



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 61 650 A1 2004.11.18**

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 61 650.7**
 (22) Anmeldetag: **20.12.2002**
 (43) Offenlegungstag: **18.11.2004**

(51) Int Cl.7: **C07K 14/435**

(71) Anmelder:
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 17489 Greifswald, DE

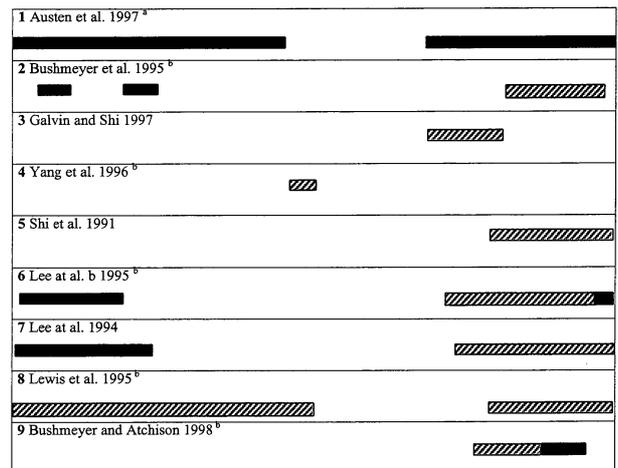
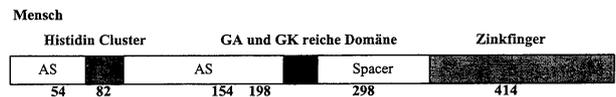
(72) Erfinder:
Klötting, Ingrid, 17495 Lühmannsdorf, DE; Klötting, Nora, 17495 Lühmannsdorf, DE

(74) Vertreter:
Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verwendung des multifunktionalen Transkriptionsfaktors Yin-Yang-1 und Varianten davon zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von Typ-1 Diabetes**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Beeinflussung der Aktivität und/oder der Expression des multifunktionalen Transkriptionsfaktors Yin-Yang-1 (YY1) und Varianten davon zur Behandlung verschiedener Erkrankungen. Die Erfindung betrifft insbesondere eine mutierte Nukleinsäuresequenz, die für eine Variante des humanen YY1 kodiert und der erfindungsgemäß eine diabetesprotektive Wirkung zugeschrieben wird.



a Aktivierung und DNA-Bindungsdomänen überlappend

b Gal⁺ DNA-Bindung Domän Fusion

█ Aktivierung

▨ Repression

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Beeinflussung der Aktivität und/oder der Expression des multifunktionalen Transkriptionsfaktors Yin-Yang-1 (YY1) und Varianten davon zur Behandlung verschiedenster Erkrankungen. Die Erfindung betrifft insbesondere eine mutierte Nukleinsäuresequenz, die für eine Variante des humanen YY1 kodiert und der erfindungsgemäß eine diabetesprotektive Wirkung zugeschrieben wird.

Einführung

[0002] Der insulinabhängige Typ-1-Diabetes (IDDM-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) ist eine komplexe Erkrankung, bei der zelluläre und humorale Immunprozesse ablaufen, die eine Zerstörung der körpereigenen Insulin-produzierenden Beta-Zellen zur Folge haben. Man spricht daher beim Typ-1-Diabetes von einer Autoimmunerkrankung. Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß der Typ-1-Diabetes genetisch determiniert ist. Gesichert ist, daß bestimmte Klasse-II-Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC), der beim Menschen als HLA (Human Leucocyte Antigens) bezeichnet wird, an der Entstehung des Typ-1-Diabetes beteiligt, aber allein nicht ausreichend sind. Diese diabetessuszeptiblen Klasse-II-Gene, die als IDDM1 bezeichnet werden, erklären nur etwa 40% des Risikos, an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken. Daher wurde in den letzten Jahren versucht, chromosomale Regionen mit diabetogenen Nicht-MHC-Genen zu lokalisieren. Im Ergebnis dieser Studien wurden bis dato mehr als 17 Nicht-MHC-Gene (IDDM2, IDDM3, IDDM4 etc.), die auf verschiedenen Chromosomen kartieren, beschrieben. Mit Ausnahme des IDDM2 und IDDM18, bei denen das diabetogene Gen bekannt ist, sind bei den anderen IDDM's die entsprechenden Gene immer noch unbekannt (1, 2).

[0003] Bei der Identifikation dieser Nicht-MHC-Gene sind Modelltiere, die ähnlich dem Menschen einen Typ-1-Diabetes entwickeln, sehr hilfreich. Als Modelltier für den Typ-1-Diabetes ist die spontan diabetische BB/O(ttawa)K(arlsburg)-Ratte ausgezeichnet geeignet, da dieses Modelltier sowohl klinisch, als auch ätiopathogenetisch ein hohes Maß an Analogien zum menschlichen Typ-1-Diabetes aufweist (3–7). Auch bei der BB/OK-Ratte sind die Klasse-II-Gene des MHC essentiell aber nicht ausreichend für die Diabetesentwicklung. Die BB/OK-Ratte ist homozygot für den MHC-Haplotyp RT1^u. Analog dem Menschen wird dieses diabetogene Gen als Iddm1 bezeichnet. Neben diesem Genkomplex ist bei der BB/OK-Ratte allerdings noch ein weiteres Gen, Iddm2, für die Diabetesentwicklung erforderlich. Es handelt sich dabei um ein Gen (1), daß eine Lymphopenie verursacht, rezessiv vererbt und als Iddm2 bezeichnet wird. Daß beide diabetogenen Gene, Iddm1 und Iddm2, zwar essentiell aber nicht ausreichend sind, wurde durch verschiedene Kreuzungsstudien unter Nutzung diabetischer BB/OK-Ratten und verschiedener diabetesresistenter Rattenstämme belegt (8–11). Gleichgültig, ob diabetesresistente LEW.1A, DA, SHR oder wilde Ratten (12) mit diabetischen BB/OK-Ratten gekreuzt wurden, entwickelte kein F1-Hybrid und nur etwa 50% der für beide diabetogenen Gene Iddm1 und Iddm2 bereits homozygoten ersten Rückkreuzungshybriden (R1) einen Typ-1-Diabetes. Der Prozentsatz von 50% an diabetischen Tieren bei den für Iddm1 und Iddm2 bereits homozygoten R1-Hybriden weist darauf hin, daß mindestens ein weiteres diabetogenes Gen, Iddm3, für die Entwicklung eines Diabetes bei BB/OK-Ratten notwendig ist. Die genomweite Suche nach diesem dritten Gen in zwei Kreuzungspopulationen, [(BB × DA)F1 × BB] und [(BB × SHR)F1 × BB], zeigte, daß dieses „dritte Gen“ nicht nur ein Gen ist. Es wurden zwei diabetogene Gene, Iddm3 und Iddm4, auf Chromosom 18 bzw. 6 und ein Diabetes-protektives Gen, Iddm5r, auf Chromosom 1 kartiert (13, 14). Während Iddm3 in beiden Kreuzungspopulationen nachgewiesen und damit bestätigt wurde (13), waren Iddm4 und Iddm5r nur bei [(BB × SHR) F1 × BB] R1-Hybriden nachweisbar (14).

[0004] Vergleicht man die homologen Bereiche zwischen Ratte und Mensch, zeigt sich, daß beim Menschen die homologen Regionen für Iddm3 auf 18q21-q23, Iddm4 auf 14q24-q32 und Iddm5r auf 11p15 kartieren. Es handelt sich dabei um Bereiche, bei denen auch beim Menschen die diabetogenen Gene IDDM6 auf 18q21-23 (Iddm3), IDDM11 auf 14q24-q32 (Iddm4) und IDDM2 auf 11p15 (Iddm5r) kartiert wurden (15–17).

[0005] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher zunächst, die diabetogenen Gene zu identifizieren und therapeutische Ansätze zur Verhinderung der Typ-1-Diabetes zu formulieren.

[0006] Im Rahmen der Erfindung wurde überraschenderweise ein Gen identifiziert, das im diabetesprotektiven chromosomalen Bereich liegt, dessen mutierte Varianten geeignet sind, im Rattenmodell Typ-1-Diabetes zu verhindern. Infolge dieser Erkenntnis steht damit erstmals ein wichtiger therapeutischer Ansatz für Diagnose und Präventivtherapie von Typ-1-Diabetes zur Verfügung. Darüber hinaus ergeben sich durch weitere, erfindungsgemäß gewonnene Erkenntnisse vielfältige zusätzliche Anwendungsmöglichkeiten, die nachfolgend ebenfalls beschrieben werden.

[0007] Um zu prüfen, welche Bedeutung die kartierten Iddm's der BB/OK-Ratte tatsächlich bei den Entstehung eines Typ-1-Diabetes haben, wurden verschiedene kongene BB/OK-Rattenlinien etabliert. Käuflich erworbene, männliche SHR/Mol-Ratten (Mollegaard Breeding Ltd, Dänemark) wurden mit diabetischen BB/OK-Weibchen gekreuzt. Die resultierenden F1-Hybriden wurden auf diabetische BB/OK-Ratten insgesamt 7 mal rückgekreuzt. Die Nachkommen jeder Rückkreuzungsgeneration wurden auf Heterozygotie in dem interessierenden chromosomalen mittels PCR-analyzierter Mikrosatellitenmarker, die die interessierenden Bereiche flankieren, genetisch analysiert. Die für diesen Bereich heterozygoten Tiere wurden dann für die Erzeugung der nächsten Rückkreuzungsgeneration angepaart. Für den chromosomalen Bereich heterozygoten Tiere der 7 Rückkreuzungsgeneration wurden dann untereinander (intercross) gekreuzt und erneut genetisch analysiert. Zunächst wurden alle Tiere, die für den interessierenden chromosomalen Bereich homozygot für Allele der SHR-Ratten waren, selektiert. Diese Tiere wurden dann erneut mittels 139 PCR-analyzierter Mikrosatellitenmarker, die etwa 96% des Genoms der Ratte abdecken, genetisch charakterisiert. Tiere, die dann für diese 139 Marker homozygot für Allele der BB/OK-Ratte waren, wurden für die Etablierung (Founder) der kongenen Linien BB.SHR eingesetzt und phänotypisch charakterisiert.

[0008] Neben den bereits beschriebenen kongenen BB.SHR-Linien (BB.1K, BB.Sa, BB.LL, BB.Bp2, BB.Xs) wurden zwei weitere BB.SHR-Linien etabliert (18–24). Es wurde ein Bereich von Chromosom 6 (D6Rat184 – Iddm4 – D6Rat3, ca.15 cM) und einer von 18 (Olf – Iddm3 – D18Rat44, ca.24 cM) der BB/OK-Ratte durch den der SHR-Ratten ersetzt (24). Die phänotypische Charakterisierung dieser neu etablierten BB-Linien, kurz als BB.6S und BB.18S bezeichnet, zeigte, daß die Diabetesinzidenz in beiden Kongenen gesenkt werden konnte, besonders allerdings bei der kongenen BB.6S-Linie (24). Während ca. 86% aller BB/OK-Ratten einen Typ-1-Diabetes bis zur 32. Lebenswoche entwickeln, erkrankten im gleichen Zeitraum in der neu etablierten BB.6S-Linie nur 14% und das, obwohl die BB.6S-Tiere homozygot für Iddm1 und Iddm2 sind und im Restgenom der BB/OK-Ratte entsprechen, wie durch einen genomweite Analyse bestätigt wurde (24). D.h. die Wirkung beider essentiellen diabetogenen Gene, Iddm1 und Iddm2, wird durch ein oder mehr Gen/e auf dem transferierten Bereich der diabetes-resistenten SHR-Ratte nahezu vollständig unterdrückt. Ein Ergebnis, welches bis dato einmalig ist. Selbst bei der N(on)O(besen)D(iabetischen)-Maus, auch ein Modell für den Typ-1-Diabetes, wurden diabetogene Gene kartiert und analog kongene NOD-Linien etabliert, um den in vivo-Effekt dieser Gene zu prüfen. Eine drastische Senkung der Diabetesinzidenz wurde durch Austausch eines diabetogenen chromosomalen Bereiches wie bei BB.6S bis dato nicht beschrieben. Eine ähnlich deutliche Senkung der Diabetesinzidenz wie bei BB.6S wurde nur durch Austausch von 2 und mehr chromosomalen Regionen der NOD durch die diabetes-resistenten Stämme erreicht (25–28).

[0009] Unterschiede zwischen BB/OK- und BB.6S-Ratten wurden auch beim Manifestationsalter und bei den Lymphozytenphänotypen nachgewiesen. BB.6S-Ratten manifestieren signifikant später (137 ± 14 vs. 103 ± 30 Tage, $p < 0,001$) und haben signifikant weniger aktivierte T-Lymphozyten als BB/OK-Ratten ($36,6 \pm 6,9$ vs. $65,6 \pm 18,4$ %, $p < 0,0001$) (24). Darüber hinaus werden BB.6S-Ratten signifikant schwerer und haben signifikant höhere Serumcholesterolwerte als BB/OK-Ratten (24).

[0010] Da auch bei der SHR-Ratte immunologische Phänomene beschrieben wurden (29–31), wurde die drastische Senkung der Diabetesinzidenz von 86% bei BB/OK auf 14% bei BB.6S zunächst in der Weise interpretiert, daß in der transferierten Region ein SHR-Gen oder SHR-Gene lokalisiert ist/sind, dessen/deren Produkt/e die Autoaggression der diabetogenen Genprodukte der BB-Ratte weitgehend „neutralisieren“ kann/können. Diese Annahme wurde durch die Etablierung einer weiteren kongenen BB/OK-Rattenlinie unterstrichen.

[0011] Neben diabetesresistenten SHR-Ratten wurden auch Wildfangratten zur Erzeugung von kongenen BB.K(arlsburg)W(ild)R(atte)-Ratten verwendet. Analog der BB.6S-Linie wurde der gleiche chromosomale Bereich der BB/OK von 15 cM durch den von Wildfangtieren ausgetauscht (BB.6W). Die Erkrankungshäufigkeit in dieser kongenen BB.6W-Linie ist mit der der BB/OK-Ratte vergleichbar (89% vs. 86%, 32). Daher wird erfindungsgemäß davon ausgegangen, daß die Diabetes-Protektion bei BB.6S das Ergebnis einer „neutralisierenden“ Genwirkung der SHR-Ratte und nicht dem Ersatz von Iddm4 der BB/OK-Ratte anzulasten ist.

[0012] Die Identifikation der/des Gene/s war somit angezeigt, denn mit der Identifikation des/der Gens/Gene ist die Möglichkeit verbunden, eine genspezifische Behandlung und/oder Prävention des Typ-1-Diabetes bzw. von Autoimmunerkrankungen per se vornehmen zu können.

Fortführende Arbeiten zur Identifikation des/der diabetesprotektiven Gens/Gene

[0013] Nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms (ca. 40.000 Gene) geht man heute davon aus, daß etwa 15-20 Gene pro cM und nicht wie bisher angenommen 50 Gene lokalisiert sind. Ausgehend von dieser Annahme sollten in dem transferierten chromosomalen Bereich der BB.6S-Ratte von ca. 15 cM etwa 225-300 Gene kartieren. Angesichts dieser Zahl ist die Identifikation von möglichen Kandidatengenen für eine Diabetesprotektion ein aussichtsloses Unterfangen, weshalb subkongene BB.6S-Ratten erzeugt wurden, um den chromosomalen Bereich mit der diabetesprotektiven Wirkung weiterhin einzugrenzen.

[0014] BB.6S-Ratten wurden mit diabetischen BB/OK-Ratten gekreuzt. Die resultierenden F1-Hybriden für den Bereich auf Chromosom 6 wurden untereinander gepaart (intercross) und genetisch analysiert, wobei das Markerspektrum erweitert wurde, um möglichst Rekombinationen in kleinen Bereiche erkennen zu können: D6Rat3-D6Rat1-D6wox13-D6Rat101-Ig-he/Ckb-D6Mgh2-D6Rat94-D6Rat183-D6Rat10-D6Rat7-D6Rat75-D6Rat9-D6Rat6-D6Rat160-D6Mgh9-D6Rat184.

[0015] Die Zuordnung der Linien mit Diabetesprotektion erfolgte nach der Erkrankungshäufigkeit. Erkrankten bereits mehr als 50% der Nachkommen einer subkongenen Linie vor dem 100. Lebensstag, sprach dieser Phänotyp für den der BB/OK-Ratte und die Linie wurde eliminiert. Erkrankten weniger als 15% bis zum 100. Lebensstag, zeigte diese Linie den Phänotyp von BB.6S. Diese Linien wurden für die Weiterzucht zwecks Minimierung der Diabetes-protektiven Region eingesetzt. Durch die Etablierung verschiedener subkongener Linien (BB.65a, b, c..) mit dem Phänotyp der BB.6S-Ratte, wurde der in Frage kommende chromosomale Bereich auf < 2 cM (30-40 Gene) eingegrenzt.

[0016] Wie nachfolgend dargestellt, kartiert das diabetesprotektive Gen um den Locus D6Mgh2.

Tabelle 1:

cM		BB.6S	BB.6a	BB.6b	BB.6c	BB.6d	BB.6e	BB.6f
	D6Mgh4	BB						
2.1	D6Rat13	BB						
4.4	D6Wox5	BB						
1.5	D6Rat66	BB						
2.0	D6Rat184/D6Mgh9	SHR	BB	BB	BB	BB	BB	SHR
0.8	D6Rat160	SHR	BB	BB	BB	BB	BB	SHR
1.3	D6Rat6	SHR	BB	BB	BB	BB	BB	SHR
	D6Rat9	SHR	BB	BB	BB	BB	BB	SHR
0.4	D6Rat75	SHR						
0.4	D6Rat7	SHR	BB	BB	BB	BB	BB	SHR
2.1	D6Rat10	SHR	BB	BB	BB	BB	BB	SHR
1.6	D6Rat183	SHR	BB	SHR	BB	BB	BB	SHR
0.4	D6Rat94	SHR	BB	SHR	BB	BB	BB	SHR
1.9	D6Mgh2	SHR	SHR	SHR	BB	BB	BB	SHR
	Ighe	SHR	SHR	BB	SHR	SHR	SHR	SHR
1.7	Ckb/D6Rat101	SHR	SHR	BB	SHR	SHR	BB	SHR
1.0	D6Rat1	SHR	SHR	BB	BB	BB	SHR	BB
1.9	D6Rat3	SHR	SHR	BB	BB	SHR	SHR	BB
	Diabetesinzidenz	15%	10%	22%	>50%	>50%	>50%	14%

[0017] Der Locus D6Mgh2 ist ein Mikrosatellit im Ef1-Gen. Ef1 ist ein Pseudogen und kartiert beim Menschen auf Chromosom 14q32 und bei der Maus auf Chromosom 12q14. Nach Angaben der Chromosomenkarte von Watanabe et al. (1) soll auf Chromosom 6q32 der Ratte auch das Gen Macs kartieren (<http://ratmap.ims.u-tokyo.ac.jp>). Dieses Gen ist aber beim Menschen auf Chromosom 6q21-6q22.2 und nicht auf 14q32 lokalisiert worden. Falls dies zutreffen würde, bedeutet es, daß 6q32 der Ratte sowohl homolog zum humanen Chromosom 14q32, als auch 6q21-6q22.2 sein kann. Zwecks Kandidatengensuche war es notwendig, abzuklären, ob Macs tatsächlich auf dem Rattenchromosom 6q32 kartiert. Durch einen Polymorphismus im Macs-Gen (zwischen 901 und 1321, KWR hat 1 Aminosäure mehr) zwischen BB/OK und Wildfangtieren (KWR) wurden die Sequenzen zwischen BB/OK, KWR und BB.KWR (Chr. 6; BB.6W) verglichen. Alle BB.6W-Tiere zeigten den Genotyp der BB/OK-Ratte. Dadurch konnte ausgeschlossen werden, daß Macs auf Chromosom 6q32 der Ratte lokalisiert ist und damit ein Kartierungsfehler vorliegt. Dadurch konnte die Kandidatengensuche durch Homologievergleiche auf 12q13 der Maus und 14q32 des Menschen beschränkt werden.

[0018] Da im diabetesprotektivem Bereich auch das Gen Akt1/Pkb kartiert, welches essentiell für die β -Zellfunktion ist (2-4), wurde zunächst versucht, Akt1/Pkb relativ genau in der Region zu positionieren. Da BB/OK und SHR polymorph sind (Intron zwischen 1321 und 1561), konnte mit Hilfe der subkongenen BB.6S-Linien Akt1/PKB zwischen Ighe und Ckb, also außerhalb der diabetesprotektiven Region, kartiert werden. Damit schied dieses Gen als möglicher Kandidat aus.

[0019] Durch die parallel laufende in vivo-Charakterisierung der BB.6S-Ratten im Vergleich zum Parentalstamm BB/OK wurden weitere Erkenntnisse zur Funktion des möglichen Kandidatengens gewonnen:

1. Morphologische Untersuchungen des Pankreas von normoglykämischen BB/OK- und BB.6S-Ratten zeigten signifikante Unterschiede auf. Im Alter von 30 Tagen waren bei BB.6S signifikant mehr Langerhanssche Inseln mit Lymphozyten infiltriert (Insulitis) als bei BB/OK. Bei jeweils 12 untersuchten BB.6S bzw. BB/OK waren $51,2 \pm 4,6\%$ bzw. $7,5 \pm 2,5$ ($p < 0,001$) der Inseln infiltriert. Im Alter von 90 Tagen war der Prozentsatz an Inseln mit Insulitis zwischen beiden Stämmen vergleichbar und lag bei etwa 50%. Demnach tritt sowohl bei BB/OK als auch bei BB.6S eine Insulitis auf, die bei BB/OK bei etwa 86% der Tiere und bei BB.6S nur bei etwa 14% zur Zerstörung der Beta-Zellen und damit zum Typ-1-Diabetes führt, was für die Induktion einer Immuntoleranz bei BB.6S sprechen könnte.

Signifikante Unterschiede fanden sich auch zwischen frischmanifestierten, diabetischen BB/OK und BB.6S im Insulingehalt und Prozentsatz Insulin-positiver β -Zellen. Im Vergleich zu diabetischen BB/OK war der Insulingehalt ($0,15 \pm 0,03$ vs. $0,42 \pm 0,13$ pmol/mg, $p < 0,05$) und der Prozentsatz Insulin-positiver β -Zellen ($0,07 \pm 0,02$ vs. $0,19 \pm 0,06\%$, $p < 0,05$) signifikant niedriger als bei diabetischen BB.6S, was dafür sprechen könnte, daß die Zerstörung der Insulinproduzierenden β -Zellen nicht so aggressiv wie bei BB/OK-Ratten abläuft (37).

2. Untersuchungen zur Frakturheilung bei BB/OK- und diabetesresistenten LEW.1W-Ratten (38) zeigten, daß der Knochen der BB/OK-Ratte deutlich brüchiger als der von LEW.1W-Ratten war, was auf eine mögliche Störung im Calcium-Stoffwechsel der BB/OK hinwies. Verschiedene Untersuchungen zum Calcium-Stoffwechsel ergaben allein signifikante Unterschiede im Serumcalcitonin Gehalt zwischen BB/OK und BB.6S-Ratten. Signifikant höhere Calcitoninwerte wurden bei BB/OK als bei BB.6S nachgewiesen ($2,4 \pm 1,57$ vs. $1,0 \pm 0,65$ pmol/ml; $p = 0,0002$). Da Calcitonin nicht nur die Calcium-Freisetzung des Knochens hemmt, sondern ebenso über verschiedene Proteine und Rezeptoren die Insulinsekretion hemmen kann (39,40), wurde versucht, durch Modulation der Calcium-Zufuhr über die Nahrung von BB/OK und BB.6S einen weiteren Hinweis zum Zusammenspiel von Calcium (Ca) und Diabetesmanifestation zu erhalten.

BB/OK und BB.6S-Ratten wurden mit Standarddiät (0,8% Ca), mit Ca-reicher (2%) und Ca-ärmer Diät (0,4%) ernährt und bis zur 30. Lebenswoche auf Diabetesentwicklung beobachtet. Während bei BB/OK-Ratten kein Einfluß der Diät auf die Erkrankungshäufigkeit nachweisbar war (Kontrolle = 88%; Ca-arm = 92%; Ca-reich = 90%), erkrankten bei BB.6S-Ratten signifikant mehr Tiere an einem Diabetes, wenn sie mit Ca-reicher Diät ernährt wurden (Kontrolle = 12%; Ca-arm = 18%; Ca-reich = 45%, $p = 0,02$). Darüber hinaus führte die Ca-reiche Ernährung zur Angleichung der Körpermasse und des Serumcholesterolgehaltes bei BB/OK und BB.6S. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Linien traten bis zur 30. Lebenswoche nicht auf. Weitere in vivo-Manipulationen, wie Verabreichung von Ca-Kanal-Blockern oder verschiedenen Ca-Antagonisten, ergab keinerlei in vivo-Effekte.

3. In vitro Untersuchungen an isolierten Langerhansschen Inseln von BB/OK- und BB.6S-Ratten zeigten, daß durch Variation der Ca-Konzentration im Kulturmedium weder der Insulingehalt, noch die glukosestimulierte Insulinsekretion zwischen beiden Linien differierte.

Signifikante Unterschiede fanden sich jedoch bei der Proteinexpression mittels Westernblottanalyse. Das Ca-bindende Protein, Calbindin-D28k, war in Inseln von BB.6S-Ratten bereits unter Basalbedingungen doppelt so hoch wie das von BB/OK-Ratten. Zunehmende Ca-Konzentration im Medium erhöhte deutlich die Proteinexpression von Calbindin-D28k bei BB.6S-Inseln während die Expression bei BB/OK-Ratten durch Ca fast unbeeinflusst blieb. Calbindin-D28k ist ein cytosolisches Ca-bindendes Protein, welches bevorzugt in der Niere, aber auch im Pankreas und Gehirn exprimiert wird und den apoptotischen (gengesteuerten) Zelltod verhindern kann (41, 42). Funktional wird vermutet, daß Calbindin-D28k bei der Regulation der Ca-Reabsorption beteiligt ist.

[0020] Da das Kandidatengen

1. die zwei essentiellen diabetogenen Gene, Iddm1 und Iddm2, nahezu ausschalten kann,
2. bei der Immuntoleranz und beim apoptotischen Zelltod,
3. als auch bei der Regulation von Ca, Ca-bindenden Proteinen (Calbindin-D28k u.a.) und Hormonen (Calcitonin, u.a.),
4. bei der Entstehung einer Dyslipidämie involviert ist,

wurde der Schluß gezogen, daß das Gen ein multifunktionaler Transkriptionsfaktor ist.

Das Kandidatengen

[0021] Nach Homologievergleichen und Genfunktionsprüfungen wurde der Transkriptionsfaktor Yin Yang-1 (YY1), der mit hoher Wahrscheinlichkeit in der diabetesprotektiven Region bei Mensch und Maus kartiert, im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Kandidatengen favorisiert, denn er kann die Transkription einer gro-

ßen Anzahl von zellulären und viralen Genen aktivieren, aber auch hemmen bzw. kann selbst Transkription initiieren und entspricht damit einem multifunktionellem Transkriptionsfaktor.

[0022] YY1 gehört zu der Klasse der regulatorischen Transkriptionsfaktoren (RTF), d.h. die Bindung erfolgt sequenzspezifisch an proximale und distale Regulationselemente der DNA. Darüber hinaus besitzt er die Fähigkeit, direkt oder indirekt einen Einfluß auf die Transkriptionmaschinerie zu nehmen. Durch seinen vielseitigen molekularen Strukturaufbau (Aktivierungsdomäne, Repressionsdomäne, Zinkfingerstrukturen) ist es ihm möglich, eine differentielle Genaktivität durchzuführen. Das heißt, er kann als zeitlicher, räumlicher, zellspezifischer, organspezifischer oder signalvermittelnder Parameter fungieren. Seine Funktionsmodule erfüllen die Aufgaben der spezifischen DNA-Erkennung, der Transkriptionsaktivierung, Transkriptionsrepression, aber auch die Interaktion mit anderen Proteinen.

Genaufbau-Vergleich

[0023] Das Protein von Yin Yang ist gekennzeichnet durch die lokale Anhäufung von Asparaginsäure (D) und Glutaminsäure (E) zwischen den AS-Bereichen 43 bis 53. Der Abschnitt ist homolog zw. Ratte und Mensch, jedoch unterscheidet sich die Anzahl und die Position von E und D voneinander. Die Ratte besitzt 5 × E und 6 × D, wobei der Mensch über 6 × E und 5 × D verfügt. Daran schließt sich ein Histidin-Cluster bei der Ratte von 54 bis 79 und beim Menschen von 54 bis 82 an. Es fehlen 3 Histidine bei der Ratte gegenüber der humanen Sequenz. Es folgt eine GA/GK reiche Domäne von 154 bis 198 beim Menschen. Bei der Ratte ist dieser Positionsbereich um 3 AS-Positionen in Richtung N-terminales Ende versetzt. (151–195). Die vier Zinkfinger der humanen Sequenz beginnen an Position 298 und enden an Position 407. In der Rattensequenz erstreckt sich dieser Bereich von 295 bis 404. Die gesamte AS-Länge beträgt beim Menschen 414 und bei der Ratte 411 AS (s. Sequenzprotokoll: SEQ ID NO: 2 und 4; die Bezeichnung "SEQ ID NO:" entspricht hier und im folgenden der Sequenzkennzahl "<400>" nach WIPO Standard ST.25).

Funktionelle Domänen

[0024] Viele Forschergruppen haben die Struktur und Funktion von YY1 mit Hilfe von Deletionsmutanten, sowie mit Reporterkonstrukten analysiert. Diese Ergebnisse sind in **Fig. 1** zusammengefaßt.

[0025] Übereinstimmend wurden zwei Aktivierungsdomänen gefunden. Sie sind im Bereich des N-terminalen Endes und in der Region des Zinkfingers lokalisiert. Darüber hinaus konnten von zwei Gruppen weitere Domänen mit aktivierender Funktion in der Nähe des C-Terminus lokalisiert werden (397–414 und 370–397) (43, 44). Man argumentierte die Maskierung der N-terminalen Aktivierungsdomäne durch die C-terminale Domäne, sowie daß bei Deletion der C-terminalen Domäne die N-terminale Domäne demaskiert wird, so daß YY1 als konstitutiver Aktivator agieren kann. Diese Ergebnisse führten zu dem Schluß, daß nur unter bestimmten Bedingungen YY1 zum Aktivator wird. Es zeigte sich, daß das E1A in der Lage war, Yin Yang in einen Aktivator umzuwandeln (43).

[0026] Repressionsdomänen konnten für den Zinkfingerbereich lokalisiert werden. Dabei werden dem Zinkfinger 1 und 2 die Repressionsaktivität zugesprochen, wobei Zinkfinger 2 und 3 für die DNA-Bindung zuständig sein sollen (45). Bei Betrachtung der Röntgen-Cokristallstruktur von Zinkfinger 2 und 3 stellte man im Gegensatz dazu fest, daß diese in der Lage waren, an den Basen, sowie an das Phosphatrückgrat der DNA anzugreifen (46). Für den Zinkfinger 1 konnten Kontaktstellen nur für das Phosphatrückgrat und für Zinkfinger 4 nur für einige wenige Basen gezeigt werden.

[0027] Weitere Repressionsdomänen zeigten sich überlappend mit der Aktivierungsdomäne an den Positionen von 1 bis 201, sowie von 170 bis 200 (47, 48).

[0028] Die Interpretation dieser Ergebnisse von Thomas et al. (49) zeigten zusammenfassend, daß sich nur zwei Repressionsdomänen im YY1 Gen befinden, im Bereich von 170 bis 200 und in der Zinkfingerregion, die vielleicht zusammen interagieren können (vgl. **Fig. 1**).

Protein/Protein Interaktionen

[0029] Yin Yang ist imstande, mit Proteinen, wie Transkriptionsfaktoren und Coaktivatoren/Corepressoren zu interagieren. Zwei Domänen, die interagieren sind die Bereiche um 150 bis 170 (zentrale Domäne), in denen die GA/GK reiche Domäne mit Teilstücken des Spacers, sowie die C-terminale Region und die Zinkfinger mit Teilen des Spacers lokalisiert sind.

[0030] Einige Proteine, wie TBP, CBP/p300, TFIIB, E1A und c-MYC können an beide Regionen binden (43, 45, 47, 50, 51). Proteine, die nur mit einer dieser zwei Domänen interagieren können, sind: HDAC2 (zentrale Domäne), SP1 und ATF/CREB (C-terminale Domäne) (45, 48, 52–54) (vgl. **Fig. 2**).

[0031] Galvin and Shi demonstrieren (45), daß die Repression von CREB und SP1 durch YY1 aktivator-spezifisch ist. Die Autoren postulierten, daß YY1 die Target (s) der Aktivatoren interferiert, anstelle von direkter Bindung zu diesen zwei Faktoren.

[0032] Nur ein Protein, E1A, wurde bisher gefunden, welches direkt mit der Aktivierungsdomäne von YY1 interagiert (43, 47, 55). Seit dieser Entdeckung wird diskutiert, ob YY1 seine Repressorfunktion in Richtung Aktivator auch verändern kann, möglicherweise durch Maskierung seiner Repressionsdomänen über Modifizierung, oder aber über Freilegung seiner Aktivierungsdomäne.

Promotorbindung

[0033] Ausgezeichnet durch vier Cys2-His2-Zinkfinger ist Yin Yang in der Lage, entweder die Transkription zu aktivieren oder zu inhibieren, was jedoch von der Promotorsequenz der Gene und von der Konzentration des YY abhängig ist. Die Consensus-Sequenz (C/t/a)CATN(T/a)(T/g/c), die in vielen Promotoren von viralen und zellulären Genen zu finden ist, kann über den Zinkfinger gebunden werden (56).

Repressionsmodelle

[0034] Neben der geregelten Aktivierung der Transkription stellt auch dessen Repression einen wichtigen Kontrollmechanismus der Genaktivität dar. Repression durch Umkehrung bzw. Aufhebung genaktivierender Prozesse kann durch YY1 bewirkt werden. Im YY1-Genabschnitt wurden mehrere Repressionsbereiche gefunden (siehe **Fig. 3**).

[0035] Drei Modelle der Repressoraktivität sind bis zum heutigen Stand bekannt. Im ersten Modell deplaziert YY1 den Aktivator. Störende Eigenschaften weist er im zweiten Modell auf. Er behindert den Aktivator, sowie die generellen Transkriptionsfaktoren (GTF) in der Ausübung ihrer Funktion.

[0036] Eine indirekte Repression (Drittes Modell) führt YY1 über die Rekrutierung von Corepressoren aus. Er nimmt indirekten Einfluß auf die Chromatinstruktur (49). Von besonderem Interesse sind dabei die HDAC 1, 2 und 3, als Corepressoren. HDAC's stehen im Zusammenhang mit Auflockerung der Chromatinstruktur. Alle drei Proteine sind globale Regulatoren der RPD3, d.h. sie sind in der Lage, Histone zu deacetylieren (in vitro). Außerdem können die HDAC bei Dirigation zum Promotor direkt die Transkription blockieren (48, 57–60). Bei Überexpression von HDAC 2 konnte durch die Gruppe Yang et al. (48) gezeigt werden, daß die Repressionsfunktion von YY1 verstärkt wird. Durch die Entdeckung, daß HDAC 2 im Komplex mit HDAC 1 arbeitet, muß das gleiche auch für HDAC 1 gelten.

Aktivierungsmodelle

[0037] Drei Modelle sind bekannt, wie Yin Yang die Transkription aktiviert (siehe **Fig. 4**). Direkte Aktivierung konnte mit Hilfe des Adenovirus Protein E1A von der Gruppe Shi et al (61) gezeigt werden. Stimulation der Transkription wird erreicht durch die direkte Interaktion YY1 mit den GTF: TAFII55, TBP und TFIIB (62, 63). Der zweite Mechanismus konnte am AAV P5 Initiator Element aufgeklärt werden (64). Darüber hinaus wird diskutiert, ob YY1 eine strukturelle Veränderung durchmacht, wenn er mit anderen Proteinen interagiert. Im dritten Modell rekrutiert Yin Yang Coaktivatoren, die mit anderen Transkriptionsfaktoren interagieren. Dieses Modell beinhaltet vielleicht auch die Modifikation des Chromatin durch p300. Durch die Auflockerung der Chromatinstruktur mittels p300 (HAT-Aktivität), wäre der Zugang zur DNA erleichtert und eine effiziente Bindung möglich (51, 55, 65).

Regulation von YY1 durch Acetylierung und Deacetylierung:

[0038] Die Regulation des Transkriptionsfaktors erfolgt auf der posttranslationalen Ebene durch die Interaktion mit anderen Proteinen.

[0039] Die Transkriptionsaktivatoraktivität von YY1 ist direkt abhängig von der Assoziation zu den Coaktivatoren p300, CBP, sowie PCAF. Diese Coaktivatoren besitzen Histon-Acetyltransferase (HAT) und sind somit befähigt, Acetylgruppen zu transferieren. Im Gegensatz dazu ist die Repressionsaktivität von YY1 assoziiert

mit der Histon-Deacetylase2 (HDAC2) im Bereich 170-200 der Repressionsdomäne.

[0040] Die selektive Assoziation von YY1 mit HAT oder HDAC entscheidet darüber, ob er als Aktivator oder Repressor fungiert.

Acetylierung und Deacetylierung durch p300, PCAF und DHAC:

[0041] Yin Yang verfügt über 2 Acetylierungsdomänen. Die erste liegt im Bereich zwischen 170 bis 200, die Zweite überlappt den Zinkfingerbereich am C-terminalen Ende zwischen 261-414.

[0042] Die Acetylierungen im Bereich 170 bis 200 werden durch p300 und PCAF an den Lysin-Resten durchgeführt. Sechs Paare an Lysinen befinden sich in der ersten Domäne, wobei aber nur 3 verschiedene Lysine durch p300 und PCAF acetyliert werden. Um eine maximale Repressionsaktivität zu erhalten, muß YY1 an allen drei Stellen acetyliert werden. Würde nur ein Lysin durch ein Arginin ersetzt werden, wäre keine maximale Repressionsaktivität mehr gewährleistet, aufgrund der eintretenden Konformationsveränderung.

[0043] Ein weiterer, entscheidender Punkt der Acetylierung zwischen 170 bis 200 ist, daß sich die Bindungswahrscheinlichkeit von DHAC signifikant erhöht und somit in diesem Bereich auch eine Deacetylierung durch HDAC 1, 2 erfolgen kann.

[0044] Erstaunlicherweise ist es HDAC auch möglich, in dem zweiten Acetylierungsbereich (261–333) zu binden. Im Gegensatz zur ersten Acetylierungsdomäne findet hier jedoch keine Deacetylierung statt.

[0045] Weiterhin konnte gezeigt werden, daß sich durch die Acetylierung von PCAF im überlappenden Bereich des Zinkfingers (261-333) die DNA-Bindungsaktivität von YY1 erniedrigt (66).

Feinkartierung von YY1

[0046] Da die Sequenz der Ratte nicht in der Genbank vorhanden ist, wurde erfindungsgemäß die Gensequenz der Maus benutzt, um Primer zu rekrutieren, denn die erste Aufgabe bestand in der Feinkartierung von YY1. Es mußte sichergestellt werden, daß das Gen tatsächlich im diabetesprotektiven Bereich liegt.

[0047] Da die Chance, im Intron einen Polymorphismus zu finden, recht groß ist, wurden Primer zur Amplifikation der Introns verwendet (vgl. **Fig. 11**; Intron 1: K828-F/K829-R; Intron 2: K830-F/K832-R; Intron 3: K831-F/K833-R; Intron 4: K815-F/K817-R; K815-F/K875; K821-F/K817-R; K821-F/K870-R; K874-F/K870-R). Es wurde nur ein sequenzierbares Genprodukt mit genomischer DNA vom Intron 4 erhalten. Das Intron hat 633 Basenpaare (bp) und unterscheidet sich zwischen BB- und SHR-Ratten an den Positionen 323 (t-a), 502 (g-c) und 528 (a-c). Zur genauen Positionierung von YY1 auf Chromosom 6q32 wurde dieser Polymorphismus unter Verwendung der subkongenen BB.6S-Linien benutzt. YY1 wurde zwischen D6Mgh2 und Ighe kartiert und befindet sich somit im diabetesprotektiven Bereich.

[0048] Um zu prüfen, ob der Polymorphismus im Intron 4 auch bei anderen Stämmen vorkommt oder weitere Unterschiede auftreten können, wurde das Intron 4 von folgenden Ratten sequenziert und verglichen: 2 Wildfangtiere (Wildtyp, M + W), jeweils 1 Tier von diabetes-resistenten, ingezüchteten DA/K, BN/Mol, LEW/K und WOKW-Ratten.

[0049] WOKW-Ratten entwickeln keine Hyperglykämie (= Diabetes), aber ein komplettes metabolisches Syndrom (Fettsucht, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie, gestörte Glukosetoleranz, Hypertonie) und stammen wie BB/OK-Ratten aus der gleichen Wistarratten-Auszuchtpopulation der BioBreeding Laboratories, Ottawa, Canada (67, 68).

[0050] Im Ergebnis zeigte sich, daß die Intronsequenz zwischen BB/OK und Wildfangtieren, sowie zwischen SHR und DA, BN, LEW.1W, als auch WOKW identisch ist.

Sequenzierung von YY1

[0051] Zur Sequenzierung des Gens wurde genomische DNA aus Lebergewebe (Wizard[®], Genomic DNA Purification Kit, Promega) und mRNA aus isolierten Langerhansschen Inseln, Pankreas, Leber und Gehirn der BB/OK-, SHR- und BB.6S-Ratte gewonnen (Rneasy Mini Kit, Qiagen). RNA wurde dann in ssDNA bzw. cDNA nach Angaben des Herstellers umgeschrieben (Reverse Transcription System, Promega). Sowohl genom-

sche als auch cDNA wurde mittels PCR (Einsatz von GeneAmp® High Fidelity PCR System, Applied Bio-Systems) unter Verwendung verschiedener Primer so amplifiziert, daß überlappende Genprodukte zur Sequenzierung zur Verfügung standen (vgl. Fig. 11; Promotor: K823-F/K825-R*; Promotor und Exon 1: K884-F/K806-R; Exon 1: K801-F/K804-R; K814-F/KK832-R*; Exon 2 und 3: K828-F/K833-R; K831-F/K817-R; Exon 4: K815-F/K870-R; K815-F/K818-R; K816-F/K819-R; K834-F/K836-R). Die PCR wurde wie folgt durchgeführt: 3 min 94°C, gefolgt von 35 Zyklen a 30 sec 94°C, 1 min 55 oder 60°C (*), 45 sec 72°C mit anschließender Elongation von 3 min bei 72°C.

[0052] Die amplifizierten Genprodukte wurden nach Reinigung mit Amicon® Microcon-PCR-Zentrifiltern (Millipore, USA) für die Sequenzier-PCR verwandt. Die gereinigten PCR-Produkte (250 ng) wurden unter Verwendung von ABI PRISM® BigDye Terminators v3.0 Cycle Sequencing Kit nach Vorschrift des Herstellers (Applied BioSystems) amplifiziert (25 Zyklen: 10 sec. 96°C, 4 min 60°C). Die amplifizierten Genprodukte wurden anschließend mit Alkohol gefällt, getrocknet, in Formamid (4 µl) und Loading Buffer (1 µl) aufgenommen, 2 min bei 90°C denaturiert und danach mit dem ABI PRISM® 377 (Applied BioSystems) sequenziert. Die Sequenzauswertung, einschließlich der Erstellung der Proteinsequenz erfolgte mit der Sequenzanalyse-Systemsoftware v3.4.1 (Applied BioSystems). Die Genprodukte wurden wiederholt sequenziert und analysiert, um Artefakte ausschließen zu können.

[0053] Das YY1-Gen der Ratte umfaßt 1236 Basenpaare (bp) und besteht aus 411 Aminosäuren (AS). Sequenzunterschiede zwischen BB/OK und SHR bzw. BB.6S wurden an Position 603 (c-t), 980 (t-g) und 1004 (g-a) nachgewiesen (vgl. SEQ ID NO: 1 und 3). Dieser Basenaustausch führt zur Änderung der Aminosäuren an Position 303 und 311 im Zinkfingerbereich (vgl. SEQ ID NO: 2 und 4). Bei BB/OK-Ratten kodieren die AS Methionin (Nukleotide 907-910 ab Startcodon) und Arginin (Nukleotide 931-933 ab Startcodon) und bei SHR-Ratten die AS Arginin und Lysin.

[0054] Der Promotorbereich wurde nur teilweise vom Transkriptionsstart (-72) sequenziert, wobei noch ein Bereich von 470 bp mit der GC-Box vorliegt. Unterschiede zwischen BB/OK und SHR waren nicht nachweisbar.

[0055] Nach Sequenzvergleichen mit der Maus sollte der Promotorbereich ca. 891 bp vom Transkriptionsstart entfernt sein (Acc: L13969, 1-464, 86% Homologie). Beim Vergleich mit der Humansequenz (Acc: AF047455 Promotor in dieser Sequenz nur -42bp) waren Übereinstimmungen zwischen -636 bis -585 (216-269; 47/54; 87% Übereinstimmung) und -464 bis -392 (392-464; 64/73; 87%) Basen vom Transkriptionsstart zu finden.

Sequenzvergleich der Nukleinsäure und des Proteins zwischen Ratte und Mensch

[0056] Der Sequenzvergleich zwischen BB/OK-, SHR-Ratte und Mensch, wie in Fig. 9 und 10 zusammengestellt, zeigten eine bp-Übereinstimmung von 95,6 bzw. 95,3% und die AS von 96,9 bzw. 96,4%. Berücksichtigt man die Tatsache, daß der Ratte 3 AS fehlen (3 Histidine, 1 × zwischen Aktivierungs- und erster Repressionsdomäne, Position 66 beim Menschen und 2 in der ersten Repressionsdomäne, statt 12 Histidinen hat die Ratte nur 10), erhöht sich die Übereinstimmung im codierenden Bereich zwischen Ratte und Mensch bei den bp auf 97,0 (1206/1239) bzw. 96,8% (1200/1239) und bei den AS auf 97,6% (401/411) bzw. 97,1% (399/411). Im Zinkfinger, der 330 bp und 110 AS umfaßt, stimmen bei der BB/OK-Ratte 99% der bp (327/330) und AS (109/110) und bei SHR-Ratten 98% der bp (325/330) und 97,3% (107/110) der AS überein.

Genexpressionsstudien

[0057] Um zu prüfen, inwieweit die Sequenzunterschiede eine Auswirkung auf die Genexpression von YY1 haben, wurden Genexpressionsstudien durchgeführt.

[0058] Es wurde mRNA aus isolierten Langerhanschen Inseln, Pankreas, Leber, Gehirn, Thymus und Milz von 8 Tage alten Ratten der Inzuchtstämme BB/OK, SHR, BB.6S und LEW („unbelastete“ Kontrolle) gewonnen und in ssDNA umgeschrieben. Die optimalen PCR-Bedingungen wurden für jedes Primerpaar unter Verwendung von ssDNA diabetesresistenter LEW-Ratten erarbeitet. Als Kontrollsituation (housekeeping gene) wurde die Genexpression von GAPDH zugrunde gelegt. Gewebsspezifische cDNA wurde mit den Primern für GAPDH (Forward: 5'TCCCTCAAGATTGTCAGCAA3'; Reverse: 5'AGATCCACAAACGGATACATT3', Produktgröße = 308bp) und den YY1-Primern K801-F/KK804-R (Exon 1) und K831-F/K8818-R bzw. K831-F/K870-R (Zinkfinger) amplifiziert. Die Genprodukte wurden gelelektrophoretisch aufgetrennt und die Expresionsstärke zwischen den Stämmen unter Berücksichtigung von GAPDH und Nutzung des Typhoon 8600 variable Mode Imager (Amersham-Pharmacia Biotech, U.K.) quantifiziert.

[0059] Es wurde wiederholt gezeigt, daß der YY1-Zinkfingerbereich unter Verwendung der Primer K831-F/K8818-R und K831-F/K870-R in isolierten Langerhansschen Inseln der BB/OK-Ratte bzw. LEW-Ratte stark (YY1-Zinkfinger/GPDH-Intensität = 0.19 ± 0.04) und signifikant erniedrigt in den von SHR- und BB.6S-Ratten exprimiert ist (YY1-Zinkfinger/GPDH-Intensität = 0.03 ± 0.02 ; $p < 0.001$). Im Pankreas zeigte sich ein ähnlicher Expressionsunterschied, jedoch etwas abgeschwächt. Die Untersuchung der Expression unter Verwendung der Primer K831-F und K870-R zeigte, daß im Pankreas, der Leber und im Gehirn bei BB.6S-Ratten eine zweite, um ca. 150 bp kürzere Bande auftrat, die weder bei BB/OK noch bei SHR und LEW zu beobachten war. Interessant war auch die Tatsache, daß Geschlechtsunterschiede in der Genexpression auftraten. Die Expression bei männlichen Tieren war stets stärker als bei Weibchen. In allen anderen untersuchten Organen wird YY1 exprimiert. Augenfällige Unterschiede zwischen den Stämmen, außer zwischen männlichen und weiblichen Tieren, wurden nicht beobachtet.

Sequenzierung der zweiten Bande bei BB.6S

[0060] Da eine zweite Bande nur bei BB.6S-Ratten im Pankreas, in der Leber und im Gehirn auftrat, wurde diese zweite Bande eluiert (Wizard[®]PCR Preps DNA Purification System, Promega), amplifiziert und sequenziert. Im Ergebnis zeigte sich, daß diese Bande eine verkürzte Zinkfingersequenz ist (vgl. **Fig. 12** und SEQ ID NO: 7). Danach fehlt ein Teil vom Zinkfinger 1, und Zinkfinger 2 fehlt vollständig (967 bis 1125; vgl. SEQ ID NO: 8).

Schlußfolgerungen

[0061] Da gezeigt werden konnte, daß

1. YY1 als multifunktionaler Transkriptionsfaktor im diabetesprotektivem Bereich kartiert,
2. Sequenzunterschiede mit Änderung der AS zwischen BB/OK und SHR im Zinkfingerbereich (AS an Position 303 – Methionin/Aginin und 311 Arginin/Lysin sind different) und im Intron 4, das im Zinkfinger liegt, nachweisbar sind,
3. bei BB/OK-Ratten YY1 in isolierten Langerhansschen Inseln und Pankreas deutlich und bei SHR- und BB.6S-Ratten kaum, in den anderen untersuchten Organen jedoch vergleichbar, aber mit 2 Banden bei BB.6S nach Amplifizierung des Zinkfingerbereiches exprimiert ist,

wurde der Schluß gezogen, daß YY1 bei BB.6S in Langerhansschen Inseln unterexprimiert ist und damit diabetesprotektiv wirkt, wobei die zweite Bande im Pankreas und anderen Geweben ebenfalls für die Diabetesprotektion von Bedeutung ist, zumal dem Zinkfinger 2 eine besondere Rolle bei der Transkription zugesprochen wird. Eine Beobachtung, die durch die AS-Änderung im Zinkfingerbereich und/oder im Intron (unterschiedliches Spleißverhalten bei BB/OK und BB.6S) verursacht ist.

[0062] Da die Änderung im Zinkfingerbereich eine diabetesprotektive Wirkung hat, sind mehrere Gene in ihrer Regulation/Aktivität beeinträchtigt/verändert. Für eine Beteiligung des Introns an der Diabetesprotektion spricht die Tatsache, daß die Sequenzunterschiede zwischen BB/OK und SHR nachweisbar waren, nicht aber zwischen BB/OK und Wildfangtieren. Die Sequenz zwischen BB/OK und Wildfangtieren war gleich. Dies wiederum erklärt, warum BB.6S-, nicht aber BB.6W-Ratten vor der Entwicklung eines Diabetes geschützt sind.

[0063] Infolge der erfindungsgemäß gewonnenen Erkenntnisse eröffnet die Modulation des multifunktionalen Transkriptionsfaktors YY1 auf Expressions- und Regulationsebene zum einen erstmals einen Weg, um Typ-1-Diabetes zu verhindern, zum anderen lassen sich durch diese Modulation auch Autoimmunerkrankungen als solche verhindern. Ferner lassen sich auch weitere Erkrankungen wie Krebs, AIDS, Fettstoffwechselstörungen und Hypertonie positiv beeinflussen.

[0064] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Protein, das die in SEQ ID NO: 4 dargestellte Aminosäuresequenz aufweist. Ferner eingeschlossen sind Homologe des Proteins, die Arginin und an Position 311 Lysin aufweist. Der Homologiegrad beträgt mindestens 95%, vorzugsweise mindestens 97%, und besonders bevorzugt mindestens 99%.

[0065] Die Erfindung betrifft auch Peptide, die Fragmente eines vorgenannten Proteins sind und eine Aminosäuresequenz aufweisen, die den die Aminosäurepositionen 303 und 311 in SEQ ID NO: 4 (bzw. 306 und 314 in SEQ ID NO: 6) umfassenden Sequenzbereich enthält. Die Länge der erfindungsgemäßen Peptide beträgt beispielsweise 53 bis 315 Aminosäuren, vorzugsweise z.B. 315, 117 oder 53 Aminosäuren, wobei die Peptide vorzugsweise die Sequenzbereiche von Position 1 bis 315, von 295 bis 411 bzw. von 299 bis 351 umfassen.

[0066] Erfindungsgemäß sind ferner folgende Fragmente wichtig: Aminosäuren 165-214; 255-333; 255-411. Die Numerierung bezieht sich auf die Numerierung gemäß SEQ ID NO: 4.

[0067] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind auch Peptide von Bedeutung, die nur einen Bereich von z.B. Position 295-310 oder 305-320 (Numerierung bezogen auf SEQ ID NO: 4) abdecken und somit nur eine der beiden mutierten Aminosäuren einschließen.

[0068] Die Erfindung betrifft ferner eine Nukleinsäure, die für ein vorgenanntes Protein oder Peptid kodiert. Die für das Protein mit der in SEQ ID NO: 4 kodierende Nukleinsäure weist vorzugsweise die in SEQ ID NO: 3 dargestellte Nukleinsäuresequenz auf. Eine für die vorgenannten Homologen kodierende Nukleinsäure weist eine Nukleinsäuresequenz auf, die den die Nukleinsäurepositionen 979-981 und 1003-1005 in SEQ ID NO: 3 umfassenden Sequenzbereich enthält. Die Codons an den genannten Positionen können selbstverständlich infolge der Degeneration des genetischen Codes variieren, solange sie für die Aminosäuren Arginin bzw. Lysin kodieren.

[0069] Erfindungsgemäß ist ferner die Intronsequenz wichtig: 1126-1758. (Die Lage der Exon in SEQ ID NO: 3 ist: Exon 1: 73 bis 729; Exon 2: 730 bis 825; Exon 3: 826 bis 978; Exon 4: 979 bis 1125; Exon 5: 1759 bis 1938; siehe Sequenprotokoll.) Die Numerierung bezieht sich auf die Numerierung gemäß SEQ ID NO: 3.

Diabetes Mellitus Typ 1 und Autoimmunerkrankungen an sich

[0070] Wie bereits erwähnt, resultiert Typ-1-Diabetes aus der selektiven Zerstörung der Insulin-produzierenden β -Zellen im Pankreas. Der Untergang der β -Zellen wird durch autoreaktive T-Zellen, die gegen β -Zell-spezifische Antigene (Autoantigene) gerichtet sind, gesteuert. Mit der Diabetesmanifestation verbunden ist eine Insulinitis (69). Dieser Prozess ist gekennzeichnet durch die lymphozytäre Infiltration der β -Zelle. Da eine Insulinitis nicht immer die Antwort auf eine β -Zelldestruktion sein muß, unterscheidet man zwischen einer benignen und destruktiven Insulinitis (70). Dieser Prozeß korreliert mit der Cytokinproduktion, wie für Modelltiere (BB-Ratte) und für den Menschen gezeigt werden konnte (71-78). Dabei spielen die Cytokine IFN γ und IFN α während der destruktiver Insulinitis eine Hauptrolle. Für die benigne Insulinitis werden IL10 und TGF β als Hauptfaktoren angesehen. Darüber hinaus konnte in nicht-diabetischen Mäusen Insulinitis durch TNF α , TNF β , sowie IL6 induziert werden, was jedoch nicht zu einer β -Zellzerstörung führte. Bei transgener Expression von IFN α , IFN γ und IL2 konnte gezeigt werden, daß nicht-diabetische Mäuse eine Insulinitis und einen autoimmunen Typ-1-Diabetes entwickeln. Demnach sind IFN γ , IFN α , IL2 und IL10 bei der Entstehung, TNF α , IL4, IL6, sowie TGF β bei der Verhinderung des Typ-1-Diabetes involviert (71-81).

[0071] Da alle BB.6S-Ratten eine Insulinitis entwickeln, Diabetes aber nur bei etwa 15% der Tiere auftritt (82), muß YY1 auch beim Insulitisprozeß eine Rolle spielen. Entweder schaltet YY1 die protektiven Cytokine an, unterdrückt die pathogenen Cytokine oder er balanciert beide Cytokingruppen so, daß zum einen die β -zelldestruktive Insulinitis auftritt oder aber die benigne Insulinitis, die nicht zum autoimmunen Diabetes führt, zum Tragen kommt. Da er auch in der Lage ist, IL4 zu aktivieren (83) und IFN γ zu inhibieren (84), wird erfindungsgemäß davon ausgegangen, daß er auch die Relation der T-Helferzellpopulationen, TH1 und TH2, zugunsten von TH2 verschiebt.

[0072] Ist durch eine Mutation die AS-Sequenz von YY1 bei Typ-1-Diabetikern verändert, kann er nicht mehr an bestimmte Sequenzen in der DNA binden, oder aber seine Affinität zur Bindungsstelle ist reduziert. D.h., er kann nicht mehr an den IFN γ -Promotor binden, oder mit zu niedriger Affinität, und die IFN γ -Synthese auch nicht mehr hemmen. Eine Überproduktion von IFN γ wäre die Folge. Diese Überproduktion könnte dann zu einer Insulinitis führen. Da IFN γ die TH1 Antwort aktiviert, indem er die MHC-Klasse-I-Proteine auf der Oberfläche von β -Zellen hochreguliert (85, 86) und sogleich die T-Zelldifferenzierung in Richtung TH1 beeinflusst und dadurch die TH2-Antwort reduziert, wäre eine Verschiebung zwischen TH1 und TH2 gegeben, wie es beim autoimmunen Diabetes postuliert wird. Darüber hinaus ist bekannt, daß Makrophagen zuerst in der β -Zelle nachweisbar sind. Da IFN γ ein Stimulator für Makrophagen ist, kann die frühe Einwanderung in die β -Zelle dadurch erklärt werden, daß IFN γ nicht mehr durch YY1 gehemmt wird. Zusätzlich ist YY1 auch prädestiniert, die IL4 Synthese einzuleiten (83). Ist dieser Fakt durch Sequenzveränderung oder Unterproduktion von YY1 auch nicht gegeben, kann die TH1-Antwort nicht mehr durch IL4 als protektives Cytokin unterdrückt werden. Aufgrund einer erhöhten Aktivität von TH1 können cytotoxische T-Zellen (CTL oder CD8 $^+$) und NK-Zellen ihre Funktion in der β -Zelle als „Killer Zellen“ wahrnehmen. Der apoptotische β -Zelltod, induziert durch FAS-Rezeptoren unter Interaktion mit dem FAS-Liganden, kann durch YY1 auch zusätzlich noch induziert werden (87). Ist der Transkriptionsfaktor bei Typ-1-Diabetikern mutiert, kann er nicht mehr in vollem Maße die FAS-Expression hemmen. Somit erscheint FAS auf der Oberfläche von β -Zellen, und die apoptotische Signalkaskade ist akti-

viert. Das Resultat ist der β -Zelltod und damit Typ-1-Diabetes.

[0073] Da neonatale Thymektomie bei Modelltieren (BB-Ratte und NOD-Maus) die Entstehung eines Typ-1-Diabetes verhindert (88), wird u.a. auch vermutet, daß beim Typ-1-Diabetes autoreaktive T-Zellen schon während der T-Zelldifferenzierung entstehen. D.h., YY1 müßte schon in einem frühen Stadium der T-Zellentwicklung eingreifen, was man sich wie folgt vorstellen könnte:

Um ein funktionales Lymphozytenrepertoire zu entwickeln, müssen die Vorläuferzellen, sogenannte Präthymozyten, verschiedenste Entwicklungsstadien im Thymus durchlaufen. Da nur etwa 2% reifer T-Zellen den Thymus verlassen können, liegt eine strenge Selektion während der T-Zellreifung vor, welche über Tod oder Überleben entscheidet. Ein Regulationspunkt ist im frühen Thymozytenstadium, dem „Doppelt Negativen“ (DN), verankert. Hier entscheidet der auf der Oberfläche befindliche prä-T-Zell-Rezeptor (preTCR), bestehend aus CD44 (β -Kette) und der Invarianten Kette pT α , ob ein Eintreten in den Zellzyklus möglich ist. Dieser Kontrollpunkt wird auch als „Beta-Checkpoint“ bezeichnet. Die unreifen T-Zellen verweilen solange in diesem Stadium, bis das richtige α -Ketten-Gen umgeordnet ist und der T-Zell-Rezeptor (TCR), bestehend aus α - und β -Kette, auf der Oberfläche exprimiert werden kann. Erscheinen beide T-Zell-Rezeptoren CD4 plus CD8 zusammen mit CD3 auf der Oberfläche, werden diese T-Zellen nun als „Doppelt Positiv“ (DP) bezeichnet. Etwa 95% erreichen dieses Stadium nicht. Dies unterstreicht die Bedeutung des Kontrollpunktes beim Übergang vom DN- zum DP-Stadium (89).

[0074] Als kritischer Gesichtspunkt wird dabei die Regulation der Expression der pT α -Kette betrachtet. Die pT α -Gentranskription scheint bisher vorallem durch den upstream Bereich, dem Enhancer, entscheidend reguliert zu werden. Mehrere Proteine, unter ihnen befindet sich auch YY1, die in der Lage sind, an diesen Bereich zu binden, wurden identifiziert (90). Als weitere Bindungsproteine des Enhancer sind zu nennen: SP1/3, ZBP-89 und c-MYC. Betrachtet man diese Proteine im Zusammenhang mit YY1, kann man schlußfolgern, daß alle, ausgenommen ZBP-89, mit YY1 interagieren, so daß als weiterer Regulationspunkt von YY1 auch die T-Zellreifung angesehen wird. Unterstützt wird diese Annahme durch Befunde von Iritani et. al. (91). Sie konnten zeigen, daß c-MYC allein nicht in der Lage ist, die pT α -Expression zu regulieren. Nur verschiedenste c-MYC Konzentrationen schienen zum Teil einen Einfluß auf den Zellwachstumsarrest im späten DP-Stadium zu haben. Ist YY1 im Thymus überexprimiert, schaltet er die Transkription pT α an. In umgekehrter Weise, bei Unterexpression, verhindert er die pT α -Transkription. Bei Überexpression oder Unterexpression, sowie Sequenzveränderungen von YY1 können T-Zellen während ihrer Entwicklung in den Arrest geschickt oder aber in ein weiteres T-Zellstadium überführt werden.

[0075] Da die T-Zellreifung und deren Selektion bei allen Autoimmunerkrankungen, wie Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Autoimmune Encephalomyelitis, Zöliakie u.a., entscheidend ist, können neben dem Typ-1-Diabetes auch Autoimmunerkrankungen per se durch YY1 beeinflusst werden, was durch Auf- oder Abregulation von YY1 erreicht wird.

[0076] Es wird davon ausgegangen, daß sich die YY1-Sequenz zwischen Typ-1-Diabetiker und gesunden Probanden unterscheidet. Mehrere Sequenzvarianten werden für Typ-1-Diabetiker erwartet, da es neben dem klassischen Typ-1-Diabetiker auch noch weitere Formen für Typ-1-Diabetes existieren, wie zum Beispiel der LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Diese Sequenzvarianten sollen als genetischer Marker für die Prädiabetiker genutzt werden. Der Nachweis der Änderung basiert auf der DNA-Sequenzierung, wobei Vollblut gewonnen, DNA bzw. RNA, die umgeschrieben wird in ssDNA, isoliert und dann sequenziert wird. Parallel dazu wird das Expressionsprofil für Typ-1-Diabetiker erstellt. In Anbetracht der Tatsache, daß die Krankheit eines jeden Typ-1-Diabetikers individuell verläuft, wird erwartet, daß das Expressionsprofil von Proband zu Proband unterschiedlich ist. In Abhängigkeit vom Alter des Probanden, vom Geschlecht, vom Autoantikörperstatus [GAD (Glutamatdecarboxylase), IA-2 (Proteintyrosinphosphatase), ICA (zytoplasmatische Inselzellautoantikörper)] vom BMI, sowie vom HLA-Genotyp (HLA-DQB1) werden unterschiedliche Expressionsprofile erwartet. Demnach soll eine entsprechende Prophylaxe/Therapie auch individuell zugeschnitten werden. Durch die genetische Heterogenität interagiert YY1 bei jedem Individuum mit einem differenten genetischen Hintergrund, so daß die YY1-Expression zwischen den Individuen großen Schwankungen unterliegen wird.

[0077] Eine Abregulation kann über Applikation von Antisense und durch Herstellung spezifischer Antikörper für den jeweiligen Probanden erreicht werden. Die Struktur der Antisense und der Antikörper ergibt sich aus der Sequenzfolge des Probanden. Die zu applizierende Menge der Antisense sowie Antikörper ergibt sich aus dem Expressionsprofil des Probanden.

[0078] Daß YY1 selbst als Autoantigen fungiert, liegt nahe, weil bis dato das auslösende Autoantigen für die Zerstörung der Insulin-produzierenden Beta-Zelle immer noch nicht bekannt ist. Liegt eine Bestätigung vor,

daß YY1 als Autoantigen fungiert, soll über orale Verabreichung von YY1 Toleranz induziert werden, wie es bei Allergikern durch Hypersensibilisierung bereits erfolgt. Dabei soll für den jeweiligen Probanden oder Probandengruppen die Sequenzvarianten erfaßt und anschließend die mutierte Form synthetisch hergestellt werden, um es oral verabreichen zu können. Damit soll eine Verschiebung des TH1/TH2 Profils erreicht werden, um der autoimmunen Zerstörung entgegenzuwirken.

Allergien

[0079] Neben der Involvierung von YY1 im Autoimmun-Prozeß spielt dieser Faktor auch eine wesentliche Rolle in der Klasse der Überempfindlichkeits- oder auch Hypersensibilitätsreaktionen des Immunsystems, den sogenannten Allergien. Darunter versteht man eine Immunreaktion gegenüber einem ansonsten harmlosen Antigen oder Allergen. Man unterscheidet 4 verschiedene Reaktionstypen (92). Die Typen I bis III werden durch Antikörper vermittelt (Soforttyp), wobei der vierte Typ durch Aktivierung spezifischer T-Zellen verursacht wird (verzögerter Typ).

Tabelle 2:

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	
Immun-komponente	IgE-AK, TH ₂ -Zellen	IgG- AK	IgG- AK	T-Zellen	
Antigen (Ag)	lösliches Ag	zell- oder matrix-assoziertes Ag	lösliches Ag	lösliches Ag	zellosoziiertes Ag
Wirk-mechanismus	Mastzell-aktivierung	Komplement-system	Komplement-system, Phagozyten	Makropha-genaktivierung	Cytotoxizität
Beispiele	allergische Rhinitis, Asthma	Medikamenten-allergien	Serumkrank-heit	Kontakt-dermatitis, Tuberkulin-reaktion	Kontakt-dermatitis

[0080] Die Überempfindlichkeit vom Typ I wird nur dann ausgelöst, wenn Antigene (Ag) bzw. Allergene bereits vorhandene IgE-Antikörper (AK), welche auf den Fc-Rezeptoren von Mastzellen gebunden sind, quervernetzen. Dies führt zur Degranulation dieser Zellen mit der Freisetzung von Entzündungsmediatoren, wie Histamin und Leukotriene, im Sinne einer allergischen Reaktion vom Soforttyp. Für die Bildung von IgE-AK sind IL4-produzierende TH2-Zellen notwendig. Diese TH2-Zellen, aktiviert durch das Allergen, lösen die Produktion von IL4 aus, was einen Klassenswitch von IgM nach IgE in B-Zellen zur Folge hat. Das von den B-Zellen sezernierte IgE bindet an die hochaffinen Rezeptoren von Mastzellen, basophilen und eosinophilen Zellen. Tritt ein Allergen nochmals über die Schleimhäute ein, bindet es auf den bereits vorhandenen IgE-AK der Mastzellen. Die Folge ist eine Rückkopplung. Das heißt, die aktivierten Mastzellen produzieren neben den B-Zellen auch IL4 und binden gleichzeitig über ihren CD40-Liganden an den CD40-Rezeptor der B-Zelle, wodurch die B-Zellen zu einer weiteren Produktion von IgE stimuliert werden. An diese Reaktion schließt sich häufig eine sogenannte Spätphasenreaktion mit der Einwanderung von eosinophilen Granulozyten und anderen Entzündungsquellen an, die bei wiederholter Auslösung in die chronische allergische Entzündung einmündet. Das ebenfalls von TH2-Zellen gebildete IL5 trägt weiterhin zur Ausbildung einer eosinophil geprägten Entzündungsreaktion bei, indem es direkt oder indirekt (z. B. durch die Induktion von Chemokinen) die Produktion von Eosinophilen im Knochenmark anregt, chemotaktisch und aktivierend auf Eosinophile wirkt und auch ihr Überleben im entzündeten Gewebe verlängert (92-95).

[0081] Die Gegenspieler der TH2-Zellen sind die TH1-Zellen, die vor allem durch ihre Produktion von IFN γ die IgE-Produktion hemmen (94). IFN γ veranlaßt B-Zellen zu einem Immunglobulinklassenwechsel hin zur Produktion von IgG, welches nach Bindung an seine Rezeptoren auf Basophilen/Mastzellen die IgE-Rezeptorvermittelte Degranulation dieser Zellen zusätzlich hemmt (95).

[0082] Weitere Cytokine, GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Colony-Stimulating-Factor), IL13, IL9, IL3, als auch das zuvor genannte IL5 regeln das Überleben und die Vermehrung von Mastzellen. Das Produktions-

gleichgewicht zwischen allen Cytokinen, insbesondere zwischen IL4 und IFN γ , stellt einen wichtigen Regelmechanismus dar.

[0083] Wie bereits beim Typ-1-Diabetes und Autoimmunerkrankungen dargestellt, aktiviert YY1 die IL4 Produktion über die Bindung des Promotors (96) bzw. hemmt die IFN γ Produktion (97). Somit ist eine Aktivierung des Klassenswitches in Richtung allergenspezifischer IgE-Antikörpern gegeben, aber auch die Ausschaltung des Gegenspielers IFN γ bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp (Typ1); vgl. Ye et. al. (98). Die Untersuchungen des humanen IL3-Promotors in T-Zellen zeigten, daß YY1 die IL3-Produktion durch die Inhibierung von ASRF (AP-2-Sequence-Recognizing-Factor) aktivieren kann, da ASRF nicht mehr mit dem NIP-Element (Nuclear-Inhibitory-Protein) assoziiert. Folglich ist die unterstützende Wirkung auf die Vermehrung von Mastzellen durch YY1 über IL3 möglich.

[0084] Im Gegensatz dazu führten verschiedenste Arbeiten am IL5-Promotor und GM-CSF-Promotor dazu, daß sich YY1 hier auch als regulatorischer Faktor erwies. Der GM-CSF, aber auch IL-5 wurden durch ihn supprimiert, d.h. das Überleben und die Vermehrung von Mastzellen, als Grundvoraussetzung allergischer Reaktionen vom Soforttyp, ist gestört (99, 100) (vgl. Fig. 5).

[0085] Läßt man die biologische Funktion und die daraus resultierende Konsequenz nicht außer acht, kann man zusammenfassend sagen, daß YY1 zum einen allergische Reaktionen vom Soforttyp unterstützen, möglicherweise auch auslösen kann und zum anderen allergische Reaktionen unterdrückt, indem er die Cytokin-spektrumbalance in die jeweilige Richtung verschiebt, was von seinen Konzentrationsverhältnissen abhängen kann.

[0086] Die Verschiebung des Cytokinspektrums wäre auch eine mögliche Ursache für den verzögerten Typ (Typ IV), der durch T-Zellen vermittelt wird. Der zeitliche phasische Verlauf erstreckt sich im Gegensatz zum Soforttyp von 24 Stunden bis hin zu 72 Stunden. In der ersten Phase wird das Antigen aufgenommen, verarbeitet und durch lokale antigenpräsentierende Zellen über den MHC-Klasse-II-Molekülen vorgezeigt. In der zweiten Phase wandern die antigenspezifisch geprägten TH1-Zellen zur Injektionsstelle und setzen Chemokine, Cytokine (IFN γ , IL3, GM-CSF), sowie Cytotoxine (TNF α und β) frei. Durch die Freisetzung dieser Botenstoffe werden Makrophagen angelockt und aktiviert, die wiederum Antigene präsentieren und somit die Reaktion verstärken. Die Folge ist die lokale Gewebsschädigung durch die freigesetzten Botenstoffe und durch die Tötung sensibilisierter Zellen mittels TGF β und FAS-Liganden (CD95L).

[0087] Die Expression von IFN γ , IL3, CD 95 und GM-CSF werden durch YY1 reguliert, was den Schluß zuläßt, daß YY1 auch bei dem verzögerten Typ von Überempfindlichkeitsreaktionen eine Rolle spielt. Seine Funktion beruht demnach auf einer Gewebsschädigung, da er in der Lage ist, die IFN γ -, GM-CSF- und die FAS-Expression in Abwesenheit von NO zu inhibieren (101). Gleichzeitig kann YY1 aber die IL3-Expression aktivieren. Daher soll durch Ab- bzw. Aufregulation von YY1 die Entwicklung von Allergien beeinflusst werden.

Protoonkogene und Krebs

[0088] Das c-MYC Gen wurde ursprünglich als zelluläres Homolog des retroviralen v-myc Onkogens in den 70er Jahren entdeckt. Embryonale Lethalität ist das Ergebnis einer Deletion dieses Gens. Das Produkt eines c-MYC Protoonkogens ist das c-MYC Protein, welches – ebenso wie YY1- einen multifunktionaler Transkriptionsfaktor darstellt. Eine entscheidende Rolle spielt c-MYC in der Differenzierung, dem Zellwachstum, Proliferation, Transformation und Apoptosis von Zellen. Die Dysregulationen der c-MYC Expression stehen im Zusammenhang mit abnormen malignen Zellwachstum und somit der Tumorentstehung von Lungenkrebs, Brustkrebs und Darmkrebs. Dies zeigt, daß c-MYC als starker Regulator des Zellwachstums, der Zelldifferenzierung und Zellproliferation ebenso stark kontrolliert wie balanciert werden muß, um die Carzinomentstehung zu verhindern (102-104).

[0089] Da YY1 als vielseitiger Regulator in Abwesenheit von dem essentiellen Partnerprotein (MAX) direkt an den C-terminalen Teil des basischen Helix-Loop-Helix (bHLH) Zinkfingers von c-MYC binden kann, spielt YY1 auch bei der Krebsentstehung eine bedeutende Rolle. Hierbei ist YY1 in der Lage, jeden seiner vier Zinkfinger dazu zu benutzen, um an das c-MYC Protein zu binden. Nicht möglich ist es YY1 jedoch, die Verbindung zwischen dem Komplex von c-MYC/MAX zu unterbrechen. Da aber trotz Komplexbildung zwischen YY1 und c-MYC die sequenzspezifische DNA-Bindung von YY1 nicht blockiert wird, ist die Regulation auf DNA-Ebene durch YY1 immer noch möglich.

[0090] Das humane c-MYC Gen kodiert zwei Polypeptide (439 und 453 Aminosäuren) mit einem Molekular-

gewicht von 64 und 67 kDa und ist im Zellkern lokalisiert. Der Translationsstart des größeren Proteins liegt am Ende des ersten Exons, während die kleinere und meist vorherrschende Form des Proteins durch Translation im zweiten Exon initiiert wird.

[0091] C-MYC ist ein Transkriptionsfaktor, der basische Helix-Loop-Helix/Leuzin-Zipper Domäne (bHLH-LZ) aufweist, wobei diese konservierten Domänen Bestandteil vieler Transkriptionsfaktoren sind und Protein/Protein, sowie Protein/DNA-Interaktionen vermitteln.

[0092] C-MYC ist Teil einer Genfamilie, die noch weitere Mitglieder wie N-, L-, S- und B-myc beinhaltet (105-108).

[0093] Die Bindung von c-MYC an die DNA erfolgt über die sogenannte E-Box, eine spezifische regulatorische Sequenz der Basen 5'-CACGTG-3'. Zur Aktivierung der Transkription muß das c-MYC Protein mit dem Partnerprotein MAX heterodimere Komplexe ausbilden (109). MAX gehört ebenfalls zu den bHLH-LZ Proteinen, besitzt aber keine transaktivierende Domäne wie c-MYC (110). Die Heterodimerisierung mit MAX ist essentiell für die Funktionen von c-MYC, wie Regulation des Zellzyklus, Einleiten von Apoptose oder Transformation von Zellen. MAX bildet weiterhin mit den bHLH-LZ Proteinen der MAD-Familie Komplexe. Diese Heterodimere binden ebenfalls spezifisch an E-Boxen und wirken transkriptionsreprimierend über Sin3-vermittelte Rekrutierung von Histondeacetylasen (111).

[0094] Demnach sollte durch Ab- oder auch Aufregulation von YY1, bedingt durch seine vielfältigen Interaktionen mit anderen Genen, auch über c-MYC durch Induktion zahlreicher Gene wie nachfolgend zusammengestellt (112, 113), eine Beeinflussung der Krebsentstehung möglich sein.

Zielgene des c-MYC-Proteins

1. Induktion

Metabolismus

– Ornithindecaboxylase (ODC), Schlüsselenzym der Proteinbiosynthese, essentiell für die Proliferation von Zellen.

DNA-Dynamik

– Prothymosin-a (saures Kernprotein), Überexprimierung von Prothymosin-modulierte Chromatinstruktur, Acetylierung von Histonen

– Untereinheit der Telomerase (htert)

Zellzykluskontrolle

– Cullin-1, essentieller Bestandteil des Ubiquitin Ligasekomplexes SCF SKP2

– Id-2, inaktiviert die hypophosphorylierten Pocketproteine pRb, p107 und p130.

2. Repression von

[0095] Miz-1, Cdk2-Inhibitor p21, Cdk4/6-Inhibitor p15 INK4b.

Immunschwächeerkrankung AIDS

[0096] Seit der Erstbeschreibung von HIV-1 im Jahr 1983 (114, 115) und HIV-2 im Jahr 1986 (116) sind diese beiden Viren als Auslöser der erworbenen Immunschwächeerkrankung AIDS identifiziert. Trotz vieler therapeutischer Fortschritte in den letzten Jahren ist eine Eradikation des Virus jedoch immer noch nicht möglich. Der individuelle Krankheitsverlauf, bei gleicher Infektionsquelle, ist durch virale aber auch durch Wirts-Faktoren bestimmt (117).

Struktur und Aufbau von HIV-1

[0097] HIV-1 ist ein Retrovirus, welcher zu der Familie der Lentiviren gehört. Der Viruspartikel ist im Durchmesser rund 100 nm groß und von einer Lipoproteinhülle umgeben. Jedes Partikel besitzt zwei Kopien des

RNA-Genoms, die in der infizierten Zelle in die DNA-Form überschrieben und dann ins Chromosom der Wirtszellen eingebaut werden. Das gesamte HIV-Genom besteht aus neun Genen, die von Long Terminal Repeats eingerahmt (LTR) werden. Die LTRs sind für die Integration in die DNA der Wirtszelle essentiell. Die Organisation des viralen Genoms zeichnet sich durch drei Hauptgene: gag, pol und env (gag bedeutet "group-antigen", pol steht für "polymerase" und env steht für "envelope") aus. Diese Gene gag, pol, und env codieren für Strukturproteine, Enzyme und Glycoproteine der Virushülle.

[0098] In der Virushülle sind 72 etwa 10 nm große env-Glykoproteinkomplexe eingebettet. Diese bestehen aus einem externen Anteil (gp120) und einem Transmembranprotein (gp41). Aufgrund einer vorhandenen losen Bindung von gp120 an gp41 und der Hüllmembran, kann gp120 spontan freigesetzt werden, was als "shedding" bezeichnet wird. Das Glykoprotein gp120/160 gilt als Marker und kann sowohl im Serum (118) als auch im lymphatischen Gewebe von HIV-infizierter Patienten nachgewiesen werden (119). Die Virushülle enthält zusätzlich noch verschiedene Proteine der Wirtszelle, z. B. HLA Klasse I- und II-Moleküle, die beim Abscheiden des Virus ("budding") aus der virusproduzierenden Zelle in dessen Membran inkorporiert werden. Adhäsionsproteine, wie zum Beispiel ICAM-1, erleichtern das Anheften an andere Zielzellen. Das p17-Matrixprotein ist an der Innenseite der Virushülle verankert. Das p24-Kapsid-Antigen ("core antigen") ist von zylindrischer Gestalt und enthält zwei Kopien der HIV-RNA. Diese liegt ihrerseits als Protein-Nukleinsäurekomplex, gebunden an das Nukleoprotein p7 und die reverse Transkriptase p66, vor. Neben der reversen Transkriptase (RT) enthält das Viruspartikel auch andere Enzyme, die Integrase p32 und die Protease p11, die es für seine Vermehrung benötigt.

[0099] Der Eintritt von HIV in seine Zielzelle erfolgt zum einen über den CD4-TCR als primärer Rezeptor, oder aber über Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4 (Fusin) (120-123).

[0100] CD4 wurde als primärer und essentieller Rezeptor von HIV-1, HIV-2 und SIV bereits 1984 charakterisiert (124, 125). Die Bindung von gp120 an CD4 ist ein wesentlicher Schritt bei der Infektion CD4⁺ T-Zellen. Durch diese Bindung werden zusätzlich noch intrazelluläre Signalkaskaden angeschaltet, die einen apoptose-fördernden Effekt auf T-Zellen haben (124). Experimente zeigten jedoch, daß die Expression von humanem CD4 auf der Zelloberfläche für einen erfolgreichen Viruseintritt nicht ausreichend ist. Die Existenz humaner Corezeptoren für den Eintritt von HIV in seine Wirtszelle konnten schon früh gezeigt werden. Andererseits können einige Laborisolate von HIV-1 und HIV-2 CD4-unabhängig Zellen infizieren.

[0101] Jedoch scheinen die CCR5 und CXCR4 die prädominanten Corezeptoren für M- bzw. T-trope HIV-Isolate darzustellen. Die Bedeutung von CCR5 als dominantem Corezeptor für M-trope HIV-Isolate wird auch dadurch deutlich, daß Individuen mit einem genetischen Defekt des CCR5 gegenüber HIV weitgehend resistent sind (127).

[0102] Als regulierende Faktoren der HIV-Transkription und der viralen Replikation nach Integration in das Wirtsgenom werden die LTRs (Long Terminal Repeats), TAT (viraler Aktivator), HDAC (Histon Deacetylase) sowie die Transkriptionsfaktoren YY1, USF1/2 (upstream regulatory factor) und LSF (Late SV 40 Factor) angesehen (128,129).

[0103] Coull et. al. (129) konnten zeigen, daß YY1 mit LSF in vivo und in vitro interagiert und als Komplex die HIV-1 LTR Expression reprimieren kann. Da die Überexpression von LSF alleine zu keiner LTR-Transkriptionsrepression führte, ist die Anwesenheit von YY1 essentiell, um die Transkription zu inhibieren. Die Zinkfinger-Domäne von YY1 ist für die spezifische LSF-Bindung unabdingbar. Der Mechanismus der effizienten Reprimierung der LTR-Expression konnte auf die Rekrutierung der HDAC durch YY1 (Glycin/Alanin reiche Domäne) eindeutig zurückgeführt werden (128).

[0104] Ein weiterer Regelmechanismus konnte von der Gruppe Moriuchi et al. aufgeklärt werden (130). Diese Studie zeigt, daß die Promotoraktivität von CXCR4 von c-MYC/USF1/USF2 auf reguliert und von YY1 abreguliert wird. Gleichnamig zu c-MYC ist der SDF-1-Ligand in der Lage, die Oberflächenexpression von CXCR4 als Fusions- und Eintrittsstelle zu aktivieren. Die aktivierenden Faktoren, c-MYC, USF1 und USF2, binden alle an die E-Box des CXCR4-Promotors, aber mit unterschiedlichen Affinitäten. Die höchste Affinität zur E-Box erwies sich für USF1 und USF2. Eine enorme Reduzierung der Promotor-Aktivität bis zu 80% konnte durch die Überexpression von YY1 als Gegenspieler erzielt werden (130). Daraus resultiert die erniedrigte CXCR4-Expression auf der Oberfläche von naiven T-Zellen.

[0105] Faßt man die Ergebnisse zusammen, so zeigt sich, daß YY1 ein potentieller HIV-Repressor ist, bis dato der Alleinige, welcher die Eintritts- und Fusionsstellen des HIV-Viruses weitestgehend blockiert. Er greift

mit inhibierender Wirkung in die LTR- aber auch in die CXCR4-Expression ein und blockiert somit den essentiellen Eintritt und die Fusion des HIV-Virus in das Wirtsgenom. Daher können durch Überexpression von YY1 HIV-Patienten mit raschem Krankheitsverlauf in sogenannte HIV-Langzeitüberlebende ("LTNP" = "Long term non-progressors") zu transferieren.

Lipidstoffwechsel

– Steroidhormonsynthesen

[0106] Steroide werden in spezialisierten Zellen der Nebennieren, Eizellen, Hoden, Placenta und im Gehirn synthetisiert. Sie sind essentiell für die Aufrechterhaltung der normalen Körperhomöostase. Die Synthese aller Steroidhormone beginnt mit der Umwandlung von Cholesterin in Pregnenolon. Dies ist der erste enzymatische Schritt, der an der Matrix der innermitochondrialen Membran erfolgt.

[0107] Das Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) spielt eine Schlüsselrolle im Transport von Cholesterin von der äußeren zur innermitochondrialen Membran. Dieser Transport ist der ratenlimitierende Schritt in der Steroidogenese. Mutationen im StAR-Gen verursachen die potentiell lethalen Bedingungen, die als congenital lipoid adrenale Hyperplasie bekannt sind. Gleiche Beobachtungen konnten an StAR-Knock-out Mäusen gemacht werden (131).

[0108] StAR-Expression kann durch Agenzien positiv und negativ reguliert werden, die vorwiegend am Promotor wirken. Die hormonstimulierte Steroidsynthese ist begleitet von einem schnellen Anstieg der StAR-mRNA-Spiegel. cAMP hat einen positiven und schnellen Effekt auf den Anstieg der StAR-mRNA, scheint aber nicht direkt an der Promotorsequenz zu wirken.

[0109] Der erste Transkriptionsfaktor als potentieller Regulator des StAR-Gens war der Steroidogenic factor 1 (SF 1), auch Orphan Nuclear Rezeptor Transkriptionsfaktor genannt.

[0110] Der StAR-Promotor besitzt verschiedene Consensus-Bindungssequenzen für SF 1. Zwei von diesen an Position -97 und -42 sind hoch konserviert. Eine weitere an Position -132 wurde nur in Mäusen und Ratten gefunden.

[0111] Ein weiterer Kandidat ist das CCAAT/enhancer Bindungsproteine (C/EBPs), das zur Familie der bRegion/leucine zipper Transkriptionsfaktoren gehört. Zwei Mitglieder dieser Familie werden in steroidogenen Zellen exprimiert (C/EMP α und C/EMP β). Der StAR-Promotor hat zwei mögliche Bindungsstellen für C/EMP. SF 1 und C/EMP bilden einen Komplex am StAR-Promotor.

[0112] Sowohl der humane als auch der Ratten-StAR-Promotor besitzt weiterhin Bindungsstellen für SREBP-1a (Sterol regulatory element binding protein-1a). SREBP-1a ist ein bedeutender Aktivator für den StAR-Promotor.

[0113] Weitere Transkriptionsfaktoren wie SF 1, NF-Y, YY1, und SP1 sind in die Wirkung von SREBP am StAR-Promotor involviert. SREBP-1a reguliert koordinierend zusammen mit den anderen Faktoren den StAR-Promotor.

[0114] CREB kann ebenfalls binden und auf schnelle Weise die Transkription aktivieren (cAMP Bindung).

[0115] DAX-1 bindet direkt an der Hairpin-Struktur des StAR-Promotors sowie direkt an SF-1 und inhibiert in beiden Fällen deren Expression (131).

[0116] Wenn SREBP-1a eine koordinierende Rolle in der Bereitstellung von Cholesterin in der Steroidhormonsynthese übernimmt, kommt ihm eine essentielle Bedeutung in der Cholesterin-Homöostase zu. Der StAR-Promotor der Ratte besitzt 5 sogenannte SRE-Bindungsstellen (Sterol Regulatory Element), an die die aktivierte Form von SREBP-1a binden und die Transkription aktivieren kann (132). Eine weitere SRE-Bindungsstelle wurde im humanen StAR-Promotor gefunden, an die sowohl SREBP-1a als auch YY1 binden kann und bedingungsabhängig bei hohen Konzentrationen von SREBP-1a aktiv ist (133).

[0117] SREBPs gehören zur Familie der basic helix-loop-helix leucine zipper (bHLH-Zip) Transkriptionsfaktoren, die als 125 kDa membrangebundene Precursor-Proteine im endoplasmatischen Retikulum synthetisiert werden und bei Sterolmangel in der Zelle durch enzymatische Abspaltung der 68 kDa N-terminalen, die

bHLH-Zip Domäne enthaltenden Region des Proteins aktiviert werden und in den Nucleus einwandern. Dort binden sie spezifisch an die DNA-Sequenz von SRE (sterol regulatory element) und aktivieren die Transkription ihrer Zielgene (134, 135).

[0118] Es wurden bisher drei SREBPs beschrieben, die SREBP-1a, SREBP-1c und SREBP-2 genannt werden. SREBP-1a und -1c werden vom gleichen Gen unter Nutzung alternativer Promotoren exprimiert. SREBP-2 wird von einem separaten Gen exprimiert (135, 142).

[0119] Cholestolgene, die klassische SRE-Bindungsstellen in ihren Promotoren besitzen, werden stark und effektiv von SREBP-1a und SREBP-2 aktiviert. SREBP-1c ist inaktiv für diese Bindungsstellen.

[0120] SREBP-1c, auch ADD 1 genannt, weist eine Besonderheit auf. Es bindet an E-Boxen (universelle cis-Elemente für bHLH-Proteine). Damit weist es eine duale Bindungsspezifität zu beiden, den klassischen palindromen E-Boxen und den nonpalindromen SREs, auf. Diese einmalige Bindungsspezifität ist auf den Thyrosinrest in der basischen Region zurückzuführen, der einmalig für die SREBP-Familie ist, denn alle bekannten bHLH-Proteine besitzen an dieser Position Arginin (136). Dieser Austausch zerstört die Transaktivität aller SREBPs für SRE-Bindungsstellen, erhöht aber markant die Aktivität von SREBP-1 für Bindung an E-Boxen (siehe SREBP-1c) aber auch von SREBP-2. Dieses ist jedoch inaktiv und aktiviert das Zielgen nicht (136).

[0121] Die SREBPs sind unterschiedlich starke Transkriptionsfaktoren und benötigen meist Cofaktoren. Solche sind NF-Y, SP1, CBP (CREB-Bindungsprotein).

[0122] SREBP-Zielgene werden in 2 Gruppen eingeteilt (136):

- Cholesterol-Biosynthese-Gene
- HMG-CoA-synthase und -reduktase
- Farnesyl-diphosphatsynthase
- Squalensynthase
- SREBP-2
- LDL-Rezeptor
- HDL-Rezeptor (137)

Alle enthalten die klassische SRE-Sequenz (ATCACCCAC) oder das SRE 3 Motif (CTCACACGAG) und angrenzende Cofaktor-Bindungsstellen für NF-Y oder SP1 in ihren Promotoren.

- Lipogene Enzym-Gene

[0123] Sind nahrungsreguliert auf der Transkriptionsebene (z.B. Glukose, Insulin)

- Acetyl-CoA-Carboxylase
- Fettsäuresynthase (FAS, erhöht TG)
- Steryl-CoA-desaturase 1 und 2
- Glycerol-3-phosphat-Acyltransferase
- Diacepam-binding Inhibitor (Acyl-CoA-Bindungsprotein)
- Spot 14 (Leberenzym S 14)

Die SREBP-Bindungs- und -Aktivierungsstellen in den Promotoren dieser Gene scheinen sich von den klassischen SRE-Consensus-Sequenzen zu unterscheiden und werden als SRE-like-Sequenzen bezeichnet.

[0124] Einige weitere Enzyme wie Liver-Type-Pyruvatkinase (PK) und Glukokinase (GK) enthalten E-Box oder E-Box-like Sequenzen im Promotor, was bedeuten kann, daß sie Kohlenhydrat, Glukose- und Insulin-sensitiv sind und potentiell SREBP-Targets sein können.

[0125] Alle aktiv wachsenden Zellkulturen produzierten prädominant SREBP-1a und SREBP-2, wogegen die meisten Organe einschließlich Leber von adulten Tieren SREBP-1c und SREBP-2 produzieren. Alle SREBPs sind in der Lage, jedes der bekannten Zielgene zu aktivieren, jedoch mit unterschiedlicher Effizienz. SREBP-1c ist schwächer (kürzere Transaktivierungsdomäne) als SREBP-1a und SREBP-2.

[0126] Die spezifische Rolle der SREBP-Isoformen in vivo wurde in transgenen Mäusen untersucht. Die differente Überexpression ergab, daß die SREBP-1-Isoformen selektiv die Fettsäurebiosynthesegene aktivieren und SREBP-2 spezifisch die Cholesterolsynthese kontrolliert.

[0127] SREBP-1a und -1c spielen eine große Rolle in der nahrungsabhängigen Induktion hepatisch lipogener Enzyme und der Cholesterogenese. SREBP-2 dagegen bestimmt die Sterolregulation durch Abbau des mem-

brangebundenen Precursor-Proteins, um die aktive Form für die Einwanderung in den Nukleus bereitzustellen. SREBP-1 kontrolliert lipogene Enzyme durch Selbstregulation seines eigenen Transkriptionslevels.

[0128] Der Fakt, daß die SREBPs relativ schwache Transkriptionsfaktoren sind und Cofaktoren benötigen, wurde bereits erwähnt. Bennett et. al.(138) zeigten beispielsweise, daß die Aktivierung der SREBPs durch Sterolmangel in vivo in einer erhöhten Bindung von SP1 an einer, an die SREBP-Bindungsstelle angrenzenden Sequenz im Promotor für das LDL-Rezeptorgen bindet. Ähnlich werden die zwei coregulierenden Faktoren NF-Y und CREB (cAMP Responsive Element Binding Protein) verstärkt an den Promotor von HMG CoA-Reduktase gebunden. SREBP-Aktivierung erhöht die Histonacetylierung von H 3, nicht aber von H 4 im Chromatin beider Promotoren (HMG-CoA-Synthase und -Reduktase). Die Resultate zeigen, daß feine Differenzen im Muster der Kern-Histon-Acetylierung eine Rolle in der selektiven Genaktivierung spielen. Das zeigt, daß die Bindung der Transkriptionsfaktoren an die DNA eine notwendige, aber nicht ausreichende Bedingung für die Transaktivierung ist (138).

[0129] SREBP-1 kann einige andere E-Box oder E-Box-like-Sequenzen im FAS-Promotor und im S14-Promotor aktivieren, ist aber völlig inaktiv für degenerierte E-Box-Sequenzen z.B. im PK Promotor. Promotoren mit SRE-Bindungsstellen benötigen unbedingt NF-Y oder SP1 als Cofaktoren für die SREBP-Aktivierung. SREBP-1 hat eine wesentlich höhere Affinität und ist effizienter in der Aktivierung von SRE enthaltenden Promotoren als von E-Box enthaltenden Promotoren.

[0130] In lipogenen Enzymen, die Promotoren mit SRE-like-Sequenzen enthalten, aktivieren alle Isoformen von SREBP die Transkription (SREBP-1a stärker als SREBP-1c, SREBP-1a bevorzugt gegenüber SREBP-2). Die Bindung der SREBP-Isomeren an die verschiedenen Bindungsdomänen der Genpromotoren (136) ist in Fig. 6 dargestellt.

– Einfluß von YY1 auf die Regulation der lipogenen Gene

[0131] YY1 ist bekannt als Transkriptionsmodulator, der sowohl als Enhancer und Repressor aber auch als Initiator-Bindungsprotein wirken kann, was von der Herkunft der Zelle und den Bindungsstellen des Promotors abhängig ist. YY1 ist auch in der Lage, den gleichen Promotor zu aktivieren und zu hemmen, wenn das intrazelluläre Milieu verändert ist, das Bindungselement im Promotor mutiert (verändert) ist, oder die Bindungsstelle umgebende DNA-Sequenz alteriert ist.

[0132] In Hinblick auf die betrachteten Gene lassen sich folgende Einflüsse von YY1 folgern.

[0133] YY1 besitzt eine hohe Affinität zu SREBP-1a. Im StAR-Promotor befindet sich eine YY1-Bindungsstelle, die mit der proximalen Bindungsstelle für SREBP-1a überlappt. Die gleichzeitige Bindung von SREBP-1a und YY1 am StAR-Promotor reprimiert dessen Transkription. Dieser Fakt beeinflusst wiederum den Cholesteroltransport und somit die Steroidhormonsynthese.

[0134] YY1 wirkt als Aktivator spezifischer Repressor, konkurriert mit den Bindungsstellen der SREBPs und deren Cofaktoren bzw. behindert sterisch die Bindung der SREBPs z.B. an SREs der lipogenen Gene. Er wirkt sowohl als Typ-I-Repressor (Bindung an Cofaktoren, Komplexbildung) als auch als Typ-II-Repressor (direkte Bindung an die DNA, sterische Blockierung von Bindungsstellen). Durch Mutation der Bindungsstelle in YY1 konnte nachgewiesen werden, daß die SREBP-1a Aktivierung des StAR-Promotors um ein Vielfaches anstieg. Untersuchungen an transfizierten HepG2 Zellen ergaben, daß YY1 Mutanten (YY Δ 296-331, YY Δ 399-414, YY Δ 334-414 oder YY Δ 154-199) z.B. die sterolaktivierte Expression des LDL-Rezeptor und FPPS-Rezeptors nicht reprimierte. Die Mutationen YY Δ 334-414 oder YY Δ 154-199 verhindern die nukleare Lokalisation, die DNR-Bindung und die Interaktion mit CBP. YY Δ 296-331, YY Δ 399-414 waren inaktiv bei der Repression der SREBP-1a abhängigen Induktion der Expression des HMG-CoA Synthase-Promotors (134).

[0135] Zahlreiche weitere Promotoren der sterolregulierten Gene enthalten potentielle Bindungsstellen für YY1 (COAT oder ACAT) überlappend oder angrenzend an Bindungsstellen der Coaktivatoren bzw. Transkriptionsaktivatoren. Diese können durch YY1 verdrängt oder blockiert und damit die Genexpression reprimiert werden (vgl. Fig. 7).

[0136] Nach dem gleichen Prinzip werden auch die anderen Promotoren durch YY1 reprimiert.

HDL-Rezeptor	→	positiv reguliert durch SREBP-1a plus SP1 ↔YY1 (Repr.)
LDL-Rezeptor	→	positiv reguliert durch SREBP-1a plus SP1 ↔YY1 (Repr.)
Fettsäuresynthase		
Farnesyl Synthase	→	positiv reguliert durch SREBP-1a plus NF-Y ↔ YY1(Repr.)
HGM-Co A Synthase		

[0137] HGM-CoA-Reduktasegenexpression wird durch YY1 nicht reprimiert.

[0138] Der Synergismus der Bindung von SREBP und NF-Y bzw. SP1 an Promotoren der SREBP-responsiven Gene, einschließlich SREBP-2, führt zur Aktivierung der Transkription, die die Cholesterolumöostase (LDL-Rezeptor, HDL-Rezeptor, HMG-CoA-Synthase und -Reduktase, FPP(Farnesylphosphat)-Synthase, Squalensynthase) die Fettsäuresynthase (Fettsäuresynthase und AcetylCoA-Acetylase), den Fettsäureabbau (Stearyl-CoA-Desaturase) und die Triglyceridsynthase (Glycerol-3-phosphat-Acetyltransferase) kontrolliert (134).

[0139] YY1 kann über die o.g. Mechanismen in diese Prozesse eingreifen. YY1 kann auch durch Interaktion mit SREBP-1a die Erkennung der Domäne auf SREBP-1a für die RNA-Polymerase-II behindern und damit die Transkription reprimieren, was einen weiteren regulatorischen Mechanismus der Transkriptionsregulation darstellt (134).

Beeinflussung der SREBP Aktivierung bei verschiedenen Erkrankungen

[0140] In hepatischen Zellen wird vorwiegend SREBP-1c exprimiert, das in diesen Zellen auch durch Glukose und Insulin sowohl auf mRNA als auch auf Proteinebene stimuliert wird (139).

[0141] Bei experimentellem Streptozotozin-Diabetes von Ratten wurde eine massive Erhöhung der Expression von SREBP-1a und Fettsäuresynthase gefunden. Daraus resultierte eine starke Triglyceridakkumulation (TG). Behandlung mit Insulin konnte beides senken. In Nierenzellen war bei hoher Glukose die Expression von SREBP-1a und -1c mRNA und Proteinsynthese erhöht ebenfalls die Fettsäuresynthase und damit die TG-Akkumulation. SREBP-1-Expression ist bei Diabetes mellitus erhöht. SREBP-1 spielt eine bedeutende Rolle in der Erhöhung der Lipidsynthese, TG-Akkumulation, mesangialen Expansion, Glomerulosklerose und Proteinurie, indem es die Expression von TNF β und des vaskulären Endothelwachstums-faktors erhöht (140).

[0142] Bei Typ-2-Diabetikern wurde eine signifikante Verminderung der SREBP-1-Expression im subkutanen Fettgewebe und im Skelettmuskel gefunden. Ex vivo konnte dieser Effekt durch TNF α behoben werden (141).

[0143] Daher kann durch Auf- bzw. Abregulation von YY1 der Lipidstoffwechsel entsprechend beeinflusst werden.

Nutzung der Erkenntnisse

1. Diagnostik

DNA-Sequenz und Genexpression

[0144] Ausgehend von der vorliegenden YY1 Sequenz werden unter Verwendung der in **Fig. 11** aufgeführten Primer Sequenzänderungen in YY1 zur Diagnose von möglichen Fehlleistungen genutzt. Dazu wird genomische DNA und ssDNA aus mononukleären Blutzellen mit den Primern amplifiziert und sequenziert bzw. Punktmutationsanalysen (SNPs) durchgeführt (vgl. Kwok P. Y. SNP genotyping with fluorescence polarisation detection. Hum. Mutat. 19, 2002, 315-323).

[0145] Darüber hinaus wird RNA aus mononukleären Blutzellen und Gewebe durch Biopsie (Muskel, Fettgewebe, Haut) bzw. durch Punktion von Niere und Leber gewonnen, umgeschrieben in ssDNA und sequenziert (Umschreibung in ssDNA) sowie zur Genexpressionsanalyse eingesetzt, wie unter Pkt. Genexpression beschrieben (vgl. S 23). Es wird davon ausgegangen, daß in den Geweben unterschiedliche Expressionsmuster

und auch Spleißvarianten (s. verkürzter Zinkfinger bei BB.6S in Leber, Pankreas und Hirn) auftreten können und wichtige Hinweise zur Regulation von YY1 in den Geweben und zur Erkrankung geben. Diese Gewebe kommen in Betracht, da beim Typ-1-Diabetes diabetische Folgeerkrankungen auftreten können, die sich in verschiedenen Geweben manifestieren (diabetische Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie etc.). Folgeerkrankungen sind u.a. Fettstoffwechselstörungen (Fettgewebe, Leber), Bluthochdruck (Niere), Herz-Kreislaufkrankungen (Muskelgewebe) aber auch dermatologische Erkrankungen (Haut). Da nicht alle Diabetiker gleichermaßen an allen Folgeerkrankungen leiden, wird erwartet, daß das Expressionsprofil von Proband zu Proband unterschiedlich ist.

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)

[0146] Um serologische Tests zur Diagnostik durchführen zu können, kann die Sequenz genutzt werden, um verschiedene ELISA-Verfahren zu etablieren. Dafür werden monoklonale und polyklonale Antikörper erzeugt.

Herstellung von polyklonalen und monoklonalen Antikörpern (s. Ref. 89)

[0147] Es werden erfindungsgemäß polyklonale Antikörper gegen YY1 hergestellt. Zur Erzeugung können Kaninchen genutzt werden.

[0148] Das Protein YY1, synthetisch hergestellt und individuell für den Probanden, wird mit einem sogenannten vollständigen Freundschens Adjuvans versetzt. Das Adjuvans schützt das Protein YY1 vor der Degradierung. Das Freundsches Adjuvans besteht aus einer Mischung von Paraffinöl und Manidmonooleat, der inaktivierte und getrocknete Tuberkulosebakterien (*Mycobacterium tuberculosis*) zugesetzt wurden. Dies bewirkt im Tier eine allgemeine Immunreaktivität, die primäre Immunantwort. Das Gemisch wird intradermal, subkutan oder intramuskulär ins Kaninchen injiziert. Nach ungefähr vier bis sechs Wochen wird das gleiche Protein mit inkompletten Adjuvans (Bakterien fehlen) erneut injiziert, um eine sekundäre Immunantwort auszulösen.

[0149] In Abhängigkeit vom Antikörpertiter wird das Tier entblutet und das Antiserum gewonnen.

[0150] Für die Herstellung monoklonaler Antikörper (mAK) wird die von Köhler und Milstein entwickelte Hybridoma-Technik angewandt.

[0151] Mäuse werden mit dem YY1-Protein, daß in Abhängigkeit von der DNA-Sequenz des Probanden synthetisch hergestellt wird, immunisiert. Die antikörperproduzierenden Milz-Lymphozyten werden anschließend in Kultur mit Myelomzellen (Krebszellen) fusioniert in Anwesenheit von Polyethylenglykol. Nach Fusionierung werden die sogenannten Hybridome in Mikrotiterplatten (0,2 ml Volumen) verteilt und mit dem HAT (Hypoxanthin-Aminopterin-Thymidin)-Selektionsmedium kultiviert. Das Medium gewährleistet, daß nur Hybridome wachsen. Nach 10 Tagen Kultur werden die Hybridome vereinzelt und in Kultur weitervermehrt. Die mAK werden aus den Zellkulturüberständen isoliert.

Reinigung der Antikörper (Affinitätschromatographie) (s. Ref. 89)

[0152] Da Antiseren neben den spezifischen Immunglobulinen, die gegen YY1 gerichtet sind, noch weitere Antikörper enthalten, soll mittels einer Affinitätschromatographie die Aufreinigung erfolgen. YY1 wird dabei an eine feste Matrix gebunden. Nur Antikörper, die spezifisch gegen YY1 gerichtet sind, binden. Alle anderen Antikörper passieren die Säule. Die spezifischen Antikörper werden durch pH-Wert Veränderung (auf 2, 5 oder über 11) von YY1 eluiert.

[0153] Diese spezifisch aufgereinigten Antikörper gegen YY1 können dann in weiteren Schritten im ELISA-Verfahren oder Western blot genutzt werden.

[0154] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Antikörper, die gegen ein vorgenanntes Protein oder Peptid der Erfindung gerichtet sind. Vorzugsweise handelt es sich bei den Antikörpern um monoklonale Antikörper.

[0155] In diesem Zusammenhang dienen auch Sandwich-ELISA zum Antigennachweis, und geeignet ist auch der Nachweis spezifischer Antikörper gegen ein Antigen mittels enzymmarkierten Sekundärantikörpern.

Nachweis spezifischer Antikörper gegen YY1 mittels enzymmarkierten Sekundärantikörpern

[0156] Synthetisch hergestellte YY1-Proteine werden an einen festen Träger (Kunststoffoberflächen, Mikrotiterplatte) gekoppelt. Anschließend wird das zu untersuchende Probandenmaterial (Serum) überschichtet. Spezifisch gegen YY1 gerichtete Antikörper im Serum befindlich, binden. Ungebundene Komponenten werden heruntergewaschen. Mittels eines Sekundärantikörpers, chemisch mit einem Enzym markiert, wird in der Farbreaktion das Substrat umgewandelt. Anhand eines mitgeführten Standards kann dann, nach Erstellung der Eichkurve, direkt mit der Antikörperkonzentration korreliert werden.

Sandwich-ELISA (Antigennachweis) (s. Ref. 89)

[0157] Die Antikörper, spezifisch gegen YY1 gerichtet, werden an einen festen Träger (Kunststoffoberflächen, Mikrotiterplatte) gebunden. Im Anschluß daran wird das Probandenmaterial überschichtet. Die YY1-Proteine binden spezifisch an den Antikörper. Ungebundene Komponente werden heruntergewaschen. Mittels monoklonaler Antikörper und eines Anti-Antikörpers (Enzymmarkiert) wird die Menge an YY1-Proteinen ermittelt.

Westernblot (s. Ref. 144)

[0158] Es wird davon ausgegangen, daß zwischen den Probanden, bedingt durch alternatives Spleißen oder bereits genetisch bedingt, sich die YY1-Proteine in ihrer Größe (Molekulargewicht) unterscheiden.

[0159] Daher kann mit Hilfe einer SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-Page) YY1-Proteine nach ihrer Größe aufgetrennt werden. Durch das SDS erhalten die Proteine negative Ladungen (SDS-Bindung). Nach dem gelelektrophoretischen Lauf wird das Trenngel auf eine immobilisierte Membran (Nitrozellulose) transferiert. Mittels spezifischer Antikörper gegen YY1 gerichtet und Alkalischer Phosphatase werden die Proteine angefärbt.

[0160] Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Bestimmung der Neigung, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, bei dem man genomische DNA aus isolierten mononukleäre Blutzellen amplifiziert, sequenziert und man Änderungen oder Abweichungen der Nukleinsäuresequenz, die für ein Protein mit der in SEQ ID NO: 6 dargestellten Aminosäuresequenz kodiert, bestimmt, wobei eine Abweichung der Codons für die Aminosäuren an Position 306 und/oder 314 eine erhöhte Neigung, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, anzeigt.

[0161] Weitere Mutationen, die auf höhere Diabetesneigung hindeuten können, liegen in folgenden Sequenzbereichen und lassen sich unter Verwendung folgender Primer nachweisen: Intron 4: Primer: K815-F/K817-R; K815-F/K875; K821-F/K817-R; K821-F/K870-R; K874-F/K870-R. Zur Amplifikation verwendet man vorzugsweise die Primer K823-F/K825-R; K884-F/K806-R; K801-F/K804-R; K814-F/KK832-R; K828-F/K833-R; K831-F/K817-R; K815-F/K870-R; K815-F/K818-R; K816-F/K819-R; K834-F/K836-R, F15/R12; F15/R14; F15/R13; F57/R16; F57/R20; F57/R21; F59/RR25; F59/RR30; F59/R33; F95/RR34; F96/R39; F95/R48; F95/R50; F60/R7; F60/R8; F60/R66; F60/R67; F96/R76; F96/R77; F96/R81 F96/R83; F33/R1; F33/R4; F33/R15; F39/R28; F40/R3; F41/R5; oder andere Kombinationen.

[0162] Ferner eingeschlossen ist ein Verfahren zur Bestimmung der Neigung, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, bei dem man RNA aus isolierten mononukleäre Blutzellen oder Gewebsbiopsien (Fettgewebe, Muskelgewebe, Haut) – bzw. Gewebspunktionen (Leber, Niere) isoliert, amplifiziert und quantifiziert, wobei eine erhöhte/verminderte Expression eine erhöhte/verminderte Neigung, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, anzeigt. (vgl. oben zu 'Genexpression', Seite 22)

2. Behandlung

2.1 Nutzung von DNA oder Antisense

[0163] Zur Abregulation von YY1 soll DNA oder Antisense von der vorliegenden Sequenz mittels PCR erzeugt und appliziert werden. Sowohl DNA als auch Antisense-Oligonukleotide werden modifiziert, um ihre Stabilität gegenüber den meisten Exo- und Endonukleasen zu erhöhen. (Jansen, B. and U. Zangemeister-Wittke. Antisense therapy for cancer – the time of truth. Lancet Oncol. 3, 2002, 672-683). Die Applikation der stabilisierten DNA oder Antisense erfolgt subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.). Die Dosis richtet sich nach der individuellen Expression von YY1, die in bestimmten Abständen geprüft werden soll, um eine ausgewogene Balance

von YY1 im Hinblick auf andere Gene zu erreichen.

Antisense Oligonukleotide

[0164] Da die Antisense Oligonukleotide eine hohe Spezifität besitzen, können sie spezifisch binden, die RNA blockieren und somit die Expression verhindern. Die Antisense Oligonukleotide sollen im Abstand von 2 bis 20 Basen über die Sequenz verteilt werden. Dabei wird vorzugsweise bei Position 73 begonnen.

[0165] Wichtige Fragmente, bei denen mehrere Antisense-Oligonukleotide hergestellt wurden (immer um eine Position verschoben), sind: 73 bis 564, 565 bis 717, 718 bis 834, 835 bis 1071; 955 bis 999, 955 bis 1041, 1000 bis 1041, 1042-1125, 1759 bis 1848, 1849 bis 1938, 967 bis 1125, 1071 bis 1938 sowie die Intronsequenz 1126-1758. Die PCR-Amplifikation erfolgt wie beschrieben (12).

Oligonukleotid-Modifikationen

[0166] Zur Verbesserung der Effizienz/Stabilität mit Hilfe von:

- 1.) Methylphosphonatens
- 2.) Phosphorothioaten
 - Nuclease-resistent, wasserlöslich, starke Hybridisierung mit m-RNA
 - steigert RNase H Aktivität, die verantwortlich ist für den Abbau von m-RNA im Doppelstrang
- 3.) Phosphodithionate
- 4.) Polyamid-Rückgrat (PNA-DNA-Chimäre) statt Pentose-Phosphat (Uhlmann E., Peyman A., Breipohl G., Angew. Chem. 1998, 110, 2954-2983.)
 - Chimäre besser für die Zellaufnahme

[0167] Verbesserung der Transporteigenschaften mit Hilfe von:

- 1.) Alkylierung (Hydrophobie erhöht)
- 2.) Kopplung an Zucker

Ribozyme

[0168] Ribozyme sind katalytische RNA, mit enzymatischen Eigenschaften (Phosphatester-Hydrolyse; Nobelpreis Chech/Altmann). Ribozyme erkennen bestimmte Basensequenzen in der mRNA und zerschneiden das Molekül an diesen Stellen. Sie haben demnach eine Doppelfunktion, das Erkennen einer bestimmten Struktur, dann hydrolytische Spaltung einer Phosphordiesterbindung an einer bestimmten Stelle. Zwei Klassen von Ribozymen haben besondere Bedeutung. Solche mit einer hammerförmigen ("hammerhead")-Struktur und andere, die eine Haarnadel ("hairpin")-Struktur aufweisen. Die von den Ribozymen entwickelte Endonukleaseaktivität kann praktisch gegen alle RNA-Strukturen wirksam werden.

Triple-Helix-Bindung

[0169] Darüber hinaus soll ein dritter Nukleotidstrang an eine DNA-Doppelhelix über zusätzliche (Hoogsteen-)Basenpaarung gekoppelt werden. Damit entsteht ein Stück eines Dreifachstranges, das nicht mehr transkribiert werden kann. Die Positionen in der DNA sind abhängig von der Sequenzstruktur des Probanden. Nachteil: Erkennung nur in Purin-reichen Regionen

[0170] Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung einer vorgenannten Nukleinsäure oder eines Antisense-Oligonukleotids zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

[0171] Ferner betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine vorgenannte Nukleinsäure oder ein Antisense-Oligonukleotid sowie gegebenenfalls zusätzliche, pharmazeutisch verträgliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthält. Die Zusammensetzungen sind vorzugsweise in einer zur intravenösen (i.v.), subcutanen (s.c.) oder intramuskulären (i.m.) Applikation geeigneten Form formuliert.

2.2 Nutzung des Proteins

[0172] Das Protein YY1 oder Peptide desselben werden synthetisiert, um appliziert werden zu können. Bevorzugte AS-Fragmente sind: 1 bis 165, 166 bis 215, 216 bis 254, 255 bis 323, 255 bis 302, 255 bis 309 (mit und ohne Mutation), 310 bis 323 (mit und ohne Mutation), 324 bis 351, 352 bis 381, 382 bis 411. Darüber hinaus wird der verkürzte BB.6S- Bereich von 299 bis 351. bevorzugt. In diesem Zusammenhang kann die für ein

Protein mit der in SEQ ID NO: 6 kodierende Nukleinsäuresequenz, insbesondere die Sequenz gemäß SEQ ID NO: 5, oder Fragmente derselben in einen Expressionsvektor eingebracht und unter Bedingungen exprimiert werden, die für das gewählte Vektorsystem geeignet oder vorteilhaft sind. Entsprechende Verfahren sind dem Fachmann wohlbekannt.

[0173] Dabei stehen Modifikationen des Proteines oder der Peptide durch:

- a) Acetylierungen
- b) Deacetylierungen
- c) Methylierungen
- d) Phosphorylierungen
- e) O- und N-Glykosylierungen

im Vordergrund, um Stabilität und Aktivität zu erhöhen.

[0174] Die Erfindung betrifft somit auch die Verwendung eines oder mehrerer der oben genannten Proteine und/oder Peptide zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

[0175] Eingeschlossen sind ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein oder mehrere der oben genannten Proteine und/oder Peptide enthalten, wobei die Proteine und Peptide gegebenenfalls wie oben beschrieben modifiziert sind. Die Zusammensetzungen enthalten gegebenenfalls zusätzliche, pharmazeutisch verträgliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe und sind vorzugsweise in einer zur intravenösen (i.v.), subcutanen (s.c.) oder intramuskulären (i.m.) Applikation geeigneten Form formuliert.

Spleißvarianten

[0176] Darüber hinaus können alle möglichen Spleißvarianten (s. unten) mit Hilfe der im Rahmen der Erfindung untersuchten Sequenz erfaßt werden, um verschiedenste Proteine erzeugen zu können. Die Spleißvarianten unterschiedlicher Größe sind nachfolgend aufgezeigt. Diese Proteine werden vorzugsweise wiederum modifiziert (s. oben), um einen spezifischen Einsatz zu ermöglichen. Sie können entweder einzeln auch in Kombination eingesetzt werden.

Potentielle Spleißvarianten (<http://www.itba.mi.cnr.it>)

DONOR SITES:

DONOR SITES:

<u>POSITION</u>	<u>EXON</u>	<u>INTRON</u>	<u>SCORE</u>
157	GAG	GTGGAG	78.
379	GAG	GTGATT	85.
406	GAG	GTAGTG	81.
409	GTA	GTGGGT	81.
475	CCG	GTACCC	75.
668	CGG	GTAATA	80.
694	CAG	GTGCAG	78.
1129	CAG	GTAGAG	79.
1172	CTG	GTCAGG	83.
1214	GGG	GTATTT	73.
1273	CAG	GTGTTA	77.
1363	GTA	GTGAGT	80.
1370	GTA	GTGTGT	72.
1423	CAG	GTGACA	84.
1453	CTC	GTGAGT	79.
1605	CCA	GTGTGT	78.
1671	ATA	GTAGGT	80.
1675	TAG	GTGGTT	77.
1693	GCA	GTGAGC	79.
2172	AAG	GTGTTT	78.

ACCEPTOR SITES:

ACCEPTOR SITES:

<u>POSITION</u>	<u>INTRON</u>	<u>EXON</u>	<u>SCORE</u>
31	CTCCCGCAG	CCCA	87.
36	GCAGCCCAG	GAGC	85.
335	GCGCTGCAG	CCGC	78.
747	GGTCTTCAG	ATGA	80.
882	ACCTCTCAG	ACCC	80.
1036	CGGTCCCAG	AGTC	78.
1053	TCTGTGCAG	AATG	77.
1274	GGACTGCAG	GTGT	80.
1333	TTCTAGCAG	GTTT	79.
1365	GTTTTGTAG	TGAG	80.
1418	TGGCTACAG	CTCC	77.
1424	CAGCTCCAG	GTGA	81.
1447	TGCTTATAG	AAGA	80.
1510	ACTTCCTAG	AGTG	81.
1572	TTTCTCAAG	AACT	84.
1713	GATCCCCAG	GTTC	80.
1734	TTTGCCAAG	AGGG	78.
1763	CCTTGACAG	TGCA	85.
1989	CCTCTTCAG	GAGT	79.
2037	TATTTCTAG	GAAG	83.

[0177] Die Spleißvarianten werden durch entsprechende Restriktionsenzyme erhalten. Die Verwendung der Spleißvarianten hängt von der individuellen Situation der Probanden ab.

Antikörper

[0178] Darüber hinaus werden monoklonale Antikörper für Bereiche des YY1-Proteins erzeugt und zur Abregulation verwendet. Auch hierbei sind die Antikörper der individuelle Situation anzupassen.

2.3 Erhöhung der YY1-Expression

[0179] Die gesamte DNA-Sequenz oder Teilsequenzen von YY1 (Positionen 73 bis 564, 565 bis 717, 718 bis 834, 835 bis 1071; 955 bis 999, 955 bis 1041, 1000 bis 1041, 1042-1125, 1759 bis 1848, 1849 bis 1938, 967 bis 1125, 1071 bis 1938 sowie die Intronsequenz 1126-1758), die sich nach der individuellen Situation der Probanden richtet, werden in Plasmiden unter Kontrolle eukaryotischer, gewebsspezifischer Promotoren kloniert und zur Langzeitexpression von YY1 an sich oder seiner Teilsequenzen appliziert, um eine gewebsspezifische Erhöhung der Expression von YY1 oder seiner Teilsequenzen zu erreichen. Die Vektorsysteme werden entsprechend dem Stand der Technik eingesetzt (Chen, Y. A novel single-stranded DNA expression vector. Expert Opin. Biol. Ther. 2, 2002, 735-740)

2.4. Regulation anderer Gene durch YY1-Antisense

[0180] Angesichts der Multifunktionalität von YY1 wurde Antisense-DNA von YY1 mit den in der Genbank vorhandenen Sequenzen auf Übereinstimmung mit anderen Genen geprüft (siehe Fig. 13; die angegebenen Positionen (Numerierungen) beziehen sich auf den kodierenden Bereich und nicht auf die Nukleotidnumerierung des Sequenzprotokolls). Diese entsprechenden Sequenzen sollen unter Nutzung von Kern-Lokalisationssignalen (NLS) mit Domänen von YY1 gezielt zur Beeinflussung dieser Gene (funktionelle Domäne) eingesetzt werden (vgl. Fig. 8).

[0181] Die Aktivierungsdomänen, Repressionsdomänen und Zinkfinger von YY1 sollen allein und in allen Kombinationsmöglichkeiten miteinander, mit der Antisense-DNR kreiert werden. Die Kombination ist abhängig vom Krankheitsbild, den betroffenen Organen und vom Geschlecht.

[0182] Vitamin D gehört neben dem Parathormon (PTH), Calcitonin (CT) und dem PTH related Peptide (PTHrP) zu den Hauptregulatoren des Calciumstoffwechsels. Seit 1966 ist bekannt, daß Vitamin-D in einer aktiven Form vorliegen muß, um seine funktionelle Aufgaben wahrnehmen zu können (143). Die aktive Form entsteht durch die Hydroxylierung am C25 sowie am C1 Atom. Bezeichnet wird diese Form als 1,25-Dihydroxycholecalciferol oder als Vitamin-D₃. Eine Aufgabe des Calciferols besteht darin, der Absenkung des Plasmacalciumspiegels entgegen zu wirken. Erreicht wird dies über eine vermehrte intestinale Calciumresorption, durch gesteigerte renale Calciumresorption und durch gesteigerte Calciummobilisation aus dem Skelettsystems (144). Die intestinale Resorption benötigt ein aktives Transportsystem (Calcium bindende Proteine, Calbindin), das nur in Anwesenheit von Vitamin-D₃ zu finden ist. Darüber hinaus ist Vitamin-D₃ auch für die Erhaltung der Funktionsfähigkeit der intestinalen Mucosazellen verantwortlich. Calbindine, Osteocalcin, Matrix-Gla-Protein, Osteopontin, Kollagen Typ I etc. werden durch Calciferol induziert. Einfluß auf die Proliferation, Differenzierung, Hormonsekretion und Apoptose werden auch durch Calciferol ausgeübt. Die Bedeutung des Vitamin-D₃ wird an Mangelerscheinungen, sogenannten Hypovitaminosen (Rachitis, Osteomalazie) deutlich (144).

[0183] Mit der Entdeckung des Vitamin-D-Rezeptors (VDR; 145, 146) konnte der Wirkmechanismus untersucht werden. Mit Hilfe des VDR konnte gezeigt werden, daß Vitamin-D im Kern von Keratinozyten der Haut, Langerhansschen Inseln des Pankreas, Lymphozyten, Promyelozyten etc. lokalisiert ist. Die aktive Form des Vitamin-D ist lipophil, so daß es über Diffusion durch die Zellmembran in die Zelle und weiter in den Zellkern gelangt und dort mit hoher Affinität an seinen Rezeptor bindet. Der VDR gehört zu der Familie der ligandengesteuerten Transkriptionsfaktoren. Nach Aktivierung durch seinen Liganden, moduliert VDR die Transkription solcher Genabschnitte, die ein dem Rezeptor zugeordnetes DNA-Element tragen, die sogenannten Hormone-Response-Elemente (HRE). Für den VDR werden diese Genabschnitte Vitamin-D-Response Elemente (VDREs) genannt. Gene, die VDRE enthalten, sind u.a. Osteocalcin (OC), Calbindin D9k (CALB3) und D28k (CALB1), Vitamin-D 24-Hydroxylase (CYP24), Osteopontin (OPN), atriale natriuretische Peptid (ANP), Parathormon (PTH), Carbonanhydrase II (CA-II), Integrin, beta-3 (ITGB3), Fibronektin (FN1), c-fos, Parathormon-related Peptid (PTHrP), „slow myosin heavy chain 3“ (slowMyHC3), gewebespezifischer Plasminogenaktivator (t-PA), Wachstumsfaktor 1 (PIT1; POU1F) und Involucrin (IVL).

[0184] Die Studie von DeLuca et al. (147) zeigte, daß sich die aktive Form des Vitamins auch in Lymphozyten (CD4 und CD8), insbesondere in aktivierten T-Lymphozyten befindet. Immunsuppression von Autoimmunkrankheiten konnte auf die aktive Form von Vitamin-D₃ und Ca²⁺ zurückgeführt werden. Da im Rahmen der vorliegenden Erfindung gezeigt werden konnte, daß bei Ca²⁺-reicher Diät die Diabetesinsidenz von BB.6S-Ratten von 15 auf 45% erhöht werden kann, muß hier ein weiterer Regelmechanismus von YY1 existieren.

[0185] Guo et al. (148) konnte erstmals die Rolle von YY1 im Calciumstoffwechsel für das Osteocalcingen zeigen. YY1 repräsentiert die 1,25-Dihydroxycholecalciferol vermittelte Transaktivierung des knochenspezifischen Osteocalcingens. Aufgrund der Interaktion von YY1 mit beiden Komponenten, VDR und Transkriptionsfaktor IIB (TFIIB), ist er in der Lage, die von Vitamin-D abhängigen Transkriptionen zu regulieren. Darüber hinaus konkurriert das VDR/RXR (Retinoid X Receptor)-Heterodimer mit YY1 um die Bindungsstellen der VDR-Elemente im Osteocalcingen. Da VDREs in vielen Genen vorhanden sind, übernimmt YY1 dort weitere regulatorische Rollen.

[0186] Zusätzlich ist es YY1 möglich, bereits in die Synthese von Calciferol einzugreifen. Durch die Repression der Transkription des Enzyms, 25-Hydroxyvitamin-D₃-24-hydroxylase [24(OH)ase; CYP24], ist der Katabolismus gestört. Eine erhöhte Repression konnte in Anwesenheit von TFIIB oder CBP (CREB-Binding-Protein) festgestellt werden (149). Darüber hinaus konnte bei transgenen Ratten, bei denen CYP24 überexprimiert wurde, gezeigt werden, daß diese Tiere eine Albuminurie und Hyperlipidämie entwickelten. Eine Beobachtung, die in diesem Zusammenhang an die erhöhten Blutfette der BB.6S-Ratten im Vergleich zum Parentalstamm, der BB/OK-Ratte, erinnert. Auch entwickelten diese transgenen Ratten atherosklerotische Läsionen an der Aorta (150).

[0187] Daß der VDR im Zusammenhang mit dem Typ1-Diabetes steht, konnte von der Gruppe Chang et al. (151) gezeigt werden. Als direkter negativer Faktor fungiert die aktive Form von Vitamin-D auch im Renin-Angiotensin-System. Dieses System spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolyt-haushalts und somit auch in der Blutdruckkontrolle. Bei Abweichung des Vitamin-D-Levels kommt es zur direkten Inhibierung der Renin-Gen-Expression. Somit spielt Vitamin-D nicht nur als Regulator bei der Aufrechterhaltung der Calcium-Hömostase eine Rolle sondern auch im Hömostase-Prozess der Elektrolyte, dem Blutvolumen und Blutdruck (152). Unterstützend dazu kann die Studie von Bhalla et al. (153) herangezogen werden.

Man konnte zeigen, daß YY1 synergistisch mit GATA-4 als transkriptioneller Komplex über CBP/p300 die „brain natriuretic“ Peptid (BNP)-Gen-Transkription aktiviert. BNP gehört zur Familie der natriuretischen Peptide, die aus 3 Peptiden (atriale natriuretische Peptid, ANP; BNP; natriuretische Peptid Typ C, CNP) besteht. Ihre Hauptwirkung liegt in einer Zunahme der Natriumausscheidung, in einer Gefäßerweiterung (Vasodilatation) und in einer Abnahme der Aldosteronsekretion (wichtigstes Mineralocorticoid, beeinflusst den Natrium-, Kalium- und Wasserhaushalt in sämtlichen Geweben), womit sie den eigentlichen Gegenspieler des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems darstellen. GATA-4 gehört zu der Familie der GATA-Zink-Finger-Transkriptionsfaktoren und ist im adulten Gewebe des Herzens, im Darmepithel und Gonaden exprimiert. Während der Fetalentwicklung ist GATA-4 bei der Herzformation beteiligt. Daher fungieren GATA-4 als auch YY1 gleichermaßen als Schlüsselement bei der myocardialen Differenzierung und Funktion. Beide beeinflussen zahlreiche Herz-Gene (154-158). Unter Anderem konnte gezeigt werden, daß YY1 in Verbindung mit der Hypertrophy in Herzmyocyten (über IL1 β vermittelt) steht (159).

[0188] In Anbetracht der bisher vorliegenden Arbeiten, sowie eigener Ergebnisse (s.o.), kann der Schluß gezogen werden, daß YY1 in den Calciumstoffwechsel selbst eingreift oder aber durch Calcium (und deren Komponenten) beeinflusst wird. Außerdem kann davon ausgegangen werden, daß YY1 eine wesentliche Rolle bei der Blutdruckregulation und Muskelkontraktion zukommt. Daher soll je nach betroffenem Gewebe und in Abhängigkeit vom Geschlecht YY1 ab- oder auf reguliert werden.

[0189] Mit Hilfe von Maus-Embryonen konnte dargestellt werden, daß YY1 in dem Entwicklungsprozess von Knochen eine bedeutende Rolle hat. Er ist in der Lage das MSX2 Gen zu aktivieren (160). MSX2 gehört zu der Klasse der Homöobox-Genen und wird in zahlreichen Geweben von Embryonen exprimiert. Als Schlüsselmediator ist MSX2 während verschiedenster Entwicklungsprozesse, wie zum Beispiel bei der Formation von Schädel, Zähnen, Augen, sowie in der cranio-facialen Morphogenese beteiligt. Er ist involviert in der epithelialen-mesenchymalen Interaktion und Apoptose (161-165). Bei Dysregulation des Expressionslevel von Mx2 konnte abnormes Wachstum festgestellt werden. Zwei Faktoren, BMP4 (Bone Morphogenetic Protein Typ 4) und YY1 regulieren die Expression von MSX2 in embryonalen Geweben (166). Unabhängig von BNP4 ist YY1 im Stande an drei Stellen des Promotors von MSX2 zu binden und somit zu aktivieren (160). Die Involuation von YY1 in die Prozesse der Embryogenese, Neuronal-Skelettmuskel- und Knochenentwicklung läßt den Schluß zu, daß YY1 mit Sicherheit bei Mutation oder Fehlregulation an Erkrankungen der Muskeln, Knochen und dem Gehirn entscheidend beteiligt sein wird (167). Daher kann auch hierbei je nach betroffenem Gewebe und in Abhängigkeit vom Geschlecht, YY1 ab- oder auf reguliert werden.

[0190] Eine Beteiligung von YY1 konnte auch bei der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) gezeigt werden (168). Diese Erkrankung ist die häufigste angeborene, autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung und durch ein hochvisköses eiweißreiches Sekret der mukösen Drüsen gekennzeichnet. Dieses Sekret führt zur Verstopfung der Ausführungsgänge mit zystischer Erweiterung und fibrotischer Umwandlung und damit zu schwerwiegenden Organkomplikationen, vorwiegend an der Lunge. Verursacht wird diese Erkrankung durch eine Mutation im „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR), der als Chloridionenkanal funktioniert. Diese Mutation bewirkt, daß der Cl⁻ Kanal vermindert auf cAMP in der apikalen Membran von Epithelzellen anspricht. Die herabgesetzte Sekretion von Cl⁻ und damit auch die von Na⁺, HCO₃⁻ und Wasser erhöht die Viskosität und den Proteingehalt des luminalen Sekrets (169).

[0191] Untersuchungen des CFTR-Promotors zeigte eine Sequenzvariation (-102T > A), die die Transkriptionsaktivität beeinflusst. Das - 102A-Allele erhöhte signifikant die basale CFTR-Expression. Durch DNA-Protein-Interaktion-Assays konnte gezeigt werden, daß um die Position -102 mehrere Proteine binden, u.a. auch YY1. YY1 aktiviert den CFTR-Promotor und erhöht signifikant die CFTR-Expression, was den mildereren Verlauf der Erkrankung bei CFTR-Mutation erklären könnte (168). Demnach kann man durch YY1-Aufregulation das Fortschreiten der zystischen Fibrose kompensierbar machen.

Kongene und transgene Tiere

[0192] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurden ferner kongene nicht-menschliche Säuger, vorzugsweise Ratten, erzeugt, die eine für (das mutierte) YY1 gemäß SEQ ID NO: 4 kodierende Nukleinsäuresequenz enthalten. Bei dem Säuger handelt es sich vorzugsweise um eine Ratte. Die Säuger sind durch eine erniedrigte Typ-1-Diabetesinzidenz charakterisiert. In gleicher Weise ist es möglich, transgene Säuger, vorzugsweise Ratten, zu erzeugen, die sich dadurch auszeichnen, dass sie ebenfalls eine für (das mutierte) YY1 kodierende Nukleinsäuresequenz (s.o.) enthalten.

[0193] Die Erfindung stellt ferner erstmals ein Verfahren zum Identifizieren diabetesprotektiver Wirkstoffe be-

reit, bei dem den vorgenannten Säugern potentielle Wirksubstanzen verabreicht werden und man überprüft, in wieweit die Neigung, Typ-1-Diabetes zu entwickeln, reduziert wird. Gegenstand der Erfindung ist somit auch die Verwendung eines transgenen oder kongenen nicht-menschlicher Säugers, dessen Keim- und somatische Zellen eine Nukleinsäure oder einen Nukleinsäureabschnitt enthalten, die/der für ein Protein mit der in SEQ ID NO: 4 (SHR) gezeigten Aminosäuresequenz oder einer dazu homologen Aminosäuresequenz (s.o.) kodiert, wobei die homologe Aminosäuresequenz an Position 303 Methionin und an Position 311 Arginin aufweist, zum Identifizieren Diabetes-protektiver Substanzen.

[0194] Die Erfindung betrifft ferner transgene nicht-menschliche Säuger, insbesondere Ratten, deren Keim- und somatische Zellen eine Nukleinsäure oder einen Nukleinsäureabschnitt enthalten, die/der für ein Protein mit der in SEQ ID NO: 2 gezeigten Aminosäuresequenz oder einer dazu homologen Aminosäuresequenz (s.o.) kodiert, wobei die homologe Aminosäuresequenz an Position 303 Arginin und an Position 311 Lysin aufweist.

[0195] Die vorgenannten Säuger exprimieren das Protein vorzugsweise im Pankreas.

Weitere Erfindungsgegenstände

[0196] Die Erfindung betrifft ferner weitere Gegenstände und Ausführungsformen, die sich für den Fachmann vor dem Hintergrund der vorliegenden Offenbarung mühelos erschließen.

[0197] In diesem Zusammenhang sind auch Vorrichtungen (Kits) zur Durchführung eines der vorgenannten (Screening-)Verfahren zu nennen.

Referenzen

- 1 She, J-X. and M. P. Marron. Genetic susceptibility factors in typ1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analyses, *Cur. Opin. Immunol.*, 10, 1998, 682-689
- 2 Morahan, G., Huang, D., Ymer, S. I. et al. Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele. *Nature Genet.* 27, 2001, 218-221
- 3 Klötting, I. and L. Vogt. BB/O(ttawa)K (arlsburg)rats: Features of a subline of diabetes-prone BB rats. *Diabetes Res.*, 1991, 18, 79-87
- 4 Lühder, F., Woltanski, K. P., Hamann, J. et al. Detection of antibodies against both isoforms of glutamate decarboxylase in BB/OK rats by western blotting and immuno trapping enzyme activity assay. *Diabetes Res.* 20, 1992, 97-107
- 5 Ziegler, B., Witt, S., Kohnert, K. D. et al. Characterization of monoclonal islet cell reactive autoantibodies from the diabetic Biobreeding (BB/OK) rat. *Acta Diabetol.* 30, 1993, 201-206
- 6 Schröder, D., Schmidt, S., Klötting, I. and B. Hehmke. Effect of syngeneic islet antigen administration on complement-dependent antibody-mediated cytotoxicity to islet cells and diabetes onset in diabetes-prone BB/OK rats. *Autoimmunity* 14, 1993, 283-289
- 7 Vogt, L. and I. Klötting. Genetic analysis of frequencies of phenotypes in the spontaneously diabetic BB rat - a main animal model of autoimmune type-I-diabetes. *Diabetes Res.*, 22, 1993, 105-113
- 8 Klötting, I., Stark, O. and U. Fischer. Incidence of diabetes in F2 and first backcross hybrids of BB rats of different origin. In: *Lessons from animal diabetes II/Eds. Shafir, Renold, -London, Paris, J. Libbey, 1988, 85-87*
- 9 Klötting, I., and Vogt, L. (1990). Coat colour phenotype, leucopenia and insulin-dependent diabetes mellitus in BB rats. *Diabetes Res.* 15, 37-39
- 10 Klötting, I., Stielow, M. and L. Vogt. Development of new animal models in diabetes research: spontaneously hypertensive-diabetic rats. *Diabetes Res.* 29, 1995, 127-138
- 11 Klötting, I. and P. Kovacs. Crosses between diabetic BB/OK and wild rats confirm that a 3rd gene is essential for diabetes development. *Acta Diabetol.* 35, 1998, 109-111
- 12 Klötting, I., Voigt, B. and P. Kovács. Comparison of genetic variability at microsatellite loci in wild rats and inbred rat strains (*Rattus norvegicus*). *Mamm. Genome.* 8, 1997, 589-591
- 13 Klötting, I., Vogt, L. and T. Serikawa. Locus on chromosome 18 cosegregates with diabetes in the BB/OK rat subline. *Diabet. Metab.* 21, 1995, 338-344
- 14 Klötting, I., S. Schmidt and P. Kovacs. Mapping of novel diabetes predisposing and protecting genes in the spontaneously diabetic BB/OK rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 245, 1998, 483-486
- 15 Klötting, I. and P. Kovacs. Phenotypic differences between diabetes-prone BB rat sublines cosegregate with loci on chromosomes X and 10. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 45, 1998, 865-870
- 16 Klötting, I. and P. Kovacs. Genes of the immune system cosegregate with the age at onset of diabetes in the BB/OK rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 242, 1998, 461-463
- 17 Klötting, I. and P. Kovacs. Loci of the immune system are implicated in diabetes frequency and age at onset

- of diabetes in BB rats. *J. Exp. Anim. Sci.* 41, 2000, 19-21
- 18 Klötting, I., Vogt, L., Reetz, I. C. et al. New congenic rat strains for the separate study of MHC and non-MHC genetic effects in the development of diabetes in BB rats. *Diabetes Res.* 15, 1990, 41-45
- 19 Voigt, B., Berg, S., Kovács, P. et al. Congenic spontaneously diabetic hypertensive BB.SHR rats. *Transplant. Proc.* 29, 1997, 1677-1678
- 20 Klötting, I., Kovacs, P. and B. Kuttler. Phenotypic consequences after restoration of lymphopenia in the diabetes-prone BB/OK rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 239, 1997, 106-110
- 21 Klötting, I. Voigt, B. and P. Kovacs. Metabolic features of newly established congenic diabetes-prone BB.SHR rat strains. *Life Sci.* 62, 1998, 973 – 979
- 22 Kovacs, P. and I. Klötting. Congenic strain confirms putative quantitative trait locus for body weight in the rat. *Mamm. Genome* 9, 1998, 294-296
- 23 van den Brandt, J., Kovacs, P. and I. Klötting. Congenic diabetes-prone BB.Sa and BB.Xs rats differ from their progenitor strain BB/OK in frequency and severity of insulin-dependent diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 263, 1999, 843-847
- 24 Klötting, I., van den Brandt, J. and B. Kuttler. Genes of SHR rats protect spontaneously diabetic BB/OK rats from diabetes: Lessons from congenic BB.SHR rat strains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 283, 2001, 399-405
- 25 Podolin, P.L., Denny, P., Lord, C.J. et al. Congenic mapping of the insulin-dependent diabetes (idd) gene, Idd10, localises two genes mediating the Idd10 Effect and eliminates the candidate Fcgr1. *J. Immunology* 159, 1997, 1835-1843
- 26 Podolin, P.L., Denny, P., Armitage, N. et al. Localisation of two insulin-dependent diabetes genes to the Idd10 region on mouse chromosome 3. *Mamm. Genome* 9, 1998, 283-286
- 27 Lyons, P.A., Hancock, W.W., Denny, P. et al. The NOD Idd9 genetic interval influences the pathogenicity of insulinitis and contains molecular variants of Cd30, Tnfr2, and Cd137. *Immunity* 13, 2000, 107-115
- 28 McDuffie, M. Derivation of diabetes-resistant congenic lines from the nonobese diabetic mouse. *Clinical Immunology* 96, 2000, 119-130
- 29 Norman, R. A., Dzielak, D. J., Bost, K. L. et al. Galloway. Immune dysfunction contributes to the aetiology of spontaneous hypertension. *J. Hypertens.* 3, 1985, 261-268
- 30 Fannon, L.D., Braylan, R. C. and M.I. Phillips. Alterations of lymphocyte populations during development in the spontaneously hypertensive rat. *J. Hypertens.* 10, 1992, 629-634
- 31 Ofosu-Appiah, W. and C. Ruggiero. Abnormal activation and loss of suppressor T cells in the spontaneously hypertensive rat. *Cell Immunol.* 145, 1992, 130-145
- 32 Klötting, I., van den Brandt, J. and B. Kuttler. Different and gradual protection from spontaneous diabetes by alleles of SHR and wild rats in congenic BB.SHR and BB.KWR rat strains. 10th International Symposium on SHR and Molecular Medicine, 2.-4.5.2001, Berlin-Buch. *J. Mol. Med.* 79, 2001, B12, Abstr.
- 33 Watanabe, T.K., Bihoreau, M.T., McCarthy, L.C. et al. A radiation hybrid map of the rat genome containing 5,255 markers. *Nat. Genet.* 22, 1999, 27-36
- 34 Tomas, E., Lin, Y.S., Dagher, Z. et al. Hyperglycemia and insulin resistance: possible mechanisms. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 967, 2002, 43-51
- 35 Lawlor, M.A. and D.R. Alessi. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin response. *J. Cell Sci.* 114, 2001, 2903-2910
- 36 Summers, S.A., Yin, V.P., Whiteman, E.L. et al. Signaling pathways mediating insulin-stimulated glucose transport. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892, 1999, 169-186
- 37 Lucke, S., Klötting, I., Pusch, A. et al. Morphology of the endocrine pancreas in BB rats with diminished diabetes incidence due to genetic exchange on chromosomes X and 6. *Diabetes and Stoffwechsel* 10, Suppl. 1, S.13 (Abstr.)
- 38 Follak, N., Klötting, I. Ganzer, D. et al. Scanning electron microscopic examinations on retarded bone defect healing in spontaneously diabetic BB/O(ttawa)K(arlzburg) rats. *Histol. Histopathol.*, 2003, im Druck
- 39 Pondel, M. Calcitonin and calcitonin receptors: bone and beyond. *Int. J. Exp. Pathol.* 81, 2001, 405-422
- 40 Ahren, B. Autonomic regulation of islet hormone secretion-Implications for health and disease. *Diabetologia* 43, 2000, 393-410
- 41 Rabinovitch, A., Suarez-Pinzon, W.L., Sooy, K. et al. Expression of calbindin-D(28k) in a pancreatic islet betacell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology* 142, 2001, 3649-3655
- 42 Sooy, K., Schermerhorn, T., Noda, M. et al. Calbindin-D(28k) controls (Ca²⁺)_i and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and beta cell lines. *J. Biol. Chem.* 274, 1999, 34343-34349
- 43 Lee, J.S., See, R. H., Galvin, K.M. et al. Functional interactions between YY1 and adenovirus E1A. *Nucleic Acids Res.* 23, 1995, 925-931
- 44 Bushmeyer, S.M. and M.L. Atchison. Identification of YY1 sequences necessary for association with the nuclear matrix and for transcriptional repression functions. *J. Cell Biochem.* 68, 1998, 484-499

- 45 Galvin, K.M. and Y. Shi. Multiple mechanisms of transcriptional repression by YY1. *Mol. Cell Biol.* 17, 1997, 3723-3732
- 46 Houbaviy, H.B., Usheva, A., Shenk, T. et al. Cocystal structure of YY1 bound to the adeno-associated virus P5 initiator. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 1996, 13577-13582
- 47 Lewis, B.A., Tullis, G., Seto, E. et al. Adenovirus E1A proteins interact with the cellular YY1 transcription factor. *J. Virol.* 69, 1995, 1628-1636
- 48 Yang, W.M., Inouye, C., Zeng, Y. et al. Transcriptional repression by YY1 is mediated by interaction with a mammalian homolog of the yeast global regulator RPD3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 1996, 12845-12850
- 49 Thomas, J.M. and E. Seto. Unlocking the mechanisms of transcription factor YY1: are chromatin modifying enzymes the key. *Gene* 236, 1999, 197-208
- 50 Shrivastava, A., Saleque, S., Kalpana, S. et al. Inhibition of transcriptional regulator Yin-Yang-1 by association with c-Myc. *Science* 262, 1993, 1889-1892
- 51 Austen, M., Luscher, B. and J.M. Luscher-Firzlaff. Characterization of the transcriptional regulator YY1. The bipartite transactivation domain is dependent of interaction with the TATA box-binding protein, transcription factor IIB, TAFII55, or c-AMP-responsive element-binding protein (CBP)-binding protein. *J. Biol. Chem.* 272, 1997, 1709-1717
- 52 Seto, E., Lewis, B. and T. Shenk. Interaction between transcription factor SP1 and YY1. *Nature* 365, 1993, 462-464
- 53 Lee, J.S., Galvin, K.M. and Y. Shi. Evidence of physical interaction between the zinc-finger transcription factors YY1 and SP1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1993, 6145-6149
- 54 Lee, J.S., Zang, X. and Y. Shi. Differential interaction of the CREB/ATF family of transcription factors with p300 and adenovirus E1A. *J. Biol. Chem.* 271, 1996, 17666-17674
- 55 Lee, J.S., Galvin, K.M., See, R.H. et al. Relief of YY1 transcriptional repression by adenovirus E1A is mediated by E1A-associated protein p300. *Genes Devel.* 9, 1995, 1188-1198
- 56 Hyde-DeRuyscher, R.P., Jennings, E. and T. Shenk. DNA binding sites for the transcriptional activator/repressor YY1. *Nucl. Acid Res.* 23, 1995, 4457-4465
- 57 Tauton, J., Hassig, C.A. and S.L. Schreiber. A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science* 272, 1996, 408-411
- 58 Yang, W.M., Yao, Y.L., Sun, J.M. et al. Isolation and characterization of c-DNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family. *J. Biol. Chem.* 272, 1997, 28001-28007
- 59 Hassig, C.A. and S.L. Schreiber. Nuclear histone acetylases and deacetylases and transcriptional regulation: HATs off to HDACs. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1, 1997, 300-308
- 60 Hassig, C.A., Tong J.K., Fleischer T.C. et al. A role of histone deacetylase activity in HDAC1-mediated transcriptional repression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 1998, 3519-3524
- 61 Shi, Y., Seto, E., Chang, L. et al. Transcriptional repression by YY1, a human GLI-Krueppel-related protein and relief of repression by adenovirus E1A protein. *Cell* 67, 1991, 377-388
- 62 Usheva, A. and T. Shenk. TATA-binding-protein-independent initiation: YY1, TFIIB and RNA polymerase II direct basal transcription on supercoiled template DNA. *Cell* 76, 1994, 1115-1121
- 63 Chiang, C.M. and R.G. Roeder. Cloning of an intrinsic human TFIID subunit that interacts with multiple transcriptional activators. *Science* 267, 1995, 531-536
- 64 Seto, E., Shi, Y. and T. Shenk. YY1 is an initiator sequence-binding protein that directs and activates transcription in vitro. *Nature* 354, 1991, 241-245
- 65 Kwok, R.P., Lundblad, J.R., Chrivia, J.C. et al. Nuclear protein CBP is a coactivator for the transcription factor CREB. *Nature* 370, 1994, 223-226
- 66 Yao, Y.L., Yang, W.M. and E. Seto. Regulation of the transcription factor YY1 by acetylation and deacetylation. *Mol. Cell Biol.* 17, 2001, 5979-5991
- 67 van den Brandt, J., Kovacs, P. and I. Klöting. Features of the metabolic syndrome in the spontaneously hypertriglyceridemic W(istar) O(ttawa)K(arlsruhe)W(RT1^u) rat. *Metabolism* 49, 2000, 1140-44
- 68 van den Brandt, J., Kovacs, P. and I. Klöting. Metabolic features in disease-resistant as well as in hypertensive SHR and newly established obese WOKW inbred rats. *Int. J. Obesity* 24, 2000, 1618-1622
- 69 Rosmalen, J.G., Leenen, P.J., Pelegri, C. et al. Islet abnormalities in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Trends. Endocrinol. Metab.* 13, 2002, 209-214
- 70 Kolb, H. Benign versus destructive insulinitis. *Diabetes Metab. Rev.* 13, 1997, 139-146
- 71 Foulis, A.K., Farquharson, M.A. and A. Meager. Immunoreactive alpha-interferon in insulin-secreting beta cells in type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 2(8573), 1987, 1423-1427
- 72 Huang, X., Yuang, J., Goddard, A. et al. Interferon expression in the pancreas of patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 44, 1995, 658-664
- 73 Foulis, A.K., McGill, M. and M.A. Farquharson. Insulinitis in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in man: macrophages, lymphocytes, and interferon- γ containing cells. *J. Pathol.* 165, 1991, 97-103
- 74 Yamagata, K., Nakajima, H., Tomita, K. et al. Dominant TCR α chain clonotypes and interferon- γ are ex-

- pressed in the pancreas of patients with recent-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 34, 1996, 37-46
- 75 Huang, X., Hultgren, B., Dybdal, N. et al. Islet expression of interferon- α precedes diabetes in both the BB rat and streptozotocin-treated mice. *Immunity* 1, 1994, 469-478
- 76 Campbell, I.L., Hobbs, M.V., Dockter, J. et al. Islet inflammation and hyperplasia induced by the pancreatic islet-specific overexpression of interleukin-6 in transgenic mice. *Am. J. Pathol.* 145, 1994, 157-166
- 77 DiCosmo, B.F., Picarella, D. and R.A. Flavell. Local production of human IL-6 promotes insulinitis but retards the onset of insulin-dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice. *Int. Immunol.* 6, 1994, 1829-1837
- 78 Wogensen, L., Lee, M. and N. Sarvetnick. Production of interleukin 10 by islet cells accelerates immune-mediated destruction of β cells in non-obese diabetic mice. *J. Exp. Med.* 179, 1994, 1379-1384
- 79 Moritani, M., Yoshimoto, K., Tashiro, F. et al. Transgenic expression of IL-10 in pancreatic islet A cells accelerates autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. *Int. Immunol.* 6, 1994, 1927-1936
- 80 Mueller, R., Krahl, T. and N. Sarvetnick. Pancreatic expression of interleukin-4 abrogates insulinitis and autoimmune diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice. *J. Exp. Med.* 184, 1996, 1093-1099
- 81 Rabinovitch, A. and W.L. Suarez-Pinzon. Cytokines and their roles in pancreatic islet β -cell destruction and insulin-dependent diabetes mellitus. *Biochem. Pharmacol.* 55, 1998, 1139-1149
- 82 Klötting, I., van den Brandt, J. and B. Kuttler. Genes of SHR rats protect spontaneously diabetic BB/OK rats from diabetes: Lessons from congenic BB.SHR rat strains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 283, 2001, 399-405
- 83 Guo, J., Casolaro, V., Seto, E., et al. Yin-Yang 1 activates interleukin-4 gene expression in T cells. *J. Biol. Chem.* 276, 2001, 48871-48878
- 84 Ye, J., Cippitelli, M., Dorman, L. et al. The nuclear factor YY1 suppresses the human gamma interferon promoter through two mechanisms: inhibition of AP1 binding and activation of a silencer element. *Mol. Cell Biol.* 16, 1996, 4744-4753
- 85 Hänninen, A., Jalkanen, S., Salmi, M. et al. Macrophages, T-cell receptor usage, and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 90, 1992, 1901-1910
- 86 Kay, T.W.H., Campbell, I.L., Oxbrow, L. et al. Overexpression of class I major histocompatibility complex accompanies insulinitis in the non-obese diabetic mouse and is prevented by anti-interferon- γ -antibody. *Diabetologia*, 34, 1991, 779-785
- 87 Garban, H.J. and B. Bonavida. Nitric oxide inhibits the transcription repressor Yin-Yang 1 binding activity at the silencer region of the Fas promoter: a pivotal role for nitric oxide in the up-regulation of Fas gene expression in human tumor cells. *J. Immunol.* 167, 2001, 75-81
- 88 Like, A.A., Butler, L., Williams, R.M. et al. Spontaneous autoimmune diabetes mellitus in the BB rat. *Diabetes* 31 (Suppl. 1), 1982, 7-13
- 89 Janeway, C.A. and P. Travers. *Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford.* 1997; 2 Auflage: 208-236.
- 90 Reizis, B. and P. Leder. Expression of the mouse Pre-T cell receptor α Gene is controlled by an upstream region containing a transcriptional enhancer. *J. Exp. Med.* 189, 1999, 1669-1678
- 91 Iritani, B.M. and R.N. Eisenman. c-Myc enhances protein synthesis and cell size during B lymphocyte development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 1999, 13180-13185
- 92 Janeway, C.A. and P. Travers. *Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford* 1997; 2 Auflage: 208-236.
- 93 Simon, M.R., Cooper, K.D., Norris, R.B. et al. Antigen presenting cell-independent cytokine and spontaneous in vitro IgE production in patients with atopic dermatitis: increased interferon-gamma production and lack of effects of in vivo low-dose interferon-gamma treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 96, 1995, 84-91
- 94 Vercelli, D. Regulation of IgE synthesis. *Allergy Proc.* 14, 1993, 413-416
- 95 Daeron, M., Malbec, O., Latour, S. et al. Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by murine low-affinity IgG receptors. *J. Clin. Invest.* 95, 1995, 577-85
- 96 Guo, J., Casolaro, V., Seto, E., et al. Yin-Yang 1 activates interleukin-4 gene expression in T cells. *J. Biol. Chem.* 276, 2001, 48871-48878
- 97 Ye, J., Cippitelli, M., Dorman, L. et al. The nuclear factor YY1 suppresses the human gamma interferon promoter through two mechanisms: inhibition of AP1 binding and activation of a silencer element. *Mol. Cell Biol.* 16, 1996, 4744-4753
- 98 Ye, J., Young, H., Zhang, X. et al. Regulation of a Cell Type-specific Silencer in the Human Interleukin-3 Gene Promoter by the Transcription Factor YY1 and an AP2 Sequence-recognising Factor. *J. Biol. Chem.* 274, 1999, 26661-26667
- 99 Ye, J., Zhang, X., Dong, Z. et al. Characterization of the human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene promoter: an AP1 complex and an Sp1-related complex transactivate the promoter activity that is suppressed by a YY1 complex. *Mol. Cell Biol.* 16, 1996, 157-167
- 100 Zabel, M.D., Wheeler, W., Weis, J.J. et al. Yin Yang 1, Oct1, and NFAT-4 form repeating, cyclosporin-sen-

- sitive regulatory modules within the murine CD21 intronic control region. *J. Immunol.* 168, 2002, 3341-3350
- 101 Garban, H.J. and B. Bonavida. Nitric oxide inhibits the transcription repressor Yin-Yang 1 binding activity at the silencer region of the Fas promoter: a pivotal role for nitric oxide in the up-regulation of Fas gene expression in human tumor cells. *J. Immunol.* 167, 2001, 75-81
- 102 Dang, C., Resar, L., Emison, E. et al. Function of the c-Myc oncogenic transcription factor. *Exp. Cell Res.*, 253, 1999, 63-77
- 103 Austen, M., Cerni, C., Luscher-Firzlaff, J.M. and B. Luscher. YY1 can inhibit c-Myc function through a mechanism requiring DNA binding of YY1 but neither its transactivation domain nor direct interaction with c-Myc. *Oncogene* 30, 1998, 511-520
- 104 Menssen, A. and H. Hermeking. Characterization of the c-Myc-regulated transcriptome by SAGE: Identification and analysis of c-Myc target genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. US A* 99, 2002, 6274-6279
- 105 Schwab, M., Varmus, H.E., Bishop, J.M. et al. Chromosome localisation in normal human cells and neuroblastomas of a gene related to c-Myc. *Nature* 308, 1984, 288-291
- 106 Nau, M.M., Brooks, B.J., Battey, J. et al. L-myc, a new myc-related gene amplified and expressed in human small cell lung cancer. *Nature* 318, 1985, 69-73
- 107 Sugiyama, A., Kume, A., Nemoto, K. et al. Isolation and characterization of s-myc, a member of the rat myc gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 1989, 9144-9148
- 108 Asker, C., Steinitz, M., Andersson, K. et al. Nucleotide sequence of the rat B-myc gene. *Oncogene* 4, 1989, 1523-1527
- 109 Blackwell, T.K., Huang, J., Ma, A. et al. Binding of myc proteins to canonical and noncanonical DNA sequences. *Mol. Cell Biol.* 13, 1993, 5216-5224
- 110 Blackwood, E.M. and R.N. Eisenmann. Max: a helix-loop-helix zipper protein that forms a sequence-specific DNA-binding complex with Myc. *Science* 251, 1991, 1211-1217
- 111 Grandori, C., Cowley, S.M., James, L.P. et al. The Myc/Max/Mad network and the transcriptional control of cell behaviour. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 16, 2000, 653-699
- 112 Coller, H., Grandori, C., Tamayo, P. et al. Expression analysis with oligonucleotide microarrays reveals that MYC regulates genes involved in growth, cell cycle, signalling, and adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 2000, 3260-3265
- 113 O'Hagan, D. Pyrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 17, 2000, 435-446
- 114 Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 220, 1983, 868-871
- 115 Gallo, R.C., Sarin, P.S., Gelmann, E.P. et al. Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220, 1983, 865-867
- 116 Clavel, F., Guetard, D., Brun-Vezinet, F. et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 233, 1986, 343-346
- 117 Liu, S.L., Schacker, T., Musey, L. et al. Divergent patterns of progression to AIDS after infection from the same source: Human immunodeficiency type 1 evolution and antiviral responses. *J. Virol.* 71, 1997, 4284-4295
- 118 Oh, S.Y., Cruickshank, W.W., Raina, J. et al. Identification of HIV-1 envelope glycoprotein in the serum of AIDS and ARC patients. *J. Acquired. Immune Defic. Syndr.* 5, 1992, 251-256
- 119 Sunila, I., Vaccarezza, M., Pantaleo, G. et al. Gp120 is present on the plasma membrane of apoptotic CD4 cells prepared from lymph nodes of HIV-1-infected individuals: an immunoelectron microscopic study. *AIDS* 11, 1997, 27-32
- 120 Deng, H.K., Liu, R., Ellmeier, W. et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 381, 1996, 661-666
- 121 Doranz, B.J., Rucker, J., Yi, Y. et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 85, 1996, 1149-1158
- 122 Dragic, T., Litwin, V., Allaway, G.P. et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 381, 1996, 667-773
- 123 Feng, Y., Broder, C.C., Kennedy, P.E. and E.A. Berger. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 272, 1996, 872-877
- 124 Dalgleish, A.G., Beverley, P.C., Clapham, P.R. et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 312, 1984, 763-777
- 125 Klatzmann, D., Champagne, E., Chamaret, S. et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 312, 1984, 767-768
- 126 Banda, N.K., Bernier, J., Kurahara, D.K. et al. Crosslinking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. *J. Exp. Med.* 176, 1992, 1099-1106
- 127 Liu, R., Paxton, W.A., Choe, S. et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86, 1996, 367-377
- 128 He, G. and M. Margolis. Counterregulation of chromatin deacetylation and histone deacetylase occupancy

- at the integrated promoter of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) by the HIV-1 repressor YY1 and HIV-1 activator Tat. *Mol. Cell Biol.* 22, 2002, 2965-2973
- 129 Coull, J.J., Romerio, F., Sun, J. et al. The human factors YY1 and LSF repress the human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat via recruitment of histone deacetylase 1. *J. Virol.* 74, 2000, 6790-6799
- 130 Moriuchi, M., Moriuchi, H., Margolis, D.M. et al. USF/c-Myc enhances, while Yin-Yang 1 suppresses the promoter activity of CXCR4, a coreceptor for HIV-1 entry. *J. Immunol.* 162, 1999, 5986-5992
- 131 Stocco, D.M. Tracking the role of a StAR in the sky of the new millennium. *Mol. Endocrinol.* 15, 2001, 1245-1254
- 132 Nackley, A.C., Shea-Eaton, W., Lopez, D. et al. Repression of the steroidogenic acute regulatory gene by the multifunctional transcription factor Yin Yang 1. *Endocrinology* 143, 2002, 1085-1096
- 133 Christenson, L.K., Osborne, T.F., McAllister, J.M. et al. Conditional response of the human steroidogenic acute regulatory protein gene promoter to sterol regulatory element binding protein-1a. *Endocrinology* 142, 2001, 28-36
- 134 Ericsson, J., Usheva, A. and P.A. Edwards.. YY1 is a negative regulator of transcription of three sterol regulatory element-binding protein-responsive genes. *J. Biol. Chem.* 274, 1999, 14508-14513
- 135 Amemiya-Kudo, M., Shimano, H., Yoshikawa, T. et al. Promoter analysis of the mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene. *J. Biol. Chem.* 275, 2000, 31078-31085
- 136 Amemiya-Kudo, M., Shimano, H., Hast, A.H. et al. Transcriptional activities of nuclear SREBP-1a, -1c, and -2 to different target promoters of lipogenic and cholesterologenic genes. *J. Lipid Res.* 43, 2002, 1220-1235
- 137 Shea-Eaton, W., Lopez, D. and M.P. McLean. Yin Yang 1 protein negatively regulates high-density lipoprotein receptor gene transcription by disrupting binding of sterol regulatory element binding protein to the sterol regulatory element. *Endocrinology* 142, 2001, 49-58
- 138 Bennett, M.K. and T.F. Osborne. Nutrient regulation of gene expression by the sterol regulatory element binding proteins: increased recruitment of gene-specific coregulatory factors and selective hyperacetylation of histone H 3 in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 2000, 6340-6344
- 139 Hast, A.H., Shimano, H., Yahagi, N. et al. Sterol regulatory element-binding protein-1 is regulated by glucose at the transcriptional level. *J. Biol. Chem.* 275, 2000, 31069-31077
- 140 Sun, L., Halaihel, N. et al. Role of sterol regulatory element-binding protein 1 in regulation lipid metabolism and glomerulosclerosis in diabetes mellitus. *J. Biol. Chem.* 277, 2002, 18019-18927
- 141 Sewter, C., Berger, D., et al. Human obesity and type 2 diabetes are associated with alterations in SREBP 1 isoform expression that are reproduced ex vivo by tumor necrosis factor. *Diabetes* 51, 2002, 1035-1041
- 142 Hua, X., Yokoyama, C., Wu, J. et al. SREBP-2, a second basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that stimulates transcription by binding to a sterol regulatory element. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1993, 11603-11607
- 143 Lund, J. and H.F. DeLuca. Biologically active metabolite of vitamin D3 from bone, liver, and blood serum. *J Lipid Res* 7, 1966, 739-744
- 144 Löffler, G. and P.E. Petrides. *Biochemie and Pathobiochemie*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1998; 6. Auflage: 657-659
- 145 Barker, A.R., McDonnell, D.P., Huges, M. et al. Cloning and expression of full length cDNA and coding human vitamin D receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 85, 1988, 3294-3298
- 146 Brumbaugh, P.F. and Haussler M.R. Nuclear and cytoplasmic binding components for vitamin D metabolites. *Life Sci* 1975; 16: 353-362.
- 147 DeLuca H.F. and m.T. Cantorna. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-2585.
- 148 Guo B., Aslam F., van Wijnen A.J. et al. YY1 regulates vitamin D receptor/retinoid X receptor mediated transactivation of the vitamin D responsive osteocalcin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 121-126.
- 149 Raval-Pandya M., Dhawan P., Barletta F. et al. YY1 represses Vitamin D receptor mediated 25-Hydroxy-vitamin D3 24-Hydroxylase transcription: relief of repression by CREB-binding protein. *Mol Endocrinology* 2001; 15: 1035-1046.
- 150 Kasuga H., Hosogane N., Matsuoka K. et al. Characterization of transgenic rats constitutively expressing vitamin D-24-hydroxylase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297(5): 1332-1338.
- 151 Chang T.J., Lei H.H., Yeh J.I. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clin Endocrinology* 2000; 52: 575-580.
- 152 Li Y.C., Kong J., Wei M. et al. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin-system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238.
- 153 Bhalla S.S., Robitaille L. and M. Nemer. Cooperative action by GATA-4 and YY1 of the cardiac b-type natriuretic peptide promoter. 2001 *J Biol Chem* 276: 11439-11445.
- 154 Charron F. and M. Nemer. GATA transcription factors and cardiac development. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10(1): 85-91.
- 155 Vincent C.K., Gualberto A., Patel C.V. et al. Different regulatory sequences control creatine kinase-M gene

- expression in directly injected skeletal and cardiac muscle. *Mol Biol Cell* 1993; 13(2): 1264-1272.
- 156 Lee T.C., Zhang Y. and R.J. Schwartz. Bifunctional transcriptional properties of YY1 in regulating muscle actin and c-myc gene expression during myogenesis. *Oncogene* 1994; 9(4): 1047-1052.
- 157 Chen C.Y. and R.J. Schwartz. Competition between negative acting YY1 versus positive acting serum response factor and tinman homologue Nkx-2.5 regulates cardiac alpha-actin promoter activity. *Mol Endocrinol* 1997; 11(6): 812-822.
- 158 MacLellan W.R., Lee T.C., Schwartz R.J. et al. Transforming growth factor-beta response elements of the alphaactin gene. Combinatorial action of serum response factor, YY1, and SV40 enhancer-binding protein, TEF-1. *J Biol Chem* 1994; 269(24): 16754-16760.
- 159 Patten M., Hartogenis W.F. and C.S. Long. Interleukin 1 β is a negative transcriptional regulator of alpha1-adrenic induces gene expression in cultured cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1996; 271(35): 21134-21141.
- 160 Tan, T.P., Nonaka, K., Nuckolls, G.H., Liu, Y.H., Maxson, R.E., Slavkin, H.C. and L. Shum. YY1 activates Msx2 gene independent of bone morphogenetic protein signalling. *Nucl. Acids Res.* 30, 2002, 1213-1223
- 161 Lumsden, A. and R. Krumlauf. Patterning the vertebrate neuraxis. *Science* 274, 1996, 1109-1115
- 162 Chariot, A., Gielen, J., Merville, M.P. and V. Bours. The homeodomain-containing proteins: an update on their interacting partners. *Biochem. Pharmacol.* 58, 1999, 1851-1857
- 163 Bendall, A.J. and C. Abate-Shen. Roles for Msx and Dlx homeoproteins in vertebrate development. *Gene* 247, 2000, 17-31.
- 164 Liu, Y.H., Ma, L., Kundu, R., Ignelzi, M., Sangiorgi, F., Wu, L., Luo, W., Snead, M.L. and R. Maxson. Function of the Msx2 gene in the morphogenesis of the skull. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 785, 1996, 48-58
- 165 Cohen, M. M., Jr. Craniofacial disorders caused by mutations in homeobox genes MSX1 and MSX2. *J. Craniofac. Genet Dev. Biol.* 20, 2000, 19-25
- 166 Pan, Z., Lichtler, A.C. and W.B. Upholt. DNase I hypersensitive sites in the chromatin of the chicken Msx2 gene differ in anterior and posterior limb mesenchyme, calvarial osteoblasts and embryonic fibroblasts. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 46, 1998, 549-557
- 167 Donohoe, M.E., Zhang, X., McGinnis, L., Biggers, J., Li, E. and Y. Shi. Targeted disruption of mouse Yin Yang 1 transcription factor results in peri-implantation lethality. *Mol. Cell. Biol.* 19, 1999, 7237-7244
- 168 Romey, M.C., Pallares-Ruiz, N., Mang, A. et al. A naturally occurring sequence variation that creates a YY1 element is associated with increased cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene expression. *J. Biol. Chem.* 275, 2000, 3561-3567
- 169 Gadsby, D.C. and A.C. Nairn. Control of CFTR channel gating by phosphorylation and nucleotide hydrolysis. *Physiol. Rev.* 79 (Suppl. 1), 1999, 77-107

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

<120> Verwendung des multifunktionellen Transkriptionsfaktors Yin-Yang-1 und Varianten davon zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von Typ-1 Diabetes

<130> P 61438

<160> 8

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 2256

<212> DNA

<213> Rattus norv.

<220>

<221> CDS

<222> (73)..(1125)

<223> YY1 (BB/OK)

<220>

<221> misc_feature

<222> (1759)..(1917)

<223> Zinkfinger

<220>

<221> misc_feature

<222> (955)..(1125)

<223> Zinkfinger

<220>

<221> Intron

<222> (1126)..(1758)

<223>

<220>

<221> promoter

<222> (1)..(72)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1759)..(1938)

<223> YY1 (BB/OK)

<400> 1

ccgcctcctc gcccgccctc ccgcagccca ggagccgagg ctgccgcggc cgtggcggcg 60

gagccctcag cc atg gcc tcg ggc gac acc ctc tac att gcc acg gac ggc 111

DE 102 61 650 A1 2004.11.18

Met	Ala	Ser	Gly	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Ala	Thr	Asp	Gly				
1					5				10							
tcg	gag	atg	cca	gcc	gag	atc	gtg	gaa	ctg	cat	gag	att	gag	gtg	gag	159
Ser	Glu	Met	Pro	Ala	Glu	Ile	Val	Glu	Leu	His	Glu	Ile	Glu	Val	Glu	
15					20				25							
acc	atc	ccg	gtg	gag	act	atc	gag	acc	acg	gtg	gtg	ggc	gag	gag	gag	207
Thr	Ile	Pro	Val	Glu	Thr	Ile	Glu	Thr	Thr	Val	Val	Gly	Glu	Glu	Glu	
30				35				40						45		
gac	gac	gac	gaa	gac	gac	gag	gat	ggt	ggc	ggc	gga	gac	cac	ggt	ggc	255
Asp	Asp	Asp	Glu	Asp	Asp	Glu	Asp	Gly	Gly	Gly	Gly	Asp	His	Gly	Gly	
			50					55					60			
ggg	ggc	ggc	cac	ggg	cac	gct	ggc	cac	cac	cat	cac	cac	cac	cac	cac	303
Gly	Gly	Gly	His	Gly	His	Ala	Gly	His								
			65				70						75			
cac	cac	ccg	ccc	atg	atc	gcg	ctg	cag	ccg	ctg	gtc	acc	gac	gac	ccg	351
His	His	Pro	Pro	Met	Ile	Ala	Leu	Gln	Pro	Leu	Val	Thr	Asp	Asp	Pro	
		80					85					90				
acc	caa	gtg	cac	cac	cac	caa	gag	gtg	att	ctg	gtg	cag	acg	cgc	gag	399
Thr	Gln	Val	His	His	His	Gln	Glu	Val	Ile	Leu	Val	Gln	Thr	Arg	Glu	
	95					100				105						
gag	gta	gtg	ggt	ggc	gac	gac	tcg	gac	ggg	ctg	cgc	gcc	gag	gac	ggg	447
Glu	Val	Val	Gly	Gly	Asp	Asp	Ser	Asp	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Gly	
110					115				120						125	
ttc	gag	gac	cag	atc	ctc	att	ccg	gta	ccc	gcg	ccg	gcc	ggc	gga	gac	495
Phe	Glu	Asp	Gln	Ile	Leu	Ile	Pro	Val	Pro	Ala	Pro	Ala	Gly	Gly	Asp	
			130					135						140		
gac	gac	tac	atc	gag	cag	acg	ctg	gtc	acc	gtg	gcg	gcg	gcc	ggc	aag	543
Asp	Asp	Tyr	Ile	Glu	Gln	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Ala	Ala	Gly	Lys	
			145					150					155			
agc	ggt	ggc	ggg	tct	tcg	tcg	ggc	ggc	ggc	cgc	gtt	aag	aag	ggc	ggc	591
Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Arg	Val	Lys	Lys	Gly	Gly	
	160						165					170				
ggc	aag	aag	agc	ggc	aag	aag	agt	tac	ctg	ggc	agc	ggg	gcc	ggc	gcg	639
Gly	Lys	Lys	Ser	Gly	Lys	Lys	Ser	Tyr	Leu	Gly	Ser	Gly	Ala	Gly	Ala	
	175					180					185					
gcg	ggc	ggt	ggc	ggc	gcc	gac	ccg	ggt	aat	aag	aag	tgg	gaa	cag	aag	687
Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Asp	Pro	Gly	Asn	Lys	Lys	Trp	Glu	Gln	Lys	
190					195				200						205	
cag	gtg	cag	atc	aag	acc	ctg	gag	ggc	gag	ttc	tcg	gtc	acc	atg	tgg	735
Gln	Val	Gln	Ile	Lys	Thr	Leu	Glu	Gly	Glu	Phe	Ser	Val	Thr	Met	Trp	
			210					215						220		
tct	tca	gat	gaa	aaa	aaa	gat	att	gac	cat	gaa	aca	gtg	gtt	gaa	gag	783
Ser	Ser	Asp	Glu	Lys	Lys	Asp	Ile	Asp	His	Glu	Thr	Val	Val	Glu	Glu	
			225					230					235			
cag	atc	att	ggg	gag	aac	tca	cct	cct	gat	tat	tct	gaa	tat	atg	aca	831
Gln	Ile	Ile	Gly	Glu	Asn	Ser	Pro	Pro	Asp	Tyr	Ser	Glu	Tyr	Met	Thr	
		240					245					250				

DE 102 61 650 A1 2004.11.18

ggc aag aaa ctc cct cct gga ggg ata cct ggc att gac ctc tca gac Gly Lys Lys Leu Pro Pro Gly Gly Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ser Asp 255 260 265	879
ccc aag caa ctg gca gaa ttt gcc aga atg aag cca aga aaa att aaa Pro Lys Gln Leu Ala Glu Phe Ala Arg Met Lys Pro Arg Lys Ile Lys 270 275 280 285	927
gaa gat gat gct cca aga aca ata gct tgc cct cat aaa ggc tgc aca Glu Asp Asp Ala Pro Arg Thr Ile Ala Cys Pro His Lys Gly Cys Thr 290 295 300	975
aag atg ttc agg gat aac tct gct atg aga aag cat ctg cac acc cac Lys Met Phe Arg Asp Asn Ser Ala Met Arg Lys His Leu His Thr His 305 310 315	1023
ggc ccc aga gtc cac gtc tgt gca gaa tgt ggc aaa gcg ttc gtt gag Gly Pro Arg Val His Val Cys Ala Glu Cys Gly Lys Ala Phe Val Glu 320 325 330	1071
agc tca aag cta aaa cga cac cag ctg gtt cat act gga gaa aag ccc Ser Ser Lys Leu Lys Arg His Gln Leu Val His Thr Gly Glu Lys Pro 335 340 345	1119
ttt cag gtagagccag ttctgttcc ccaaactgca agctaggggtg ctggtcaggg Phe Gln 350	1175
tggttgatat caagcactat ggggcaccgg ttgggggtatt ttattcccat ccctcctgtc	1235
tgcttgggtt cctgggttact gctcgggact gcaggtgtta cagatggggg tggagggatt	1295
atgcgaagca cccccact aaatttctag caggtttaca aaaactcaac agttttgttt	1355
tgtagtgagt agtgtgttga attactgata gagtgcctat aagtgctggt ggctacagct	1415
ccaggtgaca cttggtgctg cttatagaag actcgtgagt tgacagttgg catcactaaa	1475
tatcttaatc atctgtagtc tacttcctag agtgtctctg aaaacactca agctgtaaat	1535
ttgcactcag cacagccctt ctgtttctca agaactagcc atggggttgtt agtatcagag	1595
atcccagtgt gtcagttcta aaataccctc agaagggttc cagacgagga aggaggtcatg	1655
ctcagcagaa tagtaggtgg tttccatcta agcagtgagc catcgatccc caggttctgg	1715
tctcatttgc caagagggtt gatatctggt ttttccttga cag tgc aca ttc gaa Cys Thr Phe Glu 355	1770
ggc tgc ggg aag cgc ttt tca ctg gac ttc aat ttg cgc acg cat gtg Gly Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu Asp Phe Asn Leu Arg Thr His Val 360 365 370	1818
cga atc cat acc gga gac agg ccc tat gtg tgc ccc ttc gac ggt tgt Arg Ile His Thr Gly Asp Arg Pro Tyr Val Cys Pro Phe Asp Gly Cys 375 380 385	1866
aat aag aag ttt gct cag tca act aac ctg aaa tct cac atc tta aca Asn Lys Lys Phe Ala Gln Ser Thr Asn Leu Lys Ser His Ile Leu Thr 390 395 400	1914

DE 102 61 650 A1 2004.11.18

Gln Ile Leu Ile Pro Val Pro Ala Pro Ala Gly Gly Asp Asp Asp Tyr
 130 135 140

Ile Glu Gln Thr Leu Val Thr Val Ala Ala Ala Gly Lys Ser Gly Gly
 145 150 155 160

Gly Ser Ser Ser Gly Gly Gly Arg Val Lys Lys Gly Gly Gly Lys Lys
 165 170 175

Ser Gly Lys Lys Ser Tyr Leu Gly Ser Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly
 180 185 190

Gly Gly Ala Asp Pro Gly Asn Lys Lys Trp Glu Gln Lys Gln Val Gln
 195 200 205

Ile Lys Thr Leu Glu Gly Glu Phe Ser Val Thr Met Trp Ser Ser Asp
 210 215 220

Glu Lys Lys Asp Ile Asp His Glu Thr Val Val Glu Glu Gln Ile Ile
 225 230 235 240

Gly Glu Asn Ser Pro Pro Asp Tyr Ser Glu Tyr Met Thr Gly Lys Lys
 245 250 255

Leu Pro Pro Gly Gly Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ser Asp Pro Lys Gln
 260 265 270

Leu Ala Glu Phe Ala Arg Met Lys Pro Arg Lys Ile Lys Glu Asp Asp
 275 280 285

Ala Pro Arg Thr Ile Ala Cys Pro His Lys Gly Cys Thr Lys Met Phe
 290 295 300

Arg Asp Asn Ser Ala Met Arg Lys His Leu His Thr His Gly Pro Arg
 305 310 315 320

Val His Val Cys Ala Glu Cys Gly Lys Ala Phe Val Glu Ser Ser Lys
 325 330 335

Leu Lys Arg His Gln Leu Val His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Gln Cys
 340 345 350

Thr Phe Glu Gly Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu Asp Phe Asn Leu Arg
 355 360 365

Thr His Val Arg Ile His Thr Gly Asp Arg Pro Tyr Val Cys Pro Phe
 370 375 380

DE 102 61 650 A1 2004.11.18

Asp Gly Cys Asn Lys Lys Phe Ala Gln Ser Thr Asn Leu Lys Ser His
 385 390 395 400

Ile Leu Thr His Ala Lys Ala Lys Asn Asn Gln
 405 410

<210> 3
 <211> 2256
 <212> DNA
 <213> Rattus norv.

<220>
 <221> CDS
 <222> (73)..(1125)
 <223> YY1 (SHR)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1759)..(1917)
 <223> Zinkfinger

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (955)..(1125)
 <223> Zinkfinger

<220>
 <221> Intron
 <222> (1126)..(1758)
 <223>

<220>
 <221> promoter
 <222> (1)..(72)
 <223>

<220>
 <221> CDS
 <222> (1759)..(1938)
 <223> YY1 (SHR)

<400> 3
 ccgcctcctc gcccgcctc ccgcagccca ggagccgagg ctgccgcggc cgtggcggcg 60

gagccctcag cc atg gcc tcg ggc gac acc ctc tac att gcc acg gac ggc 111
 Met Ala Ser Gly Asp Thr Leu Tyr Ile Ala Thr Asp Gly
 1 5 10

tcg gag atg cca gcc gag atc gtg gaa ctg cat gag att gag gtg gag 159
 Ser Glu Met Pro Ala Glu Ile Val Glu Leu His Glu Ile Glu Val Glu
 15 20 25

DE 102 61 650 A1 2004.11.18

acc atc ccg gtg gag act atc gag acc acg gtg gtg ggc gag gag gag	207
Thr Ile Pro Val Glu Thr Ile Glu Thr Thr Val Val Gly Glu Glu Glu	
30 35 40 45	
gac gac gac gaa gac gac gag gat ggt ggc ggc gga gac cac ggt ggc	255
Asp Asp Asp Glu Asp Asp Glu Asp Gly Gly Gly Gly Asp His Gly Gly	
50 55 60	
ggg ggc ggc cac ggg cac gct ggc cac cac cat cac cac cac cac	303
Gly Gly Gly His Gly His Ala Gly His His His His His His His	
65 70 75	
cac cac ccg ccc atg atc gcg ctg cag ccg ctg gtc acc gac gac ccg	351
His His Pro Pro Met Ile Ala Leu Gln Pro Leu Val Thr Asp Asp Pro	
80 85 90	
acc caa gtg cac cac cac caa gag gtg att ctg gtg cag acg cgc gag	399
Thr Gln Val His His His Gln Glu Val Ile Leu Val Gln Thr Arg Glu	
95 100 105	
gag gta gtg ggt ggc gac gac tcg gac ggg ctg cgc gcc gag gac ggg	447
Glu Val Val Gly Gly Asp Asp Ser Asp Gly Leu Arg Ala Glu Asp Gly	
110 115 120 125	
ttc gag gac cag atc ctc att ccg gta ccc gcg ccg gcc ggc gga gac	495
Phe Glu Asp Gln Ile Leu Ile Pro Val Pro Ala Pro Ala Gly Gly Asp	
130 135 140	
gac gac tac atc gag cag acg ctg gtc acc gtg gcg gcg gcc ggc aag	543
Asp Asp Tyr Ile Glu Gln Thr Leu Val Thr Val Ala Ala Ala Gly Lys	
145 150 155	
agc ggt ggc ggg tct tcg tcg ggc ggc ggc cgc gtt aag aag ggc ggc	591
Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly Gly Arg Val Lys Lys Gly Gly	
160 165 170	
ggc aag aag agt ggc aag aag agt tac ctg ggc agc ggg gcc ggc gcg	639
Gly Lys Lys Ser Gly Lys Lys Ser Tyr Leu Gly Ser Gly Ala Gly Ala	
175 180 185	
gcg ggc ggt ggc ggc gcc gac ccg ggt aat aag aag tgg gaa cag aag	687
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Asp Pro Gly Asn Lys Lys Trp Glu Gln Lys	
190 195 200 205	
cag gtg cag atc aag acc ctg gag ggc gag ttc tcg gtc acc atg tgg	735
Gln Val Gln Ile Lys Thr Leu Glu Gly Glu Phe Ser Val Thr Met Trp	
210 215 220	
tct tca gat gaa aaa aaa gat att gac cat gaa aca gtg gtt gaa gag	783
Ser Ser Asp Glu Lys Lys Asp Ile Asp His Glu Thr Val Val Glu Glu	
225 230 235	
cag atc att ggg gag aac tca cct cct gat tat tct gaa tat atg aca	831
Gln Ile Ile Gly Glu Asn Ser Pro Pro Asp Tyr Ser Glu Tyr Met Thr	
240 245 250	
ggc aag aaa ctc cct cct gga ggg ata cct ggc att gac ctc tca gac	879
Gly Lys Lys Leu Pro Pro Gly Gly Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ser Asp	
255 260 265	
ccc aag caa ctg gca gaa ttt gcc aga atg aag cca aga aaa att aaa	927
Pro Lys Gln Leu Ala Glu Phe Ala Arg Met Lys Pro Arg Lys Ile Lys	
270 275 280 285	

DE 102 61 650 A1 2004.11.18

gaa gat gat gct cca aga aca ata gct tgc cct cat aaa ggc tgc aca	975
Glu Asp Asp Ala Pro Arg Thr Ile Ala Cys Pro His Lys Gly Cys Thr	
290 295 300	
aag agg ttc agg gat aac tct gct atg aaa aag cat ctg cac acc cac	1023
Lys Arg Phe Arg Asp Asn Ser Ala Met Lys Lys His Leu His Thr His	
305 310 315	
ggt ccc aga gtc cac gtc tgt gca gaa tgt ggc aaa gcg ttc gtt gag	1071
Gly Pro Arg Val His Val Cys Ala Glu Cys Gly Lys Ala Phe Val Glu	
320 325 330	
agc tca aag cta aaa cga cac cag ctg gtt cat act gga gaa aag ccc	1119
Ser Ser Lys Leu Lys Arg His Gln Leu Val His Thr Gly Glu Lys Pro	
335 340 345	
ttt cag gtagagccag ttctgttcc ccaaactgca agctaggggtg ctggtcaggg	1175
Phe Gln	
350	
tggttgatat caagcactat ggggcaccgg ttgggggtatt ttattcccat ccctcctgtc	1235
tgcttgggtt cctggttact gctcgggact gcaggtgtta cagatggggg tggagggatt	1295
atgcgaagca cccccacact aaatttctag caggtttaca aaaactcaac agttttgttt	1355
tgtagtgagt agtgtgttga attactgata gagtgcttat aagtgctgtt ggctacagct	1415
ccaggtgaca cttggtgctg cttatagaag acacgtgagt tgacagttgg catcactaaa	1475
tatcttaatc atctgtagtc tacttcctag agtgtctctg aaaacactca agctgtaaat	1535
ttgcactcag cacagccctt ctgtttctca agaactagcc atgggttggt agtatcagag	1595
atcccagtgt gtcagttcta aaataccctc acaagggttc cagacgagga aggaggcctg	1655
ctcagcagaa tagtaggtgg tttccatcta agcagtgagc catcgatccc caggttctgg	1715
tctcatttgc caagaggggtt gatattctggt ttttccttga cag tgc aca ttc gaa	1770
Cys Thr Phe Glu	
355	
ggc tgc ggg aag cgc ttt tca ctg gac ttc aat ttg cgc acg cat gtg	1818
Gly Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu Asp Phe Asn Leu Arg Thr His Val	
360 365 370	
cga atc cat acc gga gac agg ccc tat gtg tgc ccc ttc gac ggt tgt	1866
Arg Ile His Thr Gly Asp Arg Pro Tyr Val Cys Pro Phe Asp Gly Cys	
375 380 385	
aat aag aag ttt gct cag tca act aac ctg aaa tct cac atc tta aca	1914
Asn Lys Lys Phe Ala Gln Ser Thr Asn Leu Lys Ser His Ile Leu Thr	
390 395 400	
cac gct aaa gcc aaa aac aac cag tgaaaagaag agagaagacc ttctcgaccc	1968
His Ala Lys Ala Lys Asn Asn Gln	
405 410	
cggaagcct cttcaggagt gtgattggga ataaatatgc ctctcctttg tatattattt	2028
ctaggaagaa ttttaaaaaat gaatcctaca cacttaaggg acatgttttg ataaagtagt	2088

```

aaaaatttaa aaaaataactt taataagatg acattgctaa gatgctctat cttgctctgt 2148
aatctcgttt caaaaacaag gtgtttttgt aaagtgtggg cccaacagga ggacaattca 2208
tgaacttcgc atcaaaagac aattctttat acaacagtgc taaaaatg 2256

```

```

<210> 4
<211> 411
<212> PRT
<213> Rattus norv.
<220>
<221> misc_feature
<222> (1759)..(1917)
<223> Zinkfinger

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (955)..(1125)
<223> Zinkfinger

```

```
<400> 4
```

```
Met Ala Ser Gly Asp Thr Leu Tyr Ile Ala Thr Asp Gly Ser Glu Met
1          5          10          15
```

```
Pro Ala Glu Ile Val Glu Leu His Glu Ile Glu Val Glu Thr Ile Pro
          20          25          30
```

```
Val Glu Thr Ile Glu Thr Thr Val Val Gly Glu Glu Glu Asp Asp Asp
          35          40          45
```

```
Glu Asp Asp Glu Asp Gly Gly Gly Gly Asp His Gly Gly Gly Gly Gly
          50          55          60
```

```
His Gly His Ala Gly His Pro
65          70          75          80
```

```
Pro Met Ile Ala Leu Gln Pro Leu Val Thr Asp Asp Pro Thr Gln Val
          85          90          95
```

```
His His His Gln Glu Val Ile Leu Val Gln Thr Arg Glu Glu Val Val
          100          105          110
```

```
Gly Gly Asp Asp Ser Asp Gly Leu Arg Ala Glu Asp Gly Phe Glu Asp
          115          120          125
```

```
Gln Ile Leu Ile Pro Val Pro Ala Pro Ala Gly Gly Asp Asp Asp Tyr
          130          135          140
```

```
Ile Glu Gln Thr Leu Val Thr Val Ala Ala Ala Gly Lys Ser Gly Gly
145          150          155          160
```

DE 102 61 650 A1 2004.11.18

Gly Ser Ser Ser Gly Gly Gly Arg Val Lys Lys Gly Gly Gly Lys Lys
 165 170 175

Ser Gly Lys Lys Ser Tyr Leu Gly Ser Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly
 180 185 190

Gly Gly Ala Asp Pro Gly Asn Lys Lys Trp Glu Gln Lys Gln Val Gln
 195 200 205

Ile Lys Thr Leu Glu Gly Glu Phe Ser Val Thr Met Trp Ser Ser Asp
 210 215 220

Glu Lys Lys Asp Ile Asp His Glu Thr Val Val Glu Glu Gln Ile Ile
 225 230 235 240

Gly Glu Asn Ser Pro Pro Asp Tyr Ser Glu Tyr Met Thr Gly Lys Lys
 245 250 255

Leu Pro Pro Gly Gly Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ser Asp Pro Lys Gln
 260 265 270

Leu Ala Glu Phe Ala Arg Met Lys Pro Arg Lys Ile Lys Glu Asp Asp
 275 280 285

Ala Pro Arg Thr Ile Ala Cys Pro His Lys Gly Cys Thr Lys Arg Phe
 290 295 300

Arg Asp Asn Ser Ala Met Lys Lys His Leu His Thr His Gly Pro Arg
 305 310 315 320

Val His Val Cys Ala Glu Cys Gly Lys Ala Phe Val Glu Ser Ser Lys
 325 330 335

Leu Lys Arg His Gln Leu Val His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Gln Cys
 340 345 350

Thr Phe Glu Gly Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu Asp Phe Asn Leu Arg
 355 360 365

Thr His Val Arg Ile His Thr Gly Asp Arg Pro Tyr Val Cys Pro Phe
 370 375 380

Asp Gly Cys Asn Lys Lys Phe Ala Gln Ser Thr Asn Leu Lys Ser His
 385 390 395 400

Ile Leu Thr His Ala Lys Ala Lys Asn Asn Gln
 405 410

DE 102 61 650 A1 2004.11.18

ggc aag aag agt tac ctg ggc ggc ggg gcc ggc gcg gcg ggc ggc ggc 630
 Gly Lys Lys Ser Tyr Leu Gly Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly
 185 190 195

ggc gcc gac ccg ggg aat aag aag tgg gag cag aag cag gtg cag atc 678
 Gly Ala Asp Pro Gly Asn Lys Lys Trp Glu Gln Lys Gln Val Gln Ile
 200 205 210

aag acc ctg gag ggc gag tcc tcg gtc acc atg tgg tcc tcg gat gaa 726
 Lys Thr Leu Glu Gly Glu Ser Ser Val Thr Met Trp Ser Ser Asp Glu
 215 220 225

aaa aaa gat att gac cat gaa aca gtg gtt gaa gag cag atc att gga 774
 Lys Lys Asp Ile Asp His Glu Thr Val Val Glu Glu Gln Ile Ile Gly
 230 235 240

gag aac tca cct cct gat tat tct gaa tat atg aca ggc aag aaa ctc 822
 Glu Asn Ser Pro Pro Asp Tyr Ser Glu Tyr Met Thr Gly Lys Lys Leu
 245 250 255 260

cct cct gga ggg ata cct ggc att gac ctc tca gac cct aag caa ctg 870
 Pro Pro Gly Gly Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ser Asp Pro Lys Gln Leu
 265 270 275

gca gaa ttt gcc aga atg aag cca aga aaa att aaa gaa gat gat gct 918
 Ala Glu Phe Ala Arg Met Lys Pro Arg Lys Ile Lys Glu Asp Asp Ala
 280 285 290

cca aga aca ata gct tgc cct cat aaa ggc tgc aca aag atg ttc agg 966
 Pro Arg Thr Ile Ala Cys Pro His Lys Gly Cys Thr Lys Met Phe Arg
 295 300 305

gat aac tct gct atg aga aag cat ctg cac acc cac ggt ccc aga gtc 1014
 Asp Asn Ser Ala Met Arg Lys His Leu His Thr His Gly Pro Arg Val
 310 315 320

cac gtc tgt gca gag tgt ggc aaa gcg ttc gtt gag agc tca aag cta 1062
 His Val Cys Ala Glu Cys Gly Lys Ala Phe Val Glu Ser Ser Lys Leu
 325 330 335 340

aaa cga cac cag ctg gtt cat act gga gaa aag ccc ttt cag tgc aca 1110
 Lys Arg His Gln Leu Val His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Gln Cys Thr
 345 350 355

ttc gaa ggc tgc ggg aag cgc ttt tca ctg gac ttc aat ttg cgc aca 1158
 Phe Glu Gly Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu Asp Phe Asn Leu Arg Thr
 360 365 370

cat gtg gga atc cat acc gga gac agg ccc tat gtg tgc ccc ttc gac 1206
 His Val Gly Ile His Thr Gly Asp Arg Pro Tyr Val Cys Pro Phe Asp
 375 380 385

ggt tgt aat aag aag ttt gct cag tca act aac ctg aaa tct cac atc 1254
 Gly Cys Asn Lys Lys Phe Ala Gln Ser Thr Asn Leu Lys Ser His Ile
 390 395 400

tta aca cac gct aaa gcc aaa aac aac cag tgaaaagaag agagaagacc 1304
 Leu Thr His Ala Lys Ala Lys Asn Asn Gln
 405 410

ttctcgacc ggaagcctc ttcaggagtg agattgggaa taaatatgcc tctcctttgt 1364

atattatttc taggaagaat tttaaaaatg aatcctacac acttaaggga catgttttga 1424

DE 102 61 650 A1 2004.11.18

taaagtagta aaaatttaaa aaatacttta ataagatgac attgctaaga tgctatatct 1484
 tgctctgtaa tctcgtttca aaaacaaggt gtttttgtaa agtgtggtcc caacaggagg 1544
 acaattcatg aacttcgcat caaaagacaa ttctttatac aacagtgcta aaaatg 1600

<210> 6
 <211> 414
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ala Ser Gly Asp Thr Leu Tyr Ile Ala Thr Asp Gly Ser Glu Met
 1 5 10 15

Pro Ala Glu Ile Val Glu Leu His Glu Ile Glu Val Glu Thr Ile Pro
 20 25 30

Val Glu Thr Ile Glu Thr Thr Val Val Gly Glu Glu Glu Glu Asp
 35 40 45

Asp Asp Asp Glu Asp Gly Gly Gly Gly Asp His Gly Gly Gly Gly Gly
 50 55 60

Gly His Gly His Ala Gly His
 65 70 75 80

His His Pro Pro Met Ile Ala Leu Glu Pro Leu Val Thr Asp Asp Pro
 85 90 95

Thr Gln Val His His Leu Gln Glu Val Ile Leu Val Gln Thr Arg Glu
 100 105 110

Glu Val Val Gly Gly Asp Asp Ser Asp Gly Leu Arg Ala Glu Asp Gly
 115 120 125

Phe Glu Asp Glu Ile Leu Ile Pro Val Pro Ala Pro Ala Gly Gly Asp
 130 135 140

Asp Asp Tyr Ile Glu Gln Thr Leu Val Thr Val Ala Ala Ala Gly Lys
 145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ala Ser Ser Gly Gly Gly Arg Val Lys Lys Gly Gly
 165 170 175

Gly Lys Lys Ser Gly Lys Lys Ser Tyr Leu Gly Gly Gly Ala Gly Ala
 180 185 190

DE 102 61 650 A1 2004.11.18

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Asp Pro Gly Asn Lys Lys Trp Glu Gln Lys
195 200 205

Gln Val Gln Ile Lys Thr Leu Glu Gly Glu Ser Ser Val Thr Met Trp
210 215 220

Ser Ser Asp Glu Lys Lys Asp Ile Asp His Glu Thr Val Val Glu Glu
225 230 235 240

Gln Ile Ile Gly Glu Asn Ser Pro Pro Asp Tyr Ser Glu Tyr Met Thr
245 250 255

Gly Lys Lys Leu Pro Pro Gly Gly Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ser Asp
260 265 270

Pro Lys Gln Leu Ala Glu Phe Ala Arg Met Lys Pro Arg Lys Ile Lys
275 280 285

Glu Asp Asp Ala Pro Arg Thr Ile Ala Cys Pro His Lys Gly Cys Thr
290 295 300

Lys Met Phe Arg Asp Asn Ser Ala Met Arg Lys His Leu His Thr His
305 310 315 320

Gly Pro Arg Val His Val Cys Ala Glu Cys Gly Lys Ala Phe Val Glu
325 330 335

Ser Ser Lys Leu Lys Arg His Gln Leu Val His Thr Gly Glu Lys Pro
340 345 350

Phe Gln Cys Thr Phe Glu Gly Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu Asp Phe
355 360 365

Asn Leu Arg Thr His Val Gly Ile His Thr Gly Asp Arg Pro Tyr Val
370 375 380

Cys Pro Phe Asp Gly Cys Asn Lys Lys Phe Ala Gln Ser Thr Asn Leu
385 390 395 400

Lys Ser His Ile Leu Thr His Ala Lys Ala Lys Asn Asn Gln
405 410

<210> 7
<211> 1080
<212> DNA
<213> Rattus norv.

<220>
<221> CDS

<222> (883)..(894)
 <223> Verkürzter Zinkfinger (BB.6S)

<220>
 <221> CDS
 <222> (898)..(1056)
 <223> Verkürzter Zinkfinger (BB.6S)

<400> 7
 atggcctcgg gcgacaccct ctacattgcc acggacggct cggagatgcc agccgagatc 60
 gtggaactgc atgagattga ggtggagacc atcccgggtg agactatcga gaccacggtg 120
 gtgggcgagg aggaggacga cgacgaagac gacgaggatg gtggcggcgg agaccacggt 180
 ggcggggggcg gccacgggca cgctggccac caccatcacc accaccacca ccaccacccg 240
 cccatgatcg cgctgcagcc gctggtcacc gacgaccoga cccaagtgca ccaccaccaa 300
 gaggtgattc tgggtgcagac gcgagaggag gtagtgggtg gcgacgactc ggacgggctg 360
 cgcgccgagg acgggttcga ggaccagatc ctcatcccg taccgcgcc ggccggcgga 420
 gacgacgact acatcgagca gacgctggtc accgtggcgg cggccggcaa gagcgggtggc 480
 gggctcttcgt cgggcggcgg ccgctgtaag aagggcggcg gcaagaagag cggcaagaag 540
 agttacctgg gcagcggggc cggcgcggcg ggcggtggcg gcgccgacc gggttaataag 600
 aagtgggaac agaagcaggt gcagatcaag accctggagg gcgagttctc ggtcacctatg 660
 tggctcttcag atgaaaaaaaa agatattgac catgaaacag tggttgaaga gcagatcatt 720
 ggggagaact cacctcctga ttattctgaa tatatgacag gcaagaaact ccctcctgga 780
 gggatacctg gcattgacct ctgagacccc aagcaactgg cagaatttgc cagaatgaag 840
 ccaagaaaaa ttaaagaaga tgatgctcca agaacaatag ct tgc cct cat aaa 894
 Cys Pro His Lys
 1
 cag tgc aca ttc gaa ggc tgc ggg aag cgc ttt tca ctg gac ttc aat 942
 Cys Thr Phe Glu Gly Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu Asp Phe Asn
 5 10 15
 ttg cgc acg cat gtg cga atc cat acc gga gac agg ccc tat gtg tgc 990
 Leu Arg Thr His Val Arg Ile His Thr Gly Asp Arg Pro Tyr Val Cys
 20 25 30 35
 ccc ttc gac ggt tgt aat aag aag ttt gct cag tca act aac ctg aaa 1038
 Pro Phe Asp Gly Cys Asn Lys Lys Phe Ala Gln Ser Thr Asn Leu Lys
 40 45 50
 tct cac atc tta aca cac gctaaagcca aaaacaacca gtga 1080
 Ser His Ile Leu Thr His
 55

<210> 8
 <211> 57
 <212> PRT

<213> Rattus norv.
<400> 8

Cys Pro His Lys Cys Thr Phe Glu Gly Cys Gly Lys Arg Phe Ser Leu
1 5 10 15

Asp Phe Asn Leu Arg Thr His Val Arg Ile His Thr Gly Asp Arg Pro
20 25 30

Tyr Val Cys Pro Phe Asp Gly Cys Asn Lys Lys Phe Ala Gln Ser Thr
35 40 45

Asn Leu Lys Ser His Ile Leu Thr His
50 55

Patentansprüche

1. Protein, **dadurch gekennzeichnet**, daß es die in SEQ ID NO: 4 dargestellte Aminosäuresequenz aufweist.

2. Protein, das ein Homologes des Proteins nach Anspruch 1 ist und eine zu der in SEQ ID NO: 4 dargestellten Sequenz homologen Aminosäuresequenz aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass das Protein an Position 303 Arginin und an Position 311 Lysin aufweist.

3. Protein nach Anspruch 2, das einen Homologiegrad von mindestens 95%, vorzugsweise von mindestens 97% und besonders bevorzugt von mindestens 99% aufweist.

4. Peptid, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Fragment des Proteins nach den Ansprüchen 1 bis 3 ist und eine Aminosäuresequenz aufweist, die den die Aminosäurepositionen 303 und 311 in SEQ ID NO: 4 umfassenden Sequenzbereich enthält.

5. Peptid nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Länge von 53 bis 315 Aminosäuren aufweist.

6. Nukleinsäure, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein für ein Protein oder ein Peptid nach den Ansprüchen 1 bis 5 kodiert.

7. Nukleinsäure nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie die in SEQ ID NO: 3 dargestellte Nukleinsäuresequenz aufweist.

8. Nukleinsäure nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Nukleinsäuresequenz aufweist, die den die Nukleinsäurepositionen 979-981 und 1003-1005 in SEQ ID NO: 3 umfassenden Sequenzbereich enthält.

9. Antikörper, der gegen ein Protein oder Peptid nach den Ansprüchen 1 bis 5 gerichtet ist.

10. Antikörper nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass er ein monoklonaler oder polyklonaler Antikörper ist.

11. Verfahren zur Bestimmung der Neigung, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, dadurch gekennzeichnet, dass man genomische DNA aus isolierten mononukleäre Blutzellen amplifiziert, sequenziert und man Änderungen oder Abweichungen der Nukleinsäuresequenz, die für ein Protein mit der in SEQ ID NO: 6 dargestellten Aminosäuresequenz kodiert, bestimmt, wobei eine Abweichung der Codons für die Aminosäuren an Position 306 und/oder 314 eine erhöhte Neigung, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, anzeigt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Amplifikation die Primer K815-F/K817-R; K815-F/K875; K821-F/K817-R; K821-F/K870-R; K874-F/K870-R; K823-F/K825-R; K884-F/K806-R; K801-F/K804-R; K814-F/KK832-R; K828-F/K833-R; K831-F/K817-R; K815-F/K870-R; K815-F/K818-R; K816-F/K819-R; K834-F/K836-R, F15/R12; F15/R14; F15/R13; F57/R16; F57/R20; F57/R21;

F59/RR25; F59/RR30; F59/R33; F95/RR34; F96/R39; F95/R48; F95/R50; F60/R7; F60/R8; F60/R66; F60/R67; F96/R76; F96/R77; F96/R81 F96/R83; F33/R1; F33/R4; F33/R15; F39/R28; F40/R3; oder F41/R5 verwendet.

13. Verfahren zur Bestimmung der Neigung, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, dadurch gekennzeichnet, dass man RNA aus isolierten mononukleäre Blutzellen oder Gewebsbiopsien isoliert, amplifiziert und quantifiziert, wobei eine erhöhte/verminderte Expression eine erhöhte/verminderte Neigung, an Typ-1-Diabetes zu erkranken, anzeigt.

14. Verwendung eines Proteins oder Peptids nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

15. Verwendung einer Nukleinsäure nach den Ansprüchen 5 bis 8 oder eines Antisense-Oligonukleotids zu derselben zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Nukleinsäure nach den Ansprüchen 5 bis 8 oder ein Antisense-Oligonukleotid zu derselben enthält.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Protein und/oder ein Peptid nach den Ansprüchen 1 bis 5 enthält.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie ferner pharmazeutisch verträgliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthält.

19. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung zur intravenösen Applikation formuliert ist.

20. Transgener nicht-menschlicher Säuger, dadurch gekennzeichnet, daß dessen Keim- und somatische Zellen eine Nukleinsäure oder einen Nukleinsäureabschnitt enthalten, die/der für ein Protein mit der in SEQ ID NO: 2 gezeigten Aminosäuresequenz oder einer dazu homologen Aminosäuresequenz mit einem Homologiegrad von mindestens 95%, vorzugsweise mindestens 97% und besonders bevorzugt mindestens 99% kodiert, wobei die homologe Aminosäuresequenz an Position 303 Methionin und an Position 311 Arginin aufweist.

21. Säuger nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass er das Protein im Pankreas exprimiert.

22. Säuger nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass er eine Ratte ist.

23. Verwendung eines transgenen oder kongenen nicht-menschlicher Säugers, dessen Keim- und somatische Zellen eine Nukleinsäure oder einen Nukleinsäureabschnitt enthalten, die/der für ein Protein mit der in SEQ ID NO: 2 gezeigten Aminosäuresequenz oder einer dazu homologen Aminosäuresequenz mit einem Homologiegrad von mindestens 95%, vorzugsweise mindestens 97% und besonders bevorzugt mindestens 99% kodiert, wobei die homologe Aminosäuresequenz an Position 303 Methionin und an Position 311 Arginin aufweist, zum Identifizieren Diabetes-protektiver Substanzen.

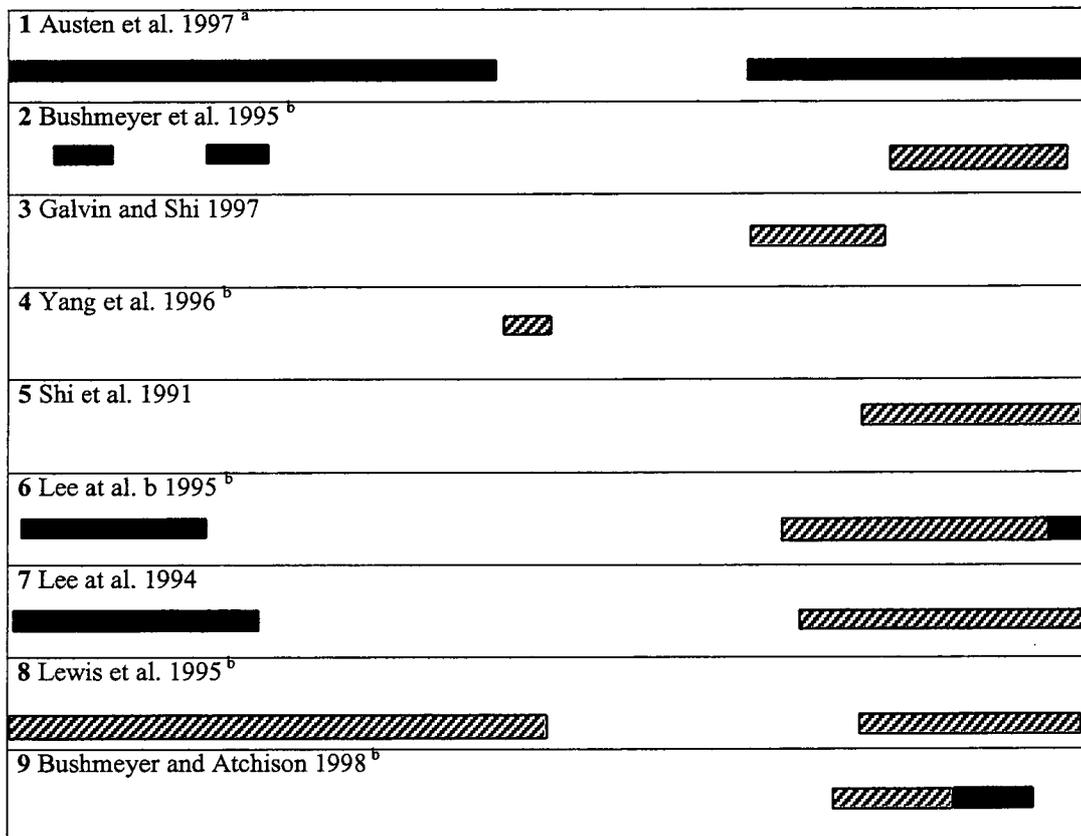
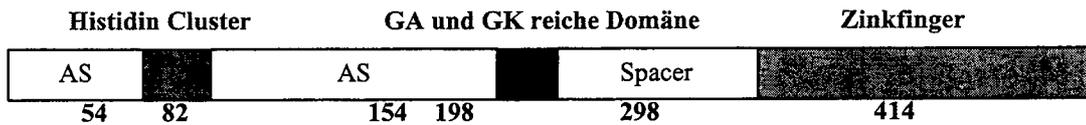
24. Kit zur Durchführung eines Verfahrens nach den Ansprüchen 11 bis 13.

Es folgen 77 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Figur 1

Mensch



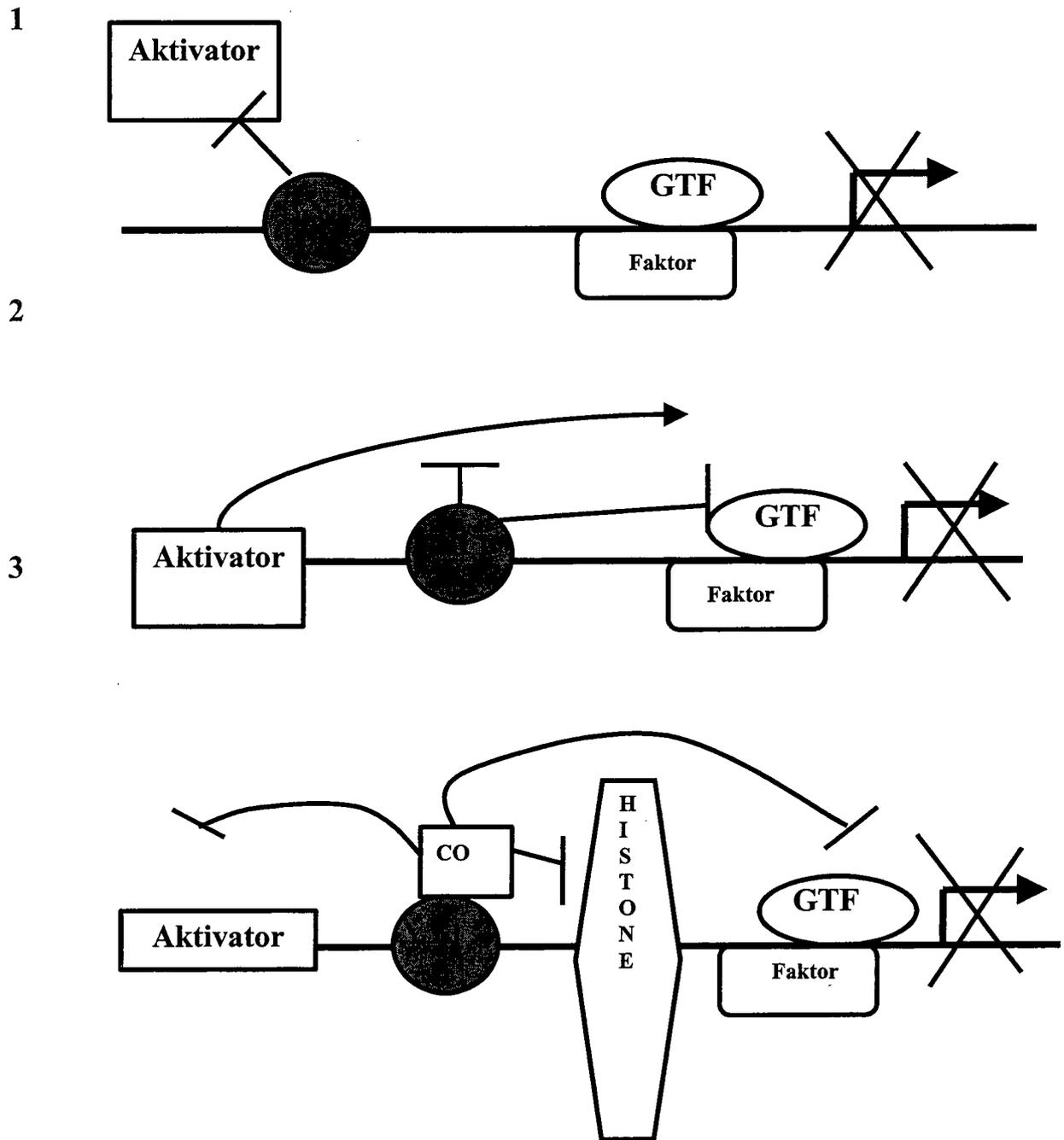
a Aktivierung und DNA-Bindungsdomänen überlappend

b Gal⁴ DNA-Bindung Domän Fusion

■ Aktivierung

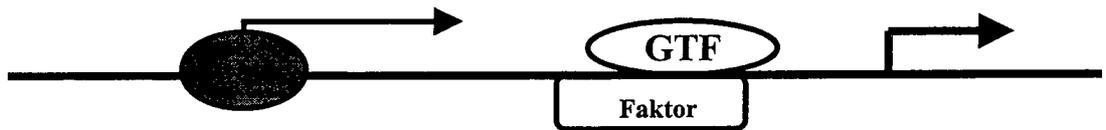
▨ Repression

Figur 3

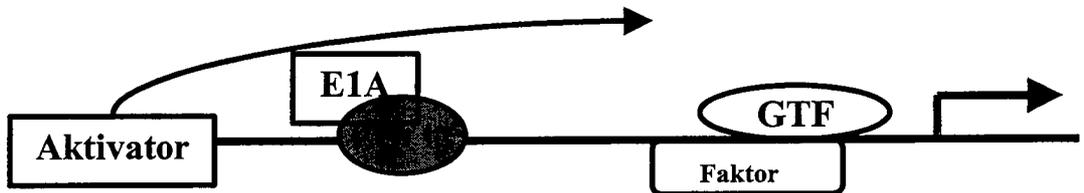


Figur 4

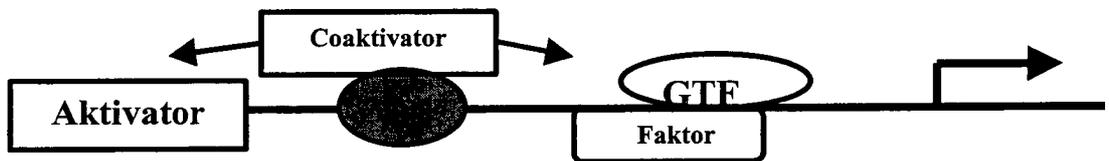
1



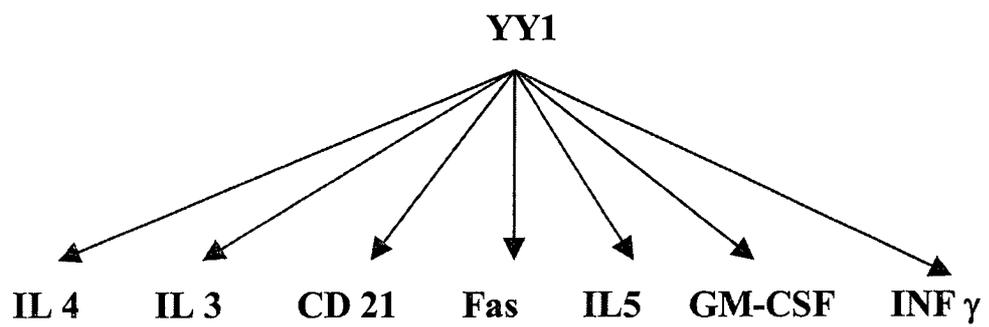
2



3

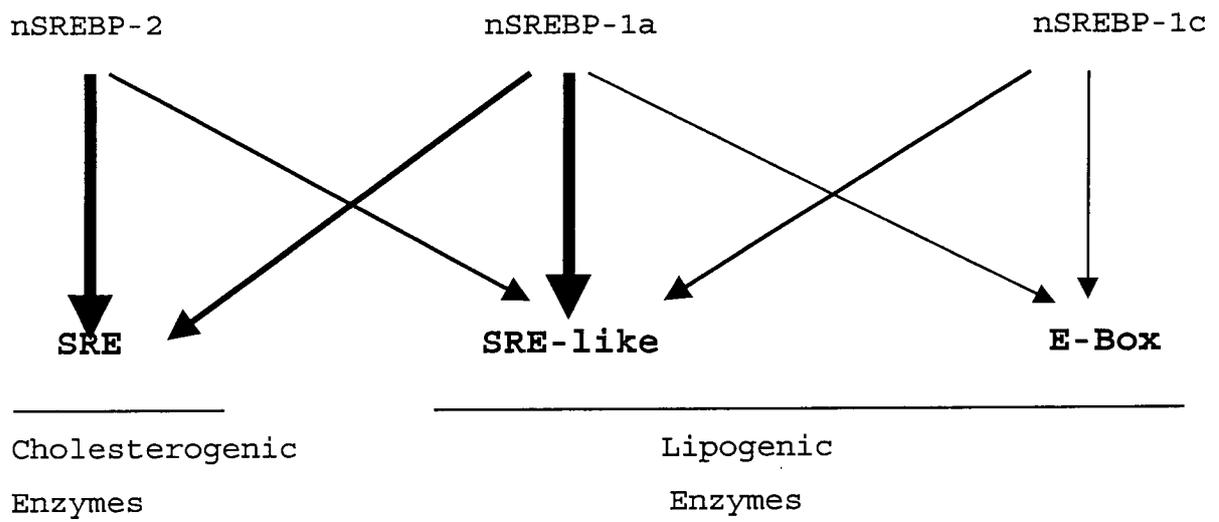


Figur 5

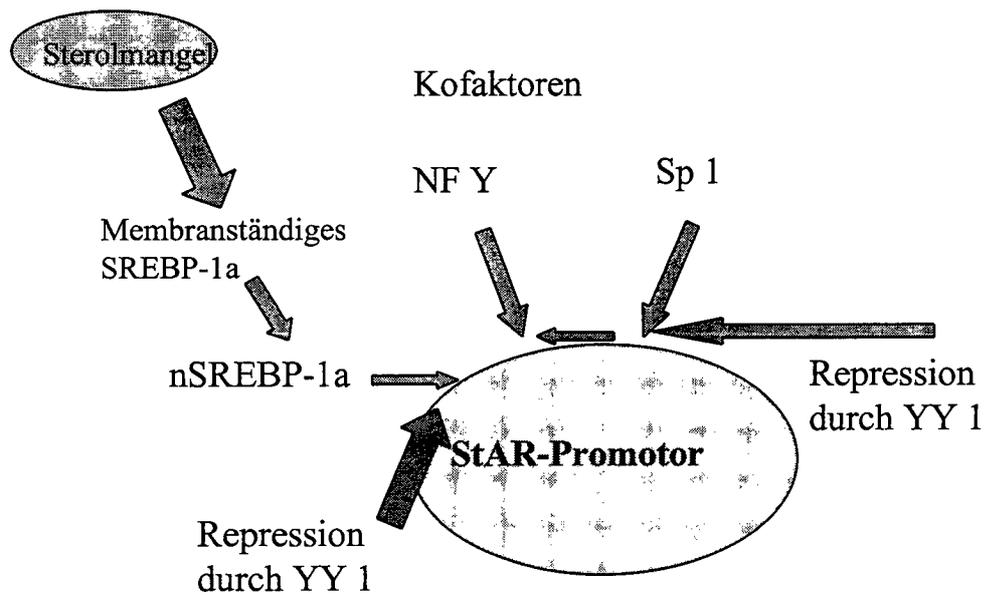


Aktivierung und Inhibierung durch YY1

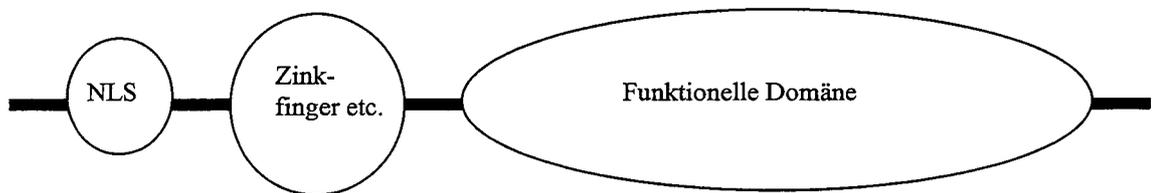
Figur 6



Figur 7



Figur 8



Figur 9

Sequenz- und Proteinvergleich

BB-Ratte	CCGCCTCCTCGCCCGCCCTCCCGCAGCCCAGGAGCCGAGGCTGCCGCGGCCGTGGCGGGCG
SHR-Ratte	CCGCCTCCTCGCCCGCCCTCCCGCAGCCCAGGAGCCGAGGCTGCCGCGGCCGTGGCGGGCG
HOMO SAPIENS	<u>GAATT</u> <u>CGGCACGAGG</u> CGGCCCGTGGCGGGCG
GAGCCCTCAGCC	ATG GCC TCG GGC GAC ACC CTC TAC ATT GCC ACG GAC GGC TCG GAG ATG
GAGCCCTCAGCC	ATG GCC TCG GGC GAC ACC CTC TAC ATT GCC ACG GAC GGC TCG GAG ATG
GAGCCCTCAGCC	ATG GCC TCG GGC GAC ACC CTC TAC ATC GCC ACG GAC GGC TCG GAG ATG
	M A S G D T L Y I A T D G S E M
	M A S G D T L Y I A T D G S E M
	M A S G D T L Y I A T D G S E M
CCA GCC GAG ATC GTG GAA CTG CAT GAG ATT GAG GTG GAG ACC ATC CCG GTG GAG ACT ATC	
CCA GCC GAG ATC GTG GAA CTG CAT GAG ATT GAG GTG GAG ACC ATC CCG GTG GAG ACT ATC	
<u>CCG</u> GCC GAG ATC GTG <u>GAG</u> CTG CAT GAG <u>ATC</u> GAG GTG GAG ACC ATC CCG GTG GAG <u>ACC</u> ATC	
P A E I V E L H E I E V E T I P V E T I	
P A E I V E L H E I E V E T I P V E T I	
P A E I V E L H E I E V E T I P V E T I	
GAG ACC ACG GTG GTG GGC GAG GAG GAG GAC GAC GAC GAA GAC GAC GAG GAT GGT GGC GGC	
GAG ACC ACG GTG GTG GGC GAG GAG GAG GAC GAC GAC GAA GAC GAC GAG GAT GGT GGC GGC	
GAG ACC ACG GTG GTG GGC GAG GAG GAG <u>GAG</u> <u>GAG</u> GAC <u>GAC</u> GAC GAC GAG <u>GAC</u> <u>GGC</u> GGC GGC	
E T T V V G <u>E E E D D D E D D E D</u> G G G	
E T T V V G <u>E E E D D D E D D E D</u> G G G	
E T T V V G <u>E E E E E D D D E D</u> G G G	
GGA GAC CAC GGT GGC GGG GGC GGC CAC --- GGG CAC GCT GGC CAC CAC CAT CAC CAC CAC	
GGA GAC CAC GGT GGC GGG GGC GGC CAC --- GGG CAC GCT GGC CAC CAC CAT CAC CAC CAC	
<u>GGC</u> GAC CAC <u>GGC</u> GGC <u>GGC</u> <u>GGC</u> GGC <u>ggc</u> <u>cac</u> GGG CAC <u>GCC</u> GGC CAC CAC CAT CAC CAC CAC	
G D H G G G G G H - G H A G H H H H H H	
G D H G G G G G H - G H A G H H H H H H	
G D H G G G G G H G H A G <u>H H H H H H</u>	
CAC CAC CAC CAC --- --- CCG CCC ATG ATC GCG CTG CAG CCG CTG GTC ACC GAC GAC CCG	
CAC CAC CAC CAC --- --- CCG CCC ATG ATC GCG CTG CAG CCG CTG GTC ACC GAC GAC CCG	
CAC CAC CAC CAC CAC CAC CCG CCC ATG ATC GCG CTG <u>gAG</u> CCG CTG <u>GTg</u> <u>ACg</u> GAC GAC CCG	
H H H H - - P P M I A L Q P L V T D D P	
H H H H - - P P M I A L Q P L V T D D P	
<u>H H H H H H</u> P P M I A L Q P L V T D D P	
ACC CAA GTG CAC CAC CAC CAA GAG GTG ATT CTG GTG CAG ACG CGC GAG GAG GTA GTG GGI	
ACC CAA GTG CAC CAC CAC CAA GAG GTG ATT CTG GTG CAG ACG CGC GAG GAG GTA GTG GGI	
ACC CAA GTG CAC CAC CTC <u>CAG</u> GAG GTG ATC CTG GTG CAG ACG CGC GAG GAG <u>GTC</u> <u>GTC</u> <u>GGC</u>	
T Q V H H H Q E V I L V Q T R E E V V G	
T Q V H H H Q E V I L V Q T R E E V V G	
T Q V H H H Q E V I L V Q T R E E V V G	

Figur 9 - 1. Fortsetzung

GGC	GAC	GAC	TCG	GAC	GGG	CTG	CGC	GCC	GAG	GAC	GGG	TTC	GAG	GAC	CAG	ATC	CTC	ATT	CCG
GGC	GAC	GAC	TCG	GAC	GGG	CTG	CGC	GCC	GAG	GAC	GGG	TTC	GAG	GAC	CAG	ATC	CTC	ATT	CCG
GGG	GAC	GAC	TCG	GAC	GGG	CTG	CGC	GCC	GAG	GAC	GGC	TTC	GAG	GAC	GAG	ATC	CTC	ATG	CCG
G	D	D	S	D	G	L	R	A	E	D	G	F	E	D	Q	I	L	I	P
G	D	D	S	D	G	L	R	A	E	D	G	F	E	D	Q	I	L	I	P
G	D	D	S	D	G	L	R	A	E	D	G	F	E	D	Q	I	L	I	P
GTA	CCC	GCG	CCG	GCC	GGC	GGA	GAC	GAC	GAC	TAC	ATC	GAG	CAG	ACG	CTG	GTC	ACC	GTG	GCC
GTA	CCC	GCG	CCG	GCC	GGC	GGA	GAC	GAC	GAC	TAC	ATC	GAG	CAG	ACG	CTG	GTC	ACC	GTG	GCC
GTG	CCC	GCG	CCG	GCC	GGC	GGG	GAC	GAC	GAC	TAC	ATG	GAG	CAG	ACG	CTG	GTC	ACC	GTG	GCC
V	P	A	P	A	G	G	D	D	D	Y	I	E	Q	T	L	V	T	V	A
V	P	A	P	A	G	G	D	D	D	Y	I	E	Q	T	L	V	T	V	A
V	P	A	P	A	G	G	D	D	D	Y	I	E	Q	T	L	V	T	V	A
GCG	GCC	GGC	AAG	AGC	GGT	GGC	GGG	TCT	TCG	TCG	GGC	GGC	GGC	CGC	GTT	AAG	AAG	GGC	GGC
GCG	GCC	GGC	AAG	AGC	GGT	GGC	GGG	TCT	TCG	TCG	GGC	GGC	GGC	CGC	GTT	AAG	AAG	GGC	GGC
GCG	GCC	GGC	AAG	AGC	GGG	GGC	GGG	GCC	TCG	TCG	GGC	GGC	GGG	CGC	GTG	AAG	AAG	GGC	GGC
A	A	G	K	S	G	G	G	S	S	S	G	G	G	R	V	K	K	G	G
A	A	G	K	S	G	G	G	S	S	S	G	G	G	R	V	K	K	G	G
A	A	G	K	S	G	G	G	A	S	S	G	G	G	R	V	K	K	G	G
GGC	AAG	AAG	AGC	GGC	AAG	AAG	AGT	TAC	CTG	GGC	AGC	GGG	GCC	GGC	GCG	GCG	GGC	GGT	GGC
GGC	AAG	AAG	AGT	GGC	AAG	AAG	AGT	TAC	CTG	GGC	AGC	GGG	GCC	GGC	GCG	GCG	GGC	GGT	GGC
GGC	AAG	AAG	AGC	GGC	AAG	AAG	AGT	TAC	CTG	GGC	GCG	GGG	GCC	GGC	GCG	GCG	GGC	GGG	GGC
G	K	K	S	G	K	K	S	Y	L	G	S	G	A	G	A	A	G	G	G
G	K	K	S	G	K	K	S	Y	L	G	S	G	A	G	A	A	G	G	G
G	K	K	S	G	K	K	S	Y	L	G	G	G	A	G	A	A	G	G	G
GGC	GCC	GAC	CCG	GGT	AAT	AAG	AAG	TGG	GAA	CAG	AAG	CAG	GTG	CAG	ATC	AAG	ACC	CTG	GAC
GGC	GCC	GAC	CCG	GGT	AAT	AAG	AAG	TGG	GAA	CAG	AAG	CAG	GTG	CAG	ATC	AAG	ACC	CTG	GAC
GGC	GCC	GAC	CCG	GGG	AAT	AAG	AAG	TGG	GAG	CAG	AAG	CAG	GTG	CAG	ATC	AAG	ACC	CTG	GAC
G	A	D	P	G	N	K	K	W	E	Q	K	Q	V	Q	I	K	T	L	E
G	A	D	P	G	N	K	K	W	E	Q	K	Q	V	Q	I	K	T	L	E
G	A	D	P	G	N	K	K	W	E	Q	K	Q	V	Q	I	K	T	L	E
GGC	GAG	TTC	TCG	GTC	ACC	ATG	TGG	TCT	TCA	GAT	GAA	AAA	AAA	GAT	ATT	GAC	CAT	GAA	ACG
GGC	GAG	TTC	TCG	GTC	ACC	ATG	TGG	TCT	TCA	GAT	GAA	AAA	AAA	GAT	ATT	GAC	CAT	GAA	ACG
GGC	GAG	TCC	TCG	GTC	ACC	ATG	TGG	TCC	TCC	GAT	GAA	AAA	AAA	GAT	ATT	GAC	CAT	GAA	ACG
G	E	F	S	V	T	M	W	S	S	D	E	K	K	D	I	D	H	E	T
G	E	F	S	V	T	M	W	S	S	D	E	K	K	D	I	D	H	E	T
G	E	S	S	V	T	M	W	S	S	D	E	K	K	D	I	D	H	E	T
GTG	GTT	GAA	GAG	CAG	ATC	ATT	GGG	GAG	AAC	TCA	CCT	CCT	GAT	TAT	TCT	GAA	TAT	ATG	ACG
GTG	GTT	GAA	GAG	CAG	ATC	ATT	GGG	GAG	AAC	TCA	CCT	CCT	GAT	TAT	TCT	GAA	TAT	ATG	ACG
GTG	GTT	GAA	GAG	CAG	ATC	ATT	GGG	GAG	AAC	TCA	CCT	CCT	GAT	TAT	TCT	GAA	TAT	ATG	ACG
V	V	E	E	Q	I	I	G	E	N	S	P	P	D	Y	S	E	Y	M	T
V	V	E	E	Q	I	I	G	E	N	S	P	P	D	Y	S	E	Y	M	T
V	V	E	E	Q	I	I	G	E	N	S	P	P	D	Y	S	E	Y	M	T

Figur 9 - 2. Fortsetzung

GGC AAG AAA CTC CCT CCT GGA GGG ATA CCT GGC ATT GAC CTC TCA GAC CCC AAG CAA CTG
 GGC AAG AAA CTC CCT CCT GGA GGG ATA CCT GGC ATT GAC CTC TCA GAC CCC AAG CAA CTG
 GGC AAG AAA CTC CCT CCT GGA GGG ATA CCT GGC ATT GAC CTC TCA GAC CCC AAG CAA CTG

G K K L P P G G I P G I D L S D P K Q L
 G K K L P P G G I P G I D L S D P K Q L
 G K K L P P G G I P G I D L S D P K Q L

GCA GAA TTT GCC AGA ATG AAG CCA AGA AAA ATT AAA GAA GAT GAT GCT CCA AGA ACA ATG
 GCA GAA TTT GCC AGA ATG AAG CCA AGA AAA ATT AAA GAA GAT GAT GCT CCA AGA ACA ATG
 GCA GAA TTT GCC AGA ATG AAG CCA AGA AAA ATT AAA GAA GAT GAT GCT CCA AGA ACA ATG

A E F A R M K P R K I K E D D A P R T I
 A E F A R M K P R K I K E D D A P R T I
 A E F A R M K P R K I K E D D A P R T I

GCT TGC CCT CAT AAA GGC TGC ACA AAG ATG TTC AGG GAT AAC TCT GCT ATG AGA AAG CA
 GCT TGC CCT CAT AAA GGC TGC ACA AAG AGG TTC AGG GAT AAC TCT GCT ATG AAA AAG CA
 GCT TGC CCT CAT AAA GGC TGC ACA AAG ATG TTC AGG GAT AAC TCT GCT ATG AGA AAG CA

* Zinkfinger

A C P H K G C T K M F R D N S A M R K H
 A C P H K G C T K R F R D N S A M K K H
 A C P H K G C T K M F R D N S A M R K H

CTG CAC ACC CAC GGT CCC AGA GTC CAC GTC TGT GCA GAA TGT GGC AAA GCG TTC GTT GAC
 CTG CAC ACC CAC GGT CCC AGA GTC CAC GTC TGT GCA GAA TGT GGC AAA GCG TTC GTT GAC
 CTG CAC ACC CAC GGT CCC AGA GTC CAC GTC TGT GCA GAG TGT GGC AAA GCG TTC GTT GAC

L H T H G P R V H V C A E C G K A F V E
 L H T H G P R V H V C A E C G K A F V E
 L H T H G P R V H V C A E C G K A F V E

AGC TCA AAG CTA AAA CGA CAC CAG CTG GTT CAT ACT GGA GAA AAG CCC TTT CAG-GTAGAGC
 AGC TCA AAG CTA AAA CGA CAC CAG CTG GTT CAT ACT GGA GAA AAG CCC TTT CAG-GTAGAGC
 AGC TCA AAG CTA AAA CGA CAC CAG CTG GTT CAT ACT GGA GAA AAG CCC TTT CAG-----

S S K L K R H Q L V H T G E K P F Q
 S S K L K R H Q L V H T G E K P F Q
 S S K L K R H Q L V H T G E K P F Q

CAGTTCCTGTTCCCAAACTGCAAGCTAGGGTGCTGGTCAGGGTGGTTGATATCAAGCACTATGGGGCACC GGT
 CAGTTCCTGTTCCCAAACTGCAAGCTAGGGTGCTGGTCAGGGTGGTTGATATCAAGCACTATGGGGCACC GGT

TGGGGTATTTTATTTCCCATCCCTCCTGTCTGCTTGGGTTCC TGGTTACTGCTCGGGACTGCAGGTGTTACAGAT
 TGGGGTATTTTATTTCCCATCCCTCCTGTCTGCTTGGGTTCC TGGTTACTGCTCGGGACTGCAGGTGTTACAGAT

GGGGGTGGAGGGATTATGCGAAGCACCCCCACACTAAATTTCTAGCAGGTTTACAAAACTCAACAGTTTTGTTTT
 GGGGTGGAGGGATTATGCGAAGCACCCCCACACTAAATTTCTAGCAGGTTTACAAAACTCAACAGTTTTGTTTT

TGTAGTGAGTAGTGTGTTGAATTACTGATAGAGTGCTTATAAGTGCTGTTGGCTACAGCTCCAGGTGACACTTG
 TGTAGTGAGTAGTGTGTTGAATTACTGATAGAGTGCTTATAAGTGCTGTTGGCTACAGCTCCAGGTGACACTTG

```

|||||
Sbjct: 1475 gaagacaaagagttctt 1459
      CDS           1..3528
/note="predicted amino acids have three regions which share similarity to
annotated domains of transcriptional factor oct-1, nucleolus-cytoplasm shuttle
phosphoprotein and protein kinases"

```

```

>gi|22065878|ref|XM_040846.5| Homo sapiens nuclear protein, ataxia-
telangiectasia locus (NPAT),
Identities = 17/17 (100%)

```

```

Query: 428 gaagacaaagagttctt 444
      |||||
Sbjct: 1509 gaagacaaagagttctt 1493
      CDS           35..4318
/product="similar to NPAT"

```

```

>gi|18079322|ref|NM_080612.1| Homo sapiens GRB2-associated binding protein 3
(GAB3), mRNA
Identities = 17/17 (100%)

```

```

Query: 578 ggggtccaagaccagag 594
      |||||
Sbjct: 1254 ggggtccaagaccagag 1238
      CDS           33..1793
/function="differentiation signaling"

```

```

>gi|20270211|ref|NM_033396.1| Homo sapiens tankyrase 1 binding protein 1,
182kDa (TNKS1BP1), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

```

```

Query: 583 ccaagaccagagtaaa 598

```

```

|||||
Sbjct: 2725 ccaagaccagagtaaa 2740
      CDS           308..5497
/product="tankyrase 1-binding protein of 182 kDa"

```

```

>gi|21626462|ref|NM_000038.2| Homo sapiens adenomatosis polyposis coli (APC),
Identities = 16/16 (100%)

```

```

Query: 616 gacaaaaaggaactg 631
      |||||
Sbjct: 8232 gacaaaaaggaactg 8247
      CDS           39..8570
/product="adenomatosis polyposis coli"

```

Figur 9 - 3. Fortsetzung

GTGCTGCTTATAGAAGACCGTGAGTTGACAGTTGGCATCACTAAATATCTTAATCATCTGTAGTCTACTTCCT
 GTGCTGCTTATAGAAGACCGTGAGTTGACAGTTGGCATCACTAAATATCTTAATCATCTGTAGTCTACTTCCT

AGAGTGTCTCTGAAAACACTCAAGCTGTAAATTTGCACTCAGCACAGCCCTTCTGTTTCTCAAGAACTAGCCAT
 AGAGTGTCTCTGAAAACACTCAAGCTGTAAATTTGCACTCAGCACAGCCCTTCTGTTTCTCAAGAACTAGCCAT

GGGTTGTTAGTATCAGAGATCCCAGTGTGTCTAGTTCTAAAATACCCTCAAGGGTTCCAGACGAGGAAGGAGG
 GGGTTGTTAGTATCAGAGATCCCAGTGTGTCTAGTTCTAAAATACCCTCAAGGGTTCCAGACGAGGAAGGAGG

CaTGCTCAGCAGAATAGTAGGTGGTTTCCATCTAAGCAGTGAGCCATCGATCCCCAGGTTCTGGTCTCATTTCG
 CcTGCTCAGCAGAATAGTAGGTGGTTTCCATCTAAGCAGTGAGCCATCGATCCCCAGGTTCTGGTCTCATTTCG

CAAGAGGGTTGATATCTGGTTTTTCCTTGACAG -TGC ACA
 CAAGAGGGTTGATATCTGGTTTTTCCTTGACAG -TGC ACA
 ----- -TGC ACA
 C T
 C T
 C T

TTC GAA GGC TGC GGG AAG CGC TTT TCA CTG GAC TTC AAT TTG CGC ACG CAT GTG CGA ATC
 TTC GAA GGC TGC GGG AAG CGC TTT TCA CTG GAC TTC AAT TTG CGC ACG CAT GTG CGA ATC
 TTC GAA GGC TGC GGG AAG CGC TTT TCA CTG GAC TTC AAT TTG CGC Aca CAT GTG gGA ATC

F E G C G K R F S L D F N L R T H V R I
 F E G C G K R F S L D F N L R T H V R I
 F E G C G K R F S L D F N L R T H V G I

CAT ACC GGA GAC AGG CCC TAT GTG TGC CCC TTC GAC GGT TGT AAT AAG AAG TTT GCT CAG
 CAT ACC GGA GAC AGG CCC TAT GTG TGC CCC TTC GAC GGT TGT AAT AAG AAG TTT GCT CAG
 CAT ACC GGA GAC AGG CCC TAT GTG TGC CCC TTC GAC GGT TGT AAT AAG AAG TTT GCT CAG

H T G D R P Y V C P F D G C N K K F A Q
 H T G D R P Y V C P F D G C N K K F A Q
 H T G D R P Y V C P F D G C N K K F A Q

TCA ACT AAC CTG AAA TCT CAC ATC TTA ACA CAC GCT AAA GCC AAA AAC AAC CAG TGA
 TCA ACT AAC CTG AAA TCT CAC ATC TTA ACA CAC GCT AAA GCC AAA AAC AAC CAG TGA
 TCA ACT AAC CTG AAA TCT CAC ATC TTA ACA CAC GCT AAA GCC AAA AAC AAC CAG TGA

Zinkfinger *

S T N L K S H I L T H A K A K N N Q *
 S T N L K S H I L T H A K A K N N Q *
 S T N L K S H I L T H A K A K N N Q *

AAAGAAGAGAGAAGACCTTCTCGACCCCGGAAGCCTTTCAGGAGTGTGATTGGGAATAAATATGCCTCTC
 AAAGAAGAGAGAAGACCTTCTCGACCCCGGAAGCCTTTCAGGAGTGTGATTGGGAATAAATATGCCTCTC
 AAAGAAGAGAGAAGACCTTCTCGACC -GGGAAGCCTTTCAGGAGTGTGATTGGGAATAAATATGCCTCTC

CTTTGTATATTATTTCTAGGAAGAATTTTAAAAATGAATCCTACACACTTAAGGGACATG
 CTTTGTATATTATTTCTAGGAAGAATTTTAAAAATGAATCCTACACACTTAAGGGACATG
 CTTTGTATATTATTTCTAGGAAGAATTTTAAAAATGAATCCTACACACTTAAGGGACATG

Figur 9 - 4. Fortsetzung

TTTTGATAAAGTAGTAAAAATTTAAAAAATACTTTAATAAGATGACATTGCTAAGATGC
TTTTGATAAAGTAGTAAAAATTTAAAAAATACTTTAATAAGATGACATTGCTAAGATGC
TTTTGATAAAGTAGTAAAAATTTAAAAA - TACTTTAATAAGATGACATTGCTAAGATGC

TCTATCTTGCTCTGTAATCTCGTTTCAAAAACAAGGTGTTTTTGTAAGTGTGGCCCCAA
TCTATCTTGCTCTGTAATCTCGTTTCAAAAACAAGGTGTTTTTGTAAGTGTGGTCCCAA
TCTATCTTGCTCTGTAATCTCGTTTCAAAAACAAGGTGTTTTTGTAAGTGTGGTCCCAA

CAGGAGGACAATTCATGAACTTCGCATCAAAGACAATTCCTTTATAACAACAGTGCTAAAA
CAGGAGGACAATTCATGAACTTCGCATCAAAGACAATTCCTTTATAACAACAGTGCTAAAA
CAGGAGGACAATTCATGAACTTCGCATCAAAGACAATTCCTTTATAACAACAGTGCTAAAA

ATG
ATG
ATG

Figur 10

Proteinvergleich

BB
SHR
Homo sapiens

MASGDTLYIATDGSEMPAEIVELHEIEVETIPVETIETT~~V~~VGEEED~~D~~EDDEDGGGGDHGGGGGH~~H~~GHAGHHHHHHHHH
 MASGDTLYIATDGSEMPAEIVELHEIEVETIPVETIETT~~V~~VGEEED~~D~~EDDEDGGGGDHGGGGGH~~H~~GHAGHHHHHHHHH
 MASGDTLYIATDGSEMPAEIVELHEIEVETIPVETIETT~~V~~VGEEED~~D~~EDDEDGGGGDHGGGGGH~~H~~GHAGHHHHHHHHH

--PPMIALQPLVTDDPTQVHHHQEVILVQTREEVVGDDSDGLRAEDGFEDQILIPVPAPAGGDDDYIEQTLVTVAAAGI
 --PPMIALQPLVTDDPTQVHHHQEVILVQTREEVVGDDSDGLRAEDGFEDQILIPVPAPAGGDDDYIEQTLVTVAAAGI
 HPPMIALQPLVTDDPTQVHHHQEVILVQTREEVVGDDSDGLRAEDGFEDQILIPVPAPAGGDDDYIEQTLVTVAAAGI

SGGG~~S~~SSGGGRVKKGGGKSGKKS~~Y~~LG~~S~~GAGAAGGGGADPGNKKWEQKQVQIKTLEGE~~F~~SVTMWSSDEKKDIDHETVVEI
 SGGG~~S~~SSGGGRVKKGGGKSGKKS~~Y~~LG~~S~~GAGAAGGGGADPGNKKWEQKQVQIKTLEGE~~F~~SVTMWSSDEKKDIDHETVVEI
 SGGG~~S~~SSGGGRVKKGGGKSGKKS~~Y~~LG~~S~~GAGAAGGGGADPGNKKWEQKQVQIKTLEGE~~F~~SVTMWSSDEKKDIDHETVVEI

QIIGENSPDYSEYMTGKKLPPGGIPGIDLSDPKQLAEFARMKPRKIKEDDAPRTIA
 QIIGENSPDYSEYMTGKKLPPGGIPGIDLSDPKQLAEFARMKPRKIKEDDAPRTIA
 QIIGENSPDYSEYMTGKKLPPGGIPGIDLSDPKQLAEFARMKPRKIKEDDAPRTIA

*Zinkfinger

CPHKGCT~~K~~MFRDNSAM~~R~~KHLH~~T~~HGPRVHVCAECGKAFV~~S~~SKLKR~~H~~QLVHTGEKPFQCTFEGCGKR~~F~~SLDFNLR~~T~~HV~~R~~I
 CPHKGCT~~K~~MFRDNSAM~~R~~KHLH~~T~~HGPRVHVCAECGKAFV~~S~~SKLKR~~H~~QLVHTGEKPFQCTFEGCGKR~~F~~SLDFNLR~~T~~HV~~R~~I
 CPHKGCT~~K~~MFRDNSAM~~R~~KHLH~~T~~HGPRVHVCAECGKAFV~~S~~SKLKR~~H~~QLVHTGEKPFQCTFEGCGKR~~F~~SLDFNLR~~T~~HV~~R~~I

Zinkfinger*

TGDRPYVCPFDGCNKKFAQSTNLKSHILTH
 TGDRPYVCPFDGCNKKFAQSTNLKSHILTH
 TGDRPYVCPFDGCNKKFAQSTNLKSHILTH

AKAKNNQ*
 AKAKNNQ*
 AKAKNNQ*

n=411/414

Figur 11

Yyl-Primer

Bezeichnung	Position	Primersequenzen
K823-F (Promotor)		CAC AGG CGT TTC TCG TCA GAG
K825-R (Promotor)		AAT ACC AAC TCC TCA ACC CCG A
K884-F	-104	CTT CCT CCC TCT GCC TTC CTT
K801-F	55-75	GAG ATC GTG GAA CTG CAT GAG
K827-R	127-150	GTC TTC GTC GTC GTC CTC CTC CTC
K814-F	417-437	CGG AGA CGA CGA CTA CAT CGA
K806-R	428-452	GTG ACC AGC GTC TGC TCG ATG TAG T
K804-R	529-550	CCA GGT AAC TCT TCT TGC CGC
K805-R	589-610	G TT CCC ACT TCT TAT TAC CCG G
K828-F	627-648	CAA GAC CCT GGA GGG CGA GTT C
K830-F	697-721	ACA GTG GTT GAA GAG CAG ATC ATT G
K829-R	690-722	CCA ATG ATC TGC TCT TCA ACC AC
K831-F	839-866	GCC AAG AAA AAT TAA AGA AGA TGA TGC
K832-R	856-881	GCT ATT GTT CTT GGA GCA TCA TCT TC
K815-F	997-1021	GAG AGC TCA AAG CTA AAA CGA CAC C
K833-R	1026-1050	AAA GGG CTT TTC TCC AGT ATG AAC C
K817-R	1077-1099	AAT TGA AGT CCA GTG AAA AGG GC
K816-F	1105-1126	ACG CAT GTG CGA ATC CAT ACC G
K870-R	1346-1372	CAA AAC ATG TCC CTT AAG TGT GTA GGA
K818-R	1501-1528	AAT TGT AAG CAA CAG GTG AGC TTC ATG
K821-F (Intron 3)		GCG AAG CAC CCC CAC ACT AAA TTT C
K874-F (Intron 3)		GCT TAT AAG TGC TGT TGG CTA CAG CT
K875-R (Intron 3)		GTC ACC TGG AGC TGT AGC CAA C

F1	10	1	TCACTGGACTTCAATTTGCGC	(1084)
F2	12	1	TTTTCACTGGACTTCAATTTGCG	(1081)
F3	12	1	ACCAGATCCTCATTCCGGTACC	(383)
F4	14	1	CCCTTTCAGTGCACATTCGAA	(1045)
F5	15	1	GACGACGAAGACGACGAGGAT	(139)
F6	17	1	GAGAGCTCAAAGCTAAAACGACACC	(997)
F7	19	1	GGAGACGACGACTACATCGAGC	(418)
F8	22	1	CGGAGACGACGACTACATCGA	(417)
F9	23	1	TGAGAGCTCAAAGCTAAAACGACAC	(996)
F10	24	1	GAGGACCAGATCCTCATTCCG	(379)
F11	26	1	AACTCCCTCCTGGAGGGATAACC	(767)
F12	27	1	GAGACGACGACTACATCGAGCAG	(419)
F13	29	2	GAGGAGACGACGACGAAGAC	(130)
F14	30	1	TTGAGAGCTCAAAGCTAAAACGACA	(995)
F15	30	1	ACCCTCTACATTGCCACGGAC	(16)
F16	30	1	ACTACATCGAGCAGACGCTGGT	(428)
F17	34	1	GAGCTCAAAGCTAAAACGACACCA	(999)
F18	35	1	TTCAGTGCACATTCGAAGGCT	(1049)
F19	36	2	TGGAGACTATCGAGACCACGGT	(98)
F20	37	1	TTTCAGTGCACATTCGAAGGC	(1048)
F21	39	1	GTGCGAATCCATACCGGAGAC	(1111)
F22	41	1	GAGGTGATTCTGGTGCAGACG	(301)
F23	41	1	ACTCCCTCCTGGAGGGATACCT	(768)
F24	41	2	GTGGAGACTATCGAGACCACGG	(97)
F25	41	1	AGAGGTGATTCTGGTGCAGACG	(300)
F26	42	1	TGAAATCTCACATCTTAACACACGCT	(1190)
F27	43	2	TACATCGAGCAGACGCTGGTC	(430)
F28	43	1	ACGACTACATCGAGCAGACGCT	(425)
F29	43	1	GAAACTCCCTCCTGGAGGGATAC	(765)
F30	49	1	CTGCACAAAAGATGTTTCAGGGATAAC	(897)

Figur 11 - 1. Fortsetzung

F31	52	1	AAAACGACACCAGCTGGTTCATAC	(1011)
F32	52	1	TAAAACGACACCAGCTGGTTCATAC	(1010)
F33	53	1	AGAAGAGCGGCAAGAAGAGTTACC	(524)
F34	53	1	ACCTGAAATCTCACATCTTAACACACG	(1187)
F35	53	1	CCTGAAATCTCACATCTTAACACACG	(1188)
F36	55	1	GACACCAGCTGGTTCATACTGGA	(1016)
F37	55	2	GGTGGAGACTATCGAGACCACG	(96)
F38	55	1	AGACGACGACTACATCGAGCAGA	(420)
F39	57	1	CAGTGGTTGAAGAGCAGATCATTG	(698)
F40	57	1	ACAGTGGTTGAAGAGCAGATCATTG	(697)
F41	57	1	GGTTGAAGAGCAGATCATTGGG	(702)
F42	58	1	GGTCCCAGAGTCCACGTCTGT	(952)
F43	59	1	TGCACAAAGATGTTTCAGGGATAACT	(898)
F44	60	1	GATGCTCCAAGAACAATAGCTTGC	(862)
F45	62	1	GTCCCAGAGTCCACGTCTGTG	(953)
F46	67	1	GCTTTTCACTGGACTTCAATTGC	(1079)
F47	67	1	AGTGGTTGAAGAGCAGATCATTGG	(699)
F48	67	1	GTGGTTGAAGAGCAGATCATTGG	(700)
F49	71	1	AGAGCGGCAAGAAGAGTTACCTG	(527)
F50	71	1	TCACATCTTAACACACGCTAAAGCC	(1197)
F51	72	1	ATCTCACATCTTAACACACGCTAAAGC	(1194)
F52	73	1	CTGAAATCTCACATCTTAACACACGC	(1189)
F53	74	1	ACGACACCAGCTGGTTCATACTG	(1014)
F54	76	1	AGATATTGACCATGAAACAGTGGTTGA	(681)
F55	76	1	GATATTGACCATGAAACAGTGGTTGA	(682)
F56	76	1	GAGGGATACCTGGCATTGACCT	(779)
F57	77	1	AGACCATCCCGGTGGAGACTAT	(86)
F58	78	1	GAAGAGCGGCAAGAAGAGTTACCT	(525)
F59	78	3	GGAGACTATCGAGACCACGGTG	(99)
F60	82	1	GGTTCGAGGACCAGATCCTCA	(374)
F61	83	2	GAGCAGATCATTGGGGAGAACTC	(709)
F62	87	1	GAAGATGATGCTCCAAGAACAATAGC	(856)
F63	88	1	CGCTAAAGCCAAAAACAACCACT	(1212)
F64	88	1	ATACCGGAGACAGGCCCTATGT	(1121)
F65	89	1	CAATAGCTTGCCCTCATAAAGGC	(875)
F66	89	1	AAGATATTGACCATGAAACAGTGGTTG	(680)
F67	89	1	ACAATAGCTTGCCCTCATAAAGGC	(874)
F68	92	1	AGAAAAGCCCTTTCAGTGCACA	(1038)
F69	95	1	ATATTGACCATGAAACAGTGGTTGAAG	(683)
F70	95	1	GCGGCAAGAAGAGTTACCTGG	(530)
F71	95	1	TATTGACCATGAAACAGTGGTTGAAG	(684)
F72	95	1	ATTGACCATGAAACAGTGGTTGAAG	(685)
F73	95	1	TTGACCATGAAACAGTGGTTGAAG	(686)
F74	96	1	GAACAATAGCTTGCCCTCATAAAGG	(872)
F75	96	1	AGAACAATAGCTTGCCCTCATAAAGG	(871)
F76	98	1	ACCTCTCAGACCCCAAGCAACT	(797)
F77	99	1	ACGCTAAAGCCAAAAACAACCAG	(1211)
F78	101	1	AAGATGATGCTCCAAGAACAATAGCTT	(857)
F79	101	1	AAACGACACCAGCTGGTTCATACT	(1012)
F80	102	1	CGACGGTTGTAATAAGAAGTTGCTC	(1152)
F81	103	1	CAAGAACAATAGCTTGCCCTCATAAA	(869)
F82	103	1	GGAACAGAAGCAGGTGCAGATC	(606)
F83	106	1	AAAAGCCCTTTCAGTGCACATTC	(1040)
F84	106	2	TCTGCTATGAGAAAGCATCTGCAC	(922)
F85	106	1	AAACAGTGGTTGAAGAGCAGATCATT	(695)
F86	106	1	TTCGACGGTTGTAATAAGAAGTTTGC	(1150)
F87	106	1	AGCGTTTCGTTGAGAGCTCAAAG	(987)
F88	106	1	GCCCTTCGACGGTTGTAATA	(1145)
F89	107	1	CAACTGGCAGAATTTGCCAGA	(814)
F90	107	1	AGTTCTCGGTCACCATGTGGTC	(644)
F91	108	1	TGAGAAAGCATCTGCACACCC	(929)

Figur 11 - 2. Fortsetzung

F92	108	1	ATGAGAAAGCATCTGCACACCC	(928)
F93	108	1	TATGAGAAAGCATCTGCACACCC	(927)
F94	111	1	GAGTTCTCGGTACCCATGTGGT	(643)
F95	111	1	CACCACCACCAAGAGGTGATTC	(289)
F96	111	1	GACGACGACTACATCGAGCAGAC	(421)
F97	112	1	CCCGGTGGAGACTATCGAGAC	(93)
F98	112	1	CAGAAGCAGGTGCAGATCAAGAC	(610)
F99	112	1	GCTAAAGCCAAAAACAACCAGTGA	(1213)
F100	113	1	GACCTCTCAGACCCCAAGCAA	(796)
R1	3	1	GCAAACCTTCTTATTACAACCGTCGAA	(1175)
R2	4	1	ACATAGGGCCTGTCTCCGGTAT	(1142)
R3	4	1	AGCAAACCTTCTTATTACAACCGTCGA	(1176)
R4	6	1	AGCTTTGAGCTCTCAACGAACG	(1010)
R5	8	1	GAGCAAACCTTCTTATTACAACCGTCG	(1177)
R6	8	1	CTTTGAGCTCTCAACGAACGCT	(1008)
R7	9	1	GGTTGTTTTTTGGCTTTAGCGTGT	(1231)
R8	10	1	CTGGTTGTTTTTTGGCTTTAGCGT	(1233)
R9	11	1	CCTGTCTCCGGTATGGATTCG	(1134)
R10	12	1	CTGTCTCCGGTATGGATTCGC	(1133)
R11	12	1	GTCTCCGGTATGGATTCGCAC	(1131)
R12	12	1	AGCGTCTGCTCGATGTAGTCGT	(446)
R13	13	1	TTCTGTTCCCCTTCTTATTACCCG	(614)
R14	15	2	TCTGCTCGATGTAGTCGTCTCT	(442)
R15	15	1	ACTGGTTGTTTTTTGGCTTTAGCG	(1234)
R16	16	4	GTCTGCTCGATGTAGTCGTCTCGTC	(443)
R17	16	4	ATCCTCGTCGTCTTCGTCTCGTC	(159)
R18	17	1	CAGTATGAACCAGCTGGTGTCTGT	(1036)
R19	17	1	TTGAGCTCTCAACGAACGCTTT	(1006)
R20	19	1	AGACCACATGGTGACCGAGAAC	(666)
R21	19	1	CTTCTTATTACCCGGGTCGGC	(603)
R22	20	1	CTGCTCGATGTAGTCGTCTCTC	(441)
R23	21	1	TCGATGTAGTCGTCTCTCCG	(437)
R24	22	1	TTGAGCTCTCAACGAACGCTT	(1007)
R25	22	1	CCACTTCTTATTACCCGGGTCG	(606)
R26	22	1	CACTTCTTATTACCCGGGTCGG	(605)
R27	22	1	GACCAGCGTCTGCTCGATGTA	(450)
R28	23	1	AATTGAAGTCCAGTGAAAAGCGC	(1099)
R29	23	1	TGAACCAGCTGGTGTCTGTTTAG	(1031)
R30	23	1	GACCACATGGTGACCGAGAACT	(665)
R31	25	1	AACCTTCTTATTACAACCGTCGAAGGG	(1172)
R32	25	1	TGTTCCCCTTCTTATTACCCGG	(611)
R33	26	3	CCCAGGTAACCTTCTTGGCCG	(551)
R34	26	1	AGAGGTCAATGCCAGGTATCCC	(802)
R35	26	2	CCAGGTAACCTTCTTGGCCG	(550)
R36	27	1	TTGAAGTCCAGTGAAAAGCGCT	(1097)
R37	29	1	TGAGGATCTGGTCTCGAACC	(394)
R38	29	1	CACATGGTGACCGAGAACTCG	(662)
R39	29	1	GTATGAACCAGCTGGTGTCTGTTTT	(1034)
R40	30	1	TCAATCTCATGCAGTCCACGAT	(80)
R41	30	1	TCAATCTCATGCAGTCCACGA	(80)
R42	30	1	AGTATGAACCAGCTGGTGTCTGTTTT	(1035)
R43	32	1	GGTCTCGATAGTCTCCACCCG	(114)
R44	33	1	AAGACCACATGGTGACCGAGAA	(667)
R45	33	1	CAATCTCATGCAGTCCACGATC	(79)
R46	34	1	GGAATGAGGATCTGGTCCTCG	(398)
R47	34	2	TTCCCCTTCTTATTACCCGGGT	(609)
R48	34	2	TGAAGTCCAGTGAAAAGCGCTT	(1096)
R49	35	1	GCTCGATGTAGTCGTCTCTCC	(439)

Figur 11 - 3. Fortsetzung

R50	36	1	GTATGAACCAGCTGGTGTCTGTTTTA	(1034)
R51	36	1	TTCCCACTTCTTATTACCCGGG	(609)
R52	42	1	GAATGAGGATCTGGTCTCGAAC	(397)
R53	43	1	GAGGTCAATGCCAGGTATCCCT	(801)
R54	44	1	GTGGTCTCGATAGTCTCCACCG	(116)
R55	44	1	AGGTAACCTCTTCTTGCCGCTCTTC	(548)
R56	45	1	CACATTCTGCACAGACGTGGA	(982)
R57	46	1	AAAGGGCTTTTCTCCAGTATGAACC	(1050)
R58	47	2	ACCATCCTCGTCTTTCGTC	(162)
R59	48	1	GCTTCTGTTCCTTCTTATTACCC	(616)
R60	48	1	CACATTCTGCACAGACGTGGAC	(982)
R61	49	1	CAGGTAACCTCTTCTTGCCGCTCT	(549)
R62	49	1	GATGCTTTCTCATAGCAGAGTTATCCC	(940)
R63	49	1	CTGAAGACCACATGGTGACCG	(670)
R64	50	2	CCTGCTTCTGTTCCCACTTCTTATTAC	(619)
R65	52	1	ACCAGCGTCTGCTCGATGTAGT	(449)
R66	53	1	TCTTATTACAACCGTCGAAGGGG	(1168)
R67	53	1	TTGTTTTTGGCTTTAGCGTGTGTT	(1229)
R68	54	1	ACTGAAAGGGCTTTTCTCCAGTATG	(1054)
R69	55	1	CACTGAAAGGGCTTTTCTCCAGTAT	(1055)
R70	57	1	GAGGTGAGTTCTCCCAATGATC	(736)
R71	58	1	GGTACCGGAATGAGGATCTGGT	(404)
R72	62	1	GTCTCGATAGTCTCCACCGGG	(113)
R73	63	1	CTTCAACCACTGTTTCATGGTCAATA	(709)
R74	64	1	CCTTTATGAGGGCAAGCTATTGTTT	(896)
R75	64	1	CTTCAACCACTGTTTCATGGTCAATAT	(709)
R76	65	1	TTTTTGGCTTTAGCGTGTGTTAAGAT	(1226)
R77	66	1	TTGTTTTTGGCTTTAGCGTGTGTTA	(1229)
R78	69	1	CTTGGGGTCTGAGAGGTCAATG	(813)
R79	71	1	GTCCGTGGCAATGTAGAGGGT	(36)
R80	71	1	TCTGGCAAATTCTGCCAGTTG	(834)
R81	72	1	TCACTGGTTGTTTTTGGCTTTAGC	(1236)
R82	72	1	CTTTTGTGCAGCCTTTATGAGGG	(906)
R83	73	1	GTTGTTTTTGGCTTTAGCGTGTGT	(1230)
R84	74	1	TGAAAGGGCTTTTCTCCAGTATGA	(1052)
R85	75	1	GCAAGCTATTGTTCTTGGAGCATC	(885)
R86	76	1	GCCTTTATGAGGGCAAGCTATTG	(897)
R87	76	1	GCTTGGGGTCTGAGAGGTCAAT	(814)
R88	76	1	CCAATGATCTGCTCTTCAACCAC	(722)
R89	77	1	CCACCGTGGTCTCGATAGTCTC	(121)
R90	78	1	CTGCTTCTGTTCCCACTTCTTATTACC	(618)
R91	80	1	TTGGCTTCACTTCTGGCAAATTC	(844)
R92	81	1	CTTCAACCACTGTTTCATGGTCAAT	(709)
R93	81	1	AATCTCATGCAGTTCACGATCTC	(78)
R94	82	1	CTTCAACCACTGTTTCATGGTCAA	(709)
R95	83	1	GGGCTTTTCTCCAGTATGAACCA	(1047)
R96	83	2	ACCACATGGTGACCGAGAACTC	(664)
R97	84	1	GTGCAGATGCTTTCTCATAGCAGA	(945)
R98	84	1	TGTGCAGATGCTTTCTCATAGCAG	(946)
R99	85	1	CATTCTGCACAGACGTGGACTC	(980)
R100	85	1	TCTGAGAGGTCAATGCCAGGTATC	(806)

Figur 12**Verkürzter Zinkfinger von BB.6S**

1. Nukleinsäuresequenz des „verkürzten“ Zinkfingers bei BB.6S (die durchgestrichenen Nukleotide fehlen, nur die unterstrichenen Nukleotide kodieren für Aminosäuren des Proteins in der zweiten Bande)

```

1  ATGGCCTCGG GCGACACCCT CTACATTGCC ACGGACGGCT CGGAGATGCC
51  AGCCGAGATC GTGGAAC TGC ATGAGATTGA GGTGGAGACC ATCCCGGTGG
101 AGACTATCGA GACCACGGTG GTGGGCGAGG AGGAGGACGA CGACGAAGAC
151 GACGAGGATG GTGGCGGCGG AGACCACGGT GCGGGGGGCG GCCACGGGCA
201 CGCTGGCCAC CACCATCACC ACCACCACCA CCACCACCCG CCCATGATCG
251 CGCTGCAGCC GCTGGTCACC GACGACCCGA CCCAAGTGCA CCACCACCAA
301 GAGGTGATTC TGGTGCAGAC GCGCGAGGAG GTAGTGGGTG GCGACGACTC
351 GGACGGGCTG CGCGCCGAGG ACGGGTTCGA GGACCAGATC CTCATTCCGG
401 TACCCGCGCC GGCCGGCGGA GACGACGACT ACATCGAGCA GACGCTGGTC
451 ACCGTGGCGG CGGCCGGCAA GAGCGGTGGC GGGTCTTCGT CGGGCGGCGG
501 CCGCGTTAAG AAGGGCGGCG GCAAGAAGAG CGGCAAGAAG AGTTACCTGG
551 GCAGCGGGGC CGGCGCGGCG GCGGGTGGCG GCGCCGACCC GGGTAATAAG
601 AAGTGGGAAC AGAAGCAGGT GCAGATCAAG ACCCTGGAGG GCGAGTTCTC
651 GGTCACCATG TGGTCTTCAG ATGAAAAAAAA AGATATTGAC CATGAAACAG
701 TGGTTGAAGA GCAGATCATT GGGGAGAACT CACCTCCTGA TTATTCTGAA
751 TATATGACAG GCAAGAACT CCCTCCTGGA GGGATACCTG GCATTGACCT
801 CTCAGACCCC AAGCAACTGG CAGAATTGCG CAGAATGAAG CCAAGAAAA
851 TTAAAGAAGA TGATGCTCCA AGAACAATAG CTTGCCCTCA TAAAGGCTGC
901 ACAACATGT TCAGGATAA CTCTGCTATG ACAAAGCATC TGCACACCCA
951 CGGTCCCAGA GTCCACGTCT GTGCAGATG TGGCAAAGCG TTCGTTGAGA
1001 GCTCAAAGCT AAAAGCACAC CAGCTGGTTC ATACTCGAGA AAAGCCCTTT
1051 CAGTGCACAT TCGAAGGCTG CGGAAGCGC TTTTCACTGG ACTTCAATTT
1101 GCGCACGCAT GTGCGAATCC ATACCGGAGA CAGGCCCTAT GTGTGCCCCCT
1151 TCGACGGTTG TAATAAGAAG TTTGCTCAGT CAACTAACCT GAAATCTCAC
1201 ATCTTAACAC ACGCTAAAGC CAAAAACAAC CAGTGA

```

2. Proteinsequenz des „verkürzten“ Zinkfingers bei BB.6S (die durchgestrichenen Nukleotide fehlen, nur die unterstrichenen Nukleotide sind in der zweiten Bande vorhanden):

```

CPHK G C T K M F R D N S A M R K H L H T H G P R V H V
C A E C G K A F V E S S K L K R H Q L V H T G E K P F Q
CTFEGCGKRFSLDFNLRTHVRIHTGDRPYV
CPFDGCKKFAQSTNLKSHILTH

```

n=57

Figur 13**Erfindungsgemäß verwendete Antisense-Oligonukleotide**

(Die angegebenen Positionen beziehen sich nur auf den kodierenden Bereich und entsprechen nicht den Positionsnummern im Sequenzprotokoll.)

>gi|1835104|emb|Z85393.1|HSZ85393 H.sapiens Ig lambda light chain variable region gene(34-30SWIIE197) rearranged; Ig-Light-Lambda; VLambda
Identities = 14/14 (100%)

Query: 74 accggagcccgctg 88
 |||||||
Sbjct: 241 accggagcccgctg 228
V_region 1..348

>gi|14589948|ref|NM_000937.2| Homo sapiens polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide A, 220kDa (POLR2A), mRNA
Identities = 17/18 (94%)

Query: 77 ggagcccgctgtgggaga 94
 |||||||
Sbjct: 5099 ggagcccgctgtgggaga 5082
CDS 387..6299

>gi|18596386|ref|XM_093190.1| Homo sapiens similar to T-cell activation protein (LOC170226), mRNA
Identities = 20/21 (95%)

Query: 76 cggagcccgctgtgggagatg 96
 |||||||
Sbjct: 156 cggagcacgctgtgggagatg 176
CDS 1..1314

>gi|7934571|gb|AF220152.2|AF220152 Homo sapiens TACC2 mRNA, complete cds
Identities = 14/14 (100%)

Query: 78 gagcccgctgtggg 91
 |||||||
Sbjct: 977 gagcccgctgtggg 990
CDS 293..3013

>gi|6165844|gb|AF100772.1|AF100772 Homo sapiens tenascin-M1 (TNM1) mRNA,
Identities = 16/16 (100%)

Query: 79 agcccgctgtgggaga 94
 |||||||
Sbjct: 4377 agcccgctgtgggaga 4362
CDS 65..8242
function="putative receptor molecule"

>gi|24496766|ref|NM_004712.3| Homo sapiens hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate (HGS), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 79 agcccgctgtgggag 93
 |||||||
Sbjct: 2088 agcccgctgtgggag 2074

CDS 78..2411
 /note="human growth factor-regulated tyrosine kinase
 >gi|4324953|gb|AF114821.1|HSSM03 Homo sapiens smoothened (SMO) gene, exons 3
 through 12 and complete
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 79 agcccgctgtggga 93
 |||||
 Sbjct: 6838 agcccgctgtggga 6825
 CDS 6833..6967

>gi|22064913|ref|XM_090047.5| Homo sapiens LOC160156 (LOC160156), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 80 gcccgctgtgggag 93
 |||||
 Sbjct: 1427 gcccgctgtgggag 1440
 CDS 709..1980

>gi|517388|emb|Z31606.1|HSB2N03 H.sapiens brain-2/N-Oct 3 gene (promoter
 region)
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 80 gcccgctgtgggaga 94
 |||||
 Sbjct: 547 gcccgctgtgggaga 561
 promoter 1..670

>gi|23273501|gb|BC035782.1| Homo sapiens, Similar to tyrosine kinase, non-
 receptor, 1, clone
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 83 cgctgtgggagatgt 97
 |||||
 Sbjct: 1032 cgctgtgggagatgt 1046
 CDS 98..2083

>gi|7662017|ref|NM_015153.1| Homo sapiens PHD finger protein 3 (PHF3), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 84 gctgtgggagatgt 97
 |||||
 Sbjct: 2228 gctgtgggagatgt 2241
 CDS 28..6147

>gi|20561197|ref|XM_062302.3| Homo sapiens similar to RING finger protein 18
 (Testis-specific ring-finger protein) (LOC120826), mRNA
 Score = 28.2 bits (14), Expect = 119
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 84 gctgtgggagatgt 97
 |||||
 Sbjct: 489 gctgtgggagatgt 502
 CDS 190..2244

/product="similar to RING finger protein 18(Testis-specific ring-finger rotein)"
 >gi|4885330|ref|NM_005305.1| Homo sapiens G protein-coupled receptor 42
 (GPR42), mRNA

Identities = 14/14 (100%)
 Query: 84 gctgtgggagatgt 97
 |||||
 Sbjct: 486 gctgtgggagatgt 473
 CDS 1..1041

>gi|17473297|ref|XM_061928.1| Homo sapiens LOC120226 (LOC120226), mRNA

Identities = 14/14 (100%)

Query: 84 gctgtgggagatgt 97
 |||
 Sbjct: 453 gctgtgggagatgt 466
 CDS 1..492

>gi|21359977|ref|NM_024947.2| Homo sapiens polyhomeotic like 3 (Drosophila)
 (PHC3), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 85 ctgtgggagatgta 97
 |||
 Sbjct: 404 ctgtgggagatgta 391
 CDS 65..2959

/note="early development regulator 3; polyhomeotic 3"

>gi|19718811|gb|BC007249.2| Homo sapiens, pelota homolog (Drosophila), clone
 Identities = 13/13 (100%)

Query: 97 taacggtgcctgc 109
 |||
 Sbjct: 1303 taacggtgcctgc 1291
 CDS 274..1431

/product="pelota homolog (Drosophila)"

>gi|19924298|ref|NM_004958.2| Homo sapiens FK506 binding protein 12-rapamycin
 associated protein 1 (FRAP1), mRNA
 Identities = 13/13 (100%)

Query: 98 acggtgcctgccg 111
 |||
 Sbjct: 5720 acggtgcctgccg 5732
 CDS 80..7729

/note="FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein 2; rapamycin target
 protein; FKBP12-rapamycin complex-associated protein 1; FKBP-rapamycin
 associated"

>gi|22049727|ref|XM_040948.8| Homo sapiens dynein, cytoplasmic, heavy
 polypeptide 1 (DNCH1), mRNA
 Identities = 13/13 (100%)

Query: 99 acggtgcctgccg 111
 |||
 Sbjct: 6291 acggtgcctgccg 6303
 CDS 6..6830

/product="similar to cytoplasmic dynein heavy chain"

>gi|459833|gb|L25085.1|HUMSEC61B Human Sec61-complex beta-subunit mRNA,
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 100 cggtgcctgccgag 113
 |||
 Sbjct: 220 cggtgcctgccgag 207
 CDS 64..354

/function="protein translocation across the er-membrane"

>gi|21704280|ref|NM_020433.2| Homo sapiens junctophilin 2 (JPH2), mRNA
 Identities = 17/18 (94%)

Query: 100 cggtgcctgccgagcctc 117

|||||
 Sbjct: 2526 cggcgcctgcagagcctc 2509
 CDS 874..2964

mediate cross talk between cell surface and intracellular ion channels.

>gi|12804622|gb|BC001734.1|BC001734 Homo sapiens, protein translocation
 complex beta, clone MGC:1255
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 100 cggcgcctgccgag 113
 |||||
 Sbjct: 233 cggcgcctgccgag 220
 CDS 77..367

>gi|22053428|ref|XM_038146.5| Homo sapiens interferon, gamma-inducible protein
 30 (IFI30), mRNA
 Identities = 16/17 (94%)

Query: 100 cggcgcctgccgagcct 116
 |||||
 Sbjct: 289 cggcgcctgccgagcct 305
 CDS 74..826

/product="similar to Gamma-interferon inducible lysosomal thiol reductase
 precursor (Gamma-interferon-inducible protein IP-30)"

>gi|7657145|ref|NM_014365.1| Homo sapiens protein kinase H11 (H11), mRNA
 Identities = 13/13 (100%)

Query: 101 ggtgcctgccgag 113
 |||||
 Sbjct: 763 ggtgcctgccgag 775
 CDS 524..1114

/note="contains hsp20/crystallin family domain; estradiol-induced; small stress
 protein-like protein HSP22"

>gi|21264316|ref|NM_014599.3| Homo sapiens melanoma antigen, family D, 2
 (MAGED2), mRNA
 Identities = 17/18 (94%)

Query: 101 ggtgcctgccgagcctct 118
 |||||
 Sbjct: 332 ggtgcctcccagagcctct 315
 CDS 97..1917

/note="hepatocellular carcinoma associated protein; breast cancer associated
 gene 1"

>gi|11967745|emb|AJ293618.1|HSA293618 Homo sapiens mRNA for hypothetical
 protein 11B6, clone XP11B6
 Identities = 17/18 (94%)

Query: 101 ggtgcctgccgagcctct 118
 |||||
 Sbjct: 248 ggtgcctcccagagcctct 231
 CDS 13..1833

>gi|20514781|ref|NM_139015.1| Homo sapiens SPPL3 (SPPL3), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 104 gcctgccgagcctc 117
 |||||
 Sbjct: 569 gcctgccgagcctc 582
 CDS 1..1905

/product="hypothetical protein XP_068909"

>gi|23094385|emb|AJ345030.1|HSA345030 Homo sapiens mRNA for presenilin-like
 protein 4 (PSL4 gene)

Identities = 14/14 (100%)

Query: 104 gcctgccgagcctc 117
 |||||
 Sbjct: 598 gcctgccgagcctc 611
 CDS 54..1208
 /function="putative intramembrane protease"

>gi|4502840|ref|NM_003654.1| Homo sapiens carbohydrate (keratan sulfate Gal-6) sulfotransferase 1 (CHST1), mRNA
 Identities = 16/17 (94%)

Query: 105 cctgccgagcctctacg 121
 |||||
 Sbjct: 735 cctgccgagcctctacg 751
 CDS 367..1602
 /note="carbohydrate (chondroitin 6/keratan) sulfotransferase 1"
 /protein_id="NP_003645.1"

>gi|17485022|ref|XM_066361.1| Homo sapiens similar to glutathione S-transferase theta 1 (LOC129041), mRNA
 Identities = 13/13 (100%)

Query: 105 cctgccgagcctc 117
 |||||
 Sbjct: 580 cctgccgagcctc 568
 CDS 1..633
 /product="similar to glutathione S-transferase theta 1"

>gi|22134527|gb|AF331523.1| Homo sapiens chromosome 12 putative anion transporter mRNA, partial
 Identities = 13/13 (100%)

Query: 106 ctgccgagcctct 118
 |||||
 Sbjct: 807 ctgccgagcctct 819
 CDS <312..2003
 note="member of the SLC26 family;"

>gi|14784297|ref|XM_031102.1| Homo sapiens Breakpoint cluster region protein, uterine leiomyoma, 2 (BCRP2), mRNA
 Identities = 13/13 (100%)

Query: 108 gccgagcctctac 120
 |||||
 Sbjct: 1784 gccgagcctctac 1796
 CDS 55..2883
 /product="similar to KIAA1824 protein"
 >gi|20535791|ref|XM_119632.1| Homo sapiens LOC205318 (LOC205318), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 123 tcggctctagcacc 136
 |||||
 Sbjct: 491 tcggctctagcacc 504
 CDS 1..522
 /product="hypothetical protein XP_119632"

>gi|4557448|ref|NM_001271.1| Homo sapiens chromodomain helicase DNA binding protein 2 (CHD2), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 125 ggctctagcacctt 138
 |||||
 Sbjct: 2791 ggctctagcacctt 2778
 CDS 708..5927
 /product="chromodomain helicase DNA binding protein 2"

>gi|21264574|ref|NM_139135.1| Homo sapiens SWI/SNF related, matrix associated actin dependent regulator of chromatin, subfamily f, member 1 (SMARCF1), transcript variant 2, mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 128 tctagcaccttgac 141
 |||||
 Sbjct: 5474 tctagcaccttgac 5487
 CDS 371..6577
 /note="brain protein 120; chromosome 1 open reading frame 4; SWI/SNF complex protein p270; BRG1-associated factor 250a; chromatin remodeling factor p250; OSA1 nuclear protein"

>gi|18129612|gb|AF333072.2|AF333072 Homo sapiens HERV-K18.1 5' long terminal repeat, complete sequence; gag protein (gag) gene, gag-K18.1 allele, complete cds; pol protein (pol) gene, pol-K18.1 allele, complete cds; env protein (env) gene, env-K18.1 allele, complete cds; and 3' long terminal repeat, complete sequence
 Identities = 17/18 (94%)

Query: 143 tactctaactccacctct 160
 |||||
 Sbjct: 1196 tactctaactccccctct 1179
 CDS 1113..1874
 >gi|4503778|ref|NM_002029.1| Homo sapiens formyl peptide receptor 1 (FPR1),
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 148 taactccacctctg 161
 |||||
 Sbjct: 1102 taactccacctctg 1089
 CDS 62..1114
 /product="formyl peptide receptor 1"
 /product="protein tyrosine kinase-7"
 >gi|21655145|gb|AY082886.1| Homo sapiens eukaryotic translation initiation factor 4GI (EIF4GI)
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 150 actccacctctggt 163
 |||||
 Sbjct: 1400 actccacctctggt 1387
 CDS 275..5077
 >gi|13357213|ref|NM_015545.1| Homo sapiens KIAA0632 protein (KIAA0632), mRNA
 Identities = 17/18 (94%)

Query: 152 tccacctctggttagggcc 169
 |||||
 Sbjct: 931 tccacctctggttagggcc 914
 CDS 282..1790
 /product="KIAA0632 protein"

>gi|18182862|gb|BC015632.1| Homo sapiens, similar to hypothetical protein XP_166541, clone
 Identities = 18/19 (94%)

Query: 153 ccacctctggtagggccac 171
 ||||| |||||
 Sbjct: 2098 ccacctcggttagggccac 2080
 CDS 52..2517

>gi|24432033|ref|NM_004959.3| Homo sapiens nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1 (NR5A1),
 Identities = 17/18 (94%)

Query: 159 ctggtagggccacctctg 176
 |||| |||||
 Sbjct: 2316 ctgggagggccacctctg 2299
 CDS 52..13776

>gi|17432414|gb|AF447167.1|F447157S05 Homo sapiens protein tyrosine kinase-7 (PTK7) gene, exons 11, 12, and 13
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 161 ggtagggccacctct 175
 |||||
 Sbjct: 553 ggtagggccacctct 567
 CDS AF447164.1: 548..683

>gi|19882212|ref|NM_032119.1| Homo sapiens very large G protein-coupled receptor 1 (VLGR1), mRNA
 Identities = 17/18 (94%)

Query: 170 acctctgatagctctggt 187
 ||||| |||||
 Sbjct: 11300 acctctgataactctggt 11283
 CDS 97..19020

>gi|22044294|ref|XM_174449.1| Homo sapiens LOC255281 (LOC255281), mRNA
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 180 cctctgatagctctgg 196
 |||||
 Sbjct: 460 cctctgatagctctgg 445
 CDS 1..474

>gi|1841544|gb|U89337.1|HSMHC3W36A Homo sapiens HLA class III region containing NG7, cAMP response element binding protein-related protein (CREB-RP), and tenascin X genes,
 Identities = 17/18 (94%)

Query: 180 gctctggtgccaccacc 197
 ||||| |||||
 Sbjct: 54778 gctctggtgcctccacc 54795
 CDS 54566..54883

>gi|6164703|gb|AF167572.1|AF167572 Homo sapiens protein methyltransferase (JBP1) mRNA, complete cds
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 181 ctctggtgccacca 194
 |||||
 Sbjct: 574 ctctggtgccacca 561
 CDS 92..2005

/function="methylates histones H2A and H4 and myelin basic

/product="protein methyltransferase"

gi|2323409|gb|AF015913.1|AF015913 Homo sapiens SKB1Hs mRNA, complete cds
Identities = 14/14 (100%)

Query: 181 ctctggtgccacca 194
 |||||
Sbjct: 483 ctctggtgccacca 470
 CDS 1..1914
/note="homolog of fission yeast Skb1"

>gi|18490998|ref|NM_003882.2| Homo sapiens WNT1 inducible signaling pathway
protein 1 (WISP1), transcript variant 1, mRNA
Identities = 18/19 (94%)

Query: 181 ctctggtgccaccaccgc 199
 |||||
Sbjct: 569 ctctggtgccccaccaccgc 587
 CDS 77..1180

>gi|14245731|dbj|AB051853.1| Homo sapiens ARHGAP9 gene for rho-GTPase
activating protein, complete
Identities = 15/15 (100%)

Query: 181 ctctggtgccaccac 195
 |||||
Sbjct: 2013 ctctggtgccaccac 2027
 CDS 140..2335
/function="regulating adhesion of hematopoietic cells to
extracellular matrix"

>gi|16876446|ref|NM_054028.1| Homo sapiens acyl-malonyl condensing enzyme
(AMAC), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 181 ctctggtgccacca 194
 |||||
Sbjct: 220 ctctggtgccacca 233
 CDS 122..1138

>gi|18594399|ref|XM_092954.1| Homo sapiens similar to acidic protein rich in
leucines (LOC164697), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 182 tctggtgccaccac 195
 |||||
Sbjct: 721 tctggtgccaccac 734
 CDS 1..2454
/product="similar to acidic protein rich in leucines"

>gi|20553841|ref|XM_031689.6| Homo sapiens MAX dimerization protein 5 (MGA),
mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 182 tctggtgccaccac 195
 |||||
Sbjct: 463 tctggtgccaccac 476
 CDS 82..4773
/product="similar to MAX-interacting protein"

>gi|18575418|ref|XM_100074.1| Homo sapiens LOC159480 (LOC159480), mRNA

Identities = 14/14 (100%)

Query: 183 ctggtgccaccacc 196
 |||
 Sbjct: 475 ctggtgccaccacc 488
 CDS 1..1425
 /product="hypothetical protein XP_100074"

>gi|6912511|ref|NM_012330.1| Homo sapiens monocytic leukemia zinc finger protein-related factor (MORF), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 183 ctggtgccaccacc 196
 |||
 Sbjct: 1535 ctggtgccaccacc 1548
 CDS 316..6537
 /note="alternatively spliced; histone acetyltransferase"
 /product="monocytic leukemia zinc finger protein-related factor"

>gi|18032211|gb|AF217500.1|AF217500 Homo sapiens histone acetyltransferase MOZ2 (MOZ2) mRNA, complete cds
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 183 ctggtgccaccacc 196
 |||
 Sbjct: 1708 ctggtgccaccacc 1721
 CDS 489..6707
 /note="MYST family member; similar to MOZ"
 /product="histone acetyltransferase MOZ2"

>gi|24497588|ref|NM_139058.1| Homo sapiens aristaless related homeobox (ARX), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 185 ggtgccaccaccgc 199
 |||
 Sbjct: 663 ggtgccaccaccgc 649
 CDS 1..1689

>gi|4758787|ref|NM_004551.1| Homo sapiens NADH dehydrogenase (ubiquinone) Fe-S protein 3, 30kDa (NADH-coenzyme Q reductase) (NDUFS3), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 187 tgccaccaccgct 200
 |||
 Sbjct: 675 tgccaccaccgct 662
 CDS 13..807

>product="bA171A24.1 (RAR-related orphan receptor B)" gene="RORB"/
 Identities = 27/29 (93%)

Query: 189 ccaccaccgctcctcctcctgctgctgc 217
 |||
 Sbjct: 140523 ccaccaccaactcctcctcctgctgctgc 140551
 CDS: 140352..>140970

>gi|23510326|ref|NM_015692.1| Homo sapiens alpha-2 macroglobulin family protein VIP (VIP), mRNA
 Identities = 21/22 (95%)

Query:195 cccgctcctcctcctgctgctg 216

```

          |||
Sbjct: 47 cccgctcctgctcctgctgctg 68
          CDS                18..5675

```

/note="contains Kazal-type serine protease inhibitor domain"

>gi|21536391|ref|NM_007037.2| Homo sapiens a disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 8 (ADAMTS8), Identities = 29/32 (90%)

```

Query: 196 ccgctcctcctcctgctgctgcttctgctgct 227
          |||
Sbjct: 741 ccgctcctgctgctgctgctgctgctgctgctgct 772
          CDS                708..3380

```

>gi|7382453|ref|NM_005199.3| Homo sapiens cholinergic receptor, nicotinic, gamma polypeptide (CHRNA3), mRNA Identities = 22/23 (95%)

```

Query:196 ccgctcctcctcctgctgctgct 218
          |||
Sbjct: 19 ccgctgctcctcctgctgctgct 41
          CDS                1..1563

```

>gi|17738306|ref|NM_006650.2| Homo sapiens complexin 2 (CPLX2), mRNA Identities = 18/18 (100%)

```

Query: 197 ccgctcctcctcctgctgc 214
          |||
Sbjct: 488 ccgctcctcctcctgctgc 471
          CDS                346..750

```

>gi|21362089|ref|NM_032667.2| Homo sapiens Bernardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2 (seipin) (BSC1), mRNA Identities = 24/26 (92%)

```

Query: 198 gctcctcctcctgctgctgcttctgc 224
          |||
Sbjct: 1797 gctcctgctcctgcttctgcttctgc 1822
          CDS                507..1901

```

>gi|21703365|ref|NM_022766.3| Homo sapiens ceramide kinase (CERK), mRNA Identities = 21/22 (95%)

```

Query: 198 gctcctcctcctgctgctgctt 219
          |||
Sbjct: 1216 gctcctcctccagctgctgctt 1195

Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query: 204 cctcctgctgctgc 217
          |||
Sbjct: 1586 cctcctgctgctgc 1599
          CDS                124..1737
/note="lipid kinase LK4"

```

>gi|10198655|ref|NM_020547.1| Homo sapiens anti-Mullerian hormone receptor, type II (AMHR2), mRNA Identities = 20/20 (100%)

```

Query: 199 ctccctcctcctgctgctgct 218
          |||

```

Sbjct: 544 ctctcctcctgctgctgct 563
CDS 79..1800

>gi|7662013|ref|NM_014745.1| Homo sapiens KIAA0233 gene product (KIAA0233), mRNA
Identities = 30/32 (93%)

Query: 199 ctctcctcctgctgctgcttctgctgctcct 230
|||||
Sbjct: 803 ctctcctcctgctgctgctgctgatgctcct 772
CDS 3..6110

>gi|4504382|ref|NM_001528.1| Homo sapiens HGF activator (HGFAC), mRNA
Identities = 27/28 (96%)

Query:199 ctctcctcctgctgctgcttctgctgc 226
|||||
Sbjct: 64 ctctcctcctgctgctgctgctgctgc 91
CDS 4..1971

>gi|23111046|ref|NM_152227.1| Homo sapiens sorting nexin 5 (SNX5), transcript variant 1, mRNA
Identities = 18/18 (100%)

Query: 200 tcctcctcctgctgctgc 217
|||||
Sbjct: 221 tcctcctcctgctgctgc 204
CDS 181..1395

>gi|22507392|ref|NM_022574.2| Homo sapiens PERQ amino acid rich, with GYF domain 1 (PERQ1), mRNA
Identities = 28/31 (90%)

Query: 200 tcctcctcctgctgctgcttctgctgctcct 230
|||||
Sbjct: 1856 tcctcctcctgctgctgcttctgctcctcct 1826
CDS 236..2689

>gi|10834965|ref|NM_000404.1| Homo sapiens galactosidase, beta 1 (GLB1), transcript variant 179423, mRNA
Identities = 26/28 (92%)

Query: 200 tcctcctcctgctgctgcttctgctgct 227
|||||
Sbjct: 83 tcctccttctgctgctggttctgctgct 110
sig_peptide 61..129
CDS 61..2094

>gi|1814019|gb|U84408.1|HSU84408 Human IL-1 receptor related protein MyD88 mRNA, complete cds
Identities = 20/20 (100%)

Query: 201 cctcctcctgctgctgcttc 220
|||||
Sbjct: 433 cctcctcctgctgctgcttc 414
CDS 61..951

>gi|15929589|gb|BC015219.1|BC015219 Homo sapiens, HBV associated factor, clone
Identities = 25/27 (92%)

Query: 201 cctcctcctgctgctgcttctgctgct 227

```

          ||||| ||||||||| |||||
Sbjct: 1211 cctcctgctgctgctgcttccgctgct 1185
          CDS              434..1966

```

```

>gi|4885332|ref|NM_005306.1| Homo sapiens G protein-coupled receptor 43
(GPR43), mRNA
Identities = 22/23 (95%)

```

```

Query: 201 cctcctcctgctgctgcttctgc 223
          ||||||||| |||||
Sbjct: 165 cctcctcctgctgctgctgctgc 187
          CDS              1..993
/note="7tm_1; Region: 7 transmembrane receptor (rhodopsin
family)"

```

```

>gi|19111149|ref|NM_133265.1| Homo sapiens angiomin (AMOT), mRNA
Identities = 24/26 (92%)

```

```

Query: 202   ctctcctgctgctgcttctgctgct 227
          ||||| ||||||||| |||||
Sbjct: 2448 ctcttctgctgctgctgctgctgct 2473
          CDS              797..2824

```

```

>gi|24308357|ref|NM_033253.1| Homo sapiens 5'-nucleotidase, cytosolic IB
(NT5C1B), mRNA
Identities = 24/26 (92%)

```

```

Query: 203 tcctcctgctgctgcttctgctgctc 228
          ||||| ||||||||| |||||
Sbjct: 678 tcctcccgctgctgctgctgctgctc 653
          CDS              482..1690
/note="5' nucleotidase; autoimmune infertility-related protein; 5'-nucleotidase,
cytosolic IB; cytosolic 5'-nucleotidase IB; 5#-nucleotidase, cytosolic IB"

```

```

>gi|11545760|ref|NM_022055.1| Homo sapiens potassium channel, subfamily K,
member 12 (KCNK12),
Identities = 22/23 (95%)

```

```

Query: 204 cctcctgctgctgcttctgctgctc 226
          ||||||||| |||||
Sbjct: 59   cctcctgctgctgctgctgctgctc 81
          CDS              1..1293
/note="tandem pore domain potassium channel THIK-2"

```

```

>gi|5729946|ref|NM_006681.1| Homo sapiens neuromedin U (NMU), mRNA
Identities = 23/24 (95%)

```

```

Query: 205 ctctgctgctgcttctgctgctc 228
          ||||||||| |||||
Sbjct: 169 ctctgctgctgctgctgctgctc 192
          CDS              106..630
sig_peptide 106..207

```

```

>gi|4128016|emb|AJ011701.1|HSA011701 Homo sapiens TRHR gene promoter and exons
1-2, partial
Identities = 20/20 (100%)

```

```

Query: 205   ctctgctgctgcttctgct 224
          ||||||||| |||||
Sbjct: 1732 ctctgctgctgcttctgct 1751
          exon              1691..1946

```

>gi|17985370|gb|AF284094.1|AF284094 Homo sapiens I3 binding protein (BRI3BP)
mRNA, complete cds
Identities = 22/23 (95%)

Query: 205 ctctgctgctgcttctgctgct 227
|||||
Sbjct: 130 ctctgctgctgctgctgctgct 152
CDS 88..843

>gi|15625294|gb|AF286190.1|AF286190 Homo sapiens VPS10 domain protein mRNA,
Identities = 22/23 (95%)

Query:205 ctctgctgctgcttctgctgct 227
|||||
Sbjct: 5 ctctgctgctgctgctgctgct 27
CDS <1..>1251

>gi|28761|emb|X13629.1|HSAPOA4 Human intestinal mRNA for apolipoprotein A-IV
Identities = 22/23 (95%)

Query: 205 ctctgctgctgcttctgctgct 228
|||||
Sbjct: 1203 ctctgctgctgctctctgctgct 1181
CDS 46..1236

>gi|17458351|ref|XM_047011.2| Homo sapiens protein O-fucosyltransferase 1
(POFUT1), mRNA
Identities = 23/24 (95%)

Query: 206 tcctgctgctgcttctgctgctcc 229
|||||
Sbjct: 90 tcctgctgctgcttctgctgctcc 113
CDS 50..1216

>gi|15812213|ref|NM_033431.1| Homo sapiens phosphodiesterase 5A, cGMP-specific
(PDE5A), transcript variant 4, mRNA
Identities = 20/20 (100%)

Query: 208 ctgctgctgcttctgctgct 227
|||||
Sbjct: 227 ctgctgctgcttctgctgct 208
CDS 156..2753

>gi|3252778|dbj|D89094.1| Homo sapiens mRNA for 3',5'-cyclic GMP
phosphodiesterase, complete
Identities = 20/20 (100%)

Query: 208 ctgctgctgcttctgctgct 227
|||||
Sbjct: 391 ctgctgctgcttctgctgct 372
CDS 320..2947

>gi|11496985|ref|NM_012072.2| Homo sapiens complement component 1, q
subcomponent, receptor 1 (C1QR1), mRNA
Identities = 22/23 (95%)

Query: 208 ctgctgctgcttctgctgctcct 230
|||||
Sbjct: 170 ctgctgctgctgctgctgctcct 192
CDS 149..2107

>gi|4809281|ref|NM_001718.2| Homo sapiens bone morphogenetic protein 6 (BMP6),
Identities = 22/23 (95%)

Query: 208 ctgctgctgcttctgctgctcct 230
 |||
 Sbjct: 533 ctgctgctgctgctgctgctcct 511
 CDS 180..1721
 /note="Vg-related sequence; transforming growth factor-beta"

>gi|14777259|ref|XM_027568.1| Homo sapiens similar to interleukin 9 receptor
 (LOC146316), mRNA
 Identities = 22/23 (95%)

Query: 208 ctgctgctgcttctgctgctcct 230
 |||
 Sbjct: 1294 ctgctgctgctgctgctgctcct 1272
 CDS 660..1547

>gi|2626738|dbj|AB005060.1| Homo sapiens mRNA for NTAK, complete cds
 Identities = 22/23 (95%)

Query: 208 ctgctgctgcttctgctgctcct 230
 |||
 Sbjct: 341 ctgctgctgctgctgctgctcct 319
 CDS 226..2778

>gi|4507106|ref|NM_003086.1| Homo sapiens small nuclear RNA activating
 complex, polypeptide 4,90kDa (SNAPC4), mRNA
 Identities = 21/22 (95%)

Query: 208 ctgctgctgcttctgctgctcc 229
 |||
 Sbjct: 1994 ctgctgctgctgctgctgctcc 1973

Identities = 27/29 (93%), Gaps = 1/29 (3%)

Query: 200 tcctcctc-ctgctgctgcttctgctgct 227
 |||
 Sbjct: 2009 tcctcctcgtgctgctgctgctgctgct 1981
 CDS 376..4785

>gi|21237798|ref|NM_139205.1| Homo sapiens histone deacetylase 5 (HDAC5),
 transcript variant 2,
 Identities = 21/22 (95%)

Query: 208 ctgctgctgcttctgctgctcc 229
 |||
 Sbjct: 1888 ctgctgctgcttctgcttctcc 1867
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 205 ctctgctgctgctt 219
 |||
 Sbjct: 670 ctctgctgctgctt 656
 CDS 305..3418
 /note="isoform 2 is encoded by transcript variant 2; antigen NY-CO-9"

>gi|2564750|gb|AF029308.1|HTCRBCHR9 Homo sapiens chromosome 9 duplication of
 the T cell receptor beta locus and trypsinogen gene families
 Identities = 19/19 (100%)

Query: 209 tgctgctgcttctgctgct 227
 |||
 Sbjct: 11391 tgctgctgcttctgctgct 11409
 V_segment join(11390..11420)

>gi|1296750|emb|Z49234.1|HSTCRB2X2 H.sapiens gene for T-cell receptor TCRBV2.:
 Identities = 19/19 (100%)

Query: 209 tgctgctgcttctgctgct 227
 |||
 Sbjct: 976 tgctgctgcttctgctgct 994
 CDS 975..>1141

>gi|13027808|ref|NM_022718.1| Homo sapiens matrix metalloproteinase 25
 (MMP25), transcript variant 2, mRNA
 Identities = 18/18 (100%)

Query: 210 gctgctgcttctgctgct 227
 |||
 Sbjct: 264 gctgctgcttctgctgct 281
 CDS 238..1926

>gi|12803104|gb|BC002356.1|BC002356 Homo sapiens, nucleobindin 1, clone
 Identities = 21/22 (95%)

Query: 213 gctgcttctgctgctcct 230
 |||
 Sbjct: 68 gctgctgctgctgctcct 85

Query: 208 ctgctgctgcttctgctgctcc 229
 |||
 Sbjct: 1235 ctgctgctgcttccgctgctcc 1214
 CDS 27..1412

>gi|24496766|ref|NM_004712.3| Homo sapiens hepatocyte growth factor-regulated
 tyrosine kinase substrate (HGS), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 215 tgcttctgctgctcc 229
 |||
 Sbjct: 1732 tgcttctgctgctcc 1718
 CDS 78..2411

>gi|20544115|ref|XM_059933.5| Homo sapiens similar to putative
 lysophosphatidic acid acyltransferase (LOC137964), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 216 gcttctgctgctcct 230
 |||
 Sbjct: 2233 gcttctgctgctcct 2219
 CDS 913..2283

>gi|22770666|gb|AF531299.1| Homo sapiens histone H1 (HIST1H1A) gene, complete
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 216 gcttctgctgctcct 230
 |||
 Sbjct: 551 gcttctgctgctcct 565
 CDS 521..1168

>gi|18390058|gb|AF463518.1| Homo sapiens cell recognition protein CASPR4
(CASPR4) mRNA, complete
Identities = 15/15 (100%)

Query: 216 gcttctgctgctcct 230
 |||||
Sbjct: 1568 gcttctgctgctcct 1582
 CDS 140..4075
/product="cell recognition protein CASPR4"

>gi|21359973|ref|NM_053276.2| Homo sapiens vitrin (VIT), mRNA
Identities = 19/20 (95%)

Query: 216 cttctgctgctcctaccacc 236
 |||||
Sbjct: 835 cttctgctgctcctaccacc 854
 CDS 222..2303

>gi|23308602|ref|NM_015460.1| Homo sapiens myosin VIIA and Rab interacting
protein (MYRIP), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 220 ctgctgctcctacca 234
 |||||
Sbjct: 409 ctgctgctcctacca 423
 CDS 137..2716
/product="myosin VIIA and Rab interacting protein"

>gi|15559110|gb|AF414087.1| Homo sapiens small breast epithelial mucin mRNA,
complete cds
Identities = 16/16 (100%)

Query: 220 ctgctgctcctaccac 235
 |||||
Sbjct: 210 ctgctgctcctaccac 225
 CDS 47..319
note="SBEM; secreted protein; similar to Mus musculus"

>gi|22779205|dbj|AB083783.1| Homo sapiens slac2-c mRNA for Slp homologue
lacking C2 domains-c, complete cds
Identities = 15/15 (100%)

Query: 220 ctgctgctcctacca 234
 |||||
Sbjct: 273 ctgctgctcctacca 287
 CDS 1..2580

>gi|7705267|ref|NM_016255.1| Homo sapiens family with sequence similarity 8,
member A1 (FAM8A1),
Identities = 15/15 (100%)

Query: 226 ctctaccaccgccg 240
 |||||
Sbjct: 147 ctctaccaccgccg 161
 CDS 56..1297
/product="Autosomal Highly Conserved Protein"

>gi|14210509|ref|NM_032496.1| Homo sapiens rho-gtpase activating protein
ARHGAP9 (ARHGAP9), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 240 gcctctggtgccacc 254
 |||||
 Sbjct: 2335 gcctctggtgccacc 2349
 CDS 407..2659
 /product="hypothetical protein MGCL2959"

>gi|184756|gb|J00221.1|HUMIGCD7 Human Ig germline H-chain G-E-A region B:
 alpha-2 A2m(1) allele constant region, 3' end
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 240 gcctctggtgccacc 254
 |||||
 Sbjct: 800 gcctctggtgccacc 814
 CDS join(<164..469,684..1004,1227..1621)
 /product="immunoglobulin alpha-2 heavy chain"

>gi|21361375|ref|NM_007165.2| Homo sapiens splicing factor 3a, subunit 2,
 66kDa (SF3A2), mRNA
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 248 tgccaccgcccccgcc 263
 |||||
 Sbjct: 876 tgccaccgcccccgcc 891
 CDS 125..1519
 /note="Spliceosome protein SAP-62; splicing factor 3a,
 subunit 2, 66kD"

>gi|21361291|ref|NM_005611.2| Homo sapiens retinoblastoma-like 2 (p130)
 (RBL2), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 249 gccaccgcccccgcc 263
 |||||
 Sbjct: 93 gccaccgcccccgcc 107
 CDS 70..3489

>gi|4505322|ref|NM_003941.1| Homo sapiens Wiskott-Aldrich syndrome-like
 (WASL), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 249 gccaccgcccccgcc 263
 |||||
 Sbjct: 1406 gccaccgcccccgcc 1420
 CDS 255..1772

>gi|5901937|ref|NM_007021.1| Homo sapiens decidual protein induced by
 progesterone (DEPP), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 249 gccaccgcccccgcc 263
 |||||
 Sbjct: 787 gccaccgcccccgcc 801
 CDS 219..857

>gi|22045278|ref|XM_001334.5| Homo sapiens POU domain, class 3, transcription
 factor 1 (POU3F1),
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 250 ccaccgcccccgccgg 265
 |||||
 Sbjct: 1326 ccaccgcccccgccgg 1341

CDS 36..1391
 /product="similar to Octamer-binding transcription factor 6 (OCT-6) (POU-domain transcription factor SCIP) (TST-1)"

>gi|24234749|ref|NM_012218.2| Homo sapiens interleukin enhancer binding factor 3, 90kDa (ILF3), transcript variant 1, mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 250 ccaccgcccccgccg 264
 |||||
 Sbjct: 2389 ccaccgcccccgccg 2375
 CDS 267..2951
 /note="isoform a is encoded by transcript variant 1; double-stranded RNA-binding protein, 76 kD; M-phase phosphoprotein 4; nuclear factor associated with dsRNA; nuclear factor of activated T-cells, 90 kD; translational control protein 80"

>gi|190749|gb|M96684.1|HUMPURA H.sapiens Pur (pur-alpha) mRNA, complete cds
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 250 ccaccgcccccgccgg 265
 |||||
 Sbjct: 163 ccaccgcccccgccgg 148
 CDS 60..1028
 /function="sequence-specific single-stranded DNA binding protein"

>gi|4885128|ref|NM_005194.1| Homo sapiens CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), beta (CEBPB),
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 250 ccaccgcccccgccg 264
 |||||
 Sbjct: 484 ccaccgcccccgccg 498
 CDS 1..1038

>gi|24850134|ref|NM_170695.1| Homo sapiens TGFB-induced factor (TALE family homeobox) (TGIF),
 Identities = 18/19 (94%)

Query: 253 ccgcccccgccggtgcccg 271
 |||||
 Sbjct: 374 ccgcccccgccggtgcccg 356
 CDS 304..1509

>gi|20805946|gb|AY083269.1| Homo sapiens transcription factor mammalian MafA gene, complete cds
 Identities = 18/19 (94%)

Query: 253 ccgcccccgccggtgcccg 271
 |||||
 Sbjct: 236 ccgcccccgccggtgcccg 218
 CDS 1..1059

>gi|5058992|gb|U66095.1|U66095 Homo sapiens cell-line THP-1 GTP cyclohydrolase I mRNA, complete
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 257 ccccgccggtgcccg 271
 |||||
 Sbjct: 177 ccccgccggtgcccg 163
 CDS 145..846

>gi|4507750|ref|NM_001071.1| Homo sapiens thymidylate synthetase (TYMS), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 261 gccggtgcccgtgcg 275
 |||||
Sbjct: 267 gccggtgcccgtgcg 253
 CDS 106..1047

>gi|17511946|gb|BC018929.1|BC018929 Homo sapiens, Similar to T-cell death
associated gene, clone
Identities = 15/15 (100%)

Query: 261 gccggtgcccgtgcg 275
 |||||
Sbjct: 1029 gccggtgcccgtgcg 1015
 CDS 279..1058

>gi|6679302|ref|NM_007350.1| Homo sapiens pleckstrin homology-like domain,
family A, member 1 (PHLDA1), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 261 gccggtgcccgtgcg 275
 |||||
Sbjct: 1333 gccggtgcccgtgcg 1319
 CDS 160..1362

>gi|23097243|ref|NM_152891.1| Homo sapiens serine protease EOS (EOS), mRNA
Identities = 19/20 (95%)

Query: 263 cgggtgcccgtgcgaccggtg 282
 |||||
Sbjct: 385 cgggtgcccgtgcgaccggtg 404
 CDS 69..923

>gi|20555609|ref|XM_165720.1| Homo sapiens HCR (a-helix coiled-coil rod
homologue) (HCR), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 275 gaccggtggtggttag 289
 |||||
Sbjct: 1573 gaccggtggtggttag 1559
 CDS 80..2428

>gi|10947055|ref|NM_020987.1| Homo sapiens ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin
G) (ANK3), transcript variant 1, mRNA
Identities = 21/21 (100%)

Query: 280 gtggtggttagtggtggtggtg 300
 |||||
Sbjct: 12113 gtggtggttagtggtggtggtg 12093

Identities = 21/22 (95%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggtg 300
 |||||
Sbjct: 12096 ggtggtggttagtggtggtggtg 12075

Identities = 18/18 (100%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggt 296

|||||
 Sbjct: 12123 ggtggtggttagtggtggt 12106

Identities = 20/22 (90%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggtg 300
 ||||| || |||||
 Sbjct: 12111 ggtggttagtggtggtggtggtg 12090

Identities = 19/21 (90%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggt 299
 ||||| || |||||
 Sbjct: 12126 ggtggtggtggttagtggtggt 12106

Identities = 13/13 (100%)

Query: 279 ggtggtggttagtg 291
 |||||
 Sbjct: 12081 ggtggtggttagtg 12069
 CDS 193..13326

>gi|7662227|ref|NM_014841.1| Homo sapiens synaptosomal-associated protein,
 91kDa homolog (mouse) (SNAP91), mRNA
 Identities = 20/20 (100%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtgg 298
 |||||
 Sbjct: 1890 ggtggtggttagtggtggtgg 1871
 CDS 244..2967

Identities = 14/14 (100%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtgg 292
 |||||
 Sbjct: 717 ggtggtggttagtggtgg 704

Identities = 19/21 (90%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggt 299
 ||||| || |||||
 Sbjct: 729 ggtggttagtggtggtggtggt 709
 CDS 320..1168

>gi|5453935|ref|NM_006236.1| Homo sapiens POU domain, class 3, transcription
 factor 3 (POU3F3),
 Identities = 21/22 (95%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggtg 300
 ||||| || |||||
 Sbjct: 829 ggtggtggtggtggtggtggtg 808
 CDS 1..1503

>gi|21396478|ref|NM_005924.2| Homo sapiens mesenchyme homeo box 2 (growth
 arrest-specific homeo box) (MEOX2), mRNA
 Identities = 21/22 (95%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggtg 300
 ||||| |||||
Sbjct: 404 ggtggtggtggtggtggtggtg 383

Identities = 21/22 (95%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggtg 300
 ||||| |||||
Sbjct: 407 ggtggtggtggtggtggtggtg 386

Identities = 20/22 (90%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggtg 300
 ||||| |||||
Sbjct: 416 ggtggtgatggtggtggtggtg 395
 CDS 182..1093

>gi|21361336|ref|NM_001969.2| Homo sapiens eukaryotic translation initiation factor 5 (EIF5), mRNA

Identities = 21/22 (95%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggtg 300
 ||||| |||||
Sbjct: 1022 ggtggtggtggtggtggtggtg 1001

Identities = 19/20 (95%)

Query: 281 tggtagtagtggtggtggtg 300
 ||||| |||||
Sbjct: 1023 tggtagtagtggtggtggtggtg 1004
 CDS 469..1764

>gi|12597624|ref|NM_012068.2| Homo sapiens activating transcription factor 5 (ATF5), mRNA

Identities = 20/20 (100%)

Query: 281 tggtagtagtggtggtggtg 300
 ||||| |||||
Sbjct: 730 tggtagtagtggtggtggtg 711

>gi|20127494|ref|NM_006237.2| Homo sapiens POU domain, class 4, transcription factor 1 (POU4F1),

Identities = 21/22 (95%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggtg 300
 ||||| |||||
Sbjct: 553 ggtggtggtggtggtggtggtg 532

Identities = 21/22 (95%)

Query: 279 ggtggtggttagtggtggtggtg 300
 ||||| |||||
Sbjct: 556 ggtggtggtggtggtggtggtg 535

Identities = 19/20 (95%)

Query: 281 tggtaggttagtggtaggtggtag 300
 ||||| |||||
 Sbjct: 560 tggtaggttagtggtaggtggtag 541
 CDS 235..1497
 >gi|20379115|gb|AF498971.1| Homo sapiens small GTP binding protein RhoB (ARHB)
 mRNA, complete
 Identities = 15/15 (100%)

Query:299 tggtaggttagtggtagggc 313
 |||||
 Sbjct: 23 tggtaggttagtggtagggc 37
 CDS 1..591
 >gi|190939|gb|M38453.1|HUMRASTG Human ras transforming protein gene, exon 1
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 299 tggtaggttagtggtagggc 313
 |||||
 Sbjct: 149 tggtaggttagtggtagggc 163
 exon 133..243
 >gi|20544140|ref|NM_003185.2| Homo sapiens TAF4 RNA polymerase II, TATA box
 binding protein(TBP)-associated factor, 135kDa (TAF4), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 299 tggtaggttagtggtagggc 312
 |||||
 Sbjct: 125 tggtaggttagtggtagggc 112
 CDS 1..3252
 >gi|21361862|ref|NM_033104.2| Homo sapiens stonin 2 (STN2), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 299 tggtaggttagtggtagggc 312
 |||||
 Sbjct: 2110 tggtaggttagtggtagggc 2097
 CDS 202..2919
 >gi|22597105|gb|AF521671.1| Homo sapiens SWI/SNF chromatin remodeling complex
 subunit OSA2
 Identities = 14/14 (100%)

Query:299 tggtaggttagtggtagggc 312
 |||||
 Sbjct: 68 tggtaggttagtggtagggc 55
 CDS <1..6498
 >gi|22051956|ref|XM_113625.2| Homo sapiens similar to Antrax toxin receptor
 precursor (Tumor endothelial marker 8) (LOC195977), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 299 tggtaggttagtggtagggc 312
 |||||
 Sbjct: 411 tggtaggttagtggtagggc 398
 CDS 251..1171
 >gi|17863992|gb|AF449430.1|AF449430 Homo sapiens endocytosis protein HSTNB
 variant mRNA, complete cds
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 299 tggtaggttagtggtagggc 312

```

          |||
Sbjct: 2110 tgggtggtggtgggc 2097
          CDS                202..2919
>gi|11065969|gb|AF193855.1|AF193855 Homo sapiens zinc finger protein of
cerebellum ZIC2 (ZIC2) mRNA,
Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query: 299 tgggtggtggtgggc 312
          |||

```

```

Sbjct: 701 tgggtggtggtgggc 688
          CDS                1..1599

```

```

>gi|17474021|ref|XM_058523.1| Homo sapiens similar to MDM2 variant FB29
(LOC121015), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query: 302 tgggtggtgggcggg 315
          |||

```

```

Sbjct: 117 tgggtggtgggcggg 104
          CDS                26..418

```

```

>gi|21361620|ref|NM_002633.2| Homo sapiens phosphoglucomutase 1 (PGM1), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query: 302 tgggtggtgggcggg 315
          |||

```

```

Sbjct: 383 tgggtggtgggcggg 396
          CDS                214..1902

```

```

>gi|6979929|gb|AF221759.1|AF221759 Homo sapiens Mam1 mRNA, partial cds
Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query: 303 ggtggtgggcgggt 316
          |||

```

```

Sbjct: 1643 ggtggtgggcgggt 1630
          CDS                <1..2682

```

```

>gi|4505736|ref|NM_002621.1| Homo sapiens properdin P factor, complement
(PFC), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query: 306 ggtgggcgggtact 320
          |||

```

```

Sbjct: 1493 ggtgggcgggtact 1480
          CDS                243..1652

```

```

>gi|20127484|ref|NM_005654.2| Homo sapiens nuclear receptor subfamily 2, group
F, member 1 (NR2F1), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query: 319 tagcgcgacgtggg 332
          |||

```

```

Sbjct: 705 tagcgcgacgtggg 692
          CDS                98..1369

```

```

/note="Transcription factor COUP 1 (chicken ovalbumin upstream promoter 1,;
transcription factor COUP 1 "

```

```

>gi|16418382|ref|NM_052876.1| Homo sapiens transcriptional repressor NAC1
(NAC1), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

```

Query: 326 acgtgggcgaccagt 340
 |||
 Sbjct: 404 acgtgggcgaccagt 418
 CDS 127..1710
 /note="contains POZ domain"

>gi|16445431|ref|NM_033662.1| Homo sapiens WD repeat domain 4 (WDR4),
 transcript variant 3, mRNA
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 328 gtgggcgaccagtggc 343
 |||
 Sbjct: 882 gtgggcgaccagtggc 897
 CDS 363..1163
 /note="isoform 2 is encoded by transcript variant 3; WD repeat-containing
 protein 4"

>gi|22027497|ref|NM_012295.2| Homo sapiens calcineurin binding protein 1
 (CABIN1), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 334 gaccagtggctgctg 348
 |||
 Sbjct: 1787 gaccagtggctgctg 1801
 CDS 128..6790

>gi|20336259|ref|NM_015866.2| Homo sapiens PR domain containing 2, with ZNF
 domain (PRDM2), transcript variant 2, mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 336 ccagtggctgctgg 349
 |||
 Sbjct: 3329 ccagtggctgctgg 3316
 CDS 857..5905
 /note="isoform b is encoded by transcript variant 2; zinc-finger DNA-binding
 protein; retinoblastoma protein-interacting zinc finger protein; MTE-binding
 protein"

>gi|22042322|ref|XM_015428.3| Homo sapiens similar to CGI-105 protein
 (LOC151313), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 337 cagtggctgctggg 350
 |||
 Sbjct: 620 cagtggctgctggg 633
 CDS 11..955

>gi|20270612|ref|NG_001318.1| Homo sapiens HSP40 pseudogene (HSP40)
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 337 cagtggctgctggg 350
 |||
 Sbjct: 2499 cagtggctgctggg 2486
 misc_feature 1..2882

>gi|21265045|ref|NM_139027.1| Homo sapiens a disintegrin-like and
 metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 13
 (ADAMTS13), transcript variant 2, mRNA
 Identities = 17/17 (100%)

Query: 339 gtggctgctgggctggg 355

|||||

Sbjct: 3812 gtggctgctgggctggg 3828

CDS 445..4560

(vWF)-cleaving protease, which is responsible for cleaving at the

>gi|22050832|ref|XM_114863.2| Homo sapiens similar to alpha 2 type IV collagen preproprotein;canstatin (LOC203630), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query:339 gtggctgctgggctgg 354

|||||

Sbjct: 450 gtggctgctgggctgg 465

CDS 1..1425

/product="similar to alpha 2 type IV collagen preproprotein; canstatin"

>gi|22064435|ref|XM_017037.3| Homo sapiens suppressor of Ty 6 homolog (S. cerevisiae) (SUPT6H),
Identities = 15/15 (100%)

Query: 340 tggctgctgggctgg 354

|||||

Sbjct: 4624 tggctgctgggctgg 4610

CDS 161..4972

>gi|20149786|gb|AF039196.3| Homo sapiens putative single zinc finger transcription factor protein (hairless) mRNA, complete cds
Identities = 15/15 (100%)

Query: 341 ggctgctgggctggg 355

|||||

Sbjct: 4218 ggctgctgggctggg 4204

CDS 1485..5054

/note="restricted expression in the brain and skin"

>gi|20070162|ref|NM_018896.2| Homo sapiens calcium channel, voltage-dependent, alpha 1G subunit(CACNA1G), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 342 gctgctgggctgggt 356

|||||

Sbjct: 1440 gctgctgggctgggt 1426

CDS 1..7134

>gi|18564486|ref|XM_094865.1| Homo sapiens similar to Olfactory receptor 4F3 (LOC168119), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query:343 ctgctgggctgggtt 357

|||||

Sbjct: 49 ctgctgggctgggtt 35

CDS 1..978

>gi|4503532|ref|NM_001417.1| Homo sapiens eukaryotic translation initiation factor 4B (EIF4B),
Identities = 16/16 (100%)

Query: 350 gctggggttcacgtgg 365

|||||

Sbjct: 393 gctggggttcacgtgg 378

CDS 1..1836

>gi|4557252|ref|NM_001109.1| Homo sapiens a disintegrin and metalloproteinase domain 8 (ADAM8),
Identities = 15/15 (100%)

Query: 360 cgtgggtgggtggttct 374
 |||||
Sbjct: 1980 cgtgggtgggtggttct 1994
 CDS 10..2484

>gi|20143921|ref|NM_133437.1| Homo sapiens titin (TTN), transcript variant novex-2, mRNA
Identities = 17/18 (94%)

Query: 360 cgtgggtgggtggttctcca 377
 |||||
Sbjct: 33611 cgtgatgggtggttctcca 33628
 CDS 224..81580

/note="isoform novex-2 is encoded by transcript variant novex-2; connectin; CMH9, included"

>gi|22726242|gb|BC037404.1| Homo sapiens, Similar to formin binding protein 4, clone MGC:36749
Identities = 14/14 (100%)

Query: 361 gtgggtgggtggttct 374
 |||||
Sbjct: 2743 gtgggtgggtggttct 2730
 CDS 28..3075

>gi|4557234|ref|NM_000018.1| Homo sapiens acyl-Coenzyme A dehydrogenase, very long chain (ACADVL), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 362 tgggtgggtggttctc 375
 |||||
Sbjct: 1818 tgggtgggtggttctc 1831
 CDS 86..2053

>gi|22048275|ref|XM_063346.3| Homo sapiens similar to polypyrimidine-tract binding protein(LOC122888), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 363 ggtgggtggttctcc 376
 |||||
Sbjct: 1345 ggtgggtggttctcc 1332
 CDS 1..1461

>gi|4885524|ref|NM_005490.1| Homo sapiens SH2 domain containing 3A (SH2D3A),
Identities = 15/15 (100%)

Query: 390 ctgcgcgctcctcca 414
 |||||
Sbjct: 1319 ctgcgcgctcctcca 1305
 CDS 152..1882

>gi|22060841|ref|XM_165659.2| Homo sapiens elaC homolog 1 (E. coli) (ELAC1), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query: 397 ctctccatcaccac 412

```

|||||
Sbjct: 894 ctctccatcacccac 879
      CDS          108..1199
/product="similar to elaC homolog 1 (E. coli); similar to Escherichia coli elaC;
hypothetical protein D29; elaC

```

```

>gi|9055315|ref|NM_012406.2| Homo sapiens PR domain containing 4 (PRDM4), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

```

```

Query: 397 ctctccatcaccca 411
      |||
Sbjct: 1109 ctctccatcaccca 1123
      CDS          123..2528

```

```

>gi|22046620|ref|XM_069728.3| Homo sapiens similar to beta-glucuronidase
(LOC136132), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

```

```

Query: 399 tcctccatcacccac 413
      |||
Sbjct: 663 tcctccatcacccac 649
      CDS          1..972

```

```

>gi|19263734|gb|BC025358.1| Homo sapiens, ATP-binding cassette, sub-family D
(ALD), member 1,
Identities = 15/15 (100%)

```

```

Query: 400 ctccatcacccaccg 414
      |||
Sbjct: 2364 ctccatcacccaccg 2378
      CDS          400..2637

```

```

>gi|11968022|ref|NM_022473.1| Homo sapiens zinc finger protein 106 (ZFP106),
mRNA
Identities = 15/15 (100%)

```

```

Query: 400 ctccatcacccaccg 414
      |||
Sbjct: 3838 ctccatcacccaccg 3852
      CDS          336..5987

```

```

>gi|18586624|ref|XM_085530.1| Homo sapiens similar to Adrenoleukodystrophy
protein (ALDP)
Identities = 15/15 (100%)

```

```

Query: 400 ctccatcacccaccg 414
      |||
Sbjct: 310 ctccatcacccaccg 324
      CDS          134..583
      misc_feature 161..376

```

```

>gi|19743876|ref|NM_002918.2| Homo sapiens regulatory factor X, 1 (influences
HLA class II expression) (RFX1), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

```

```

Query: 406 caccaccgctgctg 420
      |||
Sbjct: 220 caccaccgctgctg 234
      CDS          93..3032

```

>gi|19263734|gb|BC025358.1| Homo sapiens, ATP-binding cassette, sub-family I (ALD), member 1,

Identities = 15/15 (100%)

Query: 410 ctccatcacccaccg 424

|||||

Sbjct: 2364 ctccatcacccaccg 2378

CDS 400..2637

>gi|18586624|ref|XM_085530.1| Homo sapiens similar to Adrenoleukodystrophy protein (ALDP) (LOC146640), mRNA

Identities = 15/15 (100%)

Query: 410 ctccatcacccaccg 424

|||||

Sbjct: 310 ctccatcacccaccg 324

CDS 134..583

>gi|11968022|ref|NM_022473.1| Homo sapiens zinc finger protein 106 (ZFP106), mRNA

Identities = 15/15 (100%)

Query: 410 ctccatcacccaccg 424

|||||

Sbjct: 3838 ctccatcacccaccg 3852

CDS 336..5987

>gi|13184045|ref|NM_023944.1| Homo sapiens cytochrome P450, subfamily IVF, polypeptide 12 (CYP4F12), mRNA

Identities = 17/17 (100%)

Query:413 cgctgctgagcctgccc 429

|||||

Sbjct: 35 cgctgctgagcctgccc 51

CDS 31..1605

>gi|23821028|ref|NM_153486.1| Homo sapiens lactate dehydrogenase D (LDHD), mRNA

Identities = 20/22 (90%)

Query: 424 ctgcccgacgcgcggtcctgc 445

|||||

Sbjct: 637 ctgcccgacggcggtcctgc 658

CDS 58..1518

>gi|24528580|gb|AF079529.2| Homo sapiens cAMP-specific phosphodiesterase 8B1 (PDE8B) mRNA, complete cds; alternatively spliced

Identities = 15/15 (100%)

Query: 427 cccgacgcgcggtc 441

|||||

Sbjct: 224 cccgacgcgcggtc 210

CDS 46..2703

>gi|22001416|ref|NM_015465.1| Homo sapiens gemin 5 (GEMIN5), mRNA SMN complex component; Sm-interacting protein; DKFZP586M1824 protein

Identities = 14/14 (100%)

Query:434 cgcggtcctgccc 447

|||||

Sbjct: 17 cgcggtcctgccc 4
CDS 1..4527

>gi|29459|emb|X68149.1|HSBLR1A Homo sapiens BLR1 gene for Burkitt's lymphoma receptor 1
Identities = 18/19 (94%)

Query: 434 cgcggtcctgccc 452
|||||
Sbjct: 1085 cgcggtcctgaccaagct 1103
CDS 85..1203

>gi|840783|emb|X68829.1|HSMDCR H.sapiens mRNA for MDR15 protein
Identities = 18/19 (94%)

Query: 434 cgcggtcctgccc 452
|||||
Sbjct: 1154 cgcggtcctgaccaagct 1172
CDS 289..1272

>gi|5032094|ref|NM_005630.1| Homo sapiens solute carrier family 21 (prostaglandin transporter), member 2 (SLC21A2), mRNA
Identities = 17/17 (100%)

Query: 437 ggctcctgccc 453
|||||
Sbjct: 88 ggctcctgccc 104
CDS 84..2015

>gi|4505876|ref|NM_000445.1| Homo sapiens plectin 1, intermediate filament binding protein 500kDa (PLEC1), mRNA
Identities = 17/18 (94%)

Query: 438 gctcctgcccagctcct 455
|||||
Sbjct: 7156 gctcctgcccagctcct 7139
CDS 52..13776

/function="high molecular weight cytoskeletal-associated protein which is a component of hemidesmosomes in basal keratinocytes and also a component of the sarcolemma in muscle (HD1)

>gi|22058106|ref|XM_171754.1| Homo sapiens similar to a disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 17 preproprotein (LOC257018), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 438 gctcctgcccagct 452
|||||
Sbjct: 91 gctcctgcccagct 77
CDS 1..420

>gi|4505936|ref|NM_002693.1| Homo sapiens polymerase (DNA directed), gamma (POLG), nuclear gene encoding mitochondrial protein, mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 438 gctcctgcccagc 451
|||||
Sbjct: 1953 gctcctgcccagc 1966
CDS 283..4002

>gi|533527|gb|U10694.1|HSU10694 Human MAGE-9 antigen (MAGE9) gene, complete cds
Identities = 18/19 (94%)

Query: 438 gctcctgcccagctcctg 456
 |||||
Sbjct: 1290 gctcctgcccagctcctg 1308
 exon 1268..>2845
 CDS 1333..2280

>gi|4758361|ref|NM_004112.1| Homo sapiens fibroblast growth factor 11 (FGF11), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query: 442 ctgcccagctcctgg 457
 |||||
Sbjct: 589 ctgcccagctcctgg 604
 CDS 1..678

>gi|13435128|ref|NM_022089.1| Homo sapiens putative ATPase (HSA9947), mRNA
Identities = 17/18 (94%)

Query: 442 ctgcccagctcctggtc 459
 |||||
Sbjct: 2555 ctgcccaggtcctggtc 2572
 CDS 35..3577

>gi|24308028|ref|NM_015296.1| Homo sapiens zizimin1 (zizimin1), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 445 cccaagctcctgg 458
 |||||
Sbjct: 2431 cccaagctcctgg 2418
 CDS 56..6265
note="Cdc42 activator"

>gi|22043940|ref|XM_060678.5| Homo sapiens similar to Synaptotagmin II (SytII) (LOC127833), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 445 cccaagctcctgg 458
 |||||
Sbjct: 540 cccaagctcctgg 527
 CDS 1..1278

>gi|18599586|ref|XM_092362.1| Homo sapiens similar to evidence:NAS-hypothetical protein-putative (LOC165086), mRNA
Identities = 17/18 (94%)

Query: 448 aagctcctggtaggag 465
 |||||
Sbjct: 776 aagctcctggtaggag 759
 CDS 1..936

>gi|23336903|tpg|BK000566.1| TPA: Homo sapiens SF3b125 DEAD-box protein mRNA, complete cds,
Identities = 14/14 (100%)

Query: 452 tcctggtaggag 465
 |||||
Sbjct: 399 tcctggtaggag 386

CDS 1..2460

>gi|22052707|ref|XM_172523.1| Homo sapiens similar to N-formyl peptide
receptor (LOC256135), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 460 taggagtaaggcca 473
|||||
Sbjct: 410 taggagtaaggcca 397
CDS 81..560

>gi|474428|emb|Z31702.1|HSP53DN H.sapiens p5-3 DNA
Identities = 16/16 (100%)

Query: 461 aggagtaaggccatgg 476
|||||
Sbjct: 264 aggagtaaggccatgg 279
1..1464

Non-homologous recombination within the major histocompatibility
complex creates a transcribed hybrid sequence

>gi|18550199|ref|XM_059368.2| Homo sapiens similar to thymidylate kinase
family LPS-inducible member; thymidylate kinase homologue (LOC129607), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query:467 aaggccatgggcgcg 480
|||||
Sbjct: 23 aaggccatgggcgcg 10
CDS 16..1365

>gi|6706902|emb|AL109827.8|HSJ309K20 Human DNA sequence from clone RP1-309K20
on chromosome 20 Contains the gene for a novel protein similar to dysferlin, the
SPAG4 gene for sperm associated antigen 4, the CPNE1 gene for Copine I (similar
to KIAA0636), the gene KIAA0765 (HRIHFB2091) for an RNA recognition motif
(RNP, RRM or RBD domain) containing protein and the 3' end of the NIFS
gene for cysteine desulfurase.
Identities = 16/16 (100%)

Query: 468 aggccatgggcgcgcg 483
|||||
Sbjct: 7506 aggccatgggcgcgcg 7491
CDS 7357..7540

>gi|21614532|ref|NM_144957.1| Homo sapiens protease, serine, 21 (testisin)
(PRSS21), transcript variant 3, mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 468 aggccatgggcgcg 481
|||||
Sbjct: 102 aggccatgggcgcg 115
CDS 107..1009

>gi|18087852|ref|NM_080672.1| Homo sapiens Q9H4T4 like (H17739), mRNA
Identities = 18/19 (94%)

Query: 469 ggccatgggcgcgccggc 487
|||||
Sbjct: 141 ggccatgggcccggccggc 123
CDS 136..1815

>gi|790818|gb|L39891.1|HUMPKD1GEN Homo sapiens polycystic kidney disease-associated protein (PKD1) gene,
Identities = 16/16 (100%)

Query: 475 gggcgcgccggccgc 490
 |||||
Sbjct: 50097 gggcgcgccggccgc 50082
 CDS 49997..50171

>gi|24429581|ref|NM_153813.1| Homo sapiens friend of GATA-1 (FOG1), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 475 gggcgcgccggcc 487
 |||||
Sbjct: 2503 gggcgcgccggcc 2490
 CDS 323..3337

>gi|22094134|ref|NM_032482.1| Homo sapiens histone methyltransferase DOT1L (DOT1L), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 476 ggcgcgccggccg 489
 |||||
Sbjct: 2314 ggcgcgccggccg 2301
 CDS 37..4650
function="methylates lysine 79 of histone H3"

>gi|4759111|ref|NM_004207.1| Homo sapiens solute carrier family 16 (monocarboxylic acid transporters), member 3 (SLC16A3), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 477 gcgcgccggccgc 490
 |||||
Sbjct: 891 gcgcgccggccgc 904
 CDS 63..1460

>gi|20544351|ref|XM_005702.8| Homo sapiens wingless-type MMTV integration site family, member 8B (WNT8B), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 477 gcgcgccggccgc 490
 |||||
Sbjct: 808 gcgcgccggccgc 821
 CDS 129..1184

>gi|23452045|gb|AF494409.1| Homo sapiens pantothenate kinase 2 mRNA, complete cds
Identities = 15/15 (100%)

Query: 480 cggccggccgctct 494
 |||||
Sbjct: 279 cggccggccgctct 265
 CDS 7..1719

gi|2213644|gb|U63833.1|HSU63833 Human PAX6 gene, promoter region and exons 1 and 2
Identities = 16/16 (100%)

Query: 482 gccggccgctctgct 497
 |||||
Sbjct: 114 gccggccgctctgct 129

promoter 1..3274

/note="isoform 2 is encoded by transcript variant 2; ortholog of mouse CNR5; KIAA0345-like 1"

>gi|14589892|ref|NM_001794.2| Homo sapiens cadherin 4, type 1, R-cadherin (retinal) (CDH4), mRNA

Identities = 15/15 (100%)

Query: 483 cgggccgcctctgct 497

|||||

Sbjct: 2841 cgggccgcctctgct 2827

CDS 15..2765

This gene is a classical cadherin from the cadherin superfamily. The encoded protein is a calcium-dependent cell-cell adhesion glycoprotein. studies

>gi|11545830|ref|NM_022114.1| Homo sapiens PR domain containing 16 (PRDM16), mRNA/ Identities = 15/15 (100%)

Query: 483 cgggccgcctctgct 497

|||||

Sbjct: 1638 cgggccgcctctgct 1652

gene 1..4376

>gi|14165396|ref|NM_031865.1| Homo sapiens protocadherin alpha 13 (PCDHA13), transcript variant 2,

Identities = 16/16 (100%)

Query: 484 cggccgcctctgctgc 499

|||||

Sbjct: 2268 cggccgcctctgctgc 2253

CDS 1..2424

>gi|12697311|emb|AJ295990.1|HSA295990 Homo sapiens mRNA for putative chromatin modulator, alternative splice NSD3L

Identities = 15/15 (100%)

Query: 485 ggccgcctctgctgc 499

|||||

Sbjct: 4514 ggccgcctctgctgc 4528

CDS 314..4627

/note="alternative splice NSD3L"

<gi|12642816|gb|AF332469.1|AF332469 Homo sapiens putative protein WHSC1L11 (WHSC1L1) mRNA, complete cds, alternatively spliced

Identities = 15/15 (100%)

Query: 485 ggccgcctctgctgc 499

|||||

Sbjct: 4719 ggccgcctctgctgc 4733

CDS 519..4832

>gi|17474463|ref|XM_062506.1| Homo sapiens similar to 60S acidic ribosomal protein P2 (LOC121193), mRNA

Identities = 15/15 (100%)

Query: 485 ggccgcctctgctgc 499

|||||

Sbjct: 278 ggccgcctctgctgc 292

CDS 1..351

product="similar to 60S acidic ribosomal protein P2"

>gi|22035673|ref|NM_006031.2| Homo sapiens pericentrin 2 (kendrin) (PCNT2), mRNA
 Score = 30.2 bits (15), Expect = 88
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 487 ccgcctctgctgcag 501
 |||
 Sbjct: 3442 ccgcctctgctgcag 3428
 CDS 53..10063

The protein encoded by this gene binds to calmodulin and is expressed in the centrosome.

>gi|12620204|gb|AF288398.1|AF288398 Homo sapiens Clorf14 mRNA, complete cds
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 489 gcctctgctgcagatg 504
 |||
 Sbjct: 1282 gcctctgctgcagatg 1267
 CDS 69..2246

note="alternatively spliced"

>gi|9622520|gb|AF173157.1|AF173157 Homo sapiens MSTP098 (MST098) mRNA, complete cds
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 489 gcctctgctgcagatg 504
 |||
 Sbjct: 329 gcctctgctgcagatg 314
 CDS 239..460

>gi|22046810|ref|XM_089096.2| Homo sapiens similar to coxsackievirus and adenovirus receptor-like protein (LOC163724), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 490 cctctgctgcagatg 504
 |||
 Sbjct: 578 cctctgctgcagatg 564
 CDS 291..1466
 misc_feature 552..674

>gi|20070194|ref|NM_006140.2| Homo sapiens colony stimulating factor 2 receptor, alpha, low-affinity (granulocyte-macrophage) (CSF2RA), mRNA
 Identities = 17/18 (94%)

Query: 512 tctgcgaccagtggcacc 529
 |||
 Sbjct: 248 tctgcgaccagtggcacc 265
 CDS 171..1373

>gi|15990415|gb|BC015569.1|BC015569 Homo sapiens, Similar to SRp25 nuclear protein,
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 517 gaccagtggcaccg 430
 |||
 Sbjct: 406 gaccagtggcaccg 419
 CDS 37..684

>gi|13624213|gb|AF319045.1|AF319045 Homo sapiens contactin-associated protein 2 (CNTNAP2) mRNA, complete
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 517 gaccagtggcaccg 530
 |||
 Sbjct: 2778 gaccagtggcaccg 2791
 CDS 141..4136

>gi|14702161|ref|NM_032421.1| Homo sapiens cytoplasmic linker 2 (CYLN2),
 transcript variant 2,
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 519 ccagtggcaccgcc 532
 |||
 Sbjct: 314 ccagtggcaccgcc 327
 CDS 328..3363
 note="synonyms: WSCR4, WBSCR4, CLIP-115, KIAA0291, MGC11333"
 note="isoform 2 is encoded by transcript variant 2;
 Williams-Beuren syndrome chromosome region 4"

>gi|22044320|ref|XM_086178.5| Homo sapiens agrin (AGRN), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 419 ccagtggcaccgcc 432
 |||
 Sbjct: 4325 ccagtggcaccgcc 4338
 CDS 366..6107
 >gi|4885506|ref|NM_005468.1| Homo sapiens N-acetylated alpha-linked acidic
 dipeptidase-like; ILEAL DIPEPTIDYLPEPTIDASE (NAALADASEL), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 520 cagtggcaccgccg 533
 |||
 Sbjct: 1156 cagtggcaccgccg 1169
 CDS 17..2239
 /function="peptidase"

>gi|23943861|ref|NM_020378.1| Homo sapiens K562 cell-derived leucine-zipper-
 like protein 1 (KLP1), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)
 Query: 523 tggcaccgccgcccgg 538
 |||
 Sbjct: 486 tggcaccgccgcccgg 500
 CDS 90..710
 note="K562 cells-derived leucine-zipper-like protein 1"

>gi|20384683|gb|AY030095.1| Homo sapiens pancreasin mRNA, complete cds
 Identities = 17/17 (100%)

Query: 524 ggcaccgccgcccggcc 540
 |||
 Sbjct: 23 ggcaccgccgcccggcc 7
 CDS 1..873
 note="CAPH2; channel-activating protease 2; tryptic serine protease; similar to
 marapsin"

>gi|20552317|ref|XM_096904.4| Homo sapiens Kruppel-like factor 13 (KLF13),
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 525 gcaccgccgcccggcc 539
 |||
 Sbjct: 20 gcaccgccgcccggcc 34
 CDS 47..913

note="synonyms: BTEB3, FKLF2, NSLP1, FKLF-2, RFLAT1, RFLAT-1"
/product="similar to Krueppel-like factor 13

>gi|14727714|ref|XM_045113.1| Homo sapiens astrotactin (ASTN), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 525 gcaccgcccggcc 539
 |||||
Sbjct: 72 gcaccgcccggcc 58
 CDS 15..3899
product="similar to KIAA0289"

>gi|22538424|ref|NM_145691.2| Homo sapiens ATP synthase mitochondrial F1
complex assembly factor 2 (ATPAF2), nuclear gene encoding mitochondrial protein,
Identities = 14/14 (100%)

Query: 525 gcaccgcccggcc 538
 |||||
Sbjct: 947 gcaccgcccggcc 960
 CDS 154..1023

>gi|22065230|ref|XM_035037.2| Homo sapiens low density lipoprotein receptor-
related protein 4 (LRP4), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 526 caccgcccggcc 539
 |||||
Sbjct: 2107 caccgcccggcc 2120
 CDS 232..4839
product="similar to MEGF7"

>gi|20545806|ref|XM_007095.6| Homo sapiens insulin receptor substrate 2
(IRS2), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 526 caccgcccggcc 539
 |||||
Sbjct: 3613 caccgcccggcc 3626
 CDS 516..4532

>gi|4506228|ref|NM_002809.1| Homo sapiens proteasome (prosome, macropain) 26S
subunit, non-ATPase, 3 (PSMD3), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 526 caccgcccggcc 539
 |||||
Sbjct: 237 caccgcccggcc 250
 CDS 158..1762

>gi|1657753|gb|U63721.1|HSU63721 Human elastin (ELN) gene, partial cds, and
LIM-kinase (LIMK1) gene,
Identities = 14/14 (100%)

Query: 526 caccgcccggcc 539
 |||||
Sbjct: 23610 caccgcccggcc 23597
 exon 23511..23730
 /gene="LIMK1"

>gi|5823551|gb|AF180522.1|AF180522 Homo sapiens intersectin short form 2
(ITSN) mRNA, partial cds

Identities = 14/14 (100%)

Query: 526 caccgcccggcc 539
 |||||
 Sbjct: 158 caccgcccggcc 171
 CDS <1..566

>gi|181652|gb|M85247.1|HUMDOPAM H.sapiens dopamine D1A receptor gene, complete exon 1, and exon 2, 5' end
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 531 ccgcccggcgttct 543
 |||||
 Sbjct: 1097 ccgcccggcgttct 1110
 misc_signal 842..1231
 function="negative transcriptional modulator"

>gi|23395757|tpg|BK000395.1| TPA: Homo sapiens aflatoxin B1-aldehyde reductase (AKR7A2) mRNA,
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 544 tcgccaccgcccag 567
 |||||
 Sbjct: 312 tcgccaccgcccag 299
 CDS 23..1102
 /note="aldo-keto reductase; serves as a gamma-hydroxybutyrate synthase; the full-length protein is predicted to contain 29 additional amino acids at the N-terminus that have not been recognized previously"

>gi|7706102|ref|NM_016568.1| Homo sapiens G-protein coupled receptor SALPR; somatostatin and angiotensin-like peptide receptor (SALPR), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 547 ccaccgcccagaag 560
 |||||
 Sbjct: 781 ccaccgcccagaag 768
 CDS 361..1770
 misc_feature 697..1527
 note="7tm_1; Region: 7 transmembrane receptor (rhodopsin family)"

>gi|18568985|ref|XM_095373.1| Homo sapiens similar to Neutrophil defensin 4 precursor (HNP-4) (HP4) (Defensin, alpha 4) (LOC157295), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 552 gccagaagcagcc 565
 |||||
 Sbjct: 181 gccagaagcagcc 194
 CDS 1..375
 misc_feature 145..243

>gi|22053899|ref|XM_092083.2| Homo sapiens similar to golgi autoantigen, golgin subfamily a, 2; golgin-95 (LOC163220), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 552 gccagaagcagcc 565
 |||||
 Sbjct: 505 gccagaagcagcc 518
 CDS 1..1452

>gi|22053411|ref|XM_050604.4| Homo sapiens AIE-75 binding protein protein (MCC2), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 553 cccagaagcagccc 566
 |||||
Sbjct: 407 cccagaagcagccc 420
 CDS 114..2225

>gi|4505326|ref|NM_000263.1| Homo sapiens N-acetylglucosaminidase, alpha- (Sanfilippo disease IIIB) (NAGLU), mRNA
Identities = 17/18 (94%)

Query: 553 gccagaagcagcccgcc 569
 |||||
Sbjct: 1609 gccagaagctgcccgcc 1626
 CDS 333..2564

/function="one of four enzymes involved in the degradation of heparan sulfate; specifically removes the alpha-N-acetylglucosamine residues"

>gi|15718672|ref|NM_000683.2| Homo sapiens adrenergic, alpha-2C-, receptor (ADRA2C), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 553 cccagaagcagccc 566
 |||||
Sbjct: 2530 cccagaagcagccc 2517
 CDS 892..2277

/note="alpha2-AR-C4"
/product="alpha-2C-adrenergic receptor"

>gi|15812179|ref|NM_004926.2| Homo sapiens zinc finger protein 36, C3H type-like 1 (ZFP36L1), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 553 cccagaagcagcccg 578
 |||||
Sbjct: 432 cccagaagcagcccg 446
 CDS 131..1147

/note="EGF-response factor 1; early response factor Berg36; zinc finger protein, C3H type, 36-like 1"
/product="butyrate response factor 1"

>gi|20556994|ref|XM_039877.5| Homo sapiens mucin 5, subtype B, tracheobronchial (MUC5B), mRNA
Identities = 17/18 (94%)

Query: 555 cagaagcagcccgcgccc 572
 |||||
Sbjct: 1580 cagaagcagccctccgccc 1563
 CDS 46..2688

/db_xref="MIM:600770"

>gi|22060317|ref|XM_114498.2| Homo sapiens similar to Tcte-1 peptide (LOC202500), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 556 agaagcagcccgcc 569
 |||||
Sbjct: 1317 agaagcagcccgcc 1330
 CDS 346..1401

>gi|4505032|ref|NM_000752.1| Homo sapiens leukotriene B4 receptor (LTB4R),
Identities = 19/20 (95%)/note="Chemokine receptor-like 1

Query: 559 agcagcccgcgcccggcgca 578
||||| ||||||||||||||||
Sbjct: 2595 agcaggccgcccggcgca 2576 CDS: 1718..2776

>gi|1648869|emb|X98356.1|HSGPCRCO H.sapiens mRNA for G protein-coupled
receptor
Identities = 19/20 (95%)

Query: 559 agcagcccgcgcccggcgca 578
||||| ||||||||||||||||
Sbjct: 1266 agcaggccgcccggcgca 1247 CDS: 389..1447

>gi|5032110|ref|NM_005634.1| Homo sapiens SRY (sex determining region Y)-box :
(SOX3), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 559 agcagcccgcgccc 573
||||| ||||||||||||||||
Sbjct: 862 agcagcccgcgccc 876
CDS 1..1332

>gi|20548635|ref|XM_167923.1| Homo sapiens homeobox protein Gsh-1 (Gsh-1),
Identities = 14/14 (100%)

Query: 560 gcagcccgcgccc 573
||||| ||||||||||||||||
Sbjct: 116 gcagcccgcgccc 129
CDS 49..843

>gi|8923792|ref|NM_017514.1| Homo sapiens likely ortholog of mouse plexin 3
(PLXN3), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 561 cagcccgcgcccgg 574
||||| ||||||||||||||||
Sbjct: 2896 cagcccgcgcccgg 2909
CDS 185..5800

>gi|9247121|gb|AF284224.1|AF284224 Homo sapiens DMRT2 and terra-like protein
(DMRT2) bicistronic mRNA,
Identities = 16/16 (100%)

Query: 561 cagcccgcgcccggcg 576
||||| ||||||||||||||||
Sbjct: 111 cagcccgcgcccggcg 126
CDS 1..681
/note="putative transcription factor"

>gi|6179565|emb|Y19052.1|HOSA19052 Homo sapiens mRNA for doublesex-like 2
protein (DSXL-2 gene)
Identities = 16/16 (100%)
Strand = Plus / Plus

Query: 561 cagcccgcgcccggcg 576
||||| ||||||||||||||||
Sbjct: 565 cagcccgcgcccggcg 580

CDS 455..1135

>gi|14165271|ref|NM_032409.1| Homo sapiens PTEN induced putative kinase 1 (PINK1), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 561 cagcccgcgcccgg 574
 |||||
Sbjct: 213 cagcccgcgcccgg 200
 CDS 95..1840
/note="protein kinase BRPK"

>gi|21536278|ref|NM_006371.2| Homo sapiens cartilage associated protein (CRTAP), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 562 agcccgcgcccggc 575
 |||||
Sbjct: 295 agcccgcgcccggc 308
 CDS 12..1217

The human cartilage associated protein is homologous to the chick and mouse CRTAP genes.

>gi|4504646|ref|NM_001560.1| Homo sapiens interleukin 13 receptor, alpha 1 (IL13RA1), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 564 cccgcccgcggcgca 578
 |||||
Sbjct: 103 cccgcccgcggcgca 89
 CDS 44..1327

>gi|4507206|ref|NM_003130.1| Homo sapiens sorcin (SRI), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 564 cccgcccgcggcgc 577
 |||||
Sbjct: 48 cccgcccgcggcgc 35
 CDS 13..609

>gi|21735549|ref|NM_002446.2| Homo sapiens mitogen-activated protein kinase kinase kinase 10 (MAP3K10), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 576 cagcccgcgcccggc 590
 |||||
Sbjct: 2885 cagcccgcgcccggc 2899
 CDS 289..3153

/note="mixed lineage kinase 2; MKN28 kinase; MKN28 derived nonreceptor_type serine/threonine kinase"

>gi|18548972|ref|XM_089318.1| Homo sapiens similar to ATP-dependent DNA helicase MER3 (HFM1 protein) (LOC164045), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 580 ttcttcccgcggcc 593
 |||||
Sbjct: 67 ttcttcccgcggcc 80
 CDS 1..2196

>gi|13929461|ref|NM_001497.2| Homo sapiens UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4-galactosyltransferase, polypeptide 1 (B4GALT1), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 581 tcttcccgcgcgcg 595
 |||||
Sbjct: 73 tcttcccgcgcgcg 60
 CDS 73..1269

>gi|21359847|ref|NM_001194.2| Homo sapiens hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 2 (HCN2), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 581 tcttcccgcgcgcg 594
 |||||
Sbjct: 2191 tcttcccgcgcgcg 2204
 CDS 54..2723

function="pacemaker channel of human heart"
note="cyclic nucleotide-gated; brain cyclic nucleotide gated channel 2"

>gi|18032269|gb|AF274003.1|AF274003 Homo sapiens splicing-related factor RNPS1 (RNPS1) mRNA, complete cds, alternatively spliced
Identities = 14/14 (100%)

Query:581 tcttcccgcgcgcg 594
 |||||
Sbjct: 46 tcttcccgcgcgcg 33
 CDS 46..894

>gi|4504382|ref|NM_001528.1| Homo sapiens HGF activator (HGFAC), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 590 cgccggttcttctcgc 604
 |||||
Sbjct: 1828 cgccggttcttctcgc 1814
 CDS 4..1971

>gi|14196470|ref|NM_032054.1| Homo sapiens protocadherin gamma subfamily A, 5 (PCDHGA5), transcript variant 2, mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 600 ctgcccgttcttct 613
 |||||
Sbjct: 2416 ctgcccgttcttct 2403
 CDS 1..2442

cadherin ME3"
/protein_id="NP_114443.1"
These gene clusters have an immunoglobulin-like organization, suggesting that a novel mechanism may be involved in their regulation and expression.

>gi|19923446|ref|NM_015963.2| Homo sapiens CGI-36 protein (CGI-36), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 600 ctgcccgttcttct 613
 |||||
Sbjct: 947 ctgcccgttcttct 934
 CDS 807..1565

>gi|21314399|gb|AF508782.1| Homo sapiens fibroblast growth factor 10 (FGF10) mRNA, partial cds
Identities = 14/14 (100%)

Query: 604 ccgttcttctcaat 617

|||||

Sbjct: 173 ccgttcttctcaat 160

CDS <1..513

/function="paracrine growth factor for epithelia"

/note="keratinocyte growth factor-2; KGF2; produced by fibroblasts of urinary bladder lamina propria"

>gi|22058975|ref|XM_172182.1| Homo sapiens similar to Ribosomal protein S5; Minute(1)15D; Minute; transcript e (LOC255793), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 606 gttcttctcaatgg 619

|||||

Sbjct: 405 gttcttctcaatgg 392

CDS 1..438

>gi|24797096|ref|NM_006907.2| Homo sapiens pyrroline-5-carboxylate reductase (PYCR1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 607 ttcttctcaatgga 620

|||||

Sbjct: 598 ttcttctcaatgga 585

CDS 279..1238

/note="isoform 1 is encoded by transcript variant 1; P5C reductase"

>gi|4186165|gb|L41919.1|HUMHIC1G Homo sapiens candidate tumor suppressor HIC-1 (HIC-1) gene, complete
Identities = 20/21 (95%)

Query: 626 cgccccggccgcgccgcccgc 646

|||||

Sbjct: 2451 cgccccggccgcgccggcccgc 2431 CDS: 637..2781

Isolation and embryonic expression of the novel mouse gene Hic1, the homologue of HIC1, a candidate gene for the Miller-Dieker syndrome

>gi|23238250|ref|NM_032862.2| Homo sapiens tigger transposable element derived 5 (TIGD5) mRNA,
Identities = 18/19 (94%)

Query: 626 cgccccggccgcgccgccc 644

|||||

Sbjct: 510 cgccccggccgcccgcgccc 528

CDS 1..1782

>gi|17939629|gb|BC019288.1|BC019288 Homo sapiens, hepatocyte nuclear factor 3, beta, clone
Identities = 18/19 (94%)

Query: 626 cgccccggccgcgccgccc 644

|||||

Sbjct: 284 cgccccggccgagccgccc 266

CDS <1..1370

/product="hepatocyte nuclear factor 3, beta"

>gi|22041040|ref|XM_092478.2| Homo sapiens similar to Gliacolin (LOC165257), mRNA

Identities = 21/23 (91%)

Query:628 ccccgccgcgcccgcacc 650
 |||||
 Sbjct: 810 ccccgccgcgcccgcacc 788
 CDS 471..1262
 /product="similar to Gliacolin"

>gi|17974541|gb|AF361354.1|AF361354 Homo sapiens voltage-dependent calcium channel gamma-8 subunit(CACNG8) mRNA, complete cds
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 628 ccccgccgcgcccgc 643
 |||||
 Sbjct: 1132 ccccgccgcgcccgc 1117
 CDS 106..1386

>gi|24475868|ref|NM_153836.1| Homo sapiens cellular repressor of E1A-stimulated genes 2 (CREG2),
 Identities = 19/20 (95%)

Query: 628 ccccgccgcgcccgc 647
 |||||
 Sbjct: 177 ccccgccgcgcccgc 158
 CDS 139..1011

>gi|21237772|ref|NM_016431.2| Homo sapiens mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 2(MAPK8IP2), transcript variant 2, mRNA
 Identities = 19/19 (100%)

Query: 629 cccggccgcgcccgc 547
 |||||
 Sbjct: 1276 cccggccgcgcccgc 1294
 CDS 1..2394
 /note="PRKM8 interacting protein-like; JNK-interacting protein 2; islet-brain 2; JNK MAP kinase scaffold protein JIP2; homologous to mouse JIP-1"

>gi|14971412|ref|NM_015906.2| Homo sapiens tripartite motif-containing 33 (TRIM33), transcript variant alpha, mRNA
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 629 cccggccgcgcccgc 644
 |||||
 Sbjct: 267 cccggccgcgcccgc 252
 CDS 85..3468

>gi|13183792|gb|AF336133.1|AF336133 Homo sapiens CECR2 protein (CECR2) mRNA, complete cds
 Identities = 16/16 (100%)

Query:629 cccggccgcgcccgc 644
 |||||
 Sbjct: 448 cccggccgcgcccgc 433
 CDS 419..4873

>gi|22046663|ref|XM_047536.6| Homo sapiens obscurin, cytoskeletal calmodulin and titin-interacting RhoGEF (OBSCN), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query:631 cggccgcgcccgc 645
 |||||
 Sbjct: 572 cggccgcgcccgc 558

CDS 45..18518
/product="similar to obscurin"

>gi|21707308|gb|BC033826.1| Homo sapiens, purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 4, clone MGC:45331 IMAGE:5216449, mRNA, complete cds
Identities = 15/15 (100%)

Query:632 ggccgcgccgcccgc 646
|||||
Sbjct: 24 ggccgcgccgcccgc 10
CDS 25..1191
/product="purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 4"

>gi|21450823|ref|NM_145056.1| Homo sapiens thymus expressed gene 3-like (MGC15476), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query: 632 ggccgcgccgcccgcc 647
|||||
Sbjct: 879 ggccgcgccgcccgcc 894
CDS 441..1655

>gi|22652729|gb|AF489858.1| Homo sapiens serum amyloid A activating factor 2 mRNA, complete cds
Identities = 16/16 (100%)

Query:632 ggccgcgccgcccgcc 647
|||||
Sbjct: 550 ggccgcgccgcccgcc 565
CDS 113..1594
/note="transcription factor SAF-2"

>gi|20558544|ref|XM_028783.2| Homo sapiens opioid growth factor receptor (OGFR), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query:632 ggccgcgccgcccgc 646
|||||
Sbjct: 174 ggccgcgccgcccgc 160
CDS 17..2050
/product="similar to 7-60 protein"

>gi|22042730|ref|XM_114346.2| Homo sapiens similar to source of immunodominant MHC-associated peptides (LOC201595), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query:633 gccgcgccgcccgcc 647
|||||
Sbjct: 345 gccgcgccgcccgcc 331
CDS 200..2680
/product="similar to source of immunodominant MHC-associated peptides"

>gi|4507162|ref|NM_003107.1| Homo sapiens SRY (sex determining region Y)-box (SOX4), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query:634 ccgcgccgcccgccac 649
|||||
Sbjct: 972 ccgcgccgcccgccac 957
CDS 351..1775

>gi|23238193|ref|NM_148901.1| Homo sapiens tumor necrosis factor receptor superfamily, member 18 (TNFRSF18), transcript variant 2, mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 652 gccgcggctgggccc 666
|||||
Sbjct: 820 gccgcggctgggccc 834 CDS: 139..906

>gi|11038623|ref|NM_004426.1| Homo sapiens polyhomeotic-like 1 (Drosophila) (PHC1), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query:671 tcttcacccttgtct 685
|||||
Sbjct: 1644 tcttcacccttgtct 1658
CDS 210..3224

/note="early development regulator 1; mouse Rae28-like"

>gi|190395|gb|M60494.1|HUMPROFILA Human profilaggrin gene, 3' end
Identities = 15/15 (100%)

Query:678 ccttgtcttcgtcca 692
|||||
Sbjct: 4236 ccttgtcttcgtcca 4222
exon 949..4447
CDS 1478..4447

>gi|24475953|ref|NM_013433.2| Homo sapiens karyopherin beta 2b, transportin (TRN2), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query:678 ccttgtcttcgtcc 691
|||||
Sbjct: 2026 ccttgtcttcgtcc 2013
CDS 292..2955
/note="hypothetical protein FLJ12155"

>gi|8923472|ref|NM_017852.1| Homo sapiens NALP2 protein (NALP2), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 685 ttcgtccacgtctag 699
|||||
Sbjct: 453 ttcgtccacgtctag 439
CDS 88..3276
/note="PYRIN-Containing APAF1-like"

>gi|10198206|gb|AF298547.1| Homo sapiens nucleotide-binding site protein 1 mRNA, complete cds
Identities = 15/15 (100%)

Query:685 ttcgtccacgtctag 699
|||||
Sbjct: 425 ttcgtccacgtctag 411
CDS 78..3179
/note="NBS1; nucleotide-binding site/leucine-rich repeat (NBS/LRR) family member"

>gi|4504576|ref|NM_002164.1| Homo sapiens indoleamine-pyrrole 2,3 dioxygenase (INDO), mRNA
Identities = 17/17 (100%)

Query:691 cacgtctagttctggga 707

```

|||||
Sbjct: 258 cacgtctagttctggga 274
CDS                23..1234

```

>Numatrin) pseudogene and the MDFI gene for MyoD family inhibitor (myogenic repressor I-MF)
Identities = 15/15 (100%)

```

Query: 697 tagttctgggacctc 711
          |||||
Sbjct: 64761 tagttctgggacctc 64775
CDS                complement(64067..64810)
/note="dJ696P19.2 (NPM1 (Nucleophosmin, Numatrin) pseudogene)

```

>gi|22047835|ref|XM_095174.3| Homo sapiens similar to pol protein (LOC168550), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

```

Query:699 gttctgggacctcc 712
          |||||
Sbjct: 1249 gttctgggacctcc 1262
CDS                1..3315

```

>gi|4506508|ref|NM_002926.1| Homo sapiens regulator of G-protein signalling 12 (RGS12), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

```

Query: 700 ttctgggacctccc 714
          |||||
Sbjct: 2786 ttctgggacctccc 2772 CDS: 55..4185

```

>gi|22771013|gb|AF542391.1| Homo sapiens selectin P (granule membrane protein 140kDa, antigen CD62) (SELP) gene, complete cds
Identities = 17/18 (94%)

```

Query:705 ggacctcccgctcaagag 722
          |||||
Sbjct: 6869 ggacctcctgctcaagag 6886
          gene                <1..>398

```

>gi|4758621|ref|NM_004770.1| Homo sapiens potassium voltage-gated channel, Shab-related subfamily, member 2 (KCNB2), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

```

Query:711 cccgctcaagagcc 724
          |||||
Sbjct: 1329 cccgctcaagagcc 1316
          CDS                3..2423

```

>gi|21595817|gb|BC032731.1| Homo sapiens, Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1, Identities = 14/14 (100%)

```

Query:713 cgctcaagagccag 726
          |||||
Sbjct: 1876 cgctcaagagccag 1889
          source            1..4239

```

>gi|19172410|gb|AF480461.1| Homo sapiens mixed lineage kinase-related kinase MRK-alpha mRNA,
Identities = 14/14 (100%)

```

Query:715 ctcaagagccagt 728

```

```

|||||
Sbjct: 2454 ctcaagagccagtg 2467
CDS          196..2598

```

```

>gi|23272700|gb|BC035910.1| Homo sapiens, mitogen-activated protein kinase
kinase kinase 7 interacting protein 2,
Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query:727  tggtagaccagaag 740
          |||||
Sbjct: 1758 tggtagaccagaag 1771
CDS          149..2230

```

```

>gi|10947029|ref|NM_006217.2| Homo sapiens serine (or cysteine) proteinase
inhibitor, clade I(neuroserpin), member 2 (SERPINI2), mRNA
Identities = 19/20 (95%)

```

```

Query:737  gaagtctacttttttttcta 756
          |||||
Sbjct: 927  gaagtctactttttgttcta 908
CDS          34..1251

```

```

>gi|24638453|ref|NM_170665.1| Homo sapiens ATPase, Ca++ transporting, cardiac
muscle, slow twitch 2 (ATP2A2), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query:765  actttgtcaccaac 778
          |||||
Sbjct: 586  actttgtcaccaac 573
CDS          111..3239

```

```

>gi|21536291|ref|NM_001081.2| Homo sapiens cubilin (intrinsic factor-cobalamin
receptor) (CUBN),
Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query:765  actttgtcaccaac 778
          |||||
Sbjct: 8029 actttgtcaccaac 8042
CDS          27..10898

```

/note="intrinsic factor-cobalamin receptor; intrinsic factor B12-receptor"

```

>gi|6912355|ref|NM_012155.1| Homo sapiens echinoderm microtubule associated
protein like 2 (EML2),
Identities = 14/14 (100%)

```

```

Query:766  ctttgtcaccaact 779
          |||||
Sbjct: 1595 ctttgtcaccaact 1608
CDS          36..1985

```

```

>gi|18597004|ref|XM_051693.4| Homo sapiens mitogen inducible 2 (MIG2), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

```

```

Query: 768 ttgtcaccaacttct 782
          |||||
Sbjct: 838 ttgtcaccaacttct 852
CDS: 238..2280

```

```

>gi|3335149|gb|AF055377.1|AF055377 Homo sapiens long form transcription factor
C-MAF (c-maf) mRNA,
Identities = 15/15 (100%)

```

Query:771 tcaccaacttctcgt 785
 |||||
 Sbjct: 1864 tcaccaacttctcgt 1850
 CDS 808..2019
 /note="b-zip transcription factor"

>gi|7304920|ref|NM_013449.1| Homo sapiens bromodomain adjacent to zinc finger domain, 2A (BAZ2A),
 Identities = 14/14 (100%)

Query:800 tgagtgaggacta 813
 |||||
 Sbjct: 1587 tgagtgaggacta 1600
 CDS 740..6376

>gi|5419653|emb|AL034553.12|HS914P20 Human DNA sequence from clone RP5-914P20 on chromosome 20q13.13-13.2 Contains the gene for activity-dependent neuroprotective protein (ADNP, KIAA0784) , a PSMD10 (proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 10) pseudogene, the DPM1 gene fo>
 Identities = 19/20 (95%)

Query: 803 gtggaggactaataagactt 822
 |||||
 Sbjct: 10723 gtggaggactaatgagactt 10704 misc_feature: 10509..10953

>gi|14388625|gb|AF243083.1|F243081S03 Homo sapiens intrinsic factor-vitamin B12 receptor (CUBN) gene, exons 5 and 6
 Identities = 16/16 (100%)

Query:817 gacttatatactgtcc 832
 |||||
 Sbjct: 809 gacttatatactgtcc 824
 CDS AF243085.1:692..854

>gi|24527258|gb|AY071904.1| Homo sapiens ribonuclease/angiogenin inhibitor (RNH) mRNA, complete
 Identities = 17/18 (94%)

Query:824 atactgtccggttctttga 841
 |||||
 Sbjct: 532 atactgtcagttctttga 515
 CDS 1..1386

>gi|9558724|ref|NM_013291.1| Homo sapiens cleavage and polyadenylation specific factor 1, 160kDa(CPSF1), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query:834 ttctttgagggagg 847
 |||||
 Sbjct: 1313 ttctttgagggagg 1300
 CDS 52..4380

>gi|20143921|ref|NM_133437.1| Homo sapiens titin (TTN), transcript variant novex-2, mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query:838 ttgagggaggacct 851
 |||||
 Sbjct: 56027 ttgagggaggacct 56014
 CDS 224..81580

/note="isoform novex-2 is encoded by transcript variant novex-2; connectin; CMH9, included"

Query:839 tgagggaggacctc 852
 |||

Sbjct: 819 tgagggaggacctc 832
 CDS 100..1155

/product="similar to ARP2/3 complex 41 kDa subunit(P41-ARC) (Actin-related protein 2/3 complex subunit 1B)"

>gi|21426828|ref|NM_144773.1| Homo sapiens G protein-coupled receptor 73-like 1 (GPR73L1), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 848 gacctccctatgga 861
 |||

Sbjct: 100 gacctccctatgga 113 CDS: 1..1155

>gi|21327026|gb|AF506288.1| Homo sapiens prokineticin receptor 2 (PKR2) mRNA, complete cds
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 848 gacctccctatgga 861
 |||

Sbjct: 100 gacctccctatgga 113 CDS 1..1155

>gi|7669541|ref|NM_013992.1| Homo sapiens paired box gene 8 (PAX8), transcript variant PAX8E,
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 849 acctccctatggac 862
 |||

Sbjct: 582 acctccctatggac 595 CDS 161..1024

>gi|16160856|ref|XM_007763.5| Homo sapiens myosin VA (heavy polypeptide 12, myoxin) (MYO5A), mRNA
 Identities = 19/20 (95%)

Query:863 cgtaactggagagtctgggg 882
 |||

Sbjct: 724 cgtaagtggagagtctgggg 743
 CDS 245..5812

/product="similar to Myosin Va (Myosin 5A) (Dilute myosin heavy chain, non-muscle) (Myosin heavy chain 12) (Myoxin)"

>gi|4757807|ref|NM_001683.1| Homo sapiens ATPase, Ca++ transporting, plasma membrane 2 (ATP2B2),
 Identities = 15/15 (100%)

Query:865 taactggagagtctg 879
 |||

Sbjct: 1298 taactggagagtctg 1312
 CDS 577..4173

/note="PMCA-2"

>gi|16904386|ref|NM_013363.2| Homo sapiens procollagen C-endopeptidase enhancer 2 (PCOLCE2), mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query: 867 actggagagtctgg 880
 |||

Sbjct: 308 actggagagtctgg 321
CDS 197..1444

>gi|7706548|ref|NM_016507.1| Homo sapiens CDC2-related protein kinase 7
(CRK7), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query:868 ctggagagtctgggg 882
|||||
Sbjct: 2092 ctggagagtctgggg 2078
CDS 34..4506

>gi|24850118|ref|NM_170605.1| Homo sapiens PDZ domain protein (Drosophila
inaD-like) (INADL), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query:868 ctggagagtctggg 881
|||||
Sbjct: 1570 ctggagagtctggg 1557
CDS 1..5406

>gi|21536251|ref|NM_015678.2| Homo sapiens neurobeachin (NBEA), mRNA
Identities = 14/14 (100%)
Strand = Plus / Plus

Query:868 ctggagagtctggg 879
|||||
Sbjct: 3008 ctggagagtctggg 3021
CDS 207..9047

>gi|21434742|gb|AF467288.1| Homo sapiens BCL8B protein (BCL8B) mRNA, complete
Identities = 14/14 (100%)

Query:868 ctggagagtctggg 881
|||||
Sbjct: 3008 ctggagagtctggg 3021
CDS 207..9047

>gi|7662409|ref|NM_014963.1| Homo sapiens KIAA0963 protein (KIAA0963), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 868 ctggagagtctgggg 882
|||||
Sbjct: 2832 ctggagagtctgggg 2846 CDS 216..4316

>gi|22041826|ref|XM_172259.1| Homo sapiens similar to 60S ribosomal protein
L21 (LOC255888), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query:869 tggagagtctgggggt 884
|||||
Sbjct: 530 tggagagtctgggggt 545
CDS 1..579

>gi|17157996|ref|NM_058167.1| Homo sapiens ubiquitin-conjugating enzyme E2, J:
(UBE2J2), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query:870 ggagagtctgggggt 883
|||||
Sbjct: 652 ggagagtctgggggt 639
CDS 205..879

>gi|23308602|ref|NM_015460.1| Homo sapiens myosin VIIA and Rab interacting protein (MYRIP), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query:871 gagagtctgggggttc 885
|||||||
Sbjct: 1861 gagagtctgggggttc 1847
CDS 137..2716

>gi|6912705|ref|NM_012455.1| Homo sapiens SEC7 homolog (TIC), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query:872 agagtctgggggttc 885
|||||||
Sbjct: 762 agagtctgggggttc 749
CDS 64..3234
/note="ADP-ribosylation factor guanine nucleotide-exchange factor 6"

>gi|22051239|ref|XM_048346.4| Homo sapiens insulin receptor (INSR), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query:884 tcgttgaccgtctt 897
|||||||
Sbjct: 3251 tcgttgaccgtctt 3238
CDS 181..4218

>gi|4507600|ref|NM_003807.1| Homo sapiens tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 14 (TNFSF14), mRNA
Identities = 14/14 (100%)

Query: 901 cggctcttacttcgg 914
|||||||
Sbjct: 742 cggctcttacttcgg 755
CDS 49..771

>gi|2745709|gb|U89310.1|AH005788S02 Homo sapiens nucleophosmin phosphoprotein (NPM) gene, exon 2
Identities = 14/14 (100%)

Query: 908 acttcggttctttt 921
|||||||
Sbjct: 411 acttcggttctttt 424 CDS U89311.1:416..535

>gi|20521002|dbj|AB002333.2| Human mRNA for KIAA0335 gene, partial cds
Identities = 18/18 (100%)

Query: 914 gttctttttaatttcttc 931
|||||||
Sbjct: 216 gttctttttaatttcttc 233 CDS <829..5283

>gi|19923778|ref|NM_006479.2| Homo sapiens RAD51-interacting protein (PIR51), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query:915 ttctttttaatttctt 930
|||||||
Sbjct: 703 ttctttttaatttctt 688
CDS 51..1058

>gi|4505610|ref|NM_002582.1| Homo sapiens poly(A)-specific ribonuclease (deadenylation nuclease) (PARN), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query:915 ttctttttaatttctt 930
|||||
Sbjct: 1897 ttctttttaatttctt 1882
CDS 58..1977

>gi|20538519|ref|XM_057659.6| Homo sapiens similar to RIKEN cDNA 2310005N03 (LOC116228), mRNA
Identities = 18/18 (100%)

Query: 915 ttctttttaatttcttct 932
|||||
Sbjct: 629 ttctttttaatttcttct 612 CDS 337..693

>gi|18579348|ref|XM_090294.1| Homo sapiens similar to 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase(LOC160428), mRNA
Identities = 19/19 (100%)

Query: 916 tctttttaatttcttctac 934
|||||
Sbjct: 2263 tctttttaatttcttctac 2245 CDS 1..2928

>gi|4503510|ref|NM_003758.1| Homo sapiens eukaryotic translation initiation factor 3, subunit 1 alpha, 35kDa (EIF3S1), mRNA
Identities = 17/17 (100%)

Query: 916 tctttttaatttcttct 932
|||||
Sbjct: 352 tctttttaatttcttct 336 CDS 61..837

>gi|23271901|gb|BC036021.1| Homo sapiens, Similar to Bmp2-inducible kinase,
Identities = 20/21 (95%)

Query:917 ctttttaatttcttctactac 937
|||||
Sbjct: 796 ctttttaatttcttctactac 776
CDS 128..2116

>gi|18375633|ref|NM_004639.2| Homo sapiens HLA-B associated transcript 3 (BAT3), transcript variant 1, mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query: 931 ctactacgagggttct 945
|||||
Sbjct: 1172 ctactacgagggttct 1186 CDS 285..3683

>gi|17485359|ref|XM_066371.1| Homo sapiens LOC129184 (LOC129184), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query:1016 tgtgggtgccagggtc 1031
|||||
Sbjct: 866 tgtgggtgccagggtc 851 CDS 1..960

>gi|12653994|gb|BC000795.1|BC000795 Homo sapiens, hypothetical protein
Identities = 15/15 (100%)

Query:1017 gtgggtgccagggtc 1031
|||||

Sbjct: 306 gtgggtgccagggtc 292 CDS 49..1260

>gi|1668741|emb|X90762.1|HSHHA5GEN Homo sapiens hHa5 gene
Identities = 16/16 (100%)

Query: 1018 tgggtgccagggtctc 1033

|||||

Sbjct: 1215 tgggtgccagggtctc 1230 exon 1112..1365 number=8

>gi|18582587|ref|XM_090689.1| Homo sapiens similar to S antigen precursor -
malaria parasite(Plasmodium falciparum) (strain Wellcome) (LOC161088),
mRNA
Identities = 19/20 (95%)

Query:1019 ggggtgccagggtctcaggtg 1038

|||||

Sbjct: 372 ggggtgccagcgtctcaggtg 353 CDS 1..1221 Chr. 13

>gi|9863549|emb|AL157718.10| Human DNA sequence from clone RP11-23013 on
chromosome 20 Contains a putative novel gene, a CpG island, ESTs and GSSs,
complete sequence [Homo sapiens]
Identities = 19/20 (95%)

Query: 1021 gtgccagggtctcaggtgca 1040

|||||

Sbjct: 40364 gtgccagggtctcaggtgca 40345

misc_feature complement(40329..40883) note="match: GSS: Em:AQ606491"

>gi|35258|emb|X13345.1|HSPAI19 Human gene for plasminogen activator inhibitor
1 (PAI-1) exon 9/ Identities = 19/20 (95%)

Query:1024 ccagggtctcaggtgcagac 1043

|||||

Sbjct: 264 ccagggtctcaggtggagac 245

precursor_RNA <1..1835 /note="primary transcript"

>gi|18581862|ref|XM_090590.1| Homo sapiens LOC160925 (LOC160925), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query:1064 agcaactctcgagtt 1078

|||||

Sbjct: 374 agcaactctcgagtt 360 CDS 1..870

>gi|24660383|gb|BC039025.1| Homo sapiens, Similar to tyrosine 3-
monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon
polypeptide, clone MGC:47805 IMAGE:6070099, mRNA,
Identities = 17/17 (100%)

Query:1077 tttcgattttgctgtgg 1093

|||||

Sbjct: 58 tttcgattttgctgtgg 74

CDS 107..883

>gi|18253109|dbj|AB065437.1| Homo sapiens C1s gene for complement C1s,
promoter region and exon 1
Identities = 15/15 (100%)

Query: 1112 ttttcgggaaagtca 1124 (Exon wechsel)

|||||

Sbjct: 2584 ttttcgggaaagtca 2570

promoter 1..2826

/function="complement activation"
 exon 2827..2978

>gi|22047240|ref|XM_175003.1| Homo sapiens LOC256626 (LOC256626), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 1785 gaaaagtgacctgaa 1799
 |||||
 Sbjct: 1768 gaaaagtgacctgaa 1754 CDS 1..1914

>gi|11990557|gb|AF170052.1|AF170052 HIV-2 isolate 97227 from France envelope
 glycoprotein (env) gene, partial cds
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 1825 gtatggcctctgtcc 1839
 |||||
 Sbjct: 866 gtatggcctctgtcc 852 CDS <1..>2243

>gi|4502528|ref|NM_000721.1| Homo sapiens calcium channel, voltage-dependent,
 alpha 1E subunit(CACNA1E), mRNA, note="brain specific"
 Identities = 15/15 (100%)

Query: 1827 atggcctctgtccgg 1841
 |||||
 Sbjct: 1433 atggcctctgtccgg 1419 CDS 166..6921

>gi|20559017|ref|XM_166786.1| Homo sapiens similar to SUMO-1 activating enzyme
 subunit 1; SUMO-1 activating enzyme E1 N subunit; sentrin/SUMO-activating
 protein AOS1; ubiquitin-like protein SUMO-1 activating enzyme (LOC220311), mRNA
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 1842 gatacacacggggaag 1857
 |||||
 Sbjct: 886 gatacacacggggaag 901 CDS 1..1134

/gene="LOC220311">gi|4758617|ref|NM_004693.1| Homo sapiens cytokeratin type I
 (K6HF), mRNA
 Identities = 16/16 (100%)

Query: 1845 acacacggggaagctg 1860
 |||||
 Sbjct: 366 acacacggggaagctg 351 CDS 19..1674

>gi|17149843|ref|NM_057092.1| Homo sapiens FK506 binding protein 2, 13kDa
 (FKBP2), transcript variant 2, mRNA
 Identities = 14/14 (100%)

Query:1847 acacggggaagctg 1860
 |||||
 Sbjct: 269 acacggggaagctg 282
 CDS 103..531
 misc_feature 223..504
 /note="FKBP; Region: FKBP-type peptidyl-prolyl cis-trans isomerase"

>gi|20127426|ref|NM_002252.2| Homo sapiens potassium voltage-gated channel,
 delayed-rectifier, subfamily S, member 3 (KCNS3), mRNA
 Identities = 15/15 (100%)

Query:1847 acacggggaagctgc 1861
 |||||
 Sbjct: 653 acacggggaagctgc 667

CDS 403..1878

>gi|24981010|gb|BC039695.1| Homo sapiens, Janus kinase 2 (a protein tyrosine kinase), clone
Identities = 14/14 (100%)

Query:1865 cattattcttcaaa 1878
|||||
Sbjct: 3354 cattattcttcaaa 3341
CDS 108..3497

>gi|20149552|ref|NM_004414.3| Homo sapiens Down syndrome critical region gene 1 (DSCR1), mRNA
Identities = 15/15 (100%)

Query:1872 cttcaaacgagtcag 1886
|||||
Sbjct: 215 cttcaaacgagtcag 229
CDS 66..659

>gi|6648540|gb|U53821.1|HSU53821 Homo sapiens adapt78 protein gene, partial
Identities = 15/15 (100%)

Query:1872 cttcaaacgagtcag 1886
|||||
Sbjct: 219 cttcaaacgagtcag 233
CDS 70..>562

>gi|8922685|ref|NM_018228.1| Homo sapiens hypothetical protein FLJ10811 (FLJ10811), mRNA
Identities = 17/17 (100%)

Query: 1955 ctggaagagctggggcc 1971
|||||
Sbjct: 923 ctggaagagctggggcc 907 CDS 146..2254

>gi|17298301|gb|AF283402.1|F283327S74 Homo sapiens candidate tumor suppressor protein (LRP1B) gene, exon 76
Identities = 17/17 (100%)

Query: 2034 ttcttaaaatttttact 2050
|||||
Sbjct: 307 ttcttaaaatttttact 291 CDS
join(AF283376.1:<285..407,AF283377

>gi|20545629|ref|XM_121159.1| Homo sapiens LOC206321 (LOC206321), mRNA
Identities = 25/28 (89%)

Query: 2133 agatagaacgagacattagagcaaagtt 2161
|||||
Sbjct: 527 agatagaacgagatctgagagcaaagtt 500 CDS 1..1176

>gi|22054646|ref|XM_069110.2| Homo sapiens similar to hypothetical protein FLJ23231 (LOC134973), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query: 2155 caaagtttttgttcca 2170
|||||
Sbjct: 915 caaagtttttgttcca 930 CDS 1..2475

>gi|6382057|ref|NM_007313.1| Homo sapiens v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1(ABL1), transcript variant b, mRNA
Identities = 18/18 (100%)

Query: 2163 ttgttccacaaaaacatt 2180
|||||
Sbjct: 135 ttgttccacaaaaacatt 118 CDS 1..3447

>gi|3095103|gb|AF044579.1|AF044579 Homo sapiens translocation related non-coding gene (TNRG10) mRNA, complete sequence
Identities = 17/17 (100%)

Query: 2164 tgttccacaaaaacatt 2180
|||||
Sbjct: 2361 tgttccacaaaaacatt 2345
gene 1..2726
repeat_region 326..547
repeat_region 2599..2709

Intron (BB/SHR)

>gi|5453963|ref|NM_006251.1| Homo sapiens protein kinase, AMP-activated, alpha 1 catalytic subunit (PRKAA1), mRNA

Identities = 16/16 (100%)

Query: 316 tcttctgagcactcaa 331

|||||
Sbjct: 943 tcttctgagcactcaa 928
CDS 24..1676
note="AMPK alpha 1; Protein kinase, AMP-activated, catalytic, alpha-1"

>gi|23503326|ref|NM_018682.2| Homo sapiens myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 5 (trithorax homolog, Drosophila) (MLL5), mRNA
Identities = 16/16 (100%)

Query: 365 catcagatgaaggatc 380
|||||
Sbjct: 1003 catcagatgaaggatc 988
CDS 202..5778
/note="contains PHD and SET domains; similar to Drosophila trithorax"
/product="myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 5"

>gi|1418773|emb|X97186.1|HSE14 H.sapiens mRNA for E14 protein
Identities = 17/17 (100%)

Query: 428 gaagacaaagagttcctt 444

|||||
Sbjct: 1509 gaagacaaagagttcctt 1493

CDS 35..4318

>gi|1381666|gb|U58852.1|HSU58852 Human NPAT mRNA, complete cds
Identities = 17/17 (100%)

Query: 428 gaagacaaagagttcctt 444