105	6,287	6,060	5,323
matrix metalloproteinase	10,092	8,563	8,257	8,239
matrix metalloproteinase	9,542	4,802	5,236	4,705
matrix metalloproteinase	8,561	5,061	5,788	4,555
lethal (2) giant larvae	9,952	4,827	5,170	3,664
spatzle	11,127	7,337	7,258	6,666
broad	9,818	7,729	7,865	8,706
camp-dependent protein kinase r1	10,615	9,106	9,075	8,850
tailup	9,918	6,876	6,075	7,742
misshapen	10,513	9,191	9,028	9,276
tiggrin	9,935	6,878	7,152	6,388
protein glass	7,171	5,812	5,791	5,755
bagpipe	5,087	4,574	6,322	4,160
hibris	11,973	9,875	8,991	10,807
ovo	9,072	7,855	5,439	7,632
neuromancer2	8,145	7,111	6,741	7,220
gliotactin	8,262	4,831	6,147	5,716
cg1975-pa	9,459	6,292	5,476	6,420
decapentaplegic	8,958	6,722	5,949	7,467
cg6312-pa	7,746	5,590	5,992	4,608
eyeless	10,026	8,682	8,002	6,687
slingshot	9,284	8,689	8,584	8,386
female sterile (1) nasrat	7,057	6,419	5,680	4,555
wingless	8,049	5,860	5,491	6,668
cg5423-pa	7,701	5,774	6,308	5,789
mastermind	11,100	9,122	8,548	8,766
meiotic w68	11,718	10,469	10,151	10,328
synaptotagmin	11,526	8,222	7,880	7,526
inhibin beta chain precursor	9,327	8,488	8,420	7,773
transcription factor glial cells missing 2	7,073	4,740	4,751	5,704
sticks and stones	8,266	5,753	6,526	4,714
cubitus interruptus	10,655	8,868	8,111	8,759
bearded	11,270	8,901	8,455	8,245
nubbin	7,426	5,482	4,484	6,075
egalitarian	9,097	7,631	7,451	7,905
swallow	7,523	6,745	5,091	4,817
cut	10,603	7,189	5,722	7,630
heartless	7,310	5,747	5,101	5,031
hunchback	4,919	4,676	4,431	2,815
femcoat	5,530	3,903	3,859	3,982

cg15630-pa	6,631	5,251	4,895	5,565
cappuccino	9,606	8,993	8,449	7,183
roughest	10,944	10,802	9,102	8,688
death executioner bcl-2 homologue	8,178	7,468	8,084	5,991
araucan	6,322	4,524	3,773	4,444
fasciclin 3	10,590	7,960	7,509	8,330
fasciclin 3	8,955	5,880	5,991	6,011
golden goal	10,385	9,219	8,931	8,054
CG7588-RA	6,748	5,362	5,008	5,808
mirror	8,724	6,711	4,762	7,405
moesin	12,233	11,241	11,343	11,466
modifier of mdg4	8,511	7,537	7,693	5,775
modifier of mdg4	7,990	6,703	6,808	6,609
furry	9,955	9,239	9,006	9,057
homothorax	10,038	9,443	8,071	7,672
retained	8,778	7,207	5,797	5,658
maelstrom	7,330	6,897	6,645	5,092
plexin b	10,672	9,283	7,896	9,489
klingson	11,095	8,931	8,570	6,001
shibire	10,245	8,825	8,759	9,041
cg33991-pd, isoform d	11,235	9,052	9,178	9,733
blown fuse	10,472	8,852	9,001	6,161
big brain	6,570	4,944	5,390	4,312
multiple edematous wing	9,612	7,937	7,700	7,945
multiple edematous wing	7,715	5,450	5,910	5,247
deformed	4,806	3,925	3,671	3,700
rhomboid	10,450	8,901	7,941	8,191
netrin receptor unc-5 precursor	11,151	8,964	9,483	9,410
ninjurin a	9,378	6,682	6,979	5,927
e(spl) region transcript r	12,037	6,877	6,530	7,320
brother of bearded a	9,437	7,610	7,800	7,212
dachsous	9,258	6,415	5,084	6,250
egghead	11,376	10,249	10,590	10,537
trachealess	8,165	7,540	7,042	7,224
matrix metalloproteinase Heparan sulfate 3-O sulfotransferase-B	7,293	7,201	7,461	6,225
9,005	6,252	6,225	4,526	
zn finger homeodomain	9,917	8,685	7,489	8,198
derailed	11,296	10,862	9,942	8,356
barh1	7,685	6,279	6,114	4,530
cg10068-pa	9,868	8,690	9,092	8,653
minibrain	7,778	8,992	7,348	7,019
bag of marbles	4,870	5,818	7,035	4,165
optix	9,894	11,409	11,280	4,191
jelly belly	8,133	6,077	4,894	6,436
cg18214-pc, isoform c	11,511	9,838	8,471	8,743
CG1776-RA	8,050	5,921	5,569	6,794
e(spl) region transcript r	10,827	4,833	4,227	5,553
kinesin associated protein 3	10,376	9,863	9,258	8,880
cg7037-pb, isoform b	10,880	9,700	9,028	9,734

flightin	5,072	3,767	3,343	3,251
cg3871-pa, isoform a	6,556	11,827	12,061	5,718
tincar	7,373	5,756	6,274	5,567
tincar	7,686	5,926	6,028	6,128
tincar	9,659	6,707	6,262	7,155
Myofilin	9,087	6,704	5,918	7,449
Myofilin	9,080	7,133	7,680	7,407
CG30132-RB	11,718	10,469	10,151	10,328
upheld	7,606	5,894	6,231	5,911
atonal	8,049	4,766	5,154	4,597
single-minded	8,822	5,200	5,654	4,661
d-ptx1	7,535	5,133	4,461	6,159
cg10699-pa, isoform a	9,152	6,368	4,222	7,768
astray	9,284	8,041	7,821	6,324
chorion protein 19	7,577	4,143	4,437	4,007
wishful thinking	10,018	7,337	6,815	5,848
outstretched	8,891	4,987	4,336	3,794
glutamic acid decarboxylase 1	11,142	5,704	5,333	5,350
dachshund	11,874	9,580	8,977	7,310
CG2082-RC	9,798	7,694	7,173	6,885
glial cells missing	8,785	6,608	7,434	6,975
ecdysone-induced protein 75b	9,312	7,910	7,221	8,695
reversed polarity	10,637	7,115	7,506	7,088
cg8250-pa	10,788	7,542	5,440	6,971
cg4328-pa	8,692	6,056	6,049	6,249
cg18350-pj, isoform j	10,459	10,190	5,770	8,240
kelch	11,361	8,879	8,363	9,667
beaten path ib	10,130	7,733	7,988	8,067
nervy	9,307	10,306	9,338	8,366
skittles	7,790	6,539	6,861	6,510
nervous fingers 1	12,260	11,310	10,875	10,432
dystroglycan	11,315	9,305	8,693	8,239
toll	8,284	6,654	5,655	7,427
toll	11,356	7,316	7,060	7,008

GO:0008105:asymmetric protein localization

Gene	wtI	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
miranda	9,362	11,378	11,290	11,578
snail	8,858	10,899	11,464	11,491
bazooka	7,209	9,314	8,954	8,333
escargot	9,024	9,811	10,240	10,296
ric8a	5,005	5,171	6,143	5,717
worniu	8,891	10,639	11,581	11,895
inscuteable	10,145	11,746	11,440	11,219
partner of numb	8,532	10,409	10,813	10,689

GO:0007067:mitosis

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
nebbish	7,762	9,596	9,839	9,832
dynein heavy chain 64c	5,542	7,236	7,335	7,538
z600	4,228	9,384	8,742	8,256
cg2812-pa	8,812	10,555	11,265	10,775
ecdysone-induced protein 63e	6,999	10,781	10,219	10,772
non-claret disjunctional	10,664	11,511	11,704	11,622
trithorax-like	5,257	6,317	6,912	6,281
trithorax-like	7,080	8,584	8,227	8,714
myosin 95e	4,234	5,074	5,314	4,910
borealin	10,850	11,884	12,120	12,101
minichromosome maintenance 2	10,053	11,436	11,321	11,416
mep50 homolog	10,339	10,989	11,612	11,615
mutagen-sensitive 101	6,406	9,061	8,598	8,894
orientation disrupter	3,839	6,967	6,636	4,458
origin recognition complex subunit 2	7,474	9,535	9,650	9,602
zwilch	8,513	9,599	10,115	10,112
eco1 homolog	8,688	9,446	9,532	9,944
nem-sensitive fusion protein 2	7,253	8,444	8,887	8,395
CG5202	6,465	7,524	7,884	7,568
cg4329-pb, isoform b	3,865	6,007	5,423	5,407
g2/mitotic-specific cyclin-b3	10,502	11,632	11,346	11,814
minichromosome maintenance 6	10,937	11,596	11,956	12,073
-tubulin at 37c	6,328	7,460	9,192	8,653
meiotic recombination 1 replication-factor-c	10,733	11,738	12,341	12,222
40kd subunit	11,885	12,715	12,709	12,488
separase	7,967	10,558	9,961	9,816
cdc23	9,388	10,766	10,794	10,622
pelota	9,153	9,819	10,053	10,127
cyclin-dependent kinase subunit 30a	10,670	11,561	11,454	11,711
cyclin-dependent kinase	9,964	10,633	10,792	10,747
cg6897-pa	7,988	8,999	9,263	9,038
imaginal discs arrested	8,436	9,093	9,700	9,675
cg12010-pa, isoform a	7,937	9,581	9,719	9,574
cg9333-pa	5,582	7,355	8,253	7,929
CG16892-RA	8,986	9,746	10,022	10,081
rho-kinase	7,949	10,108	9,203	9,229
meiotic from salaria 282	9,282	11,153	10,512	10,412
greatwall	8,070	9,592	9,595	9,427

GO:0006281:DNA repair

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
flap endonuclease 1	9,762	10,589	11,078	11,038
mutagen-sensitive 309	9,620	10,723	10,844	10,549
CG7246-RA	6,883	7,839	8,065	8,526
CG11403-RA	8,169	9,199	9,370	9,349
lodestar	8,857	10,384	10,362	10,788
structure specific recognition protein	10,556	11,271	11,527	11,610
Ku80	9,001	10,386	11,032	10,562
cg6318-pa	4,196	5,933	6,051	5,792
cg7376-pa	8,566	9,408	9,631	9,694
cg10018-pa	7,758	9,578	9,773	9,805
inverted repeat-binding protein	9,290	10,874	11,013	10,882
Pms2	9,481	10,146	10,396	10,516
cg2525-pa	8,103	10,354	10,440	10,503
g/t mismatch-specific thymine dna glycosylase	7,463	8,647	8,840	8,627
CG5524-RA	9,205	10,293	10,132	10,351
meiotic recombination 1	10,733	11,738	12,341	12,222
xpg-like endonuclease	8,773	9,446	10,396	10,073
mutagen-sensitive 308	8,316	9,135	9,139	9,344
replication-factor-c 40kd subunit	11,885	12,715	12,709	12,488
drev1	9,064	9,989	10,064	9,993
cg7602-pb, isoform b	7,209	9,017	9,127	8,312
re31829p	9,027	9,923	10,119	9,833
cg2412-pa	7,709	8,480	8,703	8,350
replication factor c 38kd subunit	9,996	11,028	10,914	10,969
tyrosyl-dna phosphodiesterase 1	8,048	10,755	10,941	10,909
mutagen-sensitive 210	10,985	11,732	11,919	12,180
CG10898-RA	8,616	9,752	9,655	9,298
cg9601-pa	10,185	10,911	10,944	10,648
cg2990-pb, isoform b	4,638	7,675	7,161	7,529
dna-polymerase- dogg1	7,669	9,306	9,483	9,630
ligase4	8,751	10,136	9,836	9,625
ligase4	7,973	9,957	9,541	8,927
dna polymerase 180kd	6,951	8,820	7,797	7,933
cg10215-pa	9,703	10,424	11,258	10,831
mutagen-sensitive 205	8,092	9,872	10,180	9,821
CG10694-RA	4,409	5,576	5,819	4,982
cg18271-pa	6,203	7,805	7,949	7,491
spindle b	6,886	8,128	8,376	8,495
Rad9	8,736	9,845	9,823	9,381

GO:0007018:microtubule_based movement

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
cg10834-pa	3,573	6,556	6,087	4,839
nebbish	7,762	9,596	9,839	9,832
dynein heavy chain 64c	5,542	7,236	7,335	7,538
no distributive disjunctio	8,405	9,053	9,459	9,262
cg13930-pa	4,295	5,370	5,422	5,039
CG9313-RA	6,872	8,936	8,288	8,271
jagunal	9,702	11,082	10,722	10,984
non-claret disjunctional	10,664	11,511	11,704	11,622
kinesin-like protein at 6:	10,114	10,913	10,795	10,917
cg12042-pa	9,758	10,480	10,605	10,234
cg13809-pa	5,875	8,310	7,894	6,077
cg7059-pa, isoform a	9,259	10,819	11,175	11,636
lethal (2) 37Ce	9,677	10,941	10,829	10,287
dynein heavy chain at 8:	3,810	5,922	5,606	4,451
milt	7,872	8,790	8,919	8,836
putative inner dynein arm light chain, axonemal	3,781	4,751	5,111	4,325
-tubulin at 37c	6,328	7,460	9,192	8,653
dynein heavy chain at 6:	4,697	6,962	7,245	5,801
CG14763-RA	4,954	6,456	6,744	5,433
cg10859-pa	3,839	6,916	8,564	5,653

GO:0051320: S phase

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
dna primase large subur	8,251	9,432	9,877	9,931
cg14549-pa	9,542	10,135	10,915	10,696
cg18013-pa	8,099	9,963	9,504	9,409
CDC45L	9,184	10,625	10,165	10,347
cg9187-pa	7,547	8,843	9,501	9,077

GO:0001709:cell fate determination

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
scute	7,312	8,516	8,377	8,962
dynein heavy chain 64c	5,542	7,236	7,335	7,538
grainy head	8,639	10,713	10,494	11,255
mutagen-sensitive 301	8,173	9,458	10,104	9,528
bag of marbles	4,870	5,818	7,035	4,165
inscuteable	10,145	11,746	11,440	11,219
stonewall	5,547	8,053	7,748	8,251
miranda	9,362	11,378	11,290	11,578
bazooka	7,209	9,314	8,954	8,333
escargot	9,024	9,811	10,240	10,296
brachyenteron	2,905	3,569	3,865	3,494
ventral veins lacking	5,818	6,562	7,220	7,958

spindle b	6,886	8,128	8,376	8,495
spindle d	6,456	8,451	8,781	8,567
held out wings	6,315	7,712	7,751	7,892
missing oocyte	9,136	10,211	10,135	10,116
seven up	4,467	7,340	7,117	8,190

GO:0008168:methyltransferase activity

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
arginine methyltransfera	9,907	9,599	10,465	10,854
cg8939-pa	8,233	8,080	9,412	9,748
18s rna dimethylase	9,193	9,431	10,244	10,218
rrna (uridine-2'-o-)- methyltransferase	7,625	7,556	8,984	8,318
probable n(2),n(2)- dimethylguanosine trna methyltransferase	9,718	9,539	10,598	10,735
spermidine synthase	7,782	8,203	8,830	9,213
cg32281-pa	8,728	8,506	9,397	9,459
cg1074-pa	9,347	9,496	10,173	10,100
arginine methyltransfera	9,635	9,311	10,549	11,161
cg10623-pa	7,449	8,106	9,176	9,153

GO:0042254:ribosome biogenesis

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
eIF4E-4	8,003	6,032	6,058	7,518
Nnp-1	9,237	8,977	9,773	10,345
cg8939-pa	8,233	8,080	9,412	9,748
mystery 45a	9,480	9,249	10,433	10,847
18s rna dimethylase	9,193	9,431	10,244	10,218
dribble	9,485	8,720	10,457	10,463
rrna (uridine-2'-o-)- methyltransferase	7,625	7,556	8,984	8,318
dead box protein 73d	8,593	8,802	9,640	10,150
surfeit 6	10,426	10,318	11,293	11,195
cg32409-pa	10,669	10,720	11,782	12,036

GO:0005739:mitochondrion

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
mitochondrial ribosomal protein s31	10,345	10,323	11,384	11,031
mitochondrial ribosomal protein I55	10,460	10,604	11,191	11,537
mitochondrial ribosomal protein I28	9,973	10,389	11,250	11,210

putative succinyl-coa ligase (gdp-forming) beta-chain	7,983	6,414	8,247	7,870
cg1516-pa, isoform a	5,133	5,658	6,465	6,417
mitochondrial ribosomal protein l43	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
mitochondrial ribosomal protein l46	10,169	9,874	11,015	11,240
mitochondrial ribosomal protein l11	10,347	10,073	10,862	10,948
mitochondrial ribosomal protein l1	11,027	10,726	11,686	11,817
mitochondrial ribosomal protein l21	9,419	9,104	9,970	9,953
mitochondrial ribosomal protein l10	9,002	9,250	9,771	9,956
mitochondrial ribosomal protein l38	9,859	9,169	10,800	10,391
mitochondrial ribosomal protein l18	9,798	9,697	10,570	10,907
mitochondrial ribosomal protein s35	9,500	9,314	10,114	10,174
tamas	7,189	7,790	9,369	9,174

GO:00355220:wing disc developmen

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
drop	6,680	3,974	3,946	5,202
nemo	4,228	4,172	4,751	5,811
knot	8,991	5,908	5,509	7,008
inflated	9,668	8,943	7,776	10,383
mirror	8,724	6,711	4,762	7,405
mirror	8,445	6,721	5,740	7,698
trithorax-like	9,747	10,229	11,203	11,066
crinkled	7,894	6,309	7,640	8,834
bifid	11,396	6,864	5,171	11,671
scribbler	5,811	6,617	8,210	7,636
pox neuro	4,358	4,339	4,746	10,212
penguin	10,746	10,662	11,544	11,591
connector enhancer of k	10,168	9,903	9,903	11,100
asteroid	8,226	8,339	9,054	9,304
glass bottom boat	10,521	10,421	11,341	11,170
vestigial	7,129	5,395	5,434	6,561
fat	10,427	8,108	8,213	10,236
hedgehog	6,054	6,522	6,380	8,425
engrailed	7,929	5,809	4,836	7,411
blistered	8,506	8,571	9,495	9,472

GO:0019861:flagellum

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
------	-----	------------------------	------------------------	-------------------------

troponin c at 73f	9,060	7,117	7,197	10,612
troponin c at 73f	8,632	6,695	5,728	7,961
don juan	#N/A	#N/A	#N/A	#N/A
cg31302-pa, isoform a	8,936	6,728	7,255	7,927
longitudinals lacking	11,188	9,242	9,249	11,697
longitudinals lacking	9,518	9,593	8,358	11,856

GO:0051299:centrosome separation

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
dynein heavy chain 64c	5,542	7,236	7,335	7,538
non-claret disjunctional	10,664	11,511	11,704	11,622
kinesin-like protein at 61	10,114	10,913	10,795	10,917
aurora	8,900	11,212	10,939	9,717
la related protein	6,187	7,655	7,790	7,879
kinesin-like protein at 67	9,012	10,390	10,584	10,759

GO:0016538:cyclin-dependent protein kinase regulator activity

Gene	wtl	l(2)gl ⁴ T1	l(2)gl ⁴ T5	l(2)gl ⁴ T10
g2/mitotic-specific cyclin-b3	10,502	11,632	11,346	11,814
cyclin k	10,034	10,752	10,795	10,864
cyclin-dependent kinase subunit 30a	10,670	11,561	11,454	11,711
cyclin c	10,230	10,971	10,974	10,918
cyclin d	8,928	9,910	9,917	10,141
kokopelli	9,884	10,672	11,119	10,928
cyclin h	10,281	11,912	11,637	10,919

GO:0030154:cell differentiation						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
cg1841-pb, isoform b	9,971	9,907	9,070	9,442	9,887	9,767
CG6582-RA	12,239	12,276	11,496	11,533	12,107	12,098
deep orange	9,452	9,460	8,152	8,616	10,112	9,909
cubitus interruptus	9,499	10,145	8,485	8,606	8,104	8,181
fringe	10,023	10,585	9,289	7,687	9,196	9,025
buffy	7,986	7,853	6,022	5,142	5,073	4,808
plexin b	11,539	11,346	10,708	11,020	10,693	10,860
plexin b	10,651	9,822	9,184	9,669	9,305	9,360
polyhomeotic proximal	11,483	11,009	10,495	10,563	10,875	10,686
protein xmas-2	7,487	6,579	6,830	7,720	7,957	7,999
protein tyrosine phosphatase 69d	9,742	9,566	8,807	9,113	9,207	9,285
protein glass	7,593	7,760	5,788	5,468	5,311	5,067
adenosine deaminase- related growth factor a	9,457	8,742	7,609	9,850	8,964	8,995
vitelline membrane 32e	6,543	5,632	5,465	5,739	5,209	5,668
fasciclin 1	10,688	10,536	9,824	9,102	9,066	9,195
gliotactin	7,812	8,232	6,257	4,952	4,989	5,039
CG16857-RA	8,705	8,903	6,788	5,431	6,863	6,765
derailed	11,431	11,338	10,631	10,638	10,490	9,495
organic cation transport	9,550	9,122	8,734	9,490	10,328	10,560
twin of m4	10,574	10,919	8,505	8,200	8,973	9,540
failed axon connections	12,308	12,072	11,601	11,479	11,199	11,581
cg33991-pd, isoform d	10,349	10,813	9,372	9,520	9,606	10,027
lissencephaly-1	12,338	12,245	11,487	11,229	11,015	10,850
reaper	10,421	9,421	8,865	8,003	8,100	8,242
dreadlocks	11,465	10,661	10,140	10,410	10,111	10,078
ras oncogene at 85d	12,009	11,897	11,388	11,545	11,547	11,494
cg33950-pb, isoform b	7,789	8,663	6,704	7,218	7,001	7,236
cg33950-pb, isoform b	9,303	9,428	7,755	7,438	7,352	7,418
cg33950-pb, isoform b	9,528	10,079	8,439	8,101	7,635	7,621
dacapo	11,289	11,513	10,235	9,821	10,021	10,217
enhancer of bithorax	10,646	10,404	9,606	9,660	9,764	9,979
ribosomal protein s29	6,692	5,631	5,477	7,542	6,288	5,769
downstream of receptor kinase	12,620	12,316	11,967	11,945	11,595	11,171
e(spl) region transcript	11,288	11,053	9,440	8,679	9,406	8,346
basket	11,599	11,161	10,266	10,565	10,581	10,419
basket	11,870	11,733	11,216	11,200	11,328	11,343
camp-dependent protein kinase r2	9,925	9,998	8,537	8,081	7,028	7,650
golden goal	11,276	10,494	8,615	9,002	9,143	8,191
downstream of raf1	11,611	11,477	10,976	11,251	11,265	11,140
starry night	11,985	11,734	10,680	10,625	10,928	10,456

re26822p	9,887	9,337	8,081	8,472	9,253	8,930
roundabout	11,749	11,355	10,781	11,049	10,730	10,806
broad	9,575	9,735	8,821	7,750	8,798	9,340
lethal of scute	9,125	9,382	7,424	8,000	8,361	8,881
ras opposite	9,143	9,361	8,077	8,026	8,701	8,601
anterior open	10,642	10,790	9,563	9,930	9,563	10,052
death associated						
molecule related to	6,203	7,121	4,689	6,960	5,461	4,825
mch2						
pole hole	10,070	9,884	8,914	9,318	9,872	9,804
charlatan	11,018	10,627	9,175	8,737	8,379	8,403
spalt major	9,829	10,342	8,344	7,166	7,550	6,955
faint sausage	11,639	11,159	9,681	8,826	9,322	8,835
pten3	9,542	9,512	8,732	8,929	9,081	9,174
rugose	10,400	10,072	9,458	8,877	8,825	9,295
trithorax-like	11,643	11,514	10,257	11,109	10,691	10,815
cg7913-pd, isoform d	7,703	7,693	6,504	7,172	7,552	7,223
kinesin-like protein at 6	8,396	8,098	7,030	7,382	8,007	7,726
cg6312-pa	8,482	8,006	5,616	6,078	5,884	5,555
dishevelled	11,950	11,787	10,919	11,410	11,641	11,579
shibire	10,009	10,039	8,760	8,884	9,208	9,258
shibire	10,132	9,511	9,269	9,188	8,913	9,053
cg8815-pa, isoform a	9,963	9,034	8,194	8,840	8,956	8,670
cg5869-pa	11,372	10,945	10,501	10,255	10,258	10,022
cg33979-pa, isoform a	12,285	12,142	11,551	11,755	11,584	11,442
armadillo	12,496	12,438	11,851	11,829	12,068	12,015
disabled	9,500	8,698	8,448	8,818	8,687	8,421
longitudinals lacking	11,330	11,129	9,561	8,927	9,590	9,191
longitudinals lacking	8,671	7,603	8,025	7,887	8,196	8,079
longitudinals lacking	7,933	6,444	6,179	7,065	7,335	6,751
longitudinals lacking	7,446	5,251	5,619	6,474	6,465	5,882
longitudinals lacking	11,890	11,632	11,169	11,019	10,893	10,988
e(spl) region transcript	9,868	10,150	7,521	7,674	7,602	7,398
abrupt	9,620	9,998	8,945	9,281	8,430	8,581
serine/threonine kinase	10,595	10,509	9,742	10,325	10,175	10,145
g protein 1	8,463	8,410	6,489	5,710	6,413	6,258
retina aberrant in patter	9,635	9,113	8,780	9,060	9,043	8,888
enhancer of split	10,618	10,768	9,395	8,590	8,972	8,444
multi sex combs	7,968	7,924	7,066	7,570	8,230	8,182
sickle	9,941	9,423	7,878	7,845	7,948	7,548
shaggy	11,220	10,976	10,605	10,690	10,633	10,722
scratch	10,916	11,085	9,725	8,474	9,106	8,794
minibrain	9,458	7,335	8,487	8,308	7,254	7,936
rho-like	9,859	9,145	8,718	8,004	7,896	8,074
frizzled	10,895	11,008	9,329	9,104	9,170	8,673
intermediate						
neuroblasts defective	6,150	5,623	4,482	4,206	4,513	4,213
egghead	11,251	11,249	10,149	10,209	10,823	10,883
domeless	9,449	9,015	8,048	9,157	8,808	8,997

camp-dependent protein kinase 1	7,531	7,383	6,702	6,368	6,485	6,567
misshapen	10,595	10,072	8,838	9,055	9,816	9,644
netrin receptor unc-5 precursor	10,929	10,748	8,807	9,303	9,478	9,367
CG6203-RA	12,067	11,950	11,410	11,657	11,418	11,609
CG6203-RA	7,289	7,343	6,522	7,462	7,783	7,683
bluestreak	9,745	9,464	8,800	9,032	9,322	9,243
no optic lobe	5,513	4,706	4,669	6,079	6,448	6,716
pox neuro	5,981	6,157	3,850	3,559	3,902	3,355
cadherin-n	9,583	8,831	8,225	7,431	7,689	7,538
astray	8,858	10,627	7,807	8,587	7,603	7,913
costa	9,951	9,678	9,250	9,899	9,354	9,433
daughters against dpp	9,223	9,422	8,037	7,707	7,749	8,285
transcription factor glial cells missing 2	7,148	6,835	4,435	4,292	4,782	4,436
sticks and stones	8,772	8,525	6,820	8,544	8,137	7,838
grim	8,845	8,169	7,895	7,411	7,526	8,285
nervous fingers 1	12,417	12,061	11,248	11,319	11,380	10,804
big brain	7,907	7,007	4,599	4,587	4,710	4,711
hormone-receptor-like in 78	9,805	9,774	8,945	8,753	8,621	8,791
CG1587-RC	11,824	11,944	11,181	11,476	11,569	11,520
misexpression suppressor of ksr 2	10,657	10,360	8,619	8,312	8,914	8,671
misexpression suppressor of ksr 2	10,306	9,436	9,010	9,027	8,352	8,285
histidine decarboxylase	5,485	6,134	3,433	2,874	3,689	2,860
hu li tai shao	6,975	5,821	4,778	5,001	5,176	5,006
hu li tai shao	11,619	11,640	11,023	11,146	11,156	11,044
klingon	11,200	11,129	9,159	7,770	9,515	8,133
camp-dependent protein kinase r1	10,090	10,323	8,956	8,833	9,041	8,880
jun-related antigen	9,535	9,626	8,156	8,522	9,627	9,364
discs large 1	9,455	8,964	8,469	8,556	7,744	8,463
cg7037-pb, isoform b	11,150	10,320	9,626	9,412	9,660	9,460
ninjurin a	8,324	8,847	6,641	6,717	5,794	6,263
spire	8,801	8,591	7,320	7,744	7,538	7,065
CG4615-RA	9,996	9,931	8,386	8,927	9,274	9,241
protein tyrosine phosphatase 61f	10,596	10,883	9,965	9,810	11,198	10,951
cg33960-pa	6,112	5,380	5,066	4,550	4,987	4,698
signal-transducer and activator of transcription protein at 92e	11,523	11,341	10,873	11,183	10,506	10,744
supernumerary limbs	10,295	10,211	9,526	9,858	9,957	9,671
adh transcription factor	11,283	11,166	10,411	10,818	11,042	11,112
spectrin	12,172	11,961	11,530	11,487	11,575	11,456

tincar	8,529	7,979	6,240	5,136	5,801	5,645
tincar	6,376	5,670	4,926	4,992	5,044	4,766
tincar	9,076	9,449	7,455	5,956	6,521	6,142
tincar	7,660	7,584	6,582	5,755	6,350	6,083
cg9403-pc, isoform c	7,891	7,621	6,759	8,252	8,374	8,203
commissureless	8,987	9,344	8,298	7,672	8,006	7,539
doughnut on 2	8,218	8,431	6,385	7,568	8,183	8,154
bearded	10,984	10,819	9,577	8,541	8,081	8,435
thread	11,307	11,369	10,316	10,197	10,963	10,814
leak	10,689	10,563	9,751	9,984	10,168	9,003
scabrous	6,765	7,374	6,077	5,618	6,457	6,218
scabrous	10,220	10,690	9,504	8,634	8,858	9,094
dynein heavy chain 64c	11,312	11,034	10,234	10,432	10,531	10,556
dynein heavy chain 64c	6,243	4,972	5,327	6,226	5,807	5,733
flightin	6,175	7,156	4,540	3,410	3,317	3,326
cappuccino	9,003	9,013	7,961	7,693	6,950	7,253
neuroglian	10,806	11,305	10,069	9,600	10,485	10,701
leukocyte-antigen-related-like	10,167	9,881	8,504	8,728	8,922	8,638
hibris	12,387	11,858	11,204	11,623	10,996	10,640
down syndrome cell adhesion molecule	10,023	10,077	9,044	9,600	9,440	9,024
tnf-receptor-associated factor 2	10,336	10,196	9,355	9,889	9,892	9,710
connector of kinase to ap-1	10,595	10,880	9,583	9,747	10,096	9,972
capricious	7,860	7,347	6,630	6,508	7,098	7,034
capricious	7,860	7,347	6,630	6,508	7,098	7,034
kinesin associated protein 3	10,882	10,074	9,812	9,702	9,546	9,455
extra macrochaetae Heparan sulfate 3-O sulfotransferase-B	9,768	9,499	7,092	5,330	6,520	5,516
cg10068-pa	10,586	10,209	8,984	8,061	8,765	8,337
inturned	6,154	6,314	5,246	5,145	4,951	5,278
toll	10,432	10,632	7,790	7,758	7,018	6,800
apterous	10,901	9,681	8,352	9,338	10,044	9,318
apterous	8,538	7,218	6,449	7,651	8,514	7,518
semaphorin 5c	8,322	9,032	6,910	7,701	6,721	6,990
shotgun	7,910	6,853	6,451	7,499	8,181	7,944
patched	6,435	5,758	5,739	6,558	6,394	6,226
g protein 49b	6,076	5,199	4,940	5,368	7,131	7,525
muscle lim protein at 8c	7,500	7,482	6,651	6,090	6,891	6,822
clathrin heavy chain	12,401	12,412	11,396	11,282	11,974	11,877
protein kinase dik2	10,792	10,552	9,482	9,863	10,108	10,192
fasciclin 2	9,145	9,510	7,452	6,434	6,929	6,666
wrinkled	7,045	6,994	5,990	6,804	5,778	5,907
wishful thinking	10,246	9,327	7,489	6,599	7,134	6,064
abl tyrosine kinase	9,140	8,940	7,843	7,771	8,780	8,598

liquid facets	11,358	11,021	10,720	10,463	10,390	10,486
calcium/calmodulin- dependent protein kinase ii	9,188	8,752	7,578	8,634	8,144	8,564
breathless	5,405	5,451	4,793	4,693	5,243	5,198
atonal	8,168	8,282	5,313	4,467	4,927	4,847
female sterile (2) ltopp<	8,904	8,946	7,529	8,707	9,767	9,379
CG30132-RB	11,435	11,376	10,522	10,352	10,574	10,566
meiotic w68	8,809	8,709	7,691	7,814	8,916	8,523
meiotic w68	11,435	11,376	10,522	10,352	10,574	10,566
gustavus	11,874	11,696	11,251	11,540	11,468	11,395
knockout	7,889	7,944	6,568	6,854	7,061	7,251
dystroglycan	11,908	11,751	10,033	9,550	9,596	9,225
ribonuclear protein at 9	9,732	9,315	7,369	8,322	8,916	8,677
cg1520-pb, isoform b	7,500	7,261	6,619	7,429	7,856	7,755
cg1520-pb, isoform b	9,939	9,754	9,011	9,506	9,595	9,375
actin 5c	11,953	11,280	10,215	9,370	9,796	9,486
actin 5c	12,090	11,871	10,709	10,763	11,523	11,303
actin 5c	11,974	11,295	10,191	9,343	9,743	9,329
odorant-binding protein	10,713	12,366	7,488	5,150	5,194	5,489
netrin-a	8,561	8,079	6,823	5,846	5,454	5,227
single-minded	9,658	8,587	6,269	4,719	7,095	5,782
cg5423-pa	8,986	7,919	6,011	4,688	6,114	5,430
glutamic acid decarboxylase 1	11,046	11,670	9,439	3,284	5,245	3,207
eyeless	9,673	9,810	8,115	7,443	9,759	10,246
slouch	8,229	9,022	5,830	3,942	5,017	4,490
jelly belly	8,756	8,532	7,628	6,759	5,427	6,029
roughoid	7,711	7,612	6,145	3,668	5,209	4,404
cg4328-pa	9,009	8,608	7,218	5,787	5,690	5,475
outstretched	8,763	8,454	5,622	4,324	4,322	4,167
stall	6,908	4,688	5,607	4,294	4,423	4,694
cg12789-pa, isoform a	10,493	9,925	9,200	5,761	4,873	4,760
beaten path iia	10,179	9,315	7,192	4,991	4,565	4,769
shaven	8,345	6,660	5,211	3,402	3,641	3,956
barh1	8,723	8,464	6,885	4,791	6,402	5,672
extra-extra	8,314	7,231	6,583	5,554	4,668	4,975
huckebein	8,058	8,606	6,049	3,811	4,197	3,945
knot	9,686	9,406	7,278	6,086	8,028	9,044
e(spl) region transcript	9,832	9,728	7,147	5,367	4,904	4,681
dachsous	8,318	9,603	7,034	5,755	4,705	5,140
heartless	8,411	8,383	7,670	3,548	4,339	4,797
cg10382-pa	10,567	10,627	10,553	5,020	4,552	4,877
singed	11,575	11,172	10,401	9,324	9,425	9,624
shaggy	10,451	10,485	10,197	8,248	8,034	8,546
plexin b	10,513	10,532	10,220	9,273	9,190	9,606
smooth	11,009	11,369	10,849	9,341	8,639	9,041
trachealess	8,488	8,979	8,401	7,284	6,879	6,903
hemipterous	9,013	8,761	9,855	7,874	8,478	8,589

amyloid protein precursor-like	12,257	12,318	11,579	10,033	10,986	11,315
cg3132-pa	10,512	9,402	7,991	6,399	6,421	5,806
toll	8,910	7,903	8,901	7,169	5,860	6,847
fasciclin 2	10,793	10,654	10,255	8,099	8,226	8,698
fasciclin 2	9,744	9,653	10,203	8,222	7,244	7,501
fasciclin 2	9,948	10,054	8,803	6,932	7,544	7,680
cg10699-pa, isoform a	9,242	9,304	8,799	6,055	4,784	5,756
leonardo protein	12,690	12,774	11,956	10,871	10,502	10,727
tailup	9,866	9,566	8,348	6,089	5,935	6,268
reversed polarity	11,559	10,939	10,179	5,406	5,919	6,229
cg18350-pj, isoform j	11,532	10,555	11,053	7,928	8,328	9,117
putative neural-cadherin 2 precursor	5,058	4,785	5,030	4,252	4,652	4,664
CG5336-RA	10,457	9,850	9,742	8,951	9,284	9,474
hedgehog	5,837	7,087	7,404	5,164	5,711	5,743
ecdysone-induced protein 63f 1	8,649	7,695	6,837	4,076	3,474	4,228
ocelliless	11,127	10,636	10,249	7,635	6,414	7,641
engrailed	8,397	8,679	8,428	6,654	5,113	5,931
don juan	5,673	6,588	6,324	5,416	4,800	4,654
cg1975-pa	9,712	9,726	8,486	6,848	6,024	6,290
zn finger homeodomain	10,723	10,224	9,962	8,719	8,411	8,689
empty spiracles	7,519	8,273	7,091	5,065	3,939	4,140
e(spl) region transcript	10,503	11,443	9,203	6,943	6,380	6,610
knirps	5,198	5,307	5,487	4,265	3,434	3,940
wings up a	7,827	8,881	8,495	7,829	7,173	7,388
kruppel	7,664	7,911	7,657	6,707	6,192	6,493
drep3	6,039	6,114	6,991	5,856	5,594	5,912
beaten path ib	10,059	10,198	8,779	7,141	6,651	6,931
decapentaplegic	7,644	8,534	8,383	6,561	5,187	5,757
CG7588-RA	4,856	6,436	7,296	5,827	5,518	6,091
short gastrulation	7,718	8,417	8,965	7,131	6,494	6,929
upheld	5,839	7,478	6,782	5,528	5,705	6,064
fork head	8,988	8,299	7,831	6,125	5,652	5,892
g protein 49b	10,952	10,623	10,102	9,413	8,540	8,686
camp-dependent protein kinase 1	10,778	10,570	10,350	9,305	8,990	9,288
abnormal chemosensory jump 6	7,994	7,795	8,657	6,925	6,166	6,985
glial cells missing	9,460	8,629	7,416	4,904	6,177	5,899
g protein 1	11,501	11,652	10,451	8,192	8,483	8,108
beaten path ia	9,308	8,353	7,017	4,965	5,638	4,659
cg6589-pa	4,869	4,814	5,202	4,412	3,963	4,411
matrix metalloproteinase	5,867	5,483	6,436	5,220	5,232	5,449
midline fasciclin	10,367	10,165	9,581	5,252	5,687	5,349
angiotensin converting enzyme	8,817	10,235	8,819	5,185	5,371	5,253
kelch	11,751	11,781	11,134	9,202	9,888	10,780

mastermind	11,506	11,157	10,338	9,245	8,773	8,836
bangles and beads	10,620	11,260	10,249	6,535	5,874	6,256
abdominal b	6,534	6,981	7,531	5,999	5,556	6,179
g protein o 47a	12,110	12,206	11,215	10,400	10,301	10,395
paramyosin	5,907	6,692	6,615	5,633	5,208	5,251
paramyosin	6,754	7,399	7,747	6,402	6,592	6,557
wingless	8,289	8,807	7,851	5,696	4,847	5,981
echinus	7,587	8,024	9,152	6,948	6,851	7,172
CG4322-RA	8,707	9,488	7,724	5,630	5,472	6,130
lozenge	7,011	6,735	7,503	5,355	5,391	5,857
dachshund	11,962	11,983	10,955	9,937	9,244	7,976
CG2082-RC	8,870	10,231	8,502	6,080	6,203	6,515
cg18144-pa	7,159	7,361	7,190	5,635	5,009	4,833
CG1776-RA	6,202	7,440	8,586	7,074	6,167	6,637
kin of irre	8,454	8,226	8,418	6,599	5,727	6,291
multiple edematous win	7,330	7,446	6,550	5,559	5,405	5,320
cg7860-pa	8,343	7,732	8,681	5,933	6,134	6,036
cg32130-pb, isoform b	8,148	9,565	7,949	7,078	8,235	7,366
serrate	10,117	10,372	9,363	7,570	7,148	6,762
capricious	10,236	9,857	9,893	8,607	8,225	8,884
cg18214-pc, isoform c	11,892	11,514	10,663	9,736	9,348	8,674
CG9954-RA	11,430	11,056	11,302	10,401	10,904	10,773
rhomboid	9,359	9,827	9,396	8,137	8,785	9,273
cg18389-pa	6,093	5,725	6,284	5,509	5,529	5,205
misexpression						
suppressor of ksr 2	8,443	7,606	7,876	7,111	6,531	6,999
ecdysone-induced						
protein 74ef	11,550	10,226	10,015	6,959	6,233	6,585
mirror	9,811	9,743	8,173	6,405	6,131	6,389
mirror	8,734	9,153	8,977	7,236	6,682	7,229
labial	6,100	6,338	5,327	4,224	3,949	3,896
cg15630-pa	6,975	6,808	6,942	5,177	4,621	5,059
tincar	9,076	9,449	7,455	5,956	6,521	6,142
tincar	7,660	7,584	6,582	5,755	6,350	6,083
wengen	10,642	10,949	9,880	9,259	8,373	8,647
synaptotagmin	11,226	11,710	9,935	7,372	6,983	7,028
Myofilin	8,490	8,763	8,422	7,383	6,998	7,321
embryonic lethal,						
abnormal vision	12,117	11,840	11,403	10,470	10,976	11,107
netrin-b	11,332	11,444	10,242	8,937	8,663	8,933
polychaetoid	10,940	10,885	10,897	9,692	8,659	9,285
cg17754-pd, isoform d	9,015	8,994	9,557	8,967	8,703	8,651
sevenless	7,194	7,491	6,382	5,560	5,532	5,460
spire	9,367	9,483	9,910	9,030	8,353	8,827
RhoGAPp190	11,111	11,204	10,456	9,239	9,404	9,337
cut	10,096	10,257	10,182	9,401	8,893	9,355
cut	10,533	9,605	9,745	7,219	6,470	7,392
cg8250-pa	11,196	10,779	9,768	7,050	6,300	6,545
forkhead domain 3f	4,776	4,871	5,783	4,576	4,280	4,435

male-specific rna 84dd	6,131	6,671	7,378	5,712	5,611	6,062
nubbin	7,559	8,000	7,156	4,858	4,219	5,006
frizzled	10,312	10,187	9,317	8,005	7,828	7,735
connectin	10,273	10,035	9,815	7,971	8,166	8,022
barh2	8,942	8,476	8,527	6,503	6,758	7,098
cg7462-pc, isoform c	10,710	10,574	9,328	8,432	8,353	7,335
hemese	6,529	8,358	7,767	6,067	5,713	5,355
ecdysone-induced protein 75b	9,686	10,159	9,431	8,355	8,264	7,971
d-ptx1	8,418	8,588	7,623	5,522	5,013	5,172
spatzle	9,597	9,558	8,762	7,575	7,018	7,857
drop	8,028	8,484	7,340	4,691	4,171	4,789
fasciclin 3	10,133	10,320	9,635	8,379	8,114	8,242
fasciclin 3	8,425	8,198	7,449	6,597	6,000	6,081
slow border cells	4,248	4,370	5,061	4,208	3,997	4,229
neither inactivation nor afterpotential e	6,492	6,523	7,405	5,840	5,866	6,170

GO:0006281:DNA repair						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
Replication protein A2	11,253	11,732	12,314	12,194	12,620	12,529
flap endonuclease 1	10,392	10,424	11,031	10,455	11,203	11,169
mutagen-sensitive 309	9,889	9,909	10,843	11,003	10,709	10,668
CG7246-RA	7,158	7,285	8,794	8,303	8,306	8,339
lodestar	9,799	9,615	10,596	11,065	10,799	10,898
Ku80	8,655	8,961	10,114	10,546	11,030	10,724
dna repair protein rad1	9,024	9,002	9,654	9,837	10,085	10,177
CG5602-RA	10,093	10,494	10,908	10,952	11,475	11,480
inverted repeat-binding protein	8,663	9,258	10,568	10,921	11,471	11,116
cg5041-pa	9,263	9,278	9,899	9,996	10,242	10,062
CG8169-RA	9,054	9,663	10,263	10,717	10,817	10,915
o-6-alkylguanine-dna alkyltransferase	8,675	7,972	10,811	11,390	10,875	10,625
CG5524-RA	9,027	9,284	9,834	10,402	10,626	10,441
meiotic recombination 1	9,988	10,856	11,206	11,478	12,113	11,940
replication-factor-c 40kd subunit	11,682	12,045	12,560	12,604	12,748	12,583
cg7602-pb, isoform b	7,889	7,477	8,653	8,885	9,736	9,374
CG11482-RA	8,144	8,182	9,594	9,503	10,721	10,573
cg6339-pa	9,526	10,041	10,909	11,235	11,894	11,768
replication factor c 38kd subunit	10,495	10,547	11,084	11,070	10,967	10,882
mutagen-sensitive 210	10,730	10,809	11,491	11,788	12,102	12,136
dna polymerase 180kd	7,338	6,739	8,684	9,070	8,405	8,052

mitochondrial single stranded dna-binding protein	11,914	11,728	12,700	12,705	12,195	12,275
mutagen-sensitive 205 dna polymerase eta	7,549	8,009	9,250	9,966	10,620	10,427
CG1828-RB	8,568	8,152	9,709	10,223	9,850	9,788
spellchecker1	11,945	12,107	12,546	12,182	12,855	12,706
spindle b	8,167	8,406	9,069	9,648	9,880	9,918
	7,404	6,803	8,009	8,934	8,911	8,816

GO:0001558:regulation of cell growth						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
aspartyl-trna synthetase scribbled	11,172	11,385	12,046	11,753	11,999	11,989
scribbled	6,455	6,787	7,808	7,076	7,291	7,368
scribbled	7,356	7,256	8,334	7,800	8,255	8,254
scribbled	9,568	9,075	10,360	10,627	10,478	10,234
spaghetti	10,179	10,075	10,854	10,758	10,770	10,673
cueball	10,415	10,762	11,273	11,161	10,900	10,827
cg33336-pa, isoform a	3,412	3,999	4,222	4,582	4,766	3,965
Downstream of kinase thor	10,145	9,799	10,950	11,476	10,887	10,862
thor	8,733	10,061	12,164	10,747	11,887	11,813
cg6147-pa	9,448	9,472	10,320	10,084	9,763	9,851
pipe	3,469	3,230	4,715	4,103	3,760	3,938
insulin-like receptor diminutive	6,762	6,468	7,681	7,482	7,735	8,370
diminutive	11,667	11,530	12,419	12,547	11,905	12,344
cg5505-pe, isoform e	9,813	9,869	10,660	9,978	10,326	10,263
forkhead box, sub-group	8,522	8,509	9,481	9,540	9,430	9,734

GO:0007067:mitosis						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
nebbish	8,404	8,677	9,888	9,759	10,338	10,046
CG33131-RA	9,312	10,301	10,691	10,730	11,178	10,857
z600	5,072	4,885	6,526	7,998	8,736	8,179
non-claret disjunctional rough deal	10,461	10,872	11,591	11,472	11,976	11,674
rough deal	8,934	9,195	9,754	9,917	10,595	10,402
loki	9,611	10,189	10,744	11,207	11,503	11,557
borealin	11,262	11,470	11,980	11,698	11,955	11,909
minichromosome maintenance 2	10,172	10,675	11,639	11,505	11,769	11,636
telomere fusion	9,546	10,378	10,797	10,882	10,998	11,070
la related protein	6,743	6,440	7,410	7,852	7,938	7,934
origin recognition complex subunit 2	8,279	8,270	9,543	9,728	10,141	10,005
zwlch	8,836	9,093	9,838	10,395	10,541	10,374
CG31864-RA	10,963	10,774	11,636	11,875	11,805	11,671
cg5018-pa	8,674	9,111	9,545	9,601	9,785	9,586
minichromosome maintenance 6	11,083	11,526	11,749	12,086	12,404	12,257
aurora	9,151	9,120	9,974	10,296	9,956	9,805

meiotic recombination 1	9,988	10,856	11,206	11,478	12,113	11,940
three rows	9,474	9,391	10,262	10,448	10,919	10,994
pimples	10,722	10,811	11,385	11,798	11,783	11,751
replication-factor-c 40kd subunit	11,682	12,045	12,560	12,604	12,748	12,583
separase	8,120	8,649	9,572	9,963	9,767	9,689
cenp-meta	9,567	9,729	10,175	10,707	10,218	10,238
cyclin e	10,622	11,058	11,400	11,765	11,803	12,056
gluon	10,117	10,185	10,838	10,886	11,364	11,293
fizzy	10,274	10,539	11,148	11,285	11,098	11,120
cg12010-pa, isoform a	7,882	7,835	8,923	9,668	10,060	10,082
cg6512-pa, isoform a	10,782	11,080	11,641	11,672	11,639	11,604
CG2658-RB	9,255	9,427	10,510	10,427	10,571	10,484
greatwall	8,035	8,196	9,635	10,209	10,172	10,039
mitotic checkpoint control protein kinase bub1	9,919	9,886	10,605	10,907	10,805	10,564
cg14444-pb, isoform b	6,983	7,533	8,746	8,652	7,307	7,879

GO:0007422:peripheral nervous system development						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
pavarotti	9,816	10,234	10,969	10,840	11,297	11,033
vein	7,094	7,705	8,178	9,022	8,620	8,381
sanpodo protein	9,709	9,315	10,350	10,780	10,852	10,832
cyclin e	10,622	11,058	11,400	11,765	11,803	12,056
gluon	10,117	10,185	10,838	10,886	11,364	11,293
pointed	8,679	8,925	9,907	10,131	10,703	11,030
cg31020-pa	9,709	9,315	10,350	10,780	10,852	10,832
inscuteable	10,653	10,547	11,686	12,342	11,763	11,716
sticky ch1	8,705	9,048	9,741	9,062	9,256	9,111
pebble	10,460	10,693	11,138	11,259	11,418	11,369
ventral veins lacking	9,264	9,403	9,857	9,977	10,020	10,405
vegetable	8,930	8,868	9,766	10,021	10,090	10,136
three rows	9,474	9,391	10,262	10,448	10,919	10,994

GO:0051299:centrosome separation						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
non-claret disjunctional	10,461	10,872	11,591	11,472	11,976	11,674
kinesin-like protein at 6	9,931	10,178	10,828	10,967	11,044	10,932
aurora	9,151	9,120	9,974	10,296	9,956	9,805
la related protein	6,743	6,440	7,410	7,852	7,938	7,934

GO:0008105:asymmetric protein localization						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
miranda	9,153	9,033	10,671	11,009	11,233	11,141
aurora	9,151	9,120	9,974	10,296	9,956	9,805
staufen	11,970	11,934	12,676	12,808	12,758	12,800

inscuteable	10,653	10,547	11,686	12,342	11,763	11,716
-------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

GO:0005840:ribosome						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
mitochondrial ribosomal protein l42	10,399	10,489	11,250	11,487	10,599	10,529
mitochondrial ribosomal protein l9	9,839	10,511	11,065	11,083	11,181	11,179
mitochondrial ribosomal protein l17	10,427	10,579	11,057	11,209	11,155	11,116
mitochondrial ribosomal protein s30	10,329	10,616	11,168	10,993	11,209	11,122
mitochondrial ribosomal protein s29	9,986	10,492	10,679	10,694	11,262	11,168
cg31842-pa	10,136	10,311	10,912	10,743	10,936	10,671
mitochondrial ribosomal protein l28	10,204	10,345	11,148	11,133	11,398	11,224
mitochondrial ribosomal protein s28	10,917	11,268	11,551	11,917	11,882	11,923
mitochondrial ribosomal protein l4	10,030	10,266	10,868	10,939	10,797	10,673
mitochondrial ribosomal protein l45	9,471	10,124	10,789	11,000	11,236	11,141
mitochondrial ribosomal protein s2	9,712	9,465	10,568	10,190	9,857	9,501
mitochondrial ribosomal protein s34	10,400	10,658	11,297	11,335	11,151	10,969
mitochondrial ribosomal protein s18c	8,649	8,394	9,558	9,534	9,019	8,927

GO:0016651:oxidoreductase activity, acting on NADH or NADP						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
thioredoxin reductase-1	11,014	11,806	11,178	11,072	12,138	12,006
cg5703-pa	10,183	11,000	10,328	10,028	11,278	11,214
cg18624-pb, isoform b	11,102	11,880	11,712	11,584	12,182	12,255
cg9172-pb, isoform b	10,924	11,617	11,184	10,853	11,908	11,903
cg6914-pa	4,502	4,596	4,482	4,612	5,159	4,647
CG3621-RA	9,616	10,615	9,833	10,026	10,479	10,626
CG12203-RA	9,846	9,825	9,594	9,673	10,742	10,768

GO:0022613:ribonucleoprotein complex biogenesis and assembly						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
probable ribosome biogenesis protein rlp24	12,098	12,652	12,553	12,418	13,169	13,107
CG12413-RA	7,307	7,816	6,980	7,706	8,796	8,367
CG40068-RA	4,842	4,879	4,839	4,491	5,433	4,941

cg9805-pa	11,789	11,941	12,141	11,878	12,379	12,312
mystery 45a	9,645	9,978	9,938	9,870	10,688	10,502
CG7414-RB	11,908	12,340	12,171	12,190	12,779	12,791
ligatin	9,937	9,836	10,343	10,437	11,343	11,259
rrna (uridine-2'-o-)-methyltransferase	7,595	7,999	7,475	8,116	8,962	8,837
iron regulatory protein :	9,609	10,067	10,137	9,808	11,047	10,885
eIF2B-gamma	10,829	10,847	11,178	10,957	11,576	11,384
cg33100-pa	7,783	7,618	7,281	8,134	8,918	8,822
CG7039-RA	8,895	8,945	8,797	8,846	9,513	9,292
eukaryotic translation initiation factor 2 alpha subunit	11,239	11,746	10,916	11,329	12,250	12,117

GO:0016071:mRNA metabolic process						
Gene	wt	brat^{k06028/+} L3 brain	brat^{k06028} L3 brain	brat^{k06028} T1	brat^{k06028} T5	brat^{k06028} T10
pasilla	7,149	8,326	7,677	8,049	9,063	9,360
crooked neck	10,290	10,460	10,163	10,479	11,237	11,109
CG8001-RA	9,047	9,074	9,380	9,673	10,402	10,350
tsunagi	11,672	12,245	11,606	11,482	12,368	12,202
CG6227-RA	9,032	9,319	8,830	9,178	9,697	9,464
probable rna 3'-terminal phosphate cyclase-like protein	9,153	9,615	9,664	9,580	10,683	10,520
stem-loop binding prote	10,745	11,208	11,578	11,504	12,545	12,313
CG10279-RE	11,877	12,172	11,670	11,914	12,663	12,605
CG9606-RA	10,070	10,322	10,278	10,177	10,687	10,708
CG15897-RA	9,261	9,579	9,218	9,137	10,048	9,736
cg6197-pa	10,046	10,254	9,397	10,124	11,163	11,006
cg6322-pa	9,950	9,991	10,098	10,016	10,673	10,587
CG1972-RA	10,174	10,764	10,732	10,904	11,824	11,792
cg11184-pc, isoform c	9,629	9,767	9,019	9,834	10,583	10,473
cap binding protein 80	9,084	9,151	8,372	9,259	9,703	9,891
cap binding protein 80	9,679	10,253	9,606	9,793	10,770	10,627
lethal (1) G0007	9,933	10,352	10,448	10,345	11,473	11,429
virilizer	8,265	8,483	7,793	8,335	8,986	8,665
cg11183-pa	10,048	10,369	10,201	10,172	10,817	10,552
cg1810-pa	10,944	10,969	11,192	10,963	11,689	11,501
CG12343-RA	10,349	10,437	10,849	10,655	11,395	11,151
mitochondrial ribosomal protein S14	9,029	9,197	9,712	9,532	10,867	10,791
small ribonucleoprotein sm d3	10,824	11,492	10,407	10,567	11,658	11,547
cg16903-pa	9,528	10,070	9,634	9,486	10,733	10,524
myb oncogene-like	10,895	11,014	11,222	11,347	12,006	11,935

GO:0006952:defense response

Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
thiolester containing protein iv	8,350	9,514	9,780	11,202	10,852	10,255
glutathione s transferase d7	4,479	5,508	5,153	6,749	7,189	6,567
gram-negative bacteria binding protein 1	7,063	8,188	7,814	8,960	8,595	8,941
cecropin b	6,361	6,337	6,428	7,878	6,644	8,651
attacin-d	4,098	3,524	4,033	7,181	5,905	8,039
cg9675-pa	3,382	3,132	3,425	4,032	3,992	4,040
attacin-b	7,680	7,307	8,433	10,675	8,819	10,665
CG2887-RA	5,239	4,927	5,119	6,969	5,873	5,876
tollo	9,074	9,876	9,606	10,782	10,389	10,175
cecropin c	6,346	5,465	5,561	8,729	8,327	9,916
drosomycin-like peptidoglycan recognition protein lf	5,464	6,032	5,663	6,639	7,530	7,440
gram-negative bacteria binding protein 3	7,448	8,413	7,748	8,812	9,709	9,612
cg31296-pa	3,302	2,840	3,217	3,912	3,939	4,216
stubble	5,533	5,930	5,173	6,229	6,474	5,973
attacin-b	7,680	7,307	8,433	10,675	8,819	10,665
peptidoglycan-recognition protein-sc1a/b precursor	3,738	3,717	3,909	4,406	4,783	4,770
cg9270-pa, isoform a	3,755	3,789	4,096	4,511	4,755	4,751
cg7627-pa	8,768	8,952	8,655	9,928	8,985	9,434
map kinase p38b	10,894	11,034	11,169	11,494	11,469	11,409
chaoptic	6,535	6,208	5,650	7,416	7,378	6,892
persephone	5,514	5,687	5,858	6,337	6,136	5,817
cg31793-pa	8,283	8,279	8,430	9,701	9,914	9,414
glutathione s transferase d6	3,881	3,855	4,846	6,892	7,732	6,946
nudel	3,717	3,536	4,404	4,968	4,932	5,062
cg31792-pa	3,979	4,063	4,008	5,217	5,574	5,608
immune-induced peptide 18 precursor	4,388	4,113	4,943	6,140	5,185	5,582
CG12375-RA	9,421	9,779	9,250	10,153	10,504	10,500
phosphatidylinositol 3 kinase 68d	8,885	8,325	8,421	9,620	9,497	9,283
cg32679-pa	4,868	4,436	5,068	6,077	6,306	5,998
mitogen-activated protein kinase 14a	9,046	8,438	9,184	10,059	9,897	10,361

GO:0017145:stem cell division

Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
------	----	--------------------------------------	------------------------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------------

mothers against dpp	9,256	9,192	9,344	10,042	10,144	9,881
medea	6,682	6,518	6,905	7,521	7,646	7,284
abnormal spindle	10,434	10,824	10,724	11,140	11,208	10,998
punt	9,339	9,112	9,432	9,960	9,727	9,738
bag of marbles	5,168	5,002	4,379	6,595	7,605	7,583
aubergine	7,049	5,865	6,877	10,659	9,546	10,054

GO:0007017: microtubule-based process						
Gene	wt	brat ^{k06028/+} L3 brain	brat ^{k06028} L3 brain	brat ^{k06028} T1	brat ^{k06028} T5	brat ^{k06028} T10
CG10834-RA	3,468	3,766	3,787	4,548	4,049	4,162
no distributive disjunction	8,690	8,377	8,647	9,662	9,556	9,458
CG9595-RA	5,083	5,146	4,737	6,783	6,052	5,918
mushroom body defect	5,750	6,000	5,808	7,607	7,570	7,506
Cyclin B	11,349	11,567	11,392	12,100	12,034	12,099
CG13809-RA	5,165	4,676	5,743	7,612	8,175	7,345
Cyclin-dependent kinase subunit 30A	10,104	10,660	11,070	11,811	11,814	11,853
bag of marbles	5,168	5,002	4,379	6,595	7,605	7,583
Dynein heavy chain at 3	7,329	7,554	8,388	9,665	10,198	10,512
CG5300-RA	8,322	8,881	8,038	9,222	8,919	8,910
Kinesin-like protein at 3	9,340	9,513	9,820	10,135	10,611	10,529
Dynein heavy chain at 8	4,091	3,726	3,716	4,684	5,009	4,696
bazooka	8,123	7,436	8,284	9,240	9,086	8,809
milton	8,233	7,451	8,061	8,940	9,082	9,069
abnormal spindle	10,434	10,824	10,724	11,140	11,208	10,998
twine	7,871	8,111	7,047	8,743	8,679	8,785
gamma-Tubulin at 37C	6,077	5,869	5,161	8,236	6,706	5,828
CG6176-RA	10,246	10,336	10,543	11,086	10,907	10,914
Bicaudal D	9,589	9,537	9,744	10,467	10,222	10,215
Dynein heavy chain at 6	4,696	4,252	5,278	5,753	7,307	6,248
CG12306-RA	11,750	11,955	12,106	12,410	12,490	12,470
lethal (1) discs degener	9,471	9,569	9,804	10,348	10,477	10,437

GO:0006281:DNA repair				
Gene	wtI	pros ¹⁷ T1	pros ¹⁷ T5	pros ¹⁷ T10
Replication protein A2	11,305	12,443	12,646	12,466
flap endonuclease 1	9,762	11,302	11,130	10,859
mutagen-sensitive 309	9,620	11,062	10,585	10,466
CG7246-RA	6,883	9,123	7,936	7,919
CG11403-RA	8,169	10,064	9,767	9,632
lodestar	8,857	11,312	10,347	10,236
cg7764-pa	10,068	10,802	11,219	10,866
Ku80	9,001	10,936	10,648	10,775
dna repair protein rad1	8,492	10,125	10,210	9,795
cg6318-pa	4,196	6,904	6,064	5,937
CG5602-RA	9,904	11,129	11,229	11,033
cg7376-pa	8,566	9,608	9,451	9,797
meiotic 41	6,605	8,415	8,172	7,844
inverted repeat-binding protein	9,290	11,283	10,641	10,740
cg10018-pa	7,758	10,010	9,520	9,569
cg9203-pa	8,213	9,831	10,006	9,982
CG8169-RA	9,481	10,551	10,426	10,338
cg5041-pa	9,205	10,636	10,194	10,146
cg2525-pa	8,103	10,596	10,031	10,143
o-6-alkylguanine-dna alkyltransferase	8,991	11,806	10,580	10,595
g/t mismatch-specific thymine dna glycosylase	7,463	8,668	8,658	8,645
CG5524-RA	9,205	10,196	10,316	10,508
meiotic recombination 1	10,733	12,128	12,224	12,164
xpg-like endonuclease	8,773	10,347	10,654	10,401
spindle a	6,615	8,416	8,616	8,493
cg7602-pb, isoform b	7,209	10,244	8,854	8,542
cg9272-pa	8,104	9,143	9,073	8,918
CG11482-RA	8,525	10,511	10,740	10,391
cg2412-pa	7,709	9,190	8,592	8,334
CG4078-RA	8,510	9,617	9,437	9,188
xeroderma pigmentosum group a-like	7,609	8,879	9,176	9,168
replication factor c 38kd subunit	9,996	11,361	10,881	10,684
tyrosyl-dna phosphodiesterase 1	7,306	10,807	11,518	11,530
probable dna mismatch repair protein msh6	9,517	10,278	10,464	10,521
mutagen-sensitive 210	10,985	12,023	11,988	12,009
CG10898-RA	8,616	10,442	9,793	9,458
cg2990-pb, isoform b	4,638	8,265	7,517	7,140
dna-polymerase-ligase4	7,669	9,848	9,551	9,207
ligase4	7,973	10,189	9,543	9,485

dna polymerase 180kd	6,951	9,420	8,014	7,550
dna polymerase eta	8,144	10,308	9,331	9,777
mutagen-sensitive 205	8,092	10,156	10,049	10,118
cg18271-pa	6,203	7,294	7,718	7,344
CG10694-RA	4,409	6,952	5,752	5,541
spellchecker1	7,979	9,954	10,062	10,104
spindle b	6,886	8,955	8,685	8,147
recombination repair protein 1	11,157	11,747	12,130	12,113
Rad9	8,736	10,304	9,860	9,497

GO:0007067:mitosis				
Gene	wtl	pros¹⁷ T1	pros¹⁷ T5	pros¹⁷ T10
nebbish	7,762	10,891	10,001	9,862
ecdysone-induced protein 63e	6,999	10,432	10,488	10,584
rough deal	8,720	10,243	10,033	9,812
trithorax-like	7,080	8,380	8,835	8,855
cg31687-pa	4,594	5,824	5,509	5,235
cg7671-pa	8,621	10,831	10,763	10,485
myosin 95e	4,234	5,903	5,211	5,087
la related protein	6,187	7,396	7,765	7,900
kinesin-like protein at 67	9,012	10,925	10,114	10,277
CG31864-RA	10,928	12,378	11,757	11,833
meiotic 41	6,605	8,415	8,172	7,844
three rows	8,695	10,740	10,378	10,527
separase	7,967	10,241	9,562	9,320
cdc23	9,388	11,092	10,688	10,573
cg3941-pa, isoform a	10,761	11,348	11,822	11,724
gluon	10,032	10,812	10,864	10,789
CG4078-RA	8,510	9,617	9,437	9,188
origin recognition complex subunit 5	8,521	10,240	10,004	9,636
CG4810-RA	3,726	4,836	4,581	4,480
fizzy	9,666	11,173	10,942	10,781
cyclin-dependent kinase	9,964	10,756	11,252	11,216
imaginal discs arrested	8,436	10,347	9,786	9,596
cap-d2 condensin subun	10,549	11,357	11,379	11,225
CG16892-RA	8,986	9,950	10,116	9,904
rho-kinase	7,949	9,331	9,322	9,390
ballchen	10,455	11,164	11,571	11,416
subito	3,309	4,497	4,190	4,006
CG9144-RA	8,822	10,138	9,745	9,680
negative elongation factor b homolog	9,261	10,611	10,254	9,981
cg2812-pa	8,812	11,487	11,436	11,340
z600	4,228	8,522	5,030	6,094
non-claret disjunctional	10,664	12,262	11,907	11,715
ipli-aurora-like kinase	8,670	10,005	10,249	10,064
CG8001-RA	9,579	10,690	10,768	10,513
borealin	10,850	12,095	12,149	11,993

minichromosome maintenance 2	10,053	11,526	11,480	11,203
mitotic kinesin-like motor protein cenp-ana	10,028	10,978	10,913	10,695
cg3532-pa	7,035	8,278	8,176	8,189
mutagen-sensitive 101	6,406	9,669	9,034	8,633
mep50 homolog	10,339	11,681	11,778	11,562
origin recognition complex subunit 2	7,474	10,087	9,892	9,459
zwilch	8,513	10,579	10,305	9,987
eco1 homolog	8,688	10,029	9,945	9,604
nem-sensitive fusion protein 2	7,253	10,722	8,779	8,691
cg4329-pb, isoform b	3,865	4,951	5,822	6,873
g2/mitotic-specific cyclin-b3	10,502	12,212	11,540	11,519
-tubulin at 37c	6,328	7,335	8,477	8,490
cyclin a	10,882	11,825	11,748	11,519
aurora	8,900	10,253	9,831	9,557
meiotic recombination 1	10,733	12,128	12,224	12,164
CG32955-RE	10,028	10,978	10,913	10,695
tribbles	8,265	10,200	9,223	9,011
protein skeletor	5,479	7,145	7,440	7,886
cg6897-pa	7,988	9,962	9,397	8,983
cg12010-pa, isoform a	7,937	10,295	9,910	9,845
peter pan	10,269	11,040	11,465	11,256
kinesin-like protein at 3a	9,584	10,434	10,474	10,386
syntaxin 13	8,949	10,144	9,942	9,658
meiotic from salaria 282	9,282	11,203	10,706	10,615
greatwall	8,070	10,442	9,947	9,712

GO:0042623:ATPase activity, coupled

Gene	wtl	pros ¹⁷ T1	pros ¹⁷ T5	pros ¹⁷ T10
CG32091-RB	7,603	8,445	10,274	10,668
mutagen-sensitive 309	9,620	11,062	10,585	10,466
RecQ4	8,458	9,447	9,905	9,771
lodestar	8,857	11,312	10,347	10,236
spindle e	7,137	9,970	9,456	9,794
myosin 95e	4,234	5,903	5,211	5,087
Ku80	9,001	10,936	10,648	10,775
cg3701-pa	2,962	3,699	3,846	3,611
cg32089-pa	3,385	4,197	4,675	4,651
atp-dependent helicase chd3	8,258	10,106	9,473	9,481
v-atpase d subunit 2	4,695	7,555	6,264	5,631
cg7026-pa	4,907	5,899	5,739	5,546
cg8908-pa, isoform a	6,042	8,642	7,953	7,244
inverted repeat-binding protein	9,290	11,283	10,641	10,740
cg4821-pa, isoform a	2,912	4,079	7,265	6,842

bloated tubules	9,966	10,627	10,865	10,645
cg31477-pa	5,962	6,740	7,675	8,573
cg7922-pa	7,020	7,811	7,994	8,202
ld31543p	9,653	10,408	10,854	10,685
spindle a	6,615	8,416	8,616	8,493
minichromosome maintenance 7	11,420	12,485	12,769	12,489
cg2412-pa	7,709	9,190	8,592	8,334
CG4078-RA	8,510	9,617	9,437	9,188
kurz	6,654	8,525	8,452	8,293
benign gonial cell neoplasia	4,971	7,349	7,469	6,974
CG32344-RA	8,536	10,589	10,290	10,232
replication factor c 38kd subunit	9,996	11,361	10,881	10,684
cg14709-pa	5,644	11,375	10,118	9,858
Cdc6	8,715	10,515	10,856	10,681
cg17150-pa, isoform a	3,381	4,785	4,426	4,300
cg31793-pa	8,099	10,311	9,656	9,723
cg31792-pa	4,005	4,874	7,931	10,684
dynein heavy chain at 8A	3,810	5,066	5,456	5,623
CG1582-RA	9,831	11,227	10,959	10,906
probable actin-related protein 8	8,852	10,323	9,902	9,849
CG1824-RA	8,446	9,087	9,759	9,529
helicase	10,936	12,113	12,139	12,029
cg3753-pa	6,687	9,422	8,599	8,638
CG6230-RA	10,133	11,550	10,926	10,898
cg9981-pa	4,417	5,301	6,336	5,868
CG7806-RA	8,776	10,061	9,878	9,927
CG5389-RA	4,409	5,412	6,540	6,912
cg1494-pa	3,510	4,294	6,445	6,316
dynein heavy chain at 1A	4,960	5,830	5,807	5,641
cg13930-pa	4,295	5,590	5,372	5,137
cg1886-pa	6,918	9,291	8,361	8,045
abc transporter expressed in trachea	10,065	11,082	11,011	10,983
cg14838-pa	4,105	4,729	5,524	5,501
cg7504-pa	8,743	9,500	9,666	9,875
CG11403-RA	8,169	10,064	9,767	9,632
cg6737-pa	3,284	6,477	6,389	6,373
minichromosome maintenance 2	10,053	11,526	11,480	11,203
multi drug resistance 49	6,674	9,954	8,792	9,043
cg6318-pa	4,196	6,904	6,064	5,937
cg5800-pa	9,191	10,394	10,450	10,311
dead/deah rna helicase 1	8,205	9,380	9,325	9,777
CG4225-RA	9,483	10,310	10,396	10,102
cg8419-pa	4,365	5,138	5,803	5,125
cg7130-pa	8,252	11,103	10,035	10,294
CG14763-RA	4,954	6,495	6,314	6,452
CG33502-RA	10,189	11,662	11,013	11,014
cg8915-pa	7,094	8,680	8,423	8,174
scarlet	3,963	5,870	5,984	5,068

cg32090-pa	3,716	4,722	4,736	5,017
minichromosome maintenance 3	9,565	10,358	11,261	10,825
CG2173-RA	10,236	11,530	11,236	11,247
cg11589-pa	8,023	10,128	10,127	10,070
cg10445-pa	5,499	8,307	8,220	7,761
early gene at 23	6,253	8,381	7,676	7,744
minichromosome maintenance 5	10,761	11,502	11,944	11,679
cg2990-pb, isoform b	4,638	8,265	7,517	7,140
cg9990-pb, isoform b	8,822	9,679	10,049	9,532
putative inner dynein arm light chain, axonemal spindle b	3,781	5,078	4,780	4,372
dynein heavy chain at 6:	6,886	8,955	8,685	8,147
cg10859-pa	4,697	7,953	6,498	6,648
	3,839	4,712	8,194	7,615

GO:0055057:neuroblast division

Gene	wtl	pros ¹⁷ T1	pros ¹⁷ T5	pros ¹⁷ T10
miranda	9,362	12,015	11,537	11,387
snail	8,858	10,422	11,480	11,891
bazooka	7,209	9,336	9,015	8,745
numb	10,241	10,942	11,086	11,001
cyclin a	10,882	11,825	11,748	11,519
ric8a	5,005	5,910	5,979	5,762
worniu	8,891	11,241	11,733	11,554
inscuteable	10,145	11,915	11,455	11,446
partner of numb	8,532	10,397	10,928	10,971

GO:0006396:RNA processing

Gene	wtl	pros ¹⁷ T1	pros ¹⁷ T5	pros ¹⁷ T10
cg15481-pa	9,025	10,628	9,940	9,696
cg6841-pa	8,896	10,519	10,026	9,970
cg31054-pa	5,748	8,230	7,689	7,250
cg7671-pa	8,621	10,831	10,763	10,485
mitochondrial ribosomal protein l28	9,973	11,278	10,954	10,919
trna-guanine transglycosylase	8,202	9,368	9,901	9,656
CG7564-RA	7,608	9,288	8,994	8,704
la autoantigen-like	10,975	11,802	12,000	11,974
CG31864-RA	10,928	12,378	11,757	11,833
rrna (uridine-2'-o-)- methyltransferase	9,780	10,793	10,794	10,660
CG1434-RA	6,926	8,995	8,842	8,835
CG17266-RA	10,349	11,338	11,231	11,168
cg11337-pb, isoform b	8,041	9,458	9,273	9,553

CG12135-RA	7,902	9,869	9,449	9,486
CG3162-RA	3,148	4,427	4,159	4,480
cinnabar	3,390	4,476	5,802	6,001
mitochondrial ribosomal protein S14	9,653	10,408	10,854	10,685
cg10419-pa	8,402	9,187	9,460	9,355
39 kd protein	5,605	6,547	6,478	6,219
CG4043-RA	8,665	9,617	9,677	9,654
kurz	6,654	8,525	8,452	8,293
CG16892-RA	8,986	9,950	10,116	9,904
CG17764-RA	5,161	6,086	6,134	5,970
cg12924-pa	7,555	8,618	9,134	8,856
ribosome biogenesis protein rpf1	9,173	10,331	10,219	10,056
cg4103-pa	7,949	9,145	8,919	8,814
probable ribosome biogenesis protein nep1	9,703	10,561	10,569	10,372
CG6413-RA	7,593	8,841	8,730	8,486
rrna (uridine-2'-o-)- methyltransferase	7,625	8,987	8,868	8,463
nuclear phosphoprotein srp55	5,097	6,667	6,833	6,575
rna-binding protein 4	5,293	6,646	6,390	6,435
CG9144-RA	8,822	10,138	9,745	9,680
cg2812-pa	8,812	11,487	11,436	11,340
CG7246-RA	6,883	9,123	7,936	7,919
cg7942-pa, isoform a	9,199	10,545	10,347	10,197
CG8001-RA	9,579	10,690	10,768	10,513
CG14100-RA	8,556	10,048	9,814	9,700
CG6905-RA	10,319	11,468	11,120	11,208
juvenile hormone- inducible protein 1	7,519	9,090	8,971	8,931
cg4329-pb, isoform b	3,865	4,951	5,822	6,873
cg8038-pa	10,270	11,347	11,754	11,668
CG12343-RA	10,621	11,621	11,634	11,556
CG5205-RA	7,843	9,932	9,510	9,356
cg8915-pa	7,094	8,680	8,423	8,174
cg7971-pc, isoform c	10,667	11,354	11,475	11,539
stem-loop binding protei	11,226	12,143	12,427	12,159
probable rna 3'- terminal phosphate cyclase-like protein	8,806	9,890	10,268	10,154
Mitochondrial Transcription Factor B1	10,824	12,004	12,068	11,872
cg3931-pa	9,325	10,603	10,569	10,416
cg7698-pa	10,076	11,180	10,929	10,720
cg10445-pa	5,499	8,307	8,220	7,761
cg33057-pa, isoform a	9,945	11,131	10,887	11,082
CG31054-RA	5,748	8,230	7,689	7,250
CG1972-RA	10,835	11,541	11,832	11,722
dna methyltransferase 2	8,331	9,812	9,139	9,113
cg15440-pa	9,736	10,878	10,546	10,439

argonaute 2	9,426	11,359	10,405	10,665
CG3191-RA	5,766	7,843	8,289	8,176
darkener of apricot	4,030	5,546	5,359	4,982

GO:000226: microtubule cytoskeleton organization and biogenesis				
Gene	wtl	pros¹⁷ T1	pros¹⁷ T5	pros¹⁷ T10
CG5688-RA	6,964	8,149	7,855	7,659
spastin	6,907	8,267	7,876	7,718
no distributive disjunctio	8,405	10,144	9,669	9,374
non-claret disjunctional	10,664	12,262	11,907	11,715
origin recognition complex subunit 5	8,521	10,240	10,004	9,636
inscuteable	10,145	11,915	11,455	11,446
ric8a	5,005	5,910	5,979	5,762
la related protein	6,187	7,396	7,765	7,900
origin recognition complex subunit 2	7,474	10,087	9,892	9,459
kinesin-like protein at 6	9,012	10,925	10,114	10,277
rho-kinase	7,949	9,331	9,322	9,390
kinesin-like protein at 3	9,584	10,434	10,474	10,386
domon domain-containing protein	5,479	7,145	7,440	7,886
cg14681 precursor				
g2/mitotic-specific cyclin-b3	10,502	12,212	11,540	11,519
discs large 1	6,705	7,329	7,886	7,875
bazooka	7,209	9,336	9,015	8,745
cg32820-pa, isoform a	4,943	8,144	6,106	6,213
pebble	10,544	11,558	11,576	11,587
ballchen	10,455	11,164	11,571	11,416
subito	3,309	4,497	4,190	4,006
Grip128	8,732	10,375	10,360	10,086
CG13459-RA	5,609	6,814	6,545	7,040

GO:0004871: signal transducer activity				
Gene	wtl	pros¹⁷ T1	pros¹⁷ T5	pros¹⁷ T10
odorant receptor 19b	4,465	4,617	6,621	6,985
odorant receptor 19a	4,465	4,617	6,621	6,985
methuselah-like 10	7,905	7,298	9,882	9,972
gram-negative bacteria binding protein 1	7,846	8,249	8,958	8,792
cg7526-pb, isoform b	4,391	4,142	6,668	5,581
CG31760-RA	9,996	4,243	6,102	6,396
gustatory receptor 97a	3,852	3,853	8,338	8,046
small conductance calcium-activated potassium channel	11,143	4,783	6,539	7,620
odorant receptor 49b	2,730	3,443	5,346	6,069
CG31221-RA	9,082	4,280	5,329	5,818
gustatory receptor 32a	3,564	4,474	6,819	6,342
cg4821-pa, isoform a	2,912	4,079	7,265	6,842
CG9935-RA	8,990	5,825	8,248	9,027
frizzled 3	7,315	7,002	8,089	8,306

clumsy	6,152	4,626	7,536	9,273
odorant receptor 13a	6,554	4,032	8,037	7,347
cg31646-pa	9,388	4,964	6,874	6,915
discs large 1	5,666	5,685	6,770	7,627
methuselah-like 4	7,745	6,856	8,588	8,714
CG5036-RA	10,590	7,260	9,941	10,336
CG8909-RB	11,698	6,389	7,811	8,773
putative mitogen- activated protein kinase kinase kinase 7-like	5,625	4,683	8,040	8,324
hormone receptor-like in 39	6,401	5,863	7,195	7,195
CG7180-RA	7,841	3,511	6,240	3,435
nicotinic acetylcholine receptor alpha 7e	7,325	7,175	7,924	8,402
eagle	5,754	5,409	7,248	7,674
metabotropic gaba-b receptor subtype 1	7,199	3,461	4,730	4,615
derailed 2	9,076	5,430	6,732	7,510
g protein 49b	10,816	6,316	8,108	8,911
gustatory receptor 10b	3,817	4,234	5,152	5,148
cg11489-pb, isoform b	11,588	6,994	7,910	8,436
CG9098-RA	9,932	6,502	8,019	8,497
odorant receptor 56a	3,916	3,829	4,869	4,973
position-specific antigen 4 alpha chain	5,953	4,372	6,986	6,424
camp-dependent protein kinase 1	6,990	5,200	6,265	6,444
wnt oncogene analog 4	10,859	5,539	7,136	7,696
netrin receptor unc-5 precursor	11,151	8,566	9,648	9,957
nicotinic acetylcholine receptor 18c	8,818	5,219	6,766	6,576
cg7166-pa	6,393	4,358	5,166	5,726
odorant receptor 67a	5,895	4,711	7,344	6,524
inflated	9,668	6,535	7,675	7,568
cg33466-pa	4,881	4,988	5,681	5,782
g protein o 47a	11,736	7,758	9,440	9,890
methuselah	10,399	8,612	9,447	9,822
cg31714-pa	9,244	5,662	7,798	8,866
epidermal growth factor receptor	7,747	7,752	8,690	8,954
nicotinic acetylcholine receptor 30d	10,115	5,333	8,100	7,816
CG18405-RA	10,849	7,525	9,082	9,535
protein tyrosine phosphatase 10d	4,677	5,115	5,914	6,283
CG7227-RA	4,820	4,895	6,375	7,045
klignon	11,095	5,319	7,266	6,759
nicotinic acetylcholine receptor beta 96a	10,542	10,645	11,468	11,665

gram-negative bacteria binding protein 3	8,597	6,375	10,168	10,699
camp-dependent protein kinase wengen	7,976	8,211	8,941	9,562
ligand-gated ion channel phcl-a	10,299	8,300	10,729	10,601
CG32843-RA	9,256	4,215	5,674	6,444
odorant receptor 42a	7,727	4,412	7,177	5,181
cg7094-pa	4,220	5,323	6,674	5,263
leak	4,002	4,001	5,743	4,116
cg7497-pa	10,465	6,892	9,854	10,194
cg13229-pa	4,851	5,157	6,045	6,758
ia2	6,404	4,891	7,624	7,783
stranded at second	12,152	4,525	6,345	6,818
CG10702-RB	9,716	7,189	8,166	10,715
glutamate-gated chloride channel precursor	6,181	6,603	8,941	7,801
gustatory receptor 28b	10,574	4,521	6,165	6,901
cg7800-pa	6,557	3,032	5,127	5,170
cg14217-pd, isoform d	9,239	8,972	9,873	10,098
cg3603-pa	10,132	9,202	10,773	11,053
odorant receptor 65a	7,097	6,594	8,011	7,673
cg4168-pa	4,010	3,334	5,378	5,137
cg15627-pa	8,415	4,512	6,664	6,527
cg4132-pa	5,000	6,072	8,268	8,559
cg16801-pa, isoform a	8,988	9,467	10,056	10,132
CG5621-RA	7,317	4,988	6,815	7,181
hormone receptor-like in 46	6,777	3,353	6,273	4,990
amyloid protein precursor-like	9,880	4,526	6,633	7,574
regulator of g-protein signalling 7	12,431	6,485	9,623	10,900
dopamine receptor	6,835	4,582	5,960	6,913
allatostatin receptor	9,182	4,155	6,203	7,031
protein c kinase 98e	7,216	4,593	6,422	7,294
odorant receptor 24a	11,109	7,677	9,408	10,192
clock	3,715	3,114	3,911	5,721
wingless	6,028	3,637	5,220	6,012
daughters against dpp	8,049	5,040	5,651	7,407
putative odorant receptor 67d	9,285	6,927	8,111	9,647
odorant receptor 67b	4,870	6,091	9,873	10,482
dopamine 2-like receptor	3,486	4,945	7,471	8,309
still life	11,047	4,278	7,394	8,162
pray for elves	11,158	6,045	9,813	10,943
toll	9,596	4,632	5,374	6,826
shaking b	11,356	6,675	8,514	9,127
frizzled	7,245	4,084	4,911	7,422
neither inactivation nor afterpotential e	9,938	5,366	6,664	7,591
	6,603	5,636	6,511	7,618

fringe	10,682	6,716	8,452	9,097
cg9807-pa	7,308	5,765	6,824	8,314
cg32671-pa	7,308	5,765	6,824	8,314
cg32678-pa	7,308	5,765	6,824	8,314
cg32673-pa	7,308	5,765	6,824	8,314
cg32683-pa	8,965	3,774	4,817	8,117
adenylyl cyclase acxe	5,014	5,956	5,628	7,112
dunce	9,844	6,259	7,412	8,268
leonardo protein	12,685	7,444	9,303	10,010
cg18350-pj, isoform j	10,459	4,367	7,698	8,835
cg15177-pa	5,855	3,958	4,346	5,562
cg11727-pa, isoform a	8,326	7,223	8,573	9,167
adenylyl cyclase 76e	10,340	7,297	8,741	9,840
division abnormally dela	10,220	6,803	8,156	9,096
cg32580-pa	6,637	3,033	4,355	5,496
CG10698-RA	7,183	5,701	4,311	4,897
cg2885-pa	4,958	4,472	5,701	6,471
diuretic hormone 31	9,923	3,840	5,616	6,548
g protein 49b	10,816	6,316	8,108	8,911
adenylyl cyclase acxc	5,538	5,321	7,473	8,899
laminin b2	11,333	7,924	9,170	9,771
CG32776-RD	10,437	6,153	8,637	9,255
lozenge	7,387	3,787	5,980	7,251
CG2457-RA	6,906	4,513	6,192	7,845
kin of irre	7,973	5,482	5,962	7,171
cg31317-pb, isoform b	8,701	3,939	6,699	7,359
retinal degeneration b	10,372	7,023	8,582	9,491
sprouty	9,162	7,887	10,202	10,927
neuromusculin	8,845	5,532	5,767	7,171
branchless	5,492	7,824	6,058	6,646
calbindin 53e	10,902	3,564	4,686	7,188
cut	10,603	4,502	6,741	7,733
huckebein	5,149	7,616	3,963	6,106
fasciclin 2	11,090	7,406	8,936	9,735
d-frq	9,767	4,367	6,119	7,225
odorant receptor 69b	5,305	3,872	3,519	4,847
cg33950-pb, isoform b	9,568	6,847	8,138	9,859
wrinkled	7,361	5,934	6,160	7,701
CG32406-RA	9,505	5,688	6,212	7,489
adenylyl cyclase acxb	6,327	4,021	5,668	7,540
cg1748-pa	6,967	3,681	4,765	5,520
retinal degeneration a	9,231	5,927	8,787	9,683

GO:0030154:cell differentiation				
Gene	wtl	pros¹⁷ T1	pros¹⁷ T5	pros¹⁷ T10
cg18375-pa, isoform a	8,923	7,586	10,661	10,836
hemese	7,724	4,572	5,891	6,181
netrin receptor unc-5 precursor	11,151	8,566	9,648	9,957
ninjurin a	9,378	6,326	7,252	9,090
ecdysone-induced protein 74ef	9,330	6,310	8,366	7,996
knot	8,991	4,254	6,935	5,497

broad	4,974	5,256	5,931	6,130
egghead	11,376	9,279	10,688	10,958
rugose	10,250	7,072	9,394	9,994
matrix metalloproteinase	7,293	5,268	7,674	7,695
epidermal growth factor receptor	7,747	7,752	8,690	8,954
daughters against dpp	9,285	6,927	8,111	9,647
tailup	9,918	4,653	5,708	6,167
female sterile (2) ltopp4	8,763	8,693	10,493	10,144
lilliputian	7,030	7,425	8,128	8,612
myosin heavy chain	8,564	6,069	7,566	10,461
faint sausage	10,977	8,279	10,971	11,318
hibris	11,973	7,079	8,719	9,098
neither inactivation nor afterpotential e	6,603	5,636	6,511	7,618
still life	11,158	6,045	9,813	10,943
leak	10,465	6,892	9,854	10,194
inflated	9,668	6,535	7,675	7,568
lozenge	7,387	3,787	5,980	7,251
wingless	8,049	5,040	5,651	7,407
cg33950-pb, isoform b	9,568	6,847	8,138	9,859
mastermind	11,100	7,223	8,466	8,859
scratch	11,446	6,037	7,893	8,696
synaptotagmin	11,526	5,010	7,069	7,908
wengen	10,299	8,300	10,729	10,601
optix	9,894	4,411	11,644	11,339
jelly belly	8,133	3,908	6,661	8,356
eyes absent	10,037	5,882	11,615	11,377
highwire	8,982	8,934	10,070	10,335
discs large 1	5,666	5,685	6,770	7,627
hamlet	8,187	5,731	7,630	7,887
escargot	9,024	9,497	10,465	10,471
leonardo protein	12,685	7,444	9,303	10,010
CG7227-RA	4,820	4,895	6,375	7,045
cg3871-pa, isoform a	6,556	5,051	12,167	12,000
myb oncogene-like	11,103	11,191	11,850	12,057
cut	10,603	4,502	6,741	7,733
CG18405-RA	10,849	7,525	9,082	9,535
twin of m4	11,206	8,001	9,065	9,368
myb-interacting protein 130	8,210	8,537	9,414	9,362
knockout	8,024	4,593	7,369	7,159
Myofilin	9,087	5,120	7,179	7,308
male-specific rna 84dc	6,553	5,506	6,094	8,303
upheld	7,606	4,887	6,986	7,150
fringe	10,682	6,716	8,452	9,097
longitudinals lacking	11,188	7,479	8,844	9,105
amyloid protein precursor-like	12,431	6,485	9,623	10,900
connectin	9,387	4,363	6,909	6,884
ventral veins lacking	5,818	6,374	7,410	7,316
glutamic acid decarboxylase 1	11,142	3,767	6,877	5,891

apterous	10,088	5,881	7,586	7,328
g protein o 47a	11,736	7,758	9,440	9,890
prospero	12,059	5,110	10,599	10,627
sprouty	9,162	7,887	10,202	10,927
frizzled	9,938	5,366	6,664	7,591
gh19206p	9,798	5,797	7,645	7,073
glial cells missing	8,785	4,156	7,988	6,332
beaten path ia	8,074	3,444	4,133	5,169
CG7588-RA	6,748	4,153	5,931	7,421
netrin-a	7,256	6,310	9,813	9,893
pointed	8,698	5,630	11,237	11,438
moesin	12,233	10,244	11,553	11,667
g protein 49b	10,816	6,316	8,108	8,911
modifier of mdg4	8,511	6,065	8,734	8,136
homothorax	10,038	4,713	8,586	9,717
reversed polarity	10,637	6,100	7,435	7,741
abnormal	8,145	5,551	7,029	7,697
chemosensory jump 6				
adenosine deaminase- related growth factor a	9,473	9,436	10,530	10,607
muscleblind	5,784	6,149	7,467	8,228
shibire	10,245	8,102	9,116	9,252
klignon	11,095	5,319	7,266	6,759
cg18350-pj, isoform j	10,459	4,367	7,698	8,835
extra-extra	6,518	4,149	4,976	5,713
echinus	8,204	4,652	6,075	7,135
sine oculis	7,877	4,395	9,260	9,106
kelch	11,361	7,634	8,927	9,479
src oncogene at 64b	8,218	8,167	9,501	9,800
wings up a	8,985	5,984	7,253	9,110
cg14217-pd, isoform d	10,132	9,202	10,773	11,053
camp-dependent protein kinase 1	6,990	5,200	6,265	6,444
fasciclin 1	10,739	7,957	9,776	9,743
fasciclin 2	10,262	6,725	8,233	8,850
nervous fingers 1	12,260	8,434	10,023	10,023
held out wings	6,315	6,934	7,827	8,351
toll	11,356	6,675	8,514	9,127