

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Mai 2002 (23.05.2002)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/40710 A2

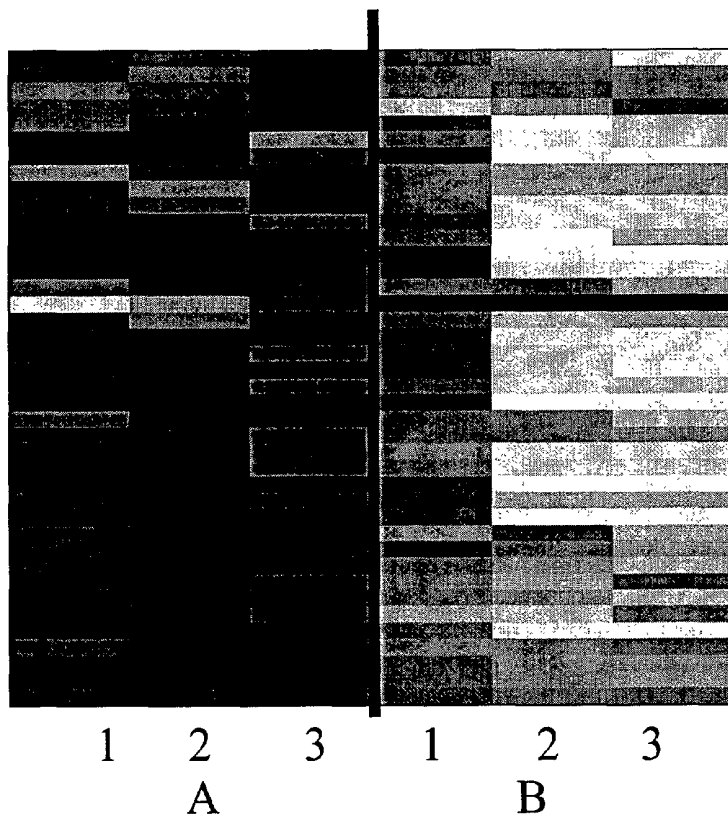
PCT

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12Q 1/68, (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von G01N 33/50 US): EPIGENOMICS AG [DE/DE]; Kastanienallee 24, 10435 Berlin (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12951
- (22) Internationales Anmeldedatum: 8. November 2001 (08.11.2001) (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OLEK, Alexander [DE/DE]; Schröderstrasse 13, 10115 Berlin (DE). PIEPENBROCK, Christian [DE/DE]; Schwartzkopffstrasse 7 B, 10115 Berlin (DE). BERLIN, Kurt [DE/DE]; Marienkäferweg 4, 14532 Stahnsdorf (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 56 802.5 14. November 2000 (14.11.2000) DE (74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Neue Promenade 5, 10178 Berlin-Mitte (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR DETECTING METHYLATION STATES FOR A TOXICOLOGICAL DIAGNOSTIC

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR DETEKTION VON METHYLIERUNGSZUSTÄNDEN ZUR TOXIKOLOGISCHEN DIAGNOSTIK



(57) Abstract: The invention relates to a method for a toxicological diagnostic. According to the invention, a DNA sample is taken from an organism or a cell culture which has been exposed to a specific substance which is to be examined on account of its toxicological effect. The DNA contained in said sample is chemically pre-treated and the base sequence of a section of the modified DNA is determined. From there, a characteristic methylation state or a characteristic methylation model is determined for the sample. By comparison with data from methylation states of other samples, the effect of a substance on the organism or the cell culture is determined and/or compared to other substances in toxicological terms.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur toxikologischen Diagnostik. Einem Lebewesen oder einer Zellkultur, die zuvor einer bestimmten auf ihre toxikologische Wirkung zu untersuchende Substanz ausgesetzt wurden, wird eine DNA-Probe entnommen. Die in dieser Probe enthaltene DNA wird chemisch vorbehandelt und die

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 02/40710 A2



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopfbogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Basenabfolge eines Teils der modifizierten DNA bestimmt. Daraus wird auf einen für die Probe charakteristischen Methylierungszustand oder ein charakteristisches Methylierungsmuster geschlossen. Durch den Abgleich mit Daten aus Methylierungszuständen anderer Proben wird auf die Einwirkung einer Substanz auf das Lebewesen oder die Zellkultur geschlossen und/oder mit anderen Substanzen in toxikologischer Hinsicht verglichen.

**Verfahren zur Detektion von Methylierungszuständen zur
toxikologischen Diagnostik**

5

Gebiet der Erfindung

Die nach den methodischen Entwicklungen der letzten Jahre
in der Molekularbiologie gut studierten Beobachtungsebe-
nen sind die Gene selbst, die Übersetzung dieser Gene in
10 RNA und die daraus entstehenden Proteine. Wann im Laufe
der Entwicklung eines Individuums welches Gen angeschal-
tet wird und wie Aktivieren und Inhibieren bestimmter Ge-
ne in bestimmten Zellen und Geweben gesteuert wird, ist
15 mit Ausmaß und Charakter der Methylierung der Gene bzw.
des Genoms korrelierbar. Insofern äußern sich pathogene
Zustände in einem veränderten Methylierungsmuster einzel-
ner Gene oder des Genoms.

20 In der vorliegenden Erfindung werden die Methylierungs-
zustände von toxikologisch relevanten Genen bestimmt und
die dabei erfassten Daten zu Methylierungsmustern zusam-
mengefasst. Durch Vergleich der erhaltenen Muster mit
entsprechenden Referenzproben können umfassende prognos-
25 tische Aussagen über die toxikologischen Eigenschaften
von Substanzen gemacht werden. Des weiteren soll ein Ver-
fahren vorgestellt werden, welches die Analyse von Methy-
lierungspositionen der zu untersuchenden Gene in grossem
Umfang ermöglicht.

30

Stand der Technik

Die toxikologische Beurteilung von chemischen Substanzen
35 wird gegenwärtig vor allem durch Versuche an Tieren
durchgeführt. Tierversuche sind ethisch problematisch,

zeitaufwendig und teuer. Um die toxikologischen Konsequenzen von Substanzen besser abschätzen zu können, werden zunehmend Verfahren der Genexpressionsanalyse eingesetzt. Solche Ansätze beruhen bisher im wesentlichen auf der Analyse der mRNA. Vor allem durch DNA Chips können dabei tausende von Genen bezüglich Veränderungen ihrer transkriptionellen Aktivität parallel untersucht werden. Aus der veränderten Genexpression kann wiederum auf bestimmte toxikologische Parameter geschlossen werden (Stoughton R. et al., U.S. 6132969).

5-Methylcytosin ist die häufigste kovalent modifizierte Base in der DNA eukaryotischer Zellen. Sie spielt beispielsweise eine Rolle in der Regulation der Transkription, beim genetischen Imprinting und in der Tumorgenese. Die Identifizierung von 5-Methylcytosin als Bestandteil genetischer Information ist daher von erheblichem Interesse. 5-Methylcytosin-Positionen können jedoch nicht durch Sequenzierung identifiziert werden, da 5-Methylcytosin das gleiche Basenpaarungsverhalten aufweist wie Cytosin. Darüber hinaus geht bei einer PCR-Amplifikation die epigenetische Information, welche die 5-Methylcytosine tragen, vollständig verloren.

Eine relativ neue und die mittlerereweile am häufigsten angewandte Methode zur Untersuchung von DNA auf 5-Methylcytosin beruht auf der spezifischen Reaktion von Bisulfit mit Cytosin, das nach anschließender alkalischer Hydrolyse in Uracil umgewandelt wird, welches in seinem Basenpaarungsverhalten dem Thymin entspricht. 5-Methylcytosin wird dagegen unter diesen Bedingungen nicht modifiziert. Damit wird die ursprüngliche DNA so umgewandelt, dass Methylcytosin, welches ursprünglich durch sein Hybridisierungsverhalten vom Cytosin nicht unterschieden werden kann, jetzt durch „normale“ molekularbiologische Techniken als einzig verbliebenes Cytosin beispielsweise

durch Amplifikation und Hybridisierung oder Sequenzierung nachgewiesen werden kann. Alle diese Techniken beruhen auf Basenpaarung, welche jetzt voll ausgenutzt wird. Der Stand der Technik, was die Empfindlichkeit betrifft, wird durch ein Verfahren definiert, welches die zu untersuchende DNA in einer Agarose-Matrix einschließt, dadurch die Diffusion und Renaturierung der DNA (Bisulfit reagiert nur an einzelsträngiger DNA) verhindert und alle Fällungs- und Reinigungsschritte durch schnelle Dialyse ersetzt (Olek, A. et al., Nucl. Acids. Res. 1996, 24, 5064-5066). Mit dieser Methode können einzelne Zellen untersucht werden, was das Potential der Methode veranschaulicht. Allerdings werden bisher nur einzelne Regionen bis etwa 3000 Basenpaare Länge untersucht, eine globale Untersuchung von Zellen auf Tausenden von möglichen Methylierungsanalysen ist nicht möglich. Allerdings kann auch dieses Verfahren keine sehr kleinen Fragmente aus geringen Probenmengen zuverlässig analysieren. Diese gehen trotz Diffusionsschutz durch die Matrix verloren.

20

Eine Übersicht über die weiteren bekannten Möglichkeiten, 5-Methylcytosine nachzuweisen, kann aus dem folgenden Übersichtsartikel entnommen werden: Rein, T., DePamphilis, M. L., Zorbas, H., Nucleic Acids Res. 1998, 26, 2255.

25

Die Bisulfit-Technik wird bisher bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Zehnigk, M. et al., Eur. J. Hum. Gen. 1997, 5, 94-98) nur in der Forschung angewendet. Immer aber werden kurze, spezifische Stücke eines bekannten Gens nach einer Bisulfit-Behandlung amplifiziert und entweder komplett sequenziert (Olek, A. und Walter, J., Nat. Genet. 1997, 17, 275-276) oder einzelne Cytosin-Positionen durch eine „Primer-Extension-Reaktion“ (Gonzalgo, M. L. und Jones, P. A., Nucl. Acids Res. 1997, 25, 2529-2531, WO-Patent 9500669) oder einen Enzymschnitt (Xiong, Z. und Laird, P. W., Nucl. Acids. Res. 1997, 25, 2532-2534) nachgewiesen.

35

Zudem ist auch der Nachweis durch Hybridisierung beschrieben worden (Olek et al., WO 99 28498).

Weitere Publikationen, die sich mit der Anwendung der Bisulfit-Technik zum Methylierungsnachweis bei einzelnen Genen befassen, sind: Xiong, Z. und Laird, P. W. (1997), Nucl. Acids Res. 25, 2532; Gonzalgo, M. L. und Jones, P. A. (1997), Nucl. Acids Res. 25, 2529; Grigg, S. und Clark, S. (1994), Bioassays 16, 431; Zeschnik, M. et al. (1997), Human Molecular Genetics 6, 387; Teil, R. et al. (1994), Nucl. Acids Res. 22, 695; Martin, V. et al. (1995), Gene 157, 261; WO 97 46705, WO 95 15373 und WO 45560.

Eine Übersicht über den Stand der Technik in der Oligomer Array Herstellung läßt sich aus einer im Januar 1999 erschienenen Sonderausgabe von Nature Genetics (Nature Genetics Supplement, Volume 21, January 1999) und der dort zitierten Literatur entnehmen.

20

Für die Abtastung eines immobilisierten DNA-Arrays sind vielfach fluoreszenzmarkierte Sonden verwendet worden. Besonders geeignet für Fluoreszenzmarkierungen ist das einfache Anbringen von Cy3 und Cy5 Farbstoffen am 5-OH der jeweiligen Sonde. Die Detektion der Fluoreszenz der hybridisierten Sonden erfolgt beispielsweise über ein Konfokalmikroskop. Die Farbstoffe Cy3 und Cy5 sind, neben vielen anderen, kommerziell erhältlich.

30

Matrix-assistierte Laser Desorptions/Ionisations-Massenspektrometrie (MALDI-TOF) ist eine sehr leistungsfähige Entwicklung für die Analyse von Biomolekülen (Karas, M. und Hillenkamp, F. (1988), Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10000 daltons. Anal. Chem. 60: 2299-2301). Ein Analyt wird in

35

eine lichtabsorbierende Matrix eingebettet. Durch einen kurzen Laserpuls wird die Matrix verdampft und das Analytmolekül so unfragmentiert in die Gasphase befördert. Durch Stöße mit Matrixmolekülen wird die Ionisation des Analyten erreicht. Eine angelegte Spannung beschleunigt die Ionen in ein feldfreies Flugrohr. Auf Grund ihrer verschiedenen Massen werden Ionen unterschiedlich stark beschleunigt. Kleinere Ionen erreichen den Detektor früher als größere.

10

Genomische DNA wird durch Standardmethoden aus DNA von Zell-, Gewebe- oder sonstigen Versuchsproben gewonnen. Diese Standardmethodik findet sich in Referenzen wie Fritsch und Maniatis eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989.

15

Gegenwärtig ist es nicht Stand der Technik, grosse Mengen von Proben hinsichtlich bedeutsamer Methylierungspositionen für die toxikologische Diagnostik zu untersuchen.

20

Aufgabenstellung

Die vorliegende Erfindung soll ein Verfahren bereitstellen, welches sich zur Diagnose von Methylierungszuständen von Genen mit toxikologischer Relevanz eignet. Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass sich insbesondere Cytosin-Methylierungszustände zur Diagnose von Expressionsveränderungen von Genen mit toxikologischer Relevanz besonders eignen.

25

30

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Beurteilung toxikologischer Eigenschaften bestimmter Sub-

35

stanzen. Das Verfahren beruht auf der Detektion spezifischer, durch die zu prüfende Substanz bewirkte Veränderungen des Methylierungszustandes oder des Methylierungsmusters von genomischer DNA.

5

Ein Methylierungszustand in dieser Erfindung ist ein für eine DNA-Probe spezifischer Zustand der Methylierung von Cytosinbasen.

10

Einem Lebewesen oder einer Zellkultur, die zuvor einer auf ihre toxikologische Wirkung zu überprüfende Substanz ausgesetzt waren, wird eine Probe entnommen, die DNA des Lebewesens oder der Zellkultur enthält.

15

Die zu analysierende genomische DNA wird dabei bevorzugt aus den üblichen Quellen für DNA erhalten, wie z. B. Zelllinien, Blut, Sputum, Stuhl, Urin, Gehirnrückenmarks-Flüssigkeit, in Paraffin einbettetes Gewebe, beispielsweise Gewebe von Augen, Darm, Niere, Hirn, Herz, Prostata, Lunge, Brust oder Leber, histologische Objektträger und alle möglichen Kombinationen hiervon.

20

25

In einem ersten Verfahrensschritt wird die erhaltene DNA derart behandelt, dass methylierte Cytosinbasen zu einer anderen Basenabfolge in der besagten DNA Probe führen. Anschließend wird die Basenabfolge der besagten behandelten DNA Probe bestimmt und auf einen für die Probe charakteristischen Methylierungszustand oder ein Methylierungsmuster geschlossen. Schließlich kann durch Vergleich des erhaltenen Methylierungszustandes oder Methylierungsmusters mit den Methylierungszuständen oder Methylierungsmustern von anderen Proben auf die Einwirkung der verwendeten Substanz auf das Lebewesen oder die Zellkultur geschlossen werden und/oder die Einwirkungen verschiedener Substanzen miteinander verglichen werden.

30

35

Bevorzugt wird im ersten Verfahrensschritt eine genomische DNA-Probe derart chemisch behandelt, dass an der 5'-Position unmethylierte Cytosinbasen in Uracil, Thymin oder eine andere vom Hybridisierungsverhalten her dem Cytosin unähnliche Base verwandelt werden. Dies wird im
5 folgenden unter chemischer Vorbehandlung verstanden.

Bevorzugt wird dazu die oben beschriebene Behandlung genomischer DNA mit Bisulfit (Hydrogensulfit, Disulfit) und
10 anschließender alkalischer Hydrolyse verwendet, die zu einer Umwandlung nicht methylierter Cytosin-Nukleobasen in Uracil führt.

Im zweiten Verfahrensschritt wird die Basenabfolge eines
15 Teils der chemisch behandelten DNA bestimmt und auf für die Probe charakteristische Methylierungszustände geschlossen.

Bevorzugt werden in einem zweiten Verfahrensschritt zunächst aus der chemisch vorbehandelten genomischen DNA
20 Fragmente unter Verwendung von Primeroligonukleotiden amplifiziert.

Bevorzugt werden mehr als 10 unterschiedliche Fragmente
25 amplifiziert, die 100 - 2000 Basenpaare lang sind.

In einer bevorzugten Variante des Verfahrens führt man die Amplifikation mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR) durch, wobei vorzugsweise eine thermostabile DNA-
30 Polymerase verwendet wird.

Erfindungsgemäss bevorzugt ist es, dass die Amplifikation von mehreren DNA-Abschnitten in einem Reaktionsgefäß
35 durchgeführt wird.

In einer bevorzugten Variante des Verfahrens umfasst der Satz von Primeroligonukleotiden mindestens zwei Oligonukleotide, deren Sequenzen jeweils revers komplementär oder identisch zu einem mindestens 18 Basenpaare langen Abschnitt der Sequenzen der zu untersuchenden Gene sind. Die Primeroligonukleotide sind vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, dass sie kein CpG Dinukleotid enthalten.

Bevorzugt enthält mindestens eines der beiden zur Amplifizierung eines bestimmten Abschnitts der chemisch vorbehandelten DNA verwendeten Primeroligonukleotide identifizierbare Markierungen.

Erfindungsgemäss bevorzugt ist es, dass die Markierungen der Amplifikate Fluoreszenzmarkierungen sind.

Erfindungsgemäss bevorzugt ist es, dass die Markierungen der Amplifikate Radionuklide sind.

Erfindungsgemäss bevorzugt ist es, dass die Markierungen der Amplifikate ablösbare Molekülfragmente mit typischer Masse sind, die in einem Massenspektrometer nachgewiesen werden.

Erfindungsgemäss bevorzugt ist es, dass die Amplifikate, Fragmente der Amplifikate oder zu den Amplifikaten komplementäre Sonden im Massenspektrometer nachgewiesen werden.

Erfindungsgemäss bevorzugt ist es, dass zur besseren Detektierbarkeit im Massenspektrometer die erzeugten Fragmente eine einzelne positive oder negative Nettoladung aufweisen.

Erfindungsgemäss bevorzugt ist es, dass man die Detektion mittels Matrix assistierter Laser Desorptions/Ionisations

Massenspektrometrie (MALDI) oder mittels Elektrospray
Massenspektrometrie (ESI) durchführt und visualisiert.

5 Erfindungsgemäss bevorzugt ist es, dass bei der Amplifi-
kation mindestens ein Primeroligonukleotid an eine Fest-
phase gebunden ist.

10 Vorzugsweise sind die Sondenoligonukleotide oder PNA-
Oligomere an definierten Stellen an eine Festphase gebun-
den.

15 Erfindungsgemäss bevorzugt ist ferner, dass unterschied-
liche Oligonukleotid und/oder PNA-Oligomersequenzen auf
einer ebenen Festphase in Form eines rechtwinkligen oder
hexagonalen Gitters angeordnet sind.

20 Die Festphasenoberfläche besteht bevorzugt aus Silizium,
Glas, Polystyrol, Aluminium, Stahl, Eisen, Kupfer, Ni-
ckel, Silber oder Gold.

25 Im dritten Verfahrensschritt hybridisiert man die Ampli-
fikate an einen Satz von mindestens 10 Oligonukleotid o-
der PNA-Oligomer Sonden. Die Amplifikate dienen dabei als
Proben, die an vorher an einer Festphase gebundene Oligo-
nukleotide hybridisieren. Unter Hybridisierung im Sinne
30 dieser Erfindung ist eine Bindung unter Ausbildung einer
Duplex-Struktur eines Oligonukleotids an eine vollständig
komplementäre Sequenz im Sinne der Watson-Crick Basenpaa-
rungen in der Proben DNA zu verstehen. Die nicht hybridisi-
erten Fragmente werden anschließend entfernt.

35 Die besagten Oligonukleotide umfassen mindestens eine Ba-
sensequenz mit einer Länge von 13 Nukleotiden, die revers
komplementär oder identisch zu einem Abschnitt der Basen-
sequenzen der zu untersuchenden Gene ist. Das Cytosin des
CpG Dinukleotids ist das 5. bis 9. Nukleotid vom 5'-Ende

des 13 mers aus betrachtet. Für jedes CpG Dinukleotid ist ein Oligonukleotid vorhanden.

Die besagten PNA-Oligomere umfassen mindestens eine Basensequenz mit einer Länge von 9 Nukleotiden, die revers komplementär oder identisch zu einem Abschnitt der Basensequenzen der zu untersuchenden Gene ist, der mindestens ein CpG Dinukleotid enthält. Das Cytosin des CpG Dinukleotids ist das 4. bis 6. Nukleotid vom 5'-Ende des 9 mers aus gesehen. Für jedes CpG Dinukleotid ist ein Oligonukleotid vorhanden.

Im vierten Verfahrensschritt entfernt man die nicht hybridisierten Amplifikate.

Im letzten Verfahrensschritt detektiert man die hybridisierten Amplifikate.

Erfindungsgemäss bevorzugt ist es, dass an den Amplifikaten angebrachte Markierungen an jeder Position der Festphase, an der sich eine Oligonukleotidsequenz befindet, identifizierbar sind.

Erfindungsgemäss bevorzugt ist die Verwendung eines Verfahrens zur Diagnose von Methylierungszuständen innerhalb einer Gruppe von Genen, die sich durch eine besonders gut dokumentierte Verbindung zu toxikologischen Prozessen auszeichnen.

Bevorzugt dient das Verfahren zur Diagnose und/oder Prognose nachteiliger Ereignisse für Patienten oder Individuen, wobei diese nachteiligen Ereignisse im Zusammenhang mit der Diagnose toxikologisch bedeutender Parameter stehen.

35

Erfindungsgemäss verwendet wird das Verfahren zur Diagnose und/oder Prognose nachteiliger Ereignisse für Patienten oder Individuen, wobei diese nachteiligen Ereignisse im Zusammenhang mit der Diagnose toxikologisch bedeutender Parameter stehen.

Der zu untersuchende Satz von Genen umfasst mindestens eines der in Tab. 1 aufgeführten Gene oder aber Sequenzen, die im Bereich der Exons identisch oder zu mindestens 85% homolog zu den in Tab. 1 aufgeführten Genen sind.

	Gene Name	GenBank Accession #(s)
15	Serotransferrin-Präkursor; Siderophilin; Beta-1-metallbindendes Globulin	M12530
	Lactotransferrin-Präkursor; Lactoferrin	X53961
	Apolipoprotein E Präkursor (APOE)	M12529
20	Lipopolysaccharide-bindender Protein- Präkursor (LBP)	M35533
	B-Lymphozyt Kinase; Tyrosine-Protein- Kinase BLK; p55-BLK	Z33998
	Apolipoprotein A-I Präkursor (APOAI)	X00566
	Apolipoprotein A-II Präkursor (APOAII)	X00955
25	Apolipoprotein C-III Präkursor (APOCIII)	X01388
	Endothelin 1 (ET1)	Y00749
	Makrophagenkolonie-stimulierender Faktor 1 (CSF1; MCSF)	M37435
30	familial intrahepatisches Cholestasis 1 Protein (FIC1)	AF038007
	Vaskulärer Endothelwachstumsfaktor D (VEGFD); C-FOS-induzierter Wachstumsfaktor (FIGF)	D89630
35	Komplement-Komponente-4-bindendes Protein alpha (C4B-bindendes Protein; C4BPA); Prolin-reiches Protein (PRP)	M31452
	Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor II (IGF2); Somatomedin A	M29645

	Granulozytenmakrophagenkolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF); CSF2	M11220
	epidermaler Wachstumsfaktor-Präkursor (EGF); Beta-Urogastron	X04571
5	Hepatozytenwachstumsfaktor-Aktivator (HGF-Aktivator)	D14012
10	Makrophage-"Inflammatory-Protein"-1-beta-Präkursor (MIP1-beta); T-Zellen-Aktivierungs-Protein 2 (AT2); PAT 744; H400; SIS-Gamma; Lymphozyt-Aktivierungs-Gen-1-Protein (LAG 1); HC21; kleines induzierbares Cytokin A4 (SCYA4); G 26 T-Lymphozyt sekretorisches Protein	J04130
15	Gliawachstumsfaktor-2-Präkursor (GGFHPP2); Neuregulin; Heregulin-Beta3 + "neuer Differenzierungsfaktor" + Heregulin-alpha L12260; L12261 + U02326 + M94165	
20	T-Zellen-spezifischer Rantes-Protein-Präkursor; sis delta; kleines induzierbares Zytokin A5 (SCYA5); "Rantes pro-Inflammatory"-Zytokin	M21121
25	Makrophagen-"Inflammatory"-Protein-1-alpha-Präkursor (MIP1-alpha); Tonsillen-Lymphozyt-LD78-Alpha-Protein; GOS19-1-Protein; PAT 464.2; SIS-beta; kleines induzierbares Zytokin A3 (SCYA3)	M23452
	Onkostatine M (OSM)	M27288
	Insulin-ähnlichen-Wachstumsfaktor-bindendes Protein 1 (IGFBP1); Plazenta-Protein 12 (PP12)	M31145
30	Vaskulärer Endothelial-Wachstumsfaktor Präkursor (VEGF); Vaskulärer Permeabilitäts-Faktor (VPF)	M32977; M27281
	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF); Streufaktor (SF); Hepatopoeitin A	M60718
	Thymosin Beta-10 (TMSB10; THYB10); PTMB10	M92381
35	Interferon Gamma-induzierter Protein-Präkursor (gamma-IP10)	X02530
	Makrophagen "Inflammatory"-Protein 2 alpha (MIP2-alpha); wachstumsreguliertes Protein Beta (GRO-beta)	X53799
	OX40 Ligand (OX40L); GP34; tax-transkriptionell	

	aktiviertes Glycoprotein 1 (TXGP1)	X79929
	transformierender Wachstumsfaktor Beta 3 (TGF-beta3)	J03241
	Delta-artiger Protein Präkursor (DLK)	U15979; Z12172
5	Insulin-artiger Wachstumsfaktor-IA Präkursor (IGF1A); IGFBP1; Somatomedin C + Insulin- artiger Wachstumsfaktor I (IGF1)	M27544 + M37484
10	CC Chemokin-Eotaxin-Präkursor; eosinophil chemotaktisches Protein; kleines induzierbares Zytokin A11 (SCYA11)	D49372; Z75669; Z75668
	"Sonic Hedgehog" (SHH)	L38518
	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist Protein- Präkursor (IL-1RA; IRAP)	M63099
15	Makrophage-Inhibitor Zytokin 1 (MIC1) Erythropoietin	AF019770 M11319
	Eosinophil "Granule-Major-Basic" Protein- Präkursor (MBP); Schwangerschafts-assoziiertes "Major-Basic-Protein; Knochenmarks-Proteoglykan 2	Y00809
20	Insulin-artigen Wachstumsfaktor-bindender Protein-3-Präkursor (IGF-bindendes Protein 3; IGFBP3; IBP3)	M31159; M35878
	zelluläres Retinsäure-bindendes Protein II (CRABP2)	M68867
25	Corticoliberin-Präkursor; Corticotropin- Freisetzungsfaktor (CRF); Corticotropin- Freisetzungshormon (CRH)	V00571
	Interferon-Gamma-Präkursor (IFN-gamma; IFNG); Immuninterferon	X01992; M29383
30	Interleukin-2-Präkursor (IL-2); T-Zellen- Wachstumsfaktor (TCGF)	A14844
	Interleukin-1-alpha-Präkursor (IL-1 alpha; IL1A); Hematopoietin-1	X02851
35	Interleukin-4-Präkursor (IL-4); B-Zellen-Stimulierungsfaktor 1 (BSF- 1); Lymphozyt-Stimulierungsfaktor 1	M13982
	Interleukin-6-Präkursor (IL-6); B-Zellen- Stimulierungsfaktor 2 (BSF2); Interferon-Beta-2 (IFNB2); Hybridom-Wachstumsfaktor	X04602; M14584

	Interleukin-5-Präkursor (IL-5); T-Zellen-Substitutions-Faktor (TRF); eosinophiler Differenzierungs-Faktor; B-Zellen-Differenzierungsfaktor I	X04688; J03478
5	Interleukin-12-Beta-Untereinheit-Präkursor (IL-12B); zytotoxischer Lymphozyt-Maturations-Faktor 40-kDa-Untereinheit (CLMF p40); NK-Zellen-stimulierende Faktor-Untereinheit 2 (NKSF2)	M65290
10	Interleukin-12 alpha Untereinheit Präkursor (IL-12A); zytotoxische Lymphozyt-Maturations-Faktor 35-kDa Untereinheit (CLMF p35); NK-Zellen-stimulierende Faktor-Untereinheit 1 (NKSF1)	M65291
15	Pankreatitis-assoziiertes Protein-1-Präkursor Alpha-1-Säure-Glycoprotein-1-Präkursor (AGP1); Orosomucoid 1 (OMD1) C-reaktives Protein-Präkursor Corticosteroid-bindendes Globulin	D13510 X02544 X56692 J02943
20	Prostaglandin-Endoperoxide-Synthase-1-Präkursor; Prostaglandin-G/H-Synthase1 (PGH-Synthase-1; PTGS1; PHS1); Cyclooxygenase-1 (COX1) Amphiphysin (AMPH) 5-Hydroxytryptamin-1D-Rezeptor (5-HT-1D; HTR1D);	M59979 U07616
25	Serotonin-Rezeptor Neuromedin-B-Präkursor Haupt-Prion-Protein-Präkursor (PRP); PRP27-30; PRP33-35C; ASCR Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH); Dopamin-Beta-	M89955 M21551 M13667
30	Monooxygenase-Präkursor Alzheimer-Krankheit-Amyloid-A4-Protein-Präkursor; ProteaseNexin-II (PN-II); APPI membrangebundene & lösliche Catechol-O-Methyltransferase (COMT)	X13255 Y00264 M65212
35	Flavin-enthaltende Amin-Oxidase-A; Monoamin-Oxidase (MAO-A) Erythropoietin-Rezeptor (EPOR) kationunabhängiger Mannose-6-Phosphat-Rezeptor-Präkursor (CI Man-6-P Rezeptor; CI-MPR); Insulin-	M68840 M60459

	artiger Wachstumsfaktor-II-Rezeptor (IGFR II)	Y00285; J03528
	Aktivin-Rezeptor-Typ-II-Präkursor (ACTRIIA; ACVR2)	D31770
	Retinoid-X-Rezeptor-GAMMA (RXR-GAMMA)	U38480
5	transkriptioneller Enhancer-Faktor (TEF1); Protein GT-IIC; Transkriptionsfaktor 13 (TCF13)	M63896
	Glucocorticoid-Rezeptor (GRL)	M10901
	Orphan-Zellkern-Hormon-Rezeptor BD73	L31785
10	"Low-Density"-Lipoprotein-Rezeptor (LDL Rezeptor; LDLR)	M28219
	Sulfonylharnstoff-Rezeptor 2A (SUR2A)	AF061323
	Sulfonylharnstoff-Rezeptor (SUR); ATP-bindendes Kassetten-Unterfamilie C (CFTR/MRP) Mitglied 8 (ABCC8)	L78207
15	Farnesol-Rezeptor HRR-1	U68233
	Tyrosin-Protein-Kinase-Rezeptor UFO	X66029
	Colorectal-Krebs-Suppressor-Protein Präkursor (DCC)	X76132
	Vaskulär-Zellen-Adhäsions-Protein 1	X53051
20	Alphal-Catenin (CTNNA1); Cadherin-assoziiertes Protein; alpha E-Catenin	D13866; D14705; L23805; L22080
	Integrin-alpha-9 (ITGA9); Integrin-alpha-RLC interzellulärer Adhäsions-Molekül-1-Präkursor (ICAM1); Hauptgruppen-Rhinovirus-Rezeptor; CD54- Antigen	D25303; L24158 J03132
25	Ras-verwandtes Protein RAB5A	M28215
	E-Selektin-Präkursor (SELE); Endothelial-Leukozyten- Adhäsions- Molekül 1 (ELAM1); Leukozyt-Endothelial- Zelladhäsion-Molekül 2 (LECAM2); CD62E Antigen	M30640
30	NADH-Ubichinon-Dehydrogenase-1-beta-Subkomplex- 7 18kDa-Untereinheit (NDUFB7); Komplex-I-B18 (CI-B18); Zelladhäsions-Protein SQM1	M33374
	Neural-Cadherin-Präkursor (N-Cadherin; NCAD); Cadherin 2 (CDH2)	M34064; X57548; X54315; S42303
35	Zelloberflächen-Adhäsionsglycoprotein LFA-1/CR3/ p150,95 beta-Untereinheit-Präkursor; LYAM1; Integrin-beta-2 (ITGB2); CD18-Antigen; Komplement-Rezeptor-C3-beta-Untereinheit	M15395

	Fibronektin-Rezeptor alpha-Untereinheit (FNRA); Integrin-alpha 5 (ITGA5); VLA5; CD49E Antigen	X06256
	Fibronektin-Rezeptor beta-Untereinheit (FNRB); Integrin-beta-1 (ITGB1); "Very-Late"	
5	Antigen-4-beta-Untereinheit (VLA4); CD29 Antigen Integrin-alpha-L (ITGAL); Leukozytadhäsions- Glycoprotein-alpha-Untereinheit-Präkursor; Leukozyt-funktionsassoziierte Molekül-1-alpha- Kette (LFA1); CD11A Antigen	X07979 Y00796
10	Cadherin-6-Präkursor (CDH6); Nieren-Cadherin (K-Cadherin) Cadherin-11-Präkursor (CDH11); Osteoblast- Cadherin (OB-Cadherin); OSF4	D31784 L34056
15	Cadherin 12 (CDH12); Gehirn-Cadherin Präkursor (Br-Cadherin); neurales Cadherin 2 (N-Cadherin 2) Cadherin 13 (CDH13); abgestumpfter Cadherin- Präkursor (T-Cadherin); Herz-Cadherin (H-Cadherin)	L34057; L33477 L34058; U59289; U59288
20	Cadherin 3 (CDH3); Plazenta-Cadherin-Präkursor (P-Cadherin; CDHP) "Gap-Junction"-alpha-5-PROTEIN (Connexin 40) (CX40) Involucrin Fibrinogen-G-gamma-Polypeptid	X63629 L34954 M13903 X51473; X02415 K02569
25	Plasma-Zellen-Membranglycoprotein PC-1; alkalische Phosphodiesterase I; Nukleotid-Pyrophosphatase (NPPase) Annexin V; Lipocortin V; Endonexin II; Calphobindin I (CBP-I) ; Plazenta-Antikoagulanprotein I	M57736
30	(PAP-I); PP4; Thromboplastin-Inhibitor; vaskulär Antikoagulan-alpha (VAC-alpha; anchorin CII Aminin-alpha-1-Untereinheit-Präkursor (LAMA1); Laminin-A-Kette	X12454 X58531
35	intestinales Fettsäure-bindendes Protein 2 (FABP2; IFABP)+ Leber-Fettsäure-bindendes Protein 1 (FABP1; LFABP) Natrium-unabhängiger Transporter für organisches Anion; organisches Anion transportierendes Polypeptid (OATP); SLC21A3	M10050 + M10617 U21943

	polyspezifischer Transporter für Ni (OCTN1)	AB007448
	TNF-alpha-stimuliertes ABC-Protein (TSAP)	AF027302
	Transporter-artiges Protein 2 für organisches Kation (ORCTL2)	AF037064
5	Transporter für organisches Kation N2 (OCTN2)	AF057164
	MRP/Transporter für organisches Kation (MOAT-B)	AF071202
	Adrenoleukodystrophie-verwandtes Protein (ALDR)	AJ000327
	Skelettmuskel-Adenin-Nukleotid-Translokator 1 (ANT1); Herz/Skelettmuskel ADP/ATP Träger-Protein Isoform T1;	
10	ADP/ATP-Translokase 1	J02966
	"down-reguliertes" Protein in Adenoma (DRA)	L02785
	mitochondriales Entkopplungs-Protein-3 (UCP3)	AF011449
	mitochondrialer Carnitin-Palmitoyltransferase -II- Präkursor (CPTase; CPT2)	M58581
15	mitochondriales "braunes Fettgewebe"-Entkopplungs- Protein 1 (UCP1)	U28480
	Prostaglandin-Transporter (PGT); gelöstes Träger- Familie-21-Mitglied 2 (SLC21A2)	U70867
	mitochondriales Entkopplungs-Protein 2 (UCP2);	
20	UCPH	U82819
	Gallensalz-Export-Pumpe (BSEP)	AF091582
	Anthracyclineresistenz-assoziiertes Protein (ARA)	X95715
	Nieren-Transporter für organisches Kation	X98333
	Mehrfachresistenz-assoziiertes Protein 3 (MRP3); MLP2;	
25	ABCC3	Y17151
	Antigen-Peptid-Transporter 2 (APT2); Peptid-Zufuhr- Faktor 2 (PSF2); in Antigen-Processing-2 involvierter Peptid-Transporter (TAP2); ATP-bindendes Kassetten-Unterfamilie-B-(MBR/TAP)-Mitglied 3 (ABCC3);	
30	HLA-Klasse-II-Histokompatibilitäts-Antigen DO-beta- Ketten-Präkursor	X66401; L09191; L10287
	putativer renaler Transporter-1 für organisches Anion (hROAT1)	AF057039
35	Chlorid-Leitfähigkeits-Regulierungs-Protein ICln; Nukleotid-sensitiver Chlorid-Kanal 1A; Chloride-Ion- Strom-Induktor-Protein (CLCI); Retikulozyt PICln	X91788
	Transporter A für neutrale Aminosäure (SATT); Alanin/Serin/Cystein/Threonin-Transporter (ASCT1)	L14595

	Monocarboxylat-Transporter-1 (MCT1)	L31801
	Ileal Natrium-abhängiger Gallensalz-Transporter (ISBT); Ileal Natrium/Taurocholat-cotransportierendes Polypeptid (NTCP2); SLC10A2	U10417
5	Natrium-abhängiger Gallensalz-Cotransporter; hepatisches Natrium/Taurocholat-cotransportierendes Polypeptid (NTCP); SLC10A1	L21893
	Natrium- & Chlorid-abhängiger Glycin-Transporter-1 (GLYT-1)	S70609
10	Mukoviszidose-Transmembran-Leitfähigkeits-Regulator (CFTR); cAMP-abhängiger Chlorid-Kanal	M28668
	kanalförmiger multispezifischer Transporter für organisches Anion; Mehrfachresistenz-assoziiertes Protein 2 (MRP2); kanalförmiges Mehrfachresistenz- assoziiertes Protein	U63970
15	Transporter für organisches Kation 1	U77086
	"Gap Junction"-beta-1 Protein (Connexin 32) (CX32) (Leber-"Gap Junction"-Protein)	X04325
	Cadherin 1 (CDH1); epithelischer Cadherin-Präkursor (E-Cadherin; CDHE); Uvomorulin (UVO); CAM 120/80	Z13009
20	geglättet; GX	U84401
	Ephrin Typ-A Rezeptor-2-Präkursor; epithelische Zell-Kinase (ECK); Tyrosin-Protein-Kinase-Rezeptor ECK	M59371 M36395
25	NADPH-Cytochrom-p450-Reduktase	S90469
	NCK Melanom-zytoplasmisches-src-Homolog (HSNCK)	X17576
	JV18-1. HMAD-2 oder MADR2 oder SMAD2	U68018
	Dual-Spezifitäts-Mitogen-aktivierte Protein-Kinase Kinase-1 (MAP Kinase Kinase 1; MAPKK 1; MKK1); extrazelluläre Signal-regulierte Kinase 1; ERK	
30	Aktivator-Kinase 1	L05624
	"c-jun"-N-terminale Kinase 1 (JNK1); JNK46	L26318
	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase p38 (MAP Kinase p38); Cytokin-unterdrückendes "anti-inflammatorische"-Wirkstoff- bindendes Protein (CSAID-bindendes Protein; CSBP); "MAX"-wechselwirkendes Protein 2 (MXI2)	L35253; L35263
35	Protein-Kinase C beta I (PKC-beta-1)	M27545; X06318
	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase 9 (MAP Kinase 9; MAPK9; PRKM9); "c-jun"-N-terminale Kinase 2 (JNK2);	

	JNK55	L31951
	"C-jun"-N-terminale Kinase 3 alpha2 (JNK3A2); PRKM10 + MAP Kinase p493F12	U34819 + U07620
5	dual-Spezifitäts-Mitogen-aktivierte Protein-Kinase Kinase 6 (MAP-Kinase Kinase 6; MAPKK 6; MKK6); MAPK/ERK-Kinase 6; SAPKK3	U39657
	p21-aktivierte Kinase-gamma (PAK-gamma; PAK2); PAK65; S6/H4 Kinase	U24153
10	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase P38 beta (MAP Kinase P38 beta); Stress-aktivierte Protein-Kinase 2 (SAPK2)	U53442
	MAPK/ERK-Kinase Kinase 3 (MEK Kinase 3; MEKK3)	U78876
	dual-Spezifitäts-Mitogen-aktivierte Protein-Kinase Kinase 2 (MAP Kinase Kinase 2; MAPKK 2);	
15	ERK-Aktivator-Kinase 2; MAPK/ERK Kinase 2 (MEK2)	L11285
	dual-Spezifitäts-Mitogen-aktivierte Protein-Kinase Kinase 5 (MAP Kinase Kinase 5; MAPKK 5)	U25265
	ribosomale Protein-S6-Kinase II alpha 1 (S6KII- alpha 1); ribosomale S6 Kinase 1 (RSK1)	L07597
20	B-Lymphozyt-Keimzentrums-Kinase (GC Kinase) YSK1; Ste20 & SPS1-verwandte Kinase	U07349 D63780
	Protein-Phosphatase 2B Regulierungs-Untereinheit; Calcineurin-B-Untereinheit Isoform 1	M30773
	Protein-Tyrosin-Phosphatase MEG2 (PTPASE-MEG2)	M83738
25	Protein-Tyrosin-Phosphatase-alpha-Präkursor (R-PTP- alpha; PTPRA; PTPA)	M34668
	mit Diabetes assoziiertes RAS (RAD1)	L24564
	CDC42-Homolog; G25K GTP-bindendes Protein (Gehirn-Isoform + Plazenta-Isoform)	M35543 + M57298
30	Calmegin	D86322
	Calbindin; Avian-Typ Vitamin-D-abhängiges Calcium- bindendes Protein (CABP); D-28K	X06661
	Stratifin (SFN); 14-3-3 Protein Sigma; epithelisches Zellmarker-Protein 1; HME1	AF029082
35	FKBP-Rapamycin-assoziiertes Protein (FRAP); Rapamycin-Target-Protein	L34075
	Zink-Finger-Protein 37 (ZFP37); KRAB-Region-Zink- Finger-Protein	AF022158
	CCAAT/Enhancer-bindendes Protein Epsilon (C/EBP	

	Epsilon; CEBPE)	U48866; U48865
	Transkriptions-initiierender Faktor IID; TATA-Box-Faktor; TATA-Sequenz-bindendes Protein (TBP)	M34960
5	60S ribosomales Protein L6 (RPL6); TAX-responsives Enhancer-Element bindendes Protein 107 (TAXREB107); Neoplasma-verwandtes Protein C140	X69391
	DNA-bindendes Protein HIP116; ATPase; SNF2/SWI2-verwandtes Protein	L34673
10	"Basic" Transkriptionsfaktor-2-44-kDa-Untereinheit (BTF2p44)	Z30094
	Oktamer-bindender Transkriptionsfaktor 2 (oct-2; OTF2); Lymphoid-begrenzt Immunglobulin-Oktamer-bindendes Protein NF-A2; POU2F2	M36542
15	Zink-Finger-Protein 40 (ZNF40); menschliches Immunodefizienz-Virus-Typ-I-Enhancer-bindendes Protein 1 (HIV-EP1); Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex bindendes Protein 1 (MBP-1); positive Regulator-Region-II-bindender Faktor 1 (PRDII-BF1)	X51435
20	Nervensystem-spezifischer Oktamer-bindender Transkriptionsfaktor N-oct3; N-oct5A & N-oct5B; Gehirn-spezifisches Homöobox/POU-Region-Protein 2 (POU3F2); brn2; oct7	Z11933
25	Hypoxie-induzierbarer Faktor 1 alpha (HIF1 alpha); ARNT-wechselwirkendes Protein; Mitglied von PAS-Protein 1 (MOP1)	U22431
	CCAAT/Enhancer-bindendes Protein alpha (C/EBP alpha)	U34070
30	Homeöobox-Protein MOX-2 (Wachstums-Arrest-spezifische Homöobox)	X82629
	endothelialer Transkriptionsfaktor GATA2	M68891
	DNA-bindender Protein-Inhibitor Id-2	M97796
	aktivierender Transkriptionsfaktor 4 (ATF4); Tax-responsives Enhancer-Element B67 (TAXREB67);	
35	cAMP-Response-Element-bindendes Protein 2 (CREB2)	D90209
	Hitzeschockfaktor-Protein 1 (HSF1); Hitzeschock-Transkriptionfaktor 1 (HSTF1); TCF5	M64673
	FK506-bindender Protein-13-Präkursor (FKBP13); FKBP2; Peptidyl-Prolyl-cis-trans-Isomerase (PPIase)	M65128

	cAMP-Response-Element-bindendes Protein (CRE-BP1); Transkriptionfaktor ATF2; HB16	M31630
	cAMP-Response-Element-bindendes Protein (CREB)	M34356
	Anfangswachstums-Response-Protein 1 (EGR1);	
5	Transkriptionsfaktor ETR103; KROX24; Zink-Finger-Protein 225 (ZNF225); AT225	X52541; M62829
	Tristetraprolin (TTP); TIS11; ZFP36; Wachstumsfaktor-induzierbares Kern-Protein 475 (NUP475)	M92843
10	Purin-reiches einzelsträngige-DNA-bindendes Protein alpha (PURA)	M96684
	Transkriptionsfaktor-relB; I-rel	M83221
	zyklisches-AMP-abhängiger Transkriptionsfaktor ATF-3 (aktivierender Faktor FACTOR 3)	L19871
15	Oktamer-bindender Transkriptionsfaktor 1 (oct-1; OTF1); Oktamer-bindendes Protein NF-A1; POU2F1	X13403
	B-Zellen-Lymphoma-3-kodierendes Protein (bcl-3)	M31732
	Retinsäure-Rezeptor gamma 1 (RAR-gamma 1; RARG)	M24857; M38258; M57707; M32074
20	PRB-bindendes Protein E2F1; Retinoblastom-bindendes Protein 3 (RBBP3); Retinoblastom-assoziiertes Protein 1 (RBAP1); PBR3	M96577
	Retinsäure-Rezeptor alpha; Retinoid-X-Rezeptor alpha (RXRA)	X52773
25	Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex-Enhancer-bindendes Protein MAD3	M69043
	fusionierend-bindendes Protein 2 (FBP2)	U69126
	Methyl-CpG-bindendes Protein 2 (MECP2)	L37298
	AP4 "basic" Helix-Loop-Helix DNA-bindendes Protein	S73885
30	Hepatozyt-Kern-Faktor 4 (HNF4); Transkriptionsfaktor 14	X76930
	Metall-Regulator-Transkriptionsfaktor	X78710
	Cockayne-Syndrom Gruppe A; WD-Repeat-Protein (CSA-Protein)	U28413
	RNase-L-Inhibitor	X76388
35	40S ribosomales Protein S5	U14970
	Glutamat-Pyruvat-Transaminase 1 (GPT1); Alanin-Aminotransferase 1 (AAT1)	D10355
	Peptidylprolyl-cis-trans-Isomerase A (PPIase; PPIA); Rotamase; Ciclophilin A (CYPA); Cyclosporin-	

	A-bindendes Protein	Y00052
	wahrscheinlicher Protein-Disulfid-Isomerase-ER-60-Präkursor (ERP60); 58-kDa mikrosomales Protein;	
	Phospholipase C alpha	D16234; Z49835;
5		D83485; U42068
	HSC70-wechselwirkendes Protein; Progesteron-Rezeptor-assoziiertes-P48-Protein	U28918
	Chaperonin-enthaltende T-Komplex-Polypeptid-1-beta-Untereinheit (CCT-beta; CCTB; CCT2; TCP1-beta);	
10	99D8.1	AF026293
	Peroxisom-Assembly-Faktor-2 (PAF-2); Peroxisomal-Typ ATPase 1; Peroxin-6; PEX6; PXAAA1	U56602
	zelluläres Retinsäure-bindendes Protein	S74445
	Endothelin-umwandelndes Enzym 1	Z35307
15	Matrix-Metalloproteinase-14-Präkursor (MMP14); MMP-X1; Membran-Typ Matrix-Metalloproteinase 1 (MT-MMP1)	D26512; X83535
	Bleomycin-Hydrolase (BLM Hydrolase)	X92106
	Proteasom-Aktivator-HPA28-Untereinheit beta	D45248
20	Plazenta-Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 2 (PAI-2; PLANH2); Monozyt ARG-Serpin; Urokinase-Inhibitor alpha-2-Makroglobulin-Präkursor (alpha-2-M)	M18082; J02685
	Gewebs-Inhibitor des Metalloproteinase 1 Präkursors (TIMP1); Erythroid-potentierende Aktivität (EPA);	M11313
25	Fibroblast-Kollagenase-Inhibitor	X03124
	alpha-1-Antichymotrypsin-Präkursor (ACT)	K01500
	alpha-1-Antitrypsin-Präkursor; alpha-1-Protease-Inhibitor; alpha-1-Antiproteinase	X02920
	DNA-bindendes Protein A (DBPA); Kälteschock-Region-Protein A (CSDA)	M24069
30	Decoy-Rezeptor 3 (DCR3)	AF104419
	T-Komplex-Protein 1 zeta-artige Untereinheit (CCT-zeta-artig; TCP1-zeta-artig); TSA303; Testikel-spezifisch TCP20#	D78333
35	Chromatin-Assembly-Faktor-1-p48-Untereinheit (CAF1 p48-Untereinheit); Retinoblastom-bindendes Protein 4 (RBBP4); RBAP48; ms11 Protein-Homolog	X74262
	High-Mobility-Group-Protein HMG2	X62534
	DNA-bindendes Protein UEV-1; UBE2V	U49278

	Aktivator-1-140-kDa-Untereinheit (A1 140-kDa-Untereinheit); Replikationsfaktor C "large"-Untereinheit; DNA-bindendes Protein PO-GA	L14922
5	Replikationsfaktor-C-36-kDa-Untereinheit (RFC36); Aktivator-1-36-kDa-Untereinheit	L07540
	Replikationsfaktor-C-38-kDa-Untereinheit (RFC38); Aktivator-1-38-kDa-Untereinheit	L07541
10	Replikations-Protein-A-70-kDa-Untereinheit (RPA70; REPA1; RF-A); einzelsträngige-DNA-bindendes Protein	M63488
	Aktivator-1-40-kDa-Untereinheit (A1-40-kDa-Untereinheit); Replikationsfaktor-C-40kDa-Untereinheit (RFC40); RFC2	M87338
15	Aktivator-1-37kDa-Untereinheit; Replikationsfaktor-C-37kDa-Untereinheit (RFC37); RFC4	M87339
	DNA-Topoisomerase I (TOP1)	J03250
	DNA-Topoisomerase II alpha (TOP2A)	J04088
	proliferierendes zyklisches Kern-Antigen (PCNA); Zykluslin	M15796; J04718
20	DNA-Topoisomerase II beta (TOP2B)	X68060
	Replikations-Protein-A-14kDa-Untereinheit (RP-A) (RF-A); Replikationsfaktor-A-Protein 3	L07493
	DNA-Nukleotidylexotransferase; terminales Additionions-Enzym; terminale Deoxynucleotidyl-	
25	transferase (TDT); terminale Transferase; DNTT	M11722; K01919
	DNA-Polymerase delta katalytische Untereinheit	M80397
	DNA-Topoisomerase III (TOP3)	U43431
	"excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 6" (ERCC6);	
30	Cockayne-Syndrom-Protein 2 Typ B (CSB)	L04791
	Xeroderma-Pigmentosum Gruppe G komplementierendes Protein (XPG); "X-ray repair-complementing defective repair in Chinese hamster cells 5" (XRCC5)	L20046; X69978
35	Ku-(p70/p80)-Untereinheit; ATP-abhängige DNA-Helicase-II-86kDa-Untereinheit; Lupus-ku-Autoantigen-Protein; Thyroid-Lupus-Autoantigen (TLAA); CTC-Box-bindende Faktor-85kDa-Untereinheit (CTCBF; CTC85); Kern-Faktor IV	M30938
	Xeroderma-Pigmentosum-Gruppe B komplementierendes	

	Protein (XPB); "excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 3" (ERCC3); basilare Transkriptionsfaktor-2-89kDa-Untereinheit (BTF2-p89; TFIIH-89kDa-Untereinheit)	M31899
5	Ku-70kDa-Untereinheit; ATP-abhängige DNA-Helicase-II-70kDa-Untereinheit; Lupus-ku-Autoantigen-Protein P70; Thyroid-Lupus-Auto-Antigen (TLAA); CTC-Box-bindende Faktor-75kDa-Untereinheit (CTC75)	M32865; S38729
10	"X-ray repair-complementing defective repair in Chinese hamster cells 1" (XRCC1)	M36089
	Ubiquitin-konjugierendes Enzym E2 17-kDa UBE2A); Ubiquitin-Protein-Ligase; Ubiquitin-Träger-Protein; HR6A	M74524
15	DNA-Polymerase alpha katalytische Untereinheit (POLA)	X06745
	6-O-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT); methylierte-DNA-Protein-Cystein-Methyltransferase	M29971
20	Xeroderma-Pigmentosum Gruppe D komplementierendes Protein (XPD); "X-ray repair-complementing defective repair in Chinese hamster cells 2" (XRCC2)	X52221
	"excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 1" (ERCC1)	M13194
	mutL-Protein-Homolog1 (MLH1); Kolon-Krebs-Nonpolyposis-Typ-2-Protein (COCA2)	U07418
25	UV-Exzisionsreparatur-Protein RAD23-Homolog B (HHR23B); Xeroderma-Pigmentosum Gruppe C Reparatur-komplementierender Komplex 58-kDa ProteinD21090	
	HHR23A; UV-Exzisionsreparatur-Protein Protein RAD23A	D21235
30	DNA-abhängige Protein-Kinase (DNA-PK) + DNA-PK katalytische Untereinheit (DNA-PKCS)	U35835 + U47077
	DNA Schadens-Reparatur- & Rekombinations-Protein 52 (RAD52)	U12134
	Ataxia Telangiectasia (ATM)	U33841
35	RAD50	U63139
	DNA-Ligase IV (LIG4); Polydeoxyribonukleotid-Synthase	X83441
	DNA-Ligase III (LIG3); Polydeoxyribonukleotid-Synthase	X84740

	DNA-"Mismatch"-Repair-Protein MSH2	U04045; L47583
	DNA-"Mismatch"-Repair-Protein MSH6; mutS-alpha- 160kDa-Untereinheit; G/T "Mismatch"-bindendes Protein (GTMBP; GTBP)	U54777
5	RecQ Protein-artig (DNA-Helicase Q1-artig)	D37984
	DNA Polymerase-beta-Untereinheit (DPOB)	D29013
	DNA-"Mismatch"-Reparatur-Protein PMS1 (PMS1 - Protein-Homolog 1)	U13695
10	DNA-"Mismatch"-Reparatur-Protein PMS2 (PMS1- Protein-Homolog 2)	U13696
	ATP-abhängige DNA-Ligase I (LIG1); Polydeoxyribonu- kleotid-Synthase	M36067
	Xeroderma-Pigmentosum-Gruppe-A-komplementierendes Protein (XPA)	D14533
15	Schädigungs-spezifische DNA-bindende Protein-p48- Untereinheit (DDBB P48); in Zusammenhang mit Xeroderma Pigmentosum Gruppe E (DDB2)	U18300
	DNA-Reparatur-Protein XRCC4	U40622
20	G/T-"Mismatch"-spezifische Thymin-DNA-Glycosylase (TDG)	U51166
	DNA-Reparatur-Protein XRCC9	U70310
	Endonuklease-III-Homolog 1; HNT1; OCTS3	U79718
	DNA-Reparatur-Protein komplementierende XP-C-Zellen; Xeroderma Pigmentosum Gruppe C komplementierendes Protein (p125)	D21089
25	Uracil-DNA-Glycosylase-Präkursor (UNG1)	X15653
	DNA-(apurinische oder apyrimidinische Stelle) Lyase; AP-Endonuklease 1 (APE1); apurinische / apyrimidinische Endonuklease (APEX); APEX Nuklease (APEN); REF1	X59764; X66133
30	DNA-Reparatur-Protein-RAD54-Homolog	X97795
	recA-artiges Protein HsRad51; DNA-Reparatur-Protein RAD51-Homolog	D13804
	V(D)J Rekombinations-aktivierendes Protein 2 (RAG2)	M94633
35	V(D)J Rekombinations-aktivierendes Protein 1 (RAG1)	M29474
	Muskel-spezifischer DNase-I-artiger Präkursor (DNase1L1; DNL1L); DNase X	X90392; L40817; U06846
	Deoxyribonuklease I (DNase I)	M55983

	dual-Spezifitäts-Protein-Phosphatase 9;	
	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase-Phosphatase 4	
	(MAP-Kinase-Phosphatase 4 (MKP4)	Y08302
	G1/S-spezifisches Cyclin D3 (CCND3)	M92287
5	G1/S-spezifisches Cyclin D1 (CCND1); Cyclin- Parathyreoid-Adenomatose 1 (PRAD1); bcl-1 Onkogen	X59798
	G1/S-spezifisches Cyclin D2 (CCND2) + KIAK0002	M90813 + D13639
	G2/Mitose-spezifisches Cyclin B1 (CCNB1)	M25753
	G1/S-spezifisches Cyclin E (CCNE)	M73812
10	G2/Mitose-spezifisches Cyclin G1 (CCNG1; CYCG1)	U47413
	G1/S-spezifisches Cyclin C	M74091
	Cyclin K	AF060515
	Protein-Serin/Threonin-Kinase STK1; Zellteilungs- Protein-Kinase 7 (CDK7);	
15	CDK-aktivierende Kinase (CAK); 39kDa-Protein-Kinase	L20320
	Cyclin-abhängige Protein-Kinase 2 (CDK2); p33- Protein-Kinase	M68520
	extrazelluläre Signal-gesteuerte Kinase 2 (ERK2);	
20	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase 2 (MAP Kinase 2; MAPK 2); p42-MAPK	M84489
	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase 3 (MAPK3; PRKM3); MAPK1; extrazelluläre Signal-gesteuerte	
	Kinase 1 (ERK1); Microtubulus-assoziierte Protein-2- Kinase; Insulin-stimulierte MAP2 Kinase	X60188
25	extrazelluläre Signal-gesteuerte Kinase 3 (ERK3); MAP-Kinase 3 (MAPK3; p97-MAPK); PRKM5	X80692
	CDC-artige Kinase 3 (CLK3)	L29220
	Zellteilungs-Protein-Kinase 4; Cyclin-abhängige Kinase 4 (CDK4); PSK-J3	M14505
30	extrazelluläre Signal-gesteuerte Kinase 5 (ERK5); BMK1-Kinase	U25278
	Zellteilungs-Kontroll-Protein-2-Homolog (CDC2); p34-Protein-Kinase; Cyclin-abhängige Kinase 1 (CDK1)	X05360
	extrazelluläre Signal-gesteuerte Kinase 4 (ERK4);	
35	MAP-Kinase 4 (MAPK4; p63-MAPK); PRKM4	X59727
	Zellteilungs-Protein-Kinase 5 (CDK5); tau-Protein- Kinase II katalytische Untereinheit (TPKII katalytische Untereinheit); Serin/Threonin-Protein-Kinase	
	PSSALRE	X66364

	extrazellulär Signal-gesteuerte Kinase 6 (ERK6); Stress-aktivierte Protein Kinase-3; Mitogen- aktivierte Protein-Kinase p38 gamma; (MAP-Kinase p38 gamma)	X79483
5	Serin/Threonin-Protein-Kinase PLK1 (STPK13) "Checkpoint"-Kinase 1 (CHK1) Aurora- & IPL1-artige "Midbody"-assoziierte Protein- Kinase 1 (AIM1); ARK2 Cyclin-G-assoziierte Kinase (GAK)	U01038 AF016582 AF008552 D88435
10	besonders AT-reiche Sequenz bindendes Protein 1 (SATB1); MAR/SAR-DNA-bindendes Protein Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 1A (CDKN1A); Melanom-Differenzierungs-assoziiertes Protein 6 (MDA6); CDK-wechselwirkendes Protein 1 (CIP1); WAF1; SDI1	M97287 U09579; L25610
15	wee1Hu-CDK-Tyrosin-15-Kinase; wee-1-artige Protein- Kinase Cyclin-abhängiger Kinase-4-Inhibitor 2B (CDKN2B); p14-INK4B; Polytumor-Suppressor 2 (MTS2) Helix-Loop-Helix-Protein HLH 1R21; DNA-bindender	U10564 U17075; L36844
20	Protein-Inhibitor Id-3; HEIR-1 DNA-bindender Protein-Inhibitor ID-1; Id-1H Prothymosin alpha (PROT-alpha; PTMA) 40S ribosomales Protein S19 (RPS19) p55CDC	X69111 D13889 M26708 M81757 U05340
25	Zellteilungszyklus-Protein 25A (CDC25A); M-Phasen- Induktor-Phosphatase 1 CDC25B; CDC25HU2; M-Phasen-Induktor-Phosphatase 2 CDC25C; M-Phasen-Induktor-Phosphatase 3 Wachstumsinhibitor-Faktor (GIF); Metallothionein-III	M81933 M81934; S78187 M34065
30	(MT-III; MT3) CDC37 Homolog Zellzyklus-Protein-P38-2G4-Homolog; HG4-1 btg-Protein-Präkursor; NGF-induzierbares anti- proliferatives Protein PC3	D13365; M93311 U63131 U59435 U72649
35	RCL Wachstums-verwandtes c-myc-Responsiv-Gen 40kDa-Hitzeschock-Protein 1 (HSP40); DNAJ-Protein- Homolog 1 (HDJ1; DNAJ1) 60kDa-Hitzeschock-Protein (HSP60); HSPD1; 60kDa- Chaperonin; mitochondrialer Matrix-Protein-P1-	AF040105 D49547

	Präkursor; p60 Lymphozyt-Protein; HUCHA60; GROEL	M34664
	90kDa-Hitzeschock-Protein A (HSP90A); HSP86; HSPCA	X07270
	27kDa-Hitzeschock-Protein (HSP27); Stress-responsives	
	Protein 27 (SRP27); Estrogen-gesteuertes 24kDa-	
5	Protein; HSPB1	X54079
	70kDa-Hitzeschock-Protein 1 (HSP70.1; HSPA1)	M11717
	Hitzeschock-70kDa-Protein 6 (Hitzeschock-70kDa-	
	Protein B)	X51757; M11236
	Hitzeschock-Cognat-71kDa-Protein; Hitzeschock-70kDa-	
10	Protein 8 (HSPA8; HSC70); HSP73	Y00371
	Hitzeschock-verwandtes 70kDa-Protein 2	L26336
	Haupt-Gewölbe-Protein (MVP); Lungen Resistenz-	
	verwandtes Protein (LRP)	X79882
	Thiosulfat-Sulfurtransferase; Rhodanese	D87292
15	lösliche Epoxid-Hydrolase (SEH); Epoxid-Hydratase;	
	zytosolische Epoxid-Hydrolase (CEH); EPHX2	L05779
	Serum-Paraoxonase/Arylesterase 1 (PON1); Serum-	
	Aryldiakylphosphatase 1; aromatische Esterase 1	
	(A-Esterase 1)	M63012
20	polymorphe Arylamin-N-Acetyltransferase (PNAT) +	
	monomorphe (MNAT)	X14672; X17059
	Chinon-Oxidoreduktase; NADPH:Chinon-Reduktase;	
	Zeta-Crystallin (CRYZ)	L13278; S58039
	zytosolische Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)	K00065; X02317
25	Cytochrom P450 IB1 (CYP1B1)	U03688
	Cytochrom P450 IIA6 (CYP2A6) + CYP2A7 + CYP2A13	
	+ CYP2A7PT + CYP2A7PC	M33318; M33316
		+ U22029 +
		U22030 + U22044
30	Cytochrom P450 IIB6 (CYP2B6) + CYP2B3	M29874; J02864
	Cytochrom P450 IIIA3 (CYP3A3) + CYP3A4 + CYP3A5	
	+ CYP3A7 M13785 + M18907 + J04813 + D00408 Cytochrom	
	P450 IVA11 (CYP4A11)	L04751
	Cytochrom P450 VIIA1 (CYP7A1)	X56088
35	D-Aminosäure-Oxidase (DAMOX; DAO; DAAO)	X13227
	S-Mephenytoin-4-Hydroxylase; Cytochrom P450 IIC9	
	(CYP2C9) + CYP2C10 + CYP2C17 + CYP2C18 +	

	CYP2C19	M21940 + M15331; M21939 + M61858 + M61854
	Cytochrom P450 IIE1 (CYP2E1)	J02625
5	Cytochrom P450 IIF1 (CYP2F1)	J02906
	Cytochrom P450 IVB1 (EC 1.14.14.1) (P450-HP)	J02871
	Cytochrom P450 IA2 (P450-P3) (P450-4)	Z00036
	Plasma-Glutathion-Peroxidase-Präkursor (GPXP; GPX3)	D00632; X58295
10	natürliche Killerzellen verstärkender Faktor (NKEFB) + Thiol-spezifisches Antioxidans-Protein (TSA); Thioredoxin-Peroxidase 1 (TDPX1); Thioredoxin- abhängige Peroxid-Reduktase 1	L19185 + Z22548; X82321
15	Thioredoxin-Peroxidase 2 (TDPX2); Thioredoxin- abhängige Peroxid-Reduktase 2; Proliferation- assoziiertes Gen (PAG); natürliche Killerzellen verstärkender Faktor A (NKEFA)	X67951
	Glutathion-Reduktase (GRase; GSR; GR)	X15722
20	microsomale Glutathion-S-Transferase 12 (GST12; MGST1)	J03746; B28083
	Glutathion-S-Transferase pi (GSTP1; GST3)	X08058; M24485
	Glutathion-Peroxidase (GSHPX1; GPX1)	Y00483; M21304
	Glutathion-S-Transferase theta 1 (GSTT1)	X79389
25	Methallothionein IH (MT1H); Metallothionein0 (MT0) + MT1I; MT2 + MT1L + MT1R	X64177 + X97260 + X76717 + X97261
	Glutathion-Peroxidase-Gastrointestinal (GSHPX-GI);	
30	Glutathion-Peroxidase-verwandtes Protein 2 (GPRP)	X53463
	Häm-Oxygenase 1 (HO1); HSOXYGR	X06985
	Häm-Oxygenase 2 (HO2)	D21243; S34389
35	Dimethylanilin-Monooxygenase (N-Oxide bildend) 1 (EC 1.14.13.8); fetal hepatische Flavin- enthaltende Monooxygenase 1 (FMO 1); Dimethylanilin- Oxidase 1	M64082
	Glutathion-S-Transferase mu1 (GSTM1; GST1); HB- Untereinheit 4; GTH4	X68676; S01719
	Glutathion-S-Transferase A1 (GTH1; GSTA1); HA- Untereinheit 1; GST-epsilon	M25627

	Glutathion-S-Transferase (GST)-Homolog	U90313
	Glutathion-Synthetase (GSH-Synthetase; GSH-S); Glutathion-Synthase	U34683
5	NAD(P)H-Dehydrogenase; Chinon-Reduktase; DT- Diaphorase; Azoreductase; Phyllochinon-Reduktase; Menadion-Reduktase	J03934
	Wachstumsstillstand- & DNA-Schädigung-induzierbares Protein (GADD45); DNA-Schädigung-induzierbares Transkript 1 (DDIT1)	M60974
10	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Präkursor (TNF-alpha; TNFA); Cachectin	X01394
	Lymphotoxin-alpha-Präkursor (LT-alpha); Tumor- Nekrose-Faktor-beta (TNF-beta; TNFB)	D12614
15	fas-Antigen-Ligand (FASL); Apoptosis-Antigen-Ligand (APTL; APT1LG1); TNFSF6	D38122; U08137
	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor (TNFR) + Tumor- Nekrose-Faktor Rezeptor 2 (TNFR2); Tumor-Nekrose- Faktor-bindendes Protein 2 (TBP2)	M32315 + M55994
20	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor 1 (TNFR1); Tumor- Nekrose-Faktor-bindendes Protein 1 (TBP1); CD120A- Antigen	M33294
	fasL-Rezeptor; Apoptosis-unterstützendes Oberflächen- Antigen fas; APO-1-Antigen; CD95-Antigen	M67454
25	Retinsäure-Rezeptor beta (RXR-beta; RXRB)	M84820; X63522; S54072
	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-1-assoziiertes "Death"- Domain-Protein (TNFR1-assoziiertes "Death"-Domain- Protein; TRADD)	L41690
	CD27BP (Siva)	U82938
30	Tumor-Nekrose-Faktor Typ-1-Rezeptor-assoziiertes Protein (TRAP1)	U12595
	Caspase-2-Präkursor (CASP2); ICH-1L-Protease + ICH-1S-Protease	U13021 + U13022
35	Interleukin-1-beta-Convertase-Präkursor (IL-1BC); IL-1-beta-umwandelndes-Enzym (ICE); p45; Caspase-1 (CASP1)	U13699; M87507; X65019
	Caspase-6-Präkursor (CASP6); Cysteine-Protease MCH2- Isoformen alpha + beta	U20536 + U20537

	Caspase-4-Präkursor (CASP4); ICH-2-Protease; TX-Protease; ICE(REL)-II + Caspase-5-Präkursor (CASP5); ICH-3-Protease; TY-Protease; ICE(REL)-III	U28014 + U28015
5	Caspase-7-Präkursor (CASP7); ICE-artige apoptotische Protease 3 (ICE-LAP3); apoptotische Protease MCH-3; CMH-1	U37448
	TNF-verwandter Apoptosis-induzierender Ligand (TRAIL); APO-2-Ligand (APO2L)	U57059
10	Caspase-8-Präkursor (CASP8); ICE-artige apoptotische Protease 5 (ICE-LAP5); MORT1-assoziiertes CED-3-Homolog (MACH); FADD-Homolog ICE/CED-3-artige Protease (FADD-artige ICE; FLICE); apoptotische Cysteine-Protease MCH-5	U60520; U58143; X98172; AF00962
15	Apoptosis-Regulator bax Apoptosis-Regulator bcl-x	L22474 Z23115; L20121; L20122
	Apoptosis-Regulator bcl-2	M14745
	NIP3 (NIP3)	U15174
20	bcl2 homologer Antagonist/Killer (BAK)	U23765; U16811; X84213
	induziertes myeloid Leukämiezellen-Differentiations-Protein MCL-1	L08246
25	BAD-Protein; bcl-2-bindende Komponente 6 (BBC6); bcl-2L8	U66879
	BCL-2-bindendes Athanogen-1 (BAG-1); Glucocorticoid-Rezeptor-assoziiertes Protein RAP46	S83171; Z35491
30	Interferon-induzierbare RNA-abhängige Protein-Kinase (P68 Kinase)	M35663; U50648
	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (INOS); Typ II NOS; Hepatozyt NOS (HEP-NOS)	L09210
	Verteidiger gegen Zelltod 1 (DAD1)	D15057
35	Clusterin-Präkursor (CLU); Komplement-assoziiertes Protein SP-40; Komplement-Lysis-Inhibitor (CLI); Apolipoprotein J (APOJ); Testosterone-reprimiertes Prostata-"Message" 2 (TRPM2); sulfatiertes Glycoprotein 2 (SGP2)	M74816
	Wachstumsstillstand- & DNA-Schädigung-induzierbares	

	Protein 153 (GADD153); DNA-Schädigungs-induzierbares Transkript 3 (DDIT3); C/EBP homologes Protein (CHOP)	S40706; S62138
5	Inhibitor des Apoptosis-Protein 1 (HIAP1; API1) + IAP-Homolog C; TNFR2-TRAF Signalstoff-Komplex-Protein 1; MIHC	U45878 + U37546
	Zytoplasmische Dynein "light chain" 1 (HDLC1); Protein-Inhibitor neuronaler Stickstoffmonoxid- Synthase (PIN)	U32944
10	Apoptosis-Inhibitor "survivin"	U75285
	Sentrin; Ubiquitin-artiges Protein SMT3C; Ubiquitin- Homologie-Region-Protein PIC1; UBL1; SUMO-1; GAP modifizierendes Protein 1; GMP1	U83117
15	IEX-1L Anti-"Death"-Protein; PRG-1; DIF-2	AF039067; AF071596
	Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP; PPOL); ADPRT; NAD+ ADP-Ribosyltransferase; Poly(ADP-Ribose) Synthetase	M18112; J03473
20	Avian Myelocytomatose virales Onkogene-Homolog (MYC) p53-assoziertes mdm2-Protein	V00568 Z12020; M92424
	aus Blutplättchen gewonnener Wachstumsfaktor B Untereinheit-Präkursor (PDGFB; PDGF2); Bacaplermin; c-sis	X02811; X02744; M12783; M16288
25	p53 zelluläres Tumor-Antigen MYB-verwandtes Protein B (B-MYB); Avian Myeloblastose virales Onkogen-Homolog-artige 2 (MYBL2)	M14694; M14695 X13293
	Triiodothyronin-Rezeptor; Thyroid-Hormon-Rezeptor (THRA1); v-erbA-verwandtes Protein Protein ear-1	M24898
30	"jun" Proto-Onkogen; Avian-Sarkoma-Virus-17-Onkogen- Homolog; Transkriptionsfaktor AP-1	J04111
	Insulin-artigen Wachstumsfaktor bindendes Protein 2 (IGFBP2)	M35410
35	c-myc Purin-bindender Transkriptionsfaktor puf; Nukleosid-Diphosphat-Kinase B (NDP-Kinase B; NDKB) + nm23-H2S	L16785 + M36981
	Abelson-Murine-Leukämie virales Onkogen-Homolog 1 (ABL1)	M14752
	Retinoblastom-assoziertes Protein (RB1); PP110;	

	P105-RB	M15400
	L-myc Proto-Onkogene (MYCL1)	M19720
	Brustkrebs-Typ-2-Suszeptibilitäts-Protein (BRCA2)	U43746
	fos-verwandtes Antigen (FRA1); fosL1	X16707
5	Nukleus-Phosphoprotein B23; Nukleophosmin (NPM); Numatrin	M23613
	c-myc-bindendes Protein MM-1	D89667
	c-fos-Proto-Onkogen; GOS7 Protein	K00650
	met-Proto-Onkogen; Hepatozyt-Wachstumsfaktor-	
10	Rezeptor-Präkursor (HGF-SF Rezeptor)	J02958
	Nukleosid-Diphosphate-Kinase A (NDKA); NDP-Kinase A; Tumor-metastatischem Prozess-assoziiertes Protein; Metastase-Inhibitions-Faktor NM23 (NM23-H1)	X17620
	Matrix-Metalloproteinase 11 (MMP11); Stromelysin 3	X57766
15	Box-abhängiges myc-wechselwirkendes Protein 1	U68485
	H-ras-Proto-Onkogen; transformierendes G-Protein	V00574
	Protein-Tyrosin-Phosphatase PTEN; mutiert in verschiedenen fortgeschrittenen Krebsen 1 (MMAC1); TEP1	U92436
20	Prostaglandin-G/H-Synthase-2-Präkursor (PGH-Synthase-2; PGHS2; PTGS2); Cyclooxygenase 2 (COX2); Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase 2	M90100
	78-kDa Glucose-regulierter Protein-Präkursor (GRP 78); Immunglobulin-"heavy chain"-bindendes	
25	Protein (BIP)	M19645
	Komplement 3 (C3)	K02765
	Interleukin-10-Präkursor (IL-10); Cytokin-Synthese- Hemmfaktor (CSIF)	M57627
	Thioredoxin (TRDX; TXN); ATL-abgeleiteter Faktor (ADF);	
30	Oberflächen-assoziiertes Sulphydrylprotein (SASP)	J04026
	Enolase 1 alpha (ENO1); nicht-neurale Enolase (NNE); Phosphopyruvat-Hydratase (PPH)	M14328
	Biliverdin-Reduktase-A-Präkursor (BLVRA; BVR)	U34877
	Tyrosin-Aminotransferase (TAT); I-Tyrosin:2-	
35	Oxoglutarateaminotransferase	X52520
	Mskel-spezifische Kohlensäure-Anhydrase III (CA3); Carbonat- Dehydratase III	M29458
	Spermidine/Spermine-N1-Acetyltransferase (SSAT); Diamine-Acetyltransferase; Putrescin-Acetyl-	

	transferase	M55580
	L-Lactate-Dehydrogenase-H-Untereinheit (LDHB)	Y00711
	Phosphoglycerid-Kinase 1 (PGK1; PGKA); Primer-Erkennungs-Protein 2 (PRP2)	V00572
5	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)	X03674
	mitochondriale Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase-2-Präkursor (PEPCK-M; PCK2); Phosphoenolpyruvat-Carboxylase	X92720
10	Galactosid 2-l-Fucosyltransferase 2; GDP-1-Fucose:beta-D-Galactosid 2-alpha-1-Fucosyltransferase 2; Fucosyltransferase 2 (FUT2); Sekretor Blutgruppe alpha-2-Fucosyltransferase; Sekretor Faktor 2 (SE2)	D87942
15	Galactosyltransferase-assoziierte Protein-Kinase p58 (GTA); Zellteilungszyklus-2-artige 1 (CDC2L1; CLK1)	M37712
	Adrenodoxin	M34788
	Alkohol-Dehydrogenase-alpha-Untereinheit + Alkohol-Dehydrogenase 2 + Alkohol-Dehydrogenase 3	M12271 + D00137
20		+ X04299
	Alkohol-Dehydrogenase-5-chi-Polypeptid	M30471
	Alkohol-Dehydrogenase-Klasse-II-pi-Untereinheit	M15943
	Creatin-Kinase B-Kette	L47647
	Fettsäure-	S80437
25	hepatische Triglycerid-Lipase (HTGL)	X07228
	Gallensalz-aktivierte Lipase	M85201; M37044
	mitochondriale Enoyl-CoA-Hydratase kurze Untereinheit 1	D13900
	peroxisomales bifunktionales Enzym	L07077
30	peroxisomale Acyl-CoA-Oxidase-verzweigte-Untereinheit (BRCOX)	X95190
	Acyl-CoA-Dehydrogenase-"long-chain-spezifischer" Präkursor (LCAD; ACADL)	M74096
	Alkohol-Sulfotransferase	L20000
35	Estradiol-17-beta-Dehydrogenase 1	M36263
	Cytochrom P450 XVIIA1 (CYP17A1)	M14564
	peroxisomaler 3-Ketoacyl-CoA-Thiolase-Präkursor (PTHIO); peroxisomale 3-Oxoacyl-CoA-Thiolase; beta-Ketothiolase; Acetyl-CoA-Acyltransferase	

	(ACAA)	X14813
	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoEnzym-A-Reduktase (HMG-CoA Reduktase; HMGCR)	M11058
	Lipoprotein-Lipase-Präkursor (LPL)	M15856
5	Lunge Gruppe IB Phospholipase-A2-Präkursor (PLA2); Phosphatidylcholin-2-Acyhydrolase	M21054
	mitochondrialer Cytochrom-P450-XIA1-Präkursor; P450(SCC); Cholesterol-Seiten-Kette-Spaltungs- Enzym; Cholesterol-Desmolase CYP11A1	M14565
10	Dihydrofolat-Reduktase (DHFR)	V00507
	Thymidylat-Synthase (TYMS; TS)	X02308
	zytosolische Thymidin-Kinase (TK1)	K02581
	Ribonucleosid-Diphosphat-Reduktase-M1-Untereinheit; Ribonukleotid-Reduktase	X59543
15	microsomale UDP-Glucuronosyltransferase-2B15-Präkursor (UDPGT); UDPGTH-3; UGT2B15 + microsomal 2B10-Präkursor (UDPGT); UGT2B10 + 2microsomal B8 Präkursor	U08854; X63359; U06641; J05428;
20		Y00317
	GLCLC, GLCL (Glutamat-Cystein-Ligase katalytische Untereinheit, gamma-Glutamylcystein-Synthetase)	M90656
	gamma-Glutamyl-Hydrolase-Präkursor (GGH; GH); Folyl- polygammaglutamyl-Hydrolase; gamma-glu-X Carboxy- peptidase; Conjugase	U55206
25	3'-Phosphoadenosin-5'-Phosphosulfat-Synthase 1 (PAPS-Synthase 1; PAPSS1); PAPS-Synthetase 1; Sulfurylase-Kinase 1 (SK1)	Y10387
30	lösliche Glutamat-Oxalacetat-Transaminase 1 (GOT1); zytoplasmische Aspartat-Aminotransferase 1; Transaminase A	M37400
	Alkohol-Dehydrogenase-6 + Aldehyd-Dehydrogenase 1 (ALDH1)	K03000
	peroxisomale Acyl-CoEnzym-A-Oxidase	S69189
35	"very-long-chain"-spezifischer Acyl-CoA- Dehydrogenase-Präkursor (VLCAD)	D43682
	Glutamat-Cystein-Ligase regulatorische Untereinheit (GLCLR); gamma-Glutamylcystein-Synthetase	P48507
	LOX (Protein-Lysin-6-Oxidase, Lysyl-Oxidase)	M94054

	Ornithin-Decarboxylase	X16277
	Corticosteroid-11-beta-Dehydrogenase-Isozym 2	U14631
	Cytochrom P450 VA1 (CYP5A1)	M80647
	mitochondrialer Aldehyd-Dehydrogenase-Präkursor	
5	(Klasse 2); ALDHI; ALDH2	Y00109
	5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure-Oxidase-Präkursor	
	(DHICA-Oxidase); Tyrosinase-verwandtes Protein 1	
	(TRP-1); Catalase B; Glycoprotein-75 (GP75)	X51420
	Tenascin-Präkursor (TN); Hexabrachion (HXB);	
10	Cytotactin; Neuronectin; GMEM; miotendinöses Antigen;	
	Gliom-assoziiertes extrazelluläres Matrix-Antigen	X78565; M55618
	Osteopontin-Präkursor (Knochen-Sialoprotein 1)	X13694
	ATP-bindender-Cassette-Transporter (ABCR)	U88667
	Gewebe-Inhibitor des Metalloproteinase-2-Präkursors	
15	(TIMP2)	J05593
	Matrix-Metalloproteinase 15 (MMP15)	Z48482
	Matrix-Metalloproteinase 14 (MMP14)	D26512
	Matrix-Metalloproteinase 1 (MMP1)	X54925
	Vinculin	M33308
20	Vimentin (VIM)	X56134; M14144
	Serum-Amyloid- A1-Präkursor (SAA1)	M23698
	Seneszenz-Marker-Protein 30 (SMP30); Regucalcin	
	(RGN; RC)	D31815
	Ubiquitin-"cross-reactive"-Protein-Präkursor (UCRP);	
25	alpha-induzierbares Interferon; Interferon-induziertes-	
	17kDa-Protein; G1P2; ISG15	M13755
	Laminin-gamma-2-Untereinheit-Präkursor (LAMC2)	Z15009
	Peroxisom-Assembly-Faktor 1 (PAF1);	
	Peroxisomales Membran-Protein 3 (PXMP3; PMP3);	
30	35kDa peroxisomales Membran-Protein (PMP35);	
	Peroxin 2 (PEX2)	M86852
	peroxisomales Membran-Protein 69 (PMP69)	AF009746
	Peroxisom-Biogenese-Störungs-Protein 1 (PEX1)	AF026086
	mitochondriale Glutamat-Oxaloacetat-Transaminase 2	
35	(GOT2); Aspartat-Aminotransferase 2; Transaminase A	M22632
	nck-, ash- & Phospholipase-C-gamma-bindendes	
	Protein (NAP4)	AB005216
	N-Oxid-bildende Dimethylanilin-Monooxygenase 4;	
	hepatische Flavin-enthaltende Monooxygenase 4	

	(FMO4)	Z11737
	Xeroderma Pigmentosum Gruppe F komplementierendes Protein (XPF); DNA Exzisions-Reparatur-Protein ERCC4; ERCC11	L77890
5	Replikations-Protein-A-30kDa-Untereinheit; Replikations-Faktor-A-Protein 4 (RPA4; RFA) mutY-Homolog (hMYH) beta Crystallin A4 (CRYBA4)	U24186 U63329 U59057
10	T-Komplex-Protein-1-epsilon-Untereinheit (TCP1-Epsilon); CCT-epsilon (CCTE; CCT5) beta Crystallin B1 (CRYBB1) beta Crystallin B2 (CRYBB2); BP beta Crystallin B3 (CRYBB3; CRYB3)	D43950 U35340 L10035 U71216
15	mitochondriales 10kDa Hitzeschock-Protein (HSP10); 10kDa-Chaperonin (CPN10); HSPE1 Hitzeschock-Protein beta-3 (HSPB3); Hitzeschock-17kDa-Protein; HSPL27	U07550 U15590
	wahrscheinlicher Protein Disulfid-Isomerase-P5-Präkursor	D49489
20	90kDa-Hitzeschock-Proteinbeta (HSP90); 84kDa-Hitzeschock-Protein beta (HSP84); HSPCB mikrosomaler UDP-Glucuronosyltransferase-1-6-Präkursor (UDPGT; UGT1.6; UGT1F; GNT1)	M16660 J04093
	Glutathion-S-Transferase mu 3 (GSTM3); GST5	J05459
25	Cytochrom P450 1A1 (CYP1A1); P450-P1; P450 form 6; P450-C	K03191
	Peroxisom Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha (PPAR-alpha; PPARA)	L02932
30	Protein-Disulfid-Isomerase-verwandter Protein-Präkursor (PDIR)	D49490
	Leber-Carboxylesterase-Präkursor; Acyl-coEnzym A: Cholesterol-Acyltransferase (ACAT); Monozyt/Makrophage-Serin-Esterase (hMSE); CES2	L07765
35	Serum-Paraoxonase/Arylesterase 3 (PON3); Serum-Aryldiakylphosphatase 3; aromatische Esterase 3 (A-Esterase 3)	L48516
	Cytochrom P450 XXIB (CYP21B); Steroid-21-Hydroxylase; CYP21A2	M12792; M23280
	Cytochrom P450 IID6 (CYP2D6); P450-DB1;	

	Debrisoquine-4-Hydroxylase	M20403
	mikrosomaler UDP-Glucuronosyltransferase-1-1- Präkursor (UDPGT; UGT1.1; UGT1A; GNT1); Bilirubin- spezifisches Isozym 1 (hUG-BR1)	M57899
5	mikrosomaler UDP-Glucuronosyltransferase-1-4- Präkursor (UDPGT; UGT1.4; UGT1D; GNT1); Bilirubin- spezifisches Isozym 2 (hUG-BR2)	M57951
	Flavin-enthaltende Amin-Oxidase B (MAOB); Monoamin-Oxidase	M69177
10	eukaryotische Peptid-Ketten-Release-Faktor- Untereinheit 1 (ERF1); TB3-1; C11 Protein	M75715
	mikrosomaler UDP-Glucuronosyltransferase-1-3- Präkursor (UDPGT; UGT1.3; UGT1C; GNT1)	M84127
15	Struktur-spezifisches Erkennungs-Protein 1 (SSRP1); Rekombinations-Signal-Sequenz-Erkennungs-Protein; T160	M86737
	mikrosomaler UDP-Glucuronosyltransferase-1-2- Präkursor (UDPGT; UGT1.2; UGT1B; GNT1); HLUGP4	S55985
	Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)	S62904
20	meiotisches Rekombinations-Protein-DMC1/LIM15- Homolog	D63882
	"short"/branched-chain"-spezifischer Acyl-CoA- Dehydrogenase-Präkursor (SBCAD; ACADSB); 2-Methyl- "branched chain"-Acyl-CoA-Dehydrogenase (2-MEBCAD)	U12778
25	Cytochrom-P450-XIB1-Präkursor (CYP11B1); Steroid-11- beta-Hydroxylase (S11BH)	X55764
	Cytochrom P450 IVA11 (CYP4A11)	X71480
	NADH-Cytochrom-B5-Reductase (B5R); DIA1	Y09501
30	Coproporphyrinogen-III-Oxidase-Präkursor (CPO); Coproporphyrinogenase; Coprogen-Oxidase (COX)	Z28409
	110kDa-Hitzeschock-Protein (HSP110); 105kDa- Hitzeschock-Protein (HSP105); KIAA0201	D86956
35	Gamma Crystallin C (CRYGC; CRYG3); Gamma Crystallin 2 + Gamma Crystallin B (CRYGB; CRYG2); Gamma Crystallin 1-2	U66582 + M11971; M11970
	Hitzeschock-Transkriptionsfaktor 4 (HHSF4) extrazellulärer Superoxid-Dismutase-Präkursor	D87673

	(EC-SOD; SOD3)	J02947
	DNAJ-Protein-Homolog 2 (DNAJ2; hDJ2; HSJ2)	D13388
	DNA "mismatch repair" Protein MSH3; divergentes Upstream-Protein (DUP); "Mismatch Repair"-Protein 1	
5	(MRP1)	J04810
	Protein-Disulfid-Isomerase-verwandter Protein- ERP72-Präkursor	J05016
	Replikations-Protein-A-32kDa-Untereinheit (RPA32); Replikations-Faktor A Protein 2 (REPA2; RPA2; RFA)	J05249
10	Mehrfachresistenz-assoziiertes Protein 1 (MRP1)	L05628
	Calnexin-Präkursor (CANX); Haupthistocompatibilitäts-Komplex Klasse I Antigen-bindendes Protein p88; IP90	L10284; L18887; M94859; M98452
15	Cyclophilin-40 (CYP40; CYPD); 40-kDa Peptidyl-Prolyl- cis-trans-Isomerase (PPIASE); Rotamase; Cyclophilin- verwandtes Protein	L11667
	Hitzeschock-70kDa-Protein 4 (HSPA4); HSP70RY; Hitzeschock-70-verwandtes Protein APG-2	L12723
20	T-Komplex-Protein-1-theta-Untereinheit (TCP1-theta); CCT-theta (CCTQ; CCT8); KIAA0002	D13627
	mitochondrialer Stress-70-Protein-Präkursor; 75kDa Glucose-gesteuertes Protein (GRP75); Peptid-bindendes Protein 74 (PBP74); Mortalin	
25	(MOT); HSPA9B	L15189
	p23; 23-kDa Progesteron-Rezeptor-assoziiertes Protein	L24804; L24805
	FLAP Endonuklease 1 (FEN1); Maturations-Faktor 1 (MF1)	L37374
30	FK506-bindendes Protein 12 (FKBP12); Peptidyl-Prolyl- cis-trans-Isomerase (PPIase); Rotamase	M34539; M80199; M92423; X55741; X52220
	Hitzeschock-Faktor Protein 2 (HSF2); Hitzeschock- Transkriptionsfaktor 2 (HSTF2)	M65217
35	3-Methyladenin DNA-Glycosylase (ADPG); 3-Alkyladenin DNA Glycosylase; N-Methylpurin-DNA Glycosirase (MPG)	M74905
	Calreticulin-Präkursor (CRP55); Calregulin; HACBP;	

	ERP60; 52-kDa Ribonukleoprotein-Autoantigen	
	RO/SS-A	M84739
	Transformations-sensitives Protein IEF SSP 3521	M86752
	alpha-Crystallin-B-Untereinheit (alpha(B)-Crystallin;	
5	CRYAB; CRYA2); Rosenthal-Faser-Komponente	S45630
	Hitzeschock-Protein beta 2 (HSPB2); DMPK-bindendes	
	Protein; MKBP	S67070
	alpha Crystallin A-Kette (CRYAA; CRYA1)	U05569
	Nicotinamid N-Methyltransferase (NNMT)	U08021
10	Phenol-sulfatierende Phenol-Sulfotransferase 1	
	(PPST1); thermostabile Phenol-Sulfotransferase	
	(TS-PST); HAST1/HAST2; ST1A3; STP1 + PPST2; ST1A2;	
	STP2 + Monoamin-sulfatierende Phenol-Sulfo-	
	transferase	U09031 + U28170
15		+ L19956
	NADP+ Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Präkursor (DPD);	
	Dihydrouracil-Dehydrogenase; Dihydrothymin-	
	Dehydrogenase (DPYD)	U09178
	transkriptioneller Regulator atrX; "X-Linked"-	
20	Helicase II (XH2); "X-linked"-Kern-Protein (XNP);	
	RAD54L	U09820
	26S-Proteasom-Regulierungs-Untereinheit S2 (PSMD2);	
	Tumor-Nekrose-Faktor-Typ-1-Rezeptor-assoziiertes	
	Protein (TRAP2); 55.11 Protein	U12596
25	Schädigungs-spezifisches DNA-bindendes Protein	
	p127 Untereinheit (DDBA p127); DDB1	U18299
	T-Komplex-Protein-1-delta-Untereinheit (TCP1-delta);	
	CCT-delta (CCTD; CCT4); Stimulator von RNA-	
	bindendem tar (SRB)	U38846
30	7,8-Dihydro-8-Oxoguanin-Triphosphatase (8-Oxo-	
	dGTPase); mutT-Homolog 1 (MTH1)	D16581
	150-kDa Sauerstoff-gesteuertes Protein ORP150	U65785
	48-kDa FKBP-assoziiertes Protein (FAP48)	U73704
	T-Komplex-Protein-1-eta-Untereinheit (TCP1-eta);	
35	CCT-eta (CCTH; CCT7); HIV-1 NEF wechselwirkendes	
	Protein	U83843
	Catalase (CAT)	X04076
	Porphobilinogen-Deaminase (PBGD); Hydroxymethylbilan-	
	Synthase (HMBS); pre-Uroporphyrinogen-Synthase	X04808

	Mn+ Superoxid-Dismutase-2-Präkursor (SOD2)	X07834; X59445
	94kDa-Glukose-gesteuertes Protein (GRP94); Endoplasmin-Präkursor; GP96-Homolog; Tumor-Rejektions- Antigen 1 (TRA1)	X15187; M33716
5	Uracil-DNA-Glycosylase 2 (UNG2)	X52486
	T-Komplex-Protein-1-alpha-Untereinheit (TCP1-alpha); CCT-alpha (CCTA; CCT1)	X52882
	40S ribosomales Protein S3 (RPS3)	X55715
10	47kDa-Hitzeschock-Protein-Präkursor; Collagen- bindendes Protein 1 (CBP1); Colligin 1 + Collagen- bindendes Protein 2 (CBP2)	X61598 + D83174
	T-Komplex-Protein-1-gamma-Untereinheit (TCP1-gamma); CCT-gamma (CCTG; CCT3); TRIC5	X74801; U17104
15	Transkriptionsfaktor IIH (TFIIH); 52-kDa-"basic"- Transkriptionsfaktor-2-Untereinheit (BTF2p52)	Y07595
	"x-ray repair cross-complementing Protein 2" (XRCC2)	Y08837
	8-Oxyguanin-DNA-Glycosylase 1 (OGG1); mutM-Homolog (MMH)	Y11838
20	"34-kDa Basic"-Transkriptionsfaktor-2-Untereinheit (BTF2p34)	Z30093
	N-Oxid-bildende Dimethylanilin-Monooxygenase 5; hepatische Flavin-enthaltende Monooxygenase 5 (FMO5); Dimethylanilin Oxidase 5	L37080
	Ubiquitin-artiges Protein NEDD8	D23662
25	Mehrfachresistenz-Protein 3 (MDR3); P-Glycoprotein 3 (PGY3)	M23234
	Ubiquitin-konjugierendes Enzym E2-17-kDa (UBE2B); Ubiquitin-Protein-Ligase; Ubiquitin-Träger-Protein; HR6B	M74525
30	p59-Protein; HSP-bindendes Immunophilin (HBI); wahrscheinliche Peptidyl-Prolyl-cis-trans-Isomerase (PPIase); Rotamase; 52kDa-FK506-bindendes Protein (FKBP52); FKBP59; HSP56; FKBP4	M88279
35	Hitzeschock-Protein-40-Homolog (HSP40 homolog); DNAJW	U40992
	51kDa-FK506-bindendes Protein (FKBP51); Peptidyl- Prolyl-cis-trans-Isomerase (PPIase); Rotamase; 54kDa-Progesteron-Rezeptor-assoziiertes Immunophilin; FKBP54; FF1-Antigen; HSP90-bindendes Immunophilin	U42031

	hämatopoietische Progenitor-Kinase (HPK1)	U66464
	SPS1/Ste20-Homolog KHS1	U77129
	Leber-Glyceraldehyde-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH; G3PDH)	X01677
5	Gehirn-spezifische Tubulin-alpha-1-Untereinheit (TUBA1)	K00558
	HLA Klasse I Histokompatibilitäts-Antigen-C-4-alpha- Untereinheit (HLAC)	M11886
	Cytoplasmisches beta-Aktin (ACTB)	X00351
10	"23kDa highly basic"-Protein; 60S ribosomales Protein L13A (RPL13A)	X56932
	40S ribosomales Protein S9	U14971
	Ubiquitin	M26880
	Phospholipase A2	M86400
15	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT)	V00530

Besonders bevorzugt wird der Methylierungszustand von im wesentlichen aller in Tab. 1 aufgeführten Gene untersucht.

20

Bevorzugt wird ein Satz von Genen auf Methylierung untersucht, in dem bis zu 25% der in Tab. 1 aufgeführten Gene nicht enthalten sind.

25

Bevorzugt ist ferner, dass mindestens 95% der in Tab. 1 aufgeführten Gene zusammen mit einer begrenzten Anzahl zusätzlicher nicht aufgeführter Gene auf ihren Methylierungszustand untersucht werden.

30

Bis zu 25% der in Tab. 1 aufgeführten Gene sind erfindungsgemäß durch einen kompletten Satz anderer nicht aufgeführter Gene ersetzt.

35

Bevorzugt stimmt die chemisch vorbehandelte DNA Sequenz der nachzuweisenden Gene mindestens zu 95% mit der entsprechend vorbehandelten DNA Sequenz der Gene aus Tab. 1 überein.

Sequenzen, die in einem mindestens 25 Basenpaare langen Abschnitt des Exons zu 100% übereinstimmen, werden in dieser Erfindung als homolog bezeichnet. Dieses trifft
5 auch auf Sequenzen zu, deren Homologie erst unter Berücksichtigung eventueller Frameshifts zu erkennen ist.

In den nachfolgenden Beispielen sind einige der zu untersuchenden Gene und ihre Bedeutung für toxikologische Prozesse aufgeführt.
10

Die genomischen Sequenzen der zu untersuchenden Gene können durch Vergleich der jeweiligen cDNA Sequenzen mit öffentlich zugänglichen Datenbanken, in denen genomische
15 Sequenzen hinterlegt sind, abgeleitet werden.

Beispiel 1: Anzucht der HT-29 P208 Zellen, Zellernte und Präparation chromosomaler DNA

20 HT-29 P208 Zellen (5×10^4 Zellen/ml) wurden in Kulturschalen (33x5 cm) ausgesät und wuchsen für 5 Tage in DMEM/Ham's F-12 Medium, das mit 10% fötalem Rinderserum supplementiert wurde, bei 37 °C und 5% CO₂, bis zu einer 95%iger Konfluenz (Campbell-Thompson, M. und Bhardwaj,
25 B., Cancer Research 2001, 61, 632-640). Die Zellen wurden anschließend für 24 h in Medium ohne Rinderserum inkubiert. Nach erneutem Mediumswechsel wurden die Zellen, in jeweils 3 Parallelkulturen für 6h und 24h, entweder mit Medium, Medium supplementiert mit 10 ng/ml TGF- β 1, Medium
30 supplementiert mit 10ng/ml IL-1 β , Medium supplementiert mit Trichostatin (50 nM) und Medium supplementiert mit Milrinone (50 μ M) inkubiert. Die mediumsfreien Zellen wurden mit Trypsin behandelt, zentrifugiert und in 200 μ l PBS Puffer (Fritsch und Maniatis eds., Molecular Cloning:
35 A Laboratory Manual, 1989) resuspendiert und bei -20°C

gelagert. Die chromosomale DNA wurde mit einem QIAamp Kit nach den Herstellerangaben (Qiagen, Hilden) aufgereinigt.

5 Beispiel 2: Herstellung von bisulphitbehandelter DNA und Durchführung der PCR-Reaktionen

Die DNA-Proben (20 ng) wurden mit dem Restriktionsenzym Mss1 verdaut. Die verdaute DNA wurde mit Hydrogensulfit (Bisulfit, Disulfit) und einem Radikalfänger bei erhöhter
10 Temperatur chemisch umgewandelt (DE 10050942). Dabei werden alle nicht methylierten Cytosine nach alkalischer Hydrolyse in Uracil umgewandelt, welche in ihrem Basenpaarungsverhalten dem Thymidin entsprechen. 5-
15 Methylcytosin wird dagegen unter diesen Bedingungen nicht modifiziert.

Die chemisch vorbehandelte DNA wurde dann unter Benutzung einer hitzebeständigen DNA Polymerase in einer Polymerasekettenreaktion amplifiziert. Die Multiplex PCR Reaktionen wurden mit einem Thermocycler (Eppendorf GmbH) unter Verwendung von 10 ng bisulfitbehandelter DNA, jeweils 6 pmol Primeroligonukleotiden (Mischung von bis zu 32 einzelnen Primeroligonukleotiden, siehe Tabelle 3), jeweils
20 800 µM dNTP und 4,5 mM Magnesiumchlorid durchgeführt. Das Cyclerprogramm war wie folgt: Schritt 1, 14 min bei 96 oC; Schritt 2, 60 sec 96 oC; Schritt 3, 45 sec 55 oC; Schritt 4, 75 sec 72 oC; Schritt 5, 10 min bei 72 oC; die Schritte 2 bis 4 wurden 39 mal wiederholt.
25

30 Die in Tabelle 3 aufgeführten DNA Fragmente von 64 verschiedenen Genen wurden mit 6 Sätzen Multiplex-PCR (mPCR) und bisulfitbehandelter DNA als Templat amplifiziert, wie oben beschrieben.

35 Die mPCR Reaktionen (I, J, K, L, M, N) der genomischen, bisulphitbehandelten DNA wurde mit der Kombination von

Primeroligonukleotiden durchgeführt, wie sie in Tabelle 3 aufgeführt ist. Es ist jedoch ebenfalls möglich, andere Primeroligonukleotide zur Amplifikation der genomischen, bisulphitbehandelten DNA in gleicher Weise zu verwenden. Besonders bevorzugt sind jedoch die in Tabelle 1 aufgelisteten Primerpaare.

Beispiel 3: Bestimmung des Methylierungsstatus ausgewählter Gene

10

Die in Beispiel 2 hergestellten Amplifikate wurden mit 512 Oligonukleotiden, die an eine Festphase gebunden wurden hybridisiert (Model, F. und Adorjan, P., *Bioinformatics*. 2001, 17 Suppl. 1, 157-164). Die mit Oligonukleotiden beladene Festphase wird im folgenden Oligonukleotid-Array genannt. Die Detektierbarkeit des Hybridisierungsprodukts basiert auf Cy5 fluoreszenzmarkierten Primeroligonukleotiden, die für die Amplifikation verwendet wurden. Eine Hybridisierungsreaktion der amplifizierten DNA mit dem Oligonukleotid, zum Beispiel

20

GTTTTTTTCGTTTGTAGAG (Sequenz ID 6), findet nur dann statt, wenn ein methyliertes Cytosin an der besagten Stelle der bisulfitbehandelten DNA vorhanden ist. Somit kann der Methylierungsstatus des spezifischen Cytosins über das Hybridisierungsprodukt bestimmt werden. Um den Methylierungsstatus an der besagten Position zu verifizieren, befindet sich ein Oligonukleotid auf dem Oligonukleotid-Array, das es erlaubt das nicht methylierte Cytosin zu detektieren. Diese Oligonukleotid ist identisch zu dem Oligonukleotid, das vorher zur Analyse des methylierten Status der Probe verwendet wurde, mit Ausnahme dass das Oligonukleotid an der zu analysierenden Position eine Thyminbase an Stelle der Cytosinbase trägt, z.B.

25

30

GTTTTTTTGTGTTTGTAGAG (Sequenz ID 7). Somit findet eine Hybridisierungsreaktion nur dann statt, wenn ein nicht

35

methyliertes Cytosin an der zu analysierenden Position vorhanden ist.

Die Detektion der Fluoreszenzsignale erfolgte durch Scannen der Oligonukleotid-Arrays mit dem Fluoreszenzscanner Genpix 4000A (Axon Instruments, USA). Die quantitative Bestimmung der Fluoreszenzsignale erfolgte mit der Analysesoftware Genepix 3.0 (Axon Instruments, USA).

Um die Methylierungsmuster einer bestimmten Behandlung der Zellen zuordnen zu können, wurden die DNA Methylierungsmuster von HT29-P208 Zellen gewachsen mit IL-1b (Interleukin) oder TGF-b1 (Transforming Growth Factor) behandelten Zellen bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse wurden in Datenbanken gespeichert und die CpG Dinukleotide mit unterschiedlichem Methylierungsstatus wurden identifiziert. Die Methylierungsmuster wurden über Clusteranalysen und statistisches Verfahren verglichen (Model, F. und Adorjan, P., Bioinformatics. 2001, 17 Suppl. 1, 157-164).

Beispiel 4: Veränderung des Methylierungsstatus in HT29-Zellen durch exogenen Cytokine und niedermolekulare Wirkstoffe.

In diesem Beispiel wurden die PCR Produkte (siehe Tab 1) einer Anzucht Zellen (siehe Beispiel 1), mit Cy5-fluoreszenzmarkierten Primern von bisulfitbehandelter DNA amplifiziert, gemischt, und auf Glassobjektträger hybridisiert, die an jeder Position ein Paar immobilisierter Oligonukleotide trugen. Jedes dieser Detektionsoligonukleotide wurde entworfen, um es gegen bei CpG Stellen befindliche Bisulfit konvertierte Sequenzen zu hybridisieren, die entweder im ursprünglichen Zustand unmethyliert (TG) oder methyliert (CG) vorlagen. Die Hybridisierungsbedingungen wurden so ausgewählt, um die Detektion von

Unterschieden bei Einzelnukleotiden der Varianten TG und CG aufzuzeigen. Die Verhältnisse der beiden Signale wurden basierend auf dem Vergleich der Intensitäten der fluoreszierenden Signale berechnet.

5

Die Information wird danach in einer gewichteten Matrix (s. Figur 1,2) bezüglich der CpG Methylierungsunterschiede zwischen zwei Klassen, behandelte und nicht behandelte HT29-P208 Zellen bestimmt. Die p-Wert gewichtete Methylierung (p-Wert <0.05, F. Model, P. Adorjan, A. Olek, C. Piepenbrock, Feature selection for DNA methylation based cancer classification. Bioinformatics. 2001 Jun;17 Suppl 1:S157-64) zeigt eine klare Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen, was an der unterschiedlichen grauen Farbschattierung zu erkennen ist. Hierbei korreliert ein höherer Methylierungsgrad mit einem dunkleren Grauwert.

Die vergleichenden Untersuchungen des Methylierungsstatus der 64 Genfragmente (siehe Tabelle 1) von HT29-P208 Zellen zeigten, dass sowohl IL-1b als auch TGF-b1 zu einer Veränderung des Methylierungsstatus bestimmter Gene führt. Im Gegensatz zu den Kontrollen (HT29-P208 in Medium) konnte durch die Supplementierung des Mediums mit TGF-b1 eine geringere Methylierung, durch die Supplementierung des Mediums mit IL-1b eine höhere Methylierung verschiedener CpG-Positionen gefunden werden. Die Veränderungen im Methylierungsstatus waren nach einer Behandlungszeit von 24 h sichtbar (siehe Fig 1 und 2). Nach 6h Behandlungszeit konnten keine signifikanten Methylierungsunterschiede detektiert werden (Daten nicht gezeigt). Mit Ausnahme von CpG-Positionen des TGF-a Gens verändern TGF-b1 und IL-1b den Methylierungsstatus unterschiedlicher Gene.

35 In Figur 3 ist der Methylierungsstatus ausgewählter CpGs für die Gene TGF-a, EGFR, ANT1 und E-Cadherin quantitativ

dargestellt. Die Amplifikation dieser Genen erfolgte unter den in Beispiel 2 beschriebenen Bedingungen. In Tabelle 2 sind die verwendeten Primersequenzen, ihre Seq ID, die Länge des PCR-Fragments, sowie die zur Methylierungsanalyse verwendeten Oligonukleotide mit ihrer Seq ID zusammenfassend dargestellt. Die Bestimmung des Methylierungsstatus erfolgte durch die Berechnung des Quotienten des Fluoreszenzsignals des CG-Oligos über der Summe der Fluoreszenzsignale des TG- und CG-Oligos. Somit kann der Methylierungsstatus zwischen 0 und 1 variieren, wobei 0 den minimalen und 1 den maximalen Methylierungsstatus anzeigt. Für die hier untersuchten CpG-Positionen wurde in HT29-P208 Zellen, durch die Behandlung mit TGF- β 1, eine signifikante Reduktion des Methylierungsstatus ermittelt (siehe Fig 3). Die Behandlung mit IL-1 β führte hingegen zu keiner bzw. zu einer Erhöhung des Methylierungsstatus (siehe Fig. 3, A1 u. 2, B1 u. 2, D1). In einem weiteren Experiment wurde der Einfluss von Milrinon und Trichostatin auf den Methylierungsstatus ausgewählter CpG-Positionen der Gene EGFR, ANT1 und CDC25A untersucht. Die Behandlung der HT29-P208 Zellen mit Milrinon führte zu einer Verringerung, mit Trichostatin zu einer Erhöhung des Methylierungsstatus (siehe Fig. 4).

25 Beispiel 5: Methylierungsanalyse des Cypl1 Gens

Besonders bevorzugt in der Analyse von veränderten Methylierungsmustern, die wiederum Genexpressionsveränderungen widerspiegeln, sind Gene, die Enzyme kodieren, die die Biotransformation von toxikologischen Substanzen katalysieren. Eine zentrale Funktion kommen hierbei unter anderen den Genen der Cytochrom P450 Familie zu. In Tierversuchen konnte unter anderem gezeigt werden, dass eines der Gene aus dieser Klasse, Cypl1, nach Exposition von Mäusen mit beta-Naphtoflavon induziert wurde (Arch Biochem Biophys 2000 Apr 1;376(1):66-73). Zur Methylierung-

sanalyse muß zunächst die genomische DNA Sequenz, die das Cypla1 Gen kodiert identifiziert werden. Dazu kann z.B. die cDNA Sequenz (Genbank Acc. NM_000499) mit einer genomischen Datenbank (z.B. Genbank htgs) verglichen werden, wobei in der Regel der BLAST Vergleichsalgorithmus, der über das Internet verfügbar ist (www.ncbi.nlm.nih.gov), verwendet wird. Im vorliegenden Fall kann so der Abschnitt der genomischen DNA, der Cypla1 kodiert identifiziert werden (Genbank Acc.AC020705). Bevorzugt werden genomische Abschnitte im Bereich des Promoters sowie des ersten Exons bzw. Introns auf Methylierungsunterschiede untersucht, da relevante CpG Dinukleotide, deren Methylierung die Genexpression beeinflusst, bevorzugt in diesen Abschnitten zu finden sind. Im Beispiel des Cypla1 Gens wurde Exon 1 (unterstrichen) im folgenden genomischen Sequenz abschnitt lokalisiert:

>genomische Region, die Exon 1 des Cypla1 Gens enthält (Exon1 hervorgehoben)

```
20 catgccaatggcactggggcttcgtgtcgtgccacagcgtggaccgaaaatgcgga
cacatgcaggctgcctctcctcgcaggcagaagccacacgcagacctagaccctt
gcaccgcatccccttattcaatcgcgcacccgccacccttcgacagttcctctcct
ccacccaaccccacgcgcgcgcgaggctggccctttaagagccccgccccgactc
cctccccctcgcgtgactgagagccccgcgcccgggcccggggaatgggtcggctgg
25 gtggctgcgcgggctccggtccttctcagcaacgcctgggcaccgagcctccggg
ccaggtggggcggggacgggcccgcctgacctctgcccctagagggatgctgcggc
gcagcaagctagccggggtagggtaggggctccgcgccaggtgccccctccgtgg
tcctgggcccagatctttccgtggccccccgcccgcggatttctgtgctctgcaa
tcaaagcactagccaccccgggagccaagaggaccctcaagggccgggtgggtcctg
30 gctggagggaccgagcgttgcaatcagcactaaggcgatcctagaggctgagaggag
ccgctagtgagcgcctcagcagcctgccccttcgcatccattccgatccttcaatc
aagaggcgcgaacctcagctagtcgcccgggctctgggggacaggtccagccccgcg
gagcctctggccttccggcccccgtagcctcagggtggggtagcagcgttctca
cgagagccgggactcagtaaccccgggaaggaggtcaccacggggcagccccgcc
35 ccgctgcccagctcctggtaggctgtagcgcctggggaggcatctgcacgcccagcg
ttccagtggggtgcaaaaatgacgaagaggagtccccgcgccccaggatggagcttcc
```

cgtaccctctcttcgggctgtcctgggacttctccctcaagccccctcctcggctgg
gttctgcaactgcccttgggacgccttggattgggacttccaggtgttcccagccc
tcaccctctatgtacaggcaccgagatgtgtcccatagtgggttcttgcccacc
gacccccacccccgccgacctccgccaccttctctccaatcccagagagaccag
5 cccggttcaggctgcttctccctccatctcagctcgtccaggaaggaggcgtgg
ccacacgtacaagcccgcctataaagggtgcagtacttcaccctcacc**ctgaagggtg
acagttcttggatgttccctgatcccttgatcccaggctccaagagtccacct
tcccagctcagctcag**tacctcaggtgagttgctgggggacttctggcttgccctt
ctctcccaataaaaggaacattttggtgcctccaggacttcttaggtagctacctg
10 tctagcacctccaaaaagggaggctcagagtgttttttagtgaccaggcagcttagcc
ccctagtggggaaactgaggccaggggaagaggaggacttgcccatgggtcccaca
gctgggtaccagacctctagatacagatggcatctcattcaggacttcaggacca
ggctccagctccatcccctagtgtgtctccctgcctaccctggggcttcccct
caaggccacctggcaggctggaatatgtgcagcccctccctcaggcttctgatgac
15 aggggcttctccttgggtggacaggggtggatggaggggggtgggctgggttcttacca
gctgtaccctgccctagcctaagaagctaccctggcagattttaccctcctaagg
gtggcttgtcagtgctgagatgtcctagacagctgggacaatagaggcagatct
gtgcaggagtcccaggccttctctcattgaccatcttcttctgtccttctg
ctgggagacaatcagggtgacagattgccaaactgcaggagctggaaatacca
20 gtccctaaaaactcaccagtcacatctcccttggcctcctaccatcttataaaa
ggctgcaggctccttgggatacccactgtgcagaaggggacaccatagcacacc
aaagcctggcactgtcccctgttgactcagggatctagtgtgctttgatattt
agccccctcaggaagcctccctccactataatacttgtggtaggaacctccat
ctccctgtcttgtgaggttctcctgtggggagcctaactggtaagactgtcagg
25 tccccacagcagatctgggttttctcttccctctggatccagctgggtactct
gaactgagagatcttgtcttaccctctctcagatggtgaaattggaccccagaa
aagtaaatgtgcagccaagatcactttgactagaatggttggtctactgacct
ctagtccagggtaacaggcagagatgcctgatatggtggagagagtggtttatga
atttaaacacccttttttaggtcaagcttacagagaaagtattgcctcagtttct
30 ttcagtttagatccattcctgatttccctgattccagctctggggttttcttacag
cctagtgggaaccttccatttattctctgctctctggtaacctgcaaaaagggggag
gtccaaactgttcattcattgagaa

Sequenzabschnitt nach Bisulfitbehandlung und PCR Amplifi-
35 zierung (die verwendeten Primeroligonukleotide und das
analysierte CpG sind hervorgehoben)

>cyplal sense-1 bisufit
tatgttaaatggattggggtttCGtgtCGtggtatagCGtgatCGaaaatgCG
gatatatgtaggttgttttttttCGtaggtagaagttataCGtagatttagattt
5 tttgtatCGtattttttttatattaatCGCGtattCGttattttttCGatagtttttt
tttttttattttaattttaCGtCGCGCGGaggttggttttttaagagtttCGtt
tCGattttttttttttttCGCGtgattgCGagttttCGCGtCGggtCGgggaatgg
gtCGggtgggtggttCGCGggttttCGgttttttttaCGtaaCGtttgggtatCG
CGttttCGgggttaggtggggCGgggaCGggtCGtttgatttttgttttTtagaGgg
10 atgtCGtCGgCGtaCGtaagttagtCGggggtagggtaggggtttCGCGttagggtg
tttttttCGtggtttttgggttCGagttttttCGtggtttttCGtCGtCGgatttt
tgtgttttgttaattaaagtattagttatttCGggagttaagagggatttttaaggg
tCGgtgggtttttggttggaggatCGCGGttgtaattagttattaaggCGatttta
gaggttgCGaggagtCGttagttagCGtttagCGagtttggttttttCGttatttatt
15 tCGattttttaattaaagaggCGCGaatttttagttagtCGttCGggttttgggggata
ggttttagtttCGCGgCGtttttggtttttCGgttttCGtgatttttagggttgggggtC
GtagCGttttttaCGCGagtCGggatttagtaatttCGggaaggaggttatt**ACGGG**
gtagtttCGttttCGtttgtCGagttttggtaggtttagCGttggggaggatttt
gtaCGtttagCGtttttagtgggtgtaaaaatgaCGaagaggagttttCGCGtttta
20 ggatggagtttttCGtatttttttttCGggttggttttgggatttttttttaagtt
tttttttCGgttgggttttgtattgtttttgggaCGttttggaattgggatttttag
gtgttttttagttttttttttttatgtataggtatCGagatgtgttttatagtggt
tttttggttattCGatttttttttttCGtCGttttttCGttatttttttttttaatt
ttagagagattagttCGgttttaggttggtttttttttttttttttttagttCGttttaggg
25 aaggaggCGtggttataCGtataagttCGtttataaaggtgtagtattttattttt
attttgaagg**tgatagtttttggatg**

Um einen Teil des dargestellten genomischen Abschnitts
nach der Bisulfitbehandlung zu amplifizieren können bei-
30 spielsweise die beiden Primer mit der Sequenz
TATGTTAAATGGTATTGG und CATCCAAAACACTAT verwendet werden,
mit denen sich definierte Fragmente der Länge 1316 Basen-
paare amplifizieren lassen. Diese Amplifikate dienen als
Sonde, die an vorher an einer Festphase gebundene Oligo-
35 nukleotide, beispielsweise CTACCCGTAATA, hybridisiert
werden, wobei sich das nachzuweisende Cytosin an Position

837 des Amplifikats befindet. Der Nachweis des Hybridisierungsprodukts beruht auf Cy3 oder Cy5 fluoreszenzmarkierten Primeroligonukleotiden, die für die Amplifikation verwendet wurden. Nur wenn in der Bisulfit behandelten DNA an dieser Stelle ein methyliertes Cytosin vorgelegen hat, kommt es zu einer Hybridisierungsreaktion der amplifizierten DNA mit dem Oligonukleotid. Somit entscheidet der Methylierungsstatus des jeweiligen zu untersuchenden Cytosins über das Hybridisierungsprodukt.

10

Beispiel 6: Einordnung einer chemischen Substanz in eine Toxizitätsklasse durch Bestimmung des Methylierungsmusters

15

Um anhand des Methylierungsmusters eine Einordnung einer chemischen Substanz in eine bestimmte Klasse durchzuführen, bedarf es zunächst der Untersuchung der DNA-Methylierungsmuster einer Gruppe von exponierten und einer Gruppe von nicht-exponierten Lebewesen, etwa Versuchstieren. Die Ergebnisse werden in einer Datenbank abgespeichert und die CpG Dinukleotide identifiziert, die zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich methyliert sind. Anschließend wird das Methylierungsmuster der zu beurteilenden Substanz mit bereits bekannten Methylierungsmustern anderer chemischer Substanzen verglichen. Aus den toxikologischen Eigenschaften derjenigen chemischen Substanzen mit ähnlichem Methylierungsmuster können Hinweise auf die Eigenschaften der zu untersuchenden Substanz gewonnen werden.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist zudem ein Kit, bestehend aus einem Bisulfit enthaltenden Reagenz, einen Satz von Primeroligonukleotiden umfassend mindestens zwei Oligonukleotide, deren Sequenzen jeweils mindestens einen 18 Basenpaaren langen Abschnitt der Basensequenzen der zu untersuchenden Gene entsprechen oder zu ihnen komplementär

25

tär sind, zur Herstellung der Amplifikate, Oligonukleotide und/oder PNA-Oligomere, eine Kontrollnukleinsäure sowie einer Anleitung zur Durchführung und Auswertung des beschriebenen Verfahrens.

5

Legenden zu den Figuren:

Figur1

Gewichtete Matrix des Methylierungsstatus (Fluoreszenzsignal CG-Oligo x (Fluoreszenzsignal CG-Oligo + Fluoreszenzsignal TG-Oligo)-1) von 40 CpGs in unbehandelten HT29-P208 Zellen (A) und TGF- β 1 behandelten HT29-P208 Zellen (B). Die Zahlen 1-3 kennzeichnen 3 unabhängige Experimente (Zellbehandlungen und Methylierungsanalyse). Jeder waagerechte Balken repräsentiert ein CpG, dessen Methylierungsstatus, mit einer Signifikanz von $p < 0,05$, in den beiden Analysegruppen unterschiedlich ist. Ein höherer Methylierungsgrad entspricht dem dunkleren Grauton, ein geringerer Methylierungsgrad entspricht dem helleren Grauton.

20

Figur2

Gewichtete Matrix des Methylierungsstatus (Fluoreszenzsignal CG-Oligo x (Fluoreszenzsignal CG-Oligo + Fluoreszenzsignal TG-Oligo)-1) von 40 CpGs in unbehandelten HT29-P208 Zellen (A) und IL-1 β behandelten HT29-P208 Zellen (B). Die Zahlen 1-3 kennzeichnen 3 unabhängige Experimente (Zellbehandlungen und Methylierungsanalyse). Jeder waagerechte Balken repräsentiert ein CpG, dessen Methylierungsstatus, mit einer Signifikanz von $p < 0,05$, in den beiden Analysegruppen unterschiedlich ist. Ein höherer Methylierungsgrad entspricht dem dunkleren Grauton, ein geringerer Methylierungsgrad entspricht dem hellerem Grauton.

30

35

Figur3

Quantitative Analyse des Methylierungsstatus (Fluoreszenzsignal CG-Oligo x (Fluoreszenzsignal CG-Oligo + Fluoreszenzsignal TG-Oligo)-1) von 8 CpGs in unbehandelten HT29-P208 Zellen (schwarze Säulen), TGF- β 1 (graue Säulen) und IL-1 β (weiße Säulen) behandelten HT29-P208 Zellen. CpGs, die durch die angegebenen Oligo-SEQ IDs repräsentiert werden, wurden aus folgenden Genen untersucht: TGF- α (A1, oligo SEQ IDs 6, 7; A2, oligo SEQ IDs 8, 9), EGFR (B1, oligo SEQ IDs 20, 21; B2, oligo SEQ IDs 22, 23), ANT1 (C1, oligo SEQ IDs 32, 33; C2, oligo SEQ IDs 34, 35) und E-Cadherin (D1, oligo SEQ IDs 13, 14; D2, oligo SEQ IDs 15, 16). Die Zahlenwerte der y-Achse zeigen den Methylierungsstatus, berechnet als Quotienten des Fluoreszenzsignals des CG-Oligos über der Summe der Fluoreszenzsignale des TG- und CG-Oligos.

Figur4

Quantitative Analyse des Methylierungsstatus (Fluoreszenzsignal CG-Oligo x (Fluoreszenzsignal CG-Oligo + Fluoreszenzsignal TG-Oligo)-1) von 4 CpGs in unbehandelten HT29-P208 Zellen (schwarze Säulen), Trichostatin (graue Säulen) und Milrinon (weiße Säulen) behandelten HT29-P208 Zellen. CpGs, die durch die angegebenen Oligo-SEQ IDs repräsentiert werden, wurden aus folgenden Genen untersucht: EGFR(A1, oligo SEQ IDs 22, 23), ANT1 (B1, oligo SEQ IDs 32, 33; B2, oligo SEQ IDs 34, 35) und CDC25A (C1, oligo SEQ IDs 27, 28). Die Zahlenwerte der y-Achse zeigen den Methylierungsstatus, berechnet als Quotienten des Fluoreszenzsignals des CG-Oligos über der Summe der Fluoreszenzsignale des TG- und CG-Oligos.

Patentansprüche

1. Verfahren zur toxikologischen Diagnostik dadurch gekennzeichnet, dass folgende Verfahrensschritte ausgeführt werden:
- 5
- a) einem Lebewesen oder einer Zellkultur, die zuvor einer bestimmten auf ihre toxikologische Wirkung zu untersuchende Substanz ausgesetzt wurden, wird eine
- 10 Probe entnommen, die DNA besagten Lebewesens oder der Zellkultur enthält;
- b) die in der Probe enthaltene DNA wird derart behandelt, dass methylierte Cytosinbasen zu einer anderen Basenabfolge an einer gegebenen Position in der besagten behandelten DNA führen als unmethylierte Cytosinbasen an einer gegebenen Position in besagter behandelte
- 15 DNA;
- c) die Basenabfolge eines Teils der modifizierten DNA wird bestimmt und daraus auf einen für die Probe charakteristischen Methylierungszustand oder ein charakteristisches Methylierungsmuster geschlossen;
- 20
- d) durch Abgleich mit Daten aus Methylierungszuständen anderer Proben wird auf die Einwirkung einer Substanz auf das Lebewesen oder die Zellkultur geschlossen
- 25 und/oder die Einwirkung dieser Substanz auf das Lebewesen oder die Zellkultur im Vergleich zu anderen Substanzen in toxikologischer Hinsicht verglichen.
2. Ein Verfahren zur toxikologischen Diagnostik nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Methylierungszustand oder das Methylierungsmuster eines Satzes von Genen untersucht wird, der mindestens eines der im Folgenden aufgeführten Gene oder aber Sequenzen, die im Bereich der Exons identisch oder zu mindestens 85% homolog zu den im Folgenden aufgeführten
- 30
- 35 Genen sind, umfasst:

	Gene Name	GenBank Accession #(s)
	Serotransferrin-Präkursor; Siderophilin;	
	Beta-1-metallbindendes Globulin	M12530
	Lactotransferrin-Präkursor; Lactoferrin	X53961
5	Apolipoprotein E Präkursor (APOE)	M12529
	Lipopolysaccharide-bindender Protein- Präkursor (LBP)	M35533
	B-Lymphozyt Kinase; Tyrosine-Protein- Kinase BLK; p55-BLK	Z33998
10	Apolipoprotein A-I Präkursor (APOAI)	X00566
	Apolipoprotein A-II Präkursor (APOAII)	X00955
	Apolipoprotein C-III Präkursor (APOCIII)	X01388
	Endothelin 1 (ET1)	Y00749
	Makrophagenkolonie-stimulierender	
15	Faktor 1 (CSF1; MCSF)	M37435
	familial intrahepatisches Cholestasis 1 Protein (FIC1)	AF038007
	Vaskulärer Endothelwachstumsfaktor D (VEGFD); C-FOS-induzierter Wachstumsfaktor (FIGF)	D89630
20	Komplement-Komponente-4-bindendes Protein alpha (C4B-bindendes Protein; C4BPA); Prolin-reiches Protein (PRP)	M31452
	Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor II (IGF2); Somatomedin A	M29645
25	Granulozytenmakrophagenkolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF); CSF2	M11220
	epidermaler Wachstumsfaktor-Präkursor (EGF); Beta-Urogastron	X04571
30	Hepatozytenwachstumsfaktor-Aktivator (HGF-Aktivator)	D14012
	Makrophage-"Inflammatory-Protein"-1-beta- Präkursor (MIP1-beta); T-Zellen-Aktivierungs- Protein 2 (AT2); PAT 744; H400; SIS-Gamma;	
35	Lymphozyt-Aktivierungs-Gen-1-Protein (LAG 1); HC21; kleines induzierbares Cytokin A4 (SCYA4); G 26 T-Lymphozyt sekretorisches Protein	J04130
	Gliawachstumsfaktor-2-Präkursor (GGFHPP2);	

	Neuregulin; Heregulin-Beta3 + "neuer Differenzierungsfaktor" + Heregulin-alpha L12260; L12261 + U02326 + M94165	
5	T-Zellen-spezifischer Rantes-Protein-Präkursor; sis delta; kleines induzierbares Zytokin A5 (SCYA5); "Rantes pro-Inflammatory"-Zytokin	M21121
10	Makrophagen-"Inflammatory"-Protein-1-alpha- Präkursor (MIP1-alpha); Tonsillen-Lymphozyt- LD78-Alpha-Protein; GOS19-1-Protein; PAT 464.2; SIS-beta; kleines induzierbares Zytokin A3 (SCYA3)	M23452 M27288
15	Insulin-ähnlichen-Wachstumsfaktor-bindendes Protein 1 (IGFBP1); Plazenta-Protein 12 (PP12) Vaskulärer Endothelial-Wachstumsfaktor Präkursor (VEGF); Vaskulärer Permeabilitäts-Faktor (VPF)	M31145 M32977; M27281
20	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF); Streufaktor (SF); Hepatopoeitin A Thymosin Beta-10 (TMSB10; THYB10); PTMB10	M60718 M92381
25	Interferon Gamma-induzierter Protein-Präkursor (gamma-IP10) Makrophagen "Inflammatory"-Protein 2 alpha (MIP2-alpha); wachstumsreguliertes Protein Beta (GRO-beta)	X02530 X53799
30	OX40 Ligand (OX40L); GP34; tax-transkriptionell aktiviertes Glycoprotein 1 (TXGP1) transformierender Wachstumsfaktor Beta 3 (TGF-beta3) Delta-artiger Protein Präkursor (DLK)	X79929 J03241 U15979; Z12172
35	Insulin-artiger Wachstumsfaktor-IA Präkursor (IGF1A); IGFBP1; Somatomedin C + Insulin- artiger Wachstumsfaktor I (IGF1) CC Chemokin-Eotaxin-Präkursor; eosinophil chemotaktisches Protein; kleines induzierbares Zytokin A11 (SCYA11)	M27544 + M37484 D49372; Z75669; Z75668
	"Sonic Hedgehog" (SHH) Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist Protein- Präkursor (IL-1RA; IRAP)	L38518 M63099

	Makrophage-Inhibitor Zytokin 1 (MIC1)	AF019770
	Erythropoietin	M11319
5	Eosinophil "Granule-Major-Basic" Protein-Präkursor (MBP); Schwangerschafts-assoziiertes "Major-Basic-Protein; Knochenmarks-Proteoglykan 2	Y00809
	Insulin-artigen Wachstumsfaktor-bindender Protein-3-Präkursor (IGF-bindendes Protein 3; IGFBP3; IBP3)	M31159; M35878
10	zelluläres Retinsäure-bindendes Protein II (CRABP2)	M68867
	Corticoliberin-Präkursor; Corticotropin-Freisetzungsfaktor (CRF); Corticotropin-Freisetzungshormon (CRH)	V00571
15	Interferon-Gamma-Präkursor (IFN-gamma; IFNG); Immuninterferon	X01992; M29383
	Interleukin-2-Präkursor (IL-2); T-Zellen-Wachstumsfaktor (TCGF)	A14844
20	Interleukin-1-alpha-Präkursor (IL-1 alpha; IL1A); Hematopoietin-1	X02851
	Interleukin-4-Präkursor (IL-4); B-Zellen-Stimulierungsfaktor 1 (BSF-1); Lymphozyt-Stimulierungsfaktor 1	M13982
25	Interleukin-6-Präkursor (IL-6); B-Zellen-Stimulierungsfaktor 2 (BSF2); Interferon-Beta-2 (IFNB2); Hybridom-Wachstumsfaktor	X04602; M14584
	Interleukin-5-Präkursor (IL-5); T-Zellen-Substitutions-Faktor (TRF); eosinophiler Differenzierungs-Faktor; B-Zellen-	
30	Differenzierungsfaktor I	X04688; J03478
	Interleukin-12-Beta-Untereinheit-Präkursor (IL-12B); zytotoxischer Lymphozyt-Maturations-Faktor 40-kDa-Untereinheit (CLMF p40); NK-Zellen-stimulierende Faktor-Untereinheit 2	
35	(NKSF2)	M65290
	Interleukin-12 alpha Untereinheit Präkursor (IL-12A); zytotoxische Lymphozyt-Maturations-Faktor 35-kDa Untereinheit (CLMF p35); NK-Zellen-stimulierende Faktor-Untereinheit 1	

	(NKSF1)	M65291
	Pankreatitis-assoziiertes Protein-1-Präkursor	D13510
	Alpha-1-Säure-Glycoprotein-1-Präkursor (AGP1);	
	Orosomucoid 1 (OMD1)	X02544
5	C-reaktives Protein-Präkursor	X56692
	Corticosteroid-bindendes Globulin	J02943
	Prostaglandin-Endoperoxide-Synthase-1-Präkursor;	
	Prostaglandin-G/H-Synthase1 (PGH-Synthase-1;	
	PTGS1; PHS1); Cyclooxygenase-1 (COX1)	M59979
10	Amphiphysin (AMPH)	U07616
	5-Hydroxytryptamin-1D-Rezeptor (5-HT-1D; HTR1D);	
	Serotonin-Rezeptor	M89955
	Neuromedin-B-Präkursor	M21551
	Haupt-Prion-Protein-Präkursor (PRP); PRP27-30;	
15	PRP33-35C; ASCR	M13667
	Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH); Dopamin-Beta-	
	Monooxygenase-Präkursor	X13255
	Alzheimer-Krankheit-Amyloid-A4-Protein-Prä-	
	kursor; ProteaseNexin-II (PN-II); APPI	Y00264
20	membrangebundene & lösliche Catechol-O-	
	Methyltransferase (COMT)	M65212
	Flavin-enthaltende Amin-Oxidase-A; Monoamin-	
	Oxidase (MAO-A)	M68840
	Erythropoietin-Rezeptor (EPOR)	M60459
25	kationunabhängiger Mannose-6-Phosphat-Rezeptor-	
	Präkursor (CI Man-6-P Rezeptor; CI-MPR);	
	Insulinartiger Wachstumsfaktor-II-Rezeptor	
	(IGFR II)	Y00285; J03528
	Aktivin-Rezeptor-Typ-II-Präkursor (ACTRIIA;	
30	ACVR2)	D31770
	Retinoid-X-Rezeptor-GAMMA (RXR-GAMMA)	U38480
	transkriptioneller Enhancer-Faktor (TEF1);	
	Protein GT-IIC; Transkriptionsfaktor 13 (TCF13)	M63896
	Glucocorticoid-Rezeptor (GRL)	M10901
35	Orphan-Zellkern-Hormon-Rezeptor BD73	L31785
	"Low-Density"-Lipoprotein-Rezeptor (LDL	
	Rezeptor; LDLR)	M28219
	Sulfonylharnstoff-Rezeptor 2A (SUR2A)	AF061323
	Sulfonylharnstoff-Rezeptor (SUR);	

	ATP-bindendes Kassetten-Unterfamilie C	
	(CFTR/MRP) Mitglied 8 (ABCC8)	L78207
	Farnesol-Rezeptor HRR-1	U68233
	Tyrosin-Protein-Kinase-Rezeptor UFO	X66029
5	Colorectal-Krebs-Suppressor-Protein Präkursor	
	(DCC)	X76132
	Vaskulär-Zellen-Adhäsions-Protein 1	X53051
	Alpha1-Catenin (CTNNA1); Cadherin-assoziiertes	
	Protein; alpha E-Catenin	D13866; D14705;
10		L23805; L22080
	Integrin-alpha-9 (ITGA9); Integrin-alpha-RLC	D25303; L24158
	interzellulärer Adhäsions-Molekül-1-Präkursor	
	(ICAM1); Hauptgruppen-Rhinovirus-Rezeptor;	
	CD54-Antigen	J03132
15	Ras-verwandtes Protein RAB5A	M28215
	E-Selektin-Präkursor (SELE); Endothelial-	
	Leukozyten-Adhäsions- Molekül 1 (ELAM1);	
	Leukozyt-Endothelial-Zelladhäsion-Molekül 2	
	(LECAM2); CD62E Antigen	M30640
20	NADH-Ubichinon-Dehydrogenase-1-beta-Subkomplex-	
	7 18kDa-Untereinheit (NDUFB7); Komplex-I-B18	
	(CI-B18); Zelladhäsions-Protein SQM1	M33374
	Neural-Cadherin-Präkursor (N-Cadherin; NCAD);	
	Cadherin 2 (CDH2)	M34064; X57548;
25		X54315; S42303
	Zelloberflächen-Adhäsionsglycoprotein LFA-1/	
	CR3/p150,95 beta-Untereinheit-Präkursor;	
	LYAM1; Integrin-beta-2 (ITGB2); CD18-Antigen;	
	Komplement-Rezeptor-C3-beta-Untereinheit	M15395
30	Fibronectin-Rezeptor alpha-Untereinheit (FNRA);	
	Integrin-alpha 5 (ITGA5); VLA5; CD49E Antigen	X06256
	Fibronectin-Rezeptor beta-Untereinheit (FNRB);	
	Integrin-beta-1 (ITGB1); "Very-Late"	
	Antigen-4-beta-Untereinheit (VLA4); CD29	
35	Antigen	X07979
	Integrin-alpha-L (ITGAL); Leukozytadhäsions-	
	Glycoprotein-alpha-Untereinheit-Präkursor;	
	Leukozyt-funktionsassoziierte Molekül-1-alpha-	
	Kette (LFA1); CD11A Antigen	Y00796

	Cadherin-6-Präkursor (CDH6); Nieren-Cadherin (K-Cadherin)	D31784
	Cadherin-11-Präkursor (CDH11); Osteoblast- Cadherin (OB-Cadherin); OSF4	L34056
5	Cadherin 12 (CDH12); Gehirn-Cadherin Präkursor (Br-Cadherin); neurales Cadherin 2 (N-Cadherin 2)	L34057; L33477
10	Cadherin 13 (CDH13); abgestumpfter Cadherin- Präkursor (T-Cadherin); Herz-Cadherin (H-Cadherin)	L34058; U59289; U59288
	Cadherin 3 (CDH3); Plazenta-Cadherin-Präkursor (P-Cadherin; CDHP)	X63629
15	"Gap-Junction"-alpha-5-PROTEIN (Connexin 40) (CX40)	L34954
	Involucrin	M13903
	Fibrinogen-G-gamma-Polypeptid	X51473; X02415 K02569
20	Plasma-Zellen-Membranglycoprotein PC-1; alkalische Phosphodiesterase I; Nukleotid- Pyrophosphatase (NPPase)	M57736
	Annexin V; Lipocortin V; Endonexin II; Calphobindin I (CBP-I) ; Plazenta-Antikoagulanz- protein I (PAP-I); PP4; Thromboplastin- Inhibitor; vaskulär Antikoagulanz-alpha	
25	(VAC-alpha; anchorin CII	X12454
	Aminin-alpha-1-Untereinheit-Präkursor (LAMA1); Laminin-A-Kette	X58531
30	intestinales Fettsäure-bindendes Protein 2 (FABP2; IFABP)+ Leber-Fettsäure-bindendes Protein 1 (FABP1; LFABP)	M10050 + M10617
	Natrium-unabhängiger Transporter für organisches Anion; organisches Anion transportierendes Poly- peptid (OATP); SLC21A3	U21943
35	polyspezifischer Transporter für N1 (OCTN1)	AB007448
	TNF-alpha-stimuliertes ABC-Protein (TSAP)	AF027302
	Transporter-artiges Protein 2 für organisches Kation (ORCTL2)	AF037064

	Transporter für organisches Kation N2 (OCTN2)	AF057164
	MRP/Transporter für organisches Kation (MOAT-B)	AF071202
	Adrenoleukodystrophie-verwandtes Protein (ALDR)	AJ000327
5	Skelettmuskel-Adenin-Nukleotid-Translokator 1 (ANT1); Herz/Skelettmuskel ADP/ATP Träger- Protein Isoform T1; ADP/ATP-Translokase 1	J02966
	"down-reguliertes" Protein in Adenoma (DRA)	L02785
	mitochondriales Entkopplungs-Protein-3 (UCP3)	AF011449
10	mitochondrialer Carnitin-Palmitoyltransferase- II-Präkursor (CPTase; CPT2)	M58581
	mitochondriales "braunes Fettgewebe"-Ent- kopplungs-Protein 1 (UCP1)	U28480
	Prostaglandin-Transporter (PGT); gelöstes Träger-Familie-21-Mitglied 2 (SLC21A2)	U70867
15	mitochondriales Entkopplungs-Protein 2 (UCP2); UCPH	U82819
	Gallensalz-Export-Pumpe (BSEP)	AF091582
	Anthracyclineresistenz-assoziiertes Protein (ARA)	X95715
20	Nieren-Transporter für organisches Kation Mehrfachresistenz-assoziiertes Protein 3 (MRP3); MLP2; ABCC3	X98333 Y17151
	Antigen-Peptid-Transporter 2 (APT2); Peptid- Zufuhr-Faktor 2 (PSF2); in Antigen-Processing-2	
25	involvierter Peptid-Transporter (TAP2); ATP- bindendes Kassetten-Unterfamilie-B-(MBR/TAP)- Mitglied 3 (ABCC3); HLA-Klasse-II-Histokompa- tibilitäts-Antigen DO-beta-Ketten-Präkursor	X66401; L09191; L10287
30	putativer renaler Transporter-1 für organisches Anion (hROAT1)	AF057039
	Chlorid-Leitfähigkeits-Regulierungs-Protein ICLN; Nukleotid-sensitiver Chlorid-Kanal 1A; Chloride-Ion-Strom-Induktor-Protein (CLCI);	
35	Retikulozyt PICLN	X91788
	Transporter A für neutrale Aminosäure (SATT); Alanin/Serin/Cystein/Threonin-Transporter (ASCT1)	L14595
	Monocarboxylat-Transporter-1 (MCT1)	L31801

	Ileal Natrium-abhängiger Gallensalz-Transporter (ISBT); Ileal Natrium/Taurocholat-cotransportierendes Polypeptid (NTCP2); SLC10A2	U10417
5	Natrium-abhängiger Gallensalz-Cotransporter; hepatisches Natrium/Taurocholat-cotransportierendes Polypeptid (NTCP); SLC10A1	L21893
	Natrium- & Chlorid-abhängiger Glycin-Transporter-1 (GLYT-1)	S70609
10	Mukoviszidose-Transmembran-Leitfähigkeits-Regulator (CFTR); cAMP-abhängiger Chlorid-Kanal	M28668
	kanalförmiger multispezifischer Transporter für organisches Anion; Mehrfachresistenz-assoziiertes Protein 2 (MRP2); kanalförmiges Mehrfach-	
15	resistenz-assoziiertes Protein	U63970
	Transporter für organisches Kation 1	U77086
	"Gap Junction"-beta-1 Protein (Connexin 32) (CX32) (Leber-"Gap Junction"-Protein)	X04325
20	Cadherin 1 (CDH1); epithelischer Cadherin-Präkursor (E-Cadherin; CDHE); Uvomorulin (UVO); CAM 120/80	Z13009
	geglättet; GX	U84401
	Ephrin Typ-A Rezeptor-2-Präkursor; epithelische Zell-Kinase (ECK); Tyrosin-Protein-Kinase-	
25	Rezeptor ECK	M59371 M36395
	NADPH-Cytochrom-p450-Reduktase	S90469
	NCK Melanom-zytoplasmisches-src-Homolog (HSNCK)	X17576
	JV18-1. HMAD-2 oder MADR2 oder SMAD2	U68018
30	Dual-Spezifitäts-Mitogen-aktivierte Protein-Kinase Kinase-1 (MAP Kinase Kinase 1; MAPKK 1; MKK1); extrazelluläre Signal-regulierte Kinase 1;	
	ERK Aktivator-Kinase 1	L05624
	"c-jun"-N-terminale Kinase 1 (JNK1); JNK46	L26318
35	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase p38 (MAP Kinase p38); Cytokin-unterdrückendes	
	"anti-inflammatorische"-Wirkstoff-bindendes Protein (CSAID-bindendes Protein; CSBP); "MAX"-wechsel-	
	wirkendes Protein 2 (MXI2)	L35253; L35263

	Protein-Kinase C beta I (PKC-beta-1)	M27545; X06318
	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase 9 (MAP Kinase 9; MAPK9; PRKM9); "c-jun"-N-terminale Kinase 2 (JNK2); JNK55	L31951
5	"C-jun"-N-terminale Kinase 3 alpha2 (JNK3A2); PRKM10 + MAP Kinase p493F12	U34819 + U07620
	dual-Spezifitäts-Mitogen-aktivierte Protein- Kinase Kinase 6 (MAP-Kinase Kinase 6; MAPKK 6; MKK6); MAPK/ERK-Kinase 6; SAPKK3	U39657
10	p21-aktivierte Kinase-gamma (PAK-gamma; PAK2); PAK65; S6/H4 Kinase	U24153
	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase P38 beta (MAP Kinase P38 beta); Stress-aktivierte Protein- Kinase 2 (SAPK2)	U53442
15	MAPK/ERK-Kinase Kinase 3 (MEK Kinase 3; MEKK3)	U78876
	dual-Spezifitäts-Mitogen-aktivierte Protein- Kinase Kinase 2 (MAP Kinase Kinase 2; MAPKK 2); ERK-Aktivator-Kinase 2; MAPK/ERK Kinase 2 (MEK2)	L11285
20	dual-Spezifitäts-Mitogen-aktivierte Protein- Kinase Kinase 5 (MAP Kinase Kinase 5; MAPKK 5)	U25265
	ribosomale Protein-S6-Kinase II alpha 1 (S6KII-alpha 1); ribosomale S6 Kinase 1 (RSK1)	L07597
	B-Lymphozyt-Keimzentrums-Kinase (GC Kinase)	U07349
25	YSK1; Ste20 & SPS1-verwandte Kinase	D63780
	Protein-Phosphatase 2B Regulierungs-Unter- einheit; Calcineurin-B-Untereinheit Isoform 1	M30773
	Protein-Tyrosin-Phosphatase MEG2 (PTPASE-MEG2)	M83738
	Protein-Tyrosin-Phosphatase-alpha-Präkursor (R-PTP-alpha; PTPRA; PTPA)	M34668
30	mit Diabetes assoziiertes RAS (RAD1)	L24564
	CDC42-Homolog; G25K GTP-bindendes Protein (Gehirn-Isoform + Plazenta-Isoform)	M35543 + M57298
	Calmegin	D86322
35	Calbindin; Avian-Typ Vitamin-D-abhängiges Calcium-bindendes Protein (CABP); D-28K	X06661
	Stratifin (SFN); 14-3-3 Protein Sigma; epithelisches Zellmarker-Protein 1; HME1	AF029082
	FKBP-Rapamycin-assoziiertes Protein (FRAP);	

	Rapamycin-Target-Protein	L34075
	Zink-Finger-Protein 37 (ZFP37); KRAB-Region-	
	Zink-Finger-Protein	AF022158
5	CCAAT/Enhancer-bindendes Protein Epsilon (C/EBP Epsilon; CEBPE)	U48866; U48865
	Transkriptions-initiierender Faktor IID; TATA-Box-Faktor; TATA-Sequenz-bindendes Protein (TBP)	M34960
10	60S ribosomales Protein L6 (RPL6); TAX- responsives Enhancer-Element bindendes Protein 107 (TAXREB107); Neoplasma- verwandtes Protein C140	X69391
	DNA-bindendes Protein HIP116; ATPase; SNF2/SWI2-verwandtes Protein	L34673
15	"Basic" Transkriptionsfaktor-2-44-kDa- Untereinheit (BTF2p44)	Z30094
	Oktamer-bindender Transkriptionsfaktor 2 (oct-2; OTF2); Lymphoid-begrenzt Immunoglo- bulin-Oktamer-bindendes Protein NF-A2;	
20	POU2F2	M36542
	Zink-Finger-Protein 40 (ZNF40); menschliches Immunodefizienz-Virus-Typ-I-Enhancer-bindendes Protein 1 (HIV-EP1); Haupt-Histokompatibi- litäts-Komplex bindendes Protein 1 (MBP-1);	
25	positive Regulator-Region-II-bindender Faktor 1 (PRDII-BF1)	X51435
	Nervensystem-spezifischer Oktamer-bindender Transkriptionsfaktor N-oct3; N-oct5A & N-oct5B; Gehirn-spezifisches Homöobox/ POU-Region-Protein 2 (POU3F2); brn2; oct7	Z11933
30	Hypoxie-induzierbarer Faktor 1 alpha (HIF1 alpha); ARNT-wechselwirkendes Protein; Mitglied von PAS-Protein 1 (MOP1)	U22431
	CCAAT/Enhancer-bindendes Protein alpha (C/EBP alpha)	U34070
35	Homeöobox-Protein MOX-2 (Wachstums-Arrest- spezifische Homöobox)	X82629
	endothelialer Transkriptionsfaktor GATA2	M68891
	DNA-bindender Protein-Inhibitor Id-2	M97796

	aktivierender Transkriptionsfaktor 4 (ATF4);	
	Tax-responsives Enhancer-Element B67 (TAXREB67);	
	cAMP-Response-Element-bindendes Protein 2	
	(CREB2)	D90209
5	Hitzeschockfaktor-Protein 1 (HSF1); Hitze-	
	schock-Transkriptionfaktor 1 (HSTF1); TCF5	M64673
	FK506-bindender Protein-13-Präkursor (FKBP13);	
	FKBP2; Peptidyl-Prolyl-cis-trans-Isomerase	
	(PPIase)	M65128
10	cAMP-Response-Element-bindendes Protein	
	(CRE-BP1); Transkriptionfaktor ATF2; HB16	M31630
	cAMP-Response-Element-bindendes Protein	
	(CREB)	M34356
	Anfangswachstums-Response-Protein 1 (EGR1);	
15	Transkriptionsfaktor ETR103; KROX24; Zink-	
	Finger-Protein 225 (ZNF225); AT225	X52541; M62829
	Tristetraprolin (TTP); TIS11; ZFP36; Wachstums-	
	faktor-induzierbares Kern-Protein 475 (NUP475)	M92843
	Purin-reiches einzelsträngige-DNA-bindendes	
20	Protein alpha (PURA)	M96684
	Transkriptionsfaktor-relB; I-rel	M83221
	zyklisches-AMP-abhängiger Transkriptions-	
	faktor ATF-3 (aktivierender Faktor FACTOR 3)	L19871
	Oktamer-bindender Transkriptionsfaktor 1	
25	(oct-1; OTF1); Oktamer-bindendes Protein NF-A1;	
	POU2F1	X13403
	B-Zellen-Lymphoma-3-kodierendes Protein	
	(bcl-3)	M31732
	Retinsäure-Rezeptor gamma 1 (RAR-gamma 1; RARG)	M24857; M38258;
30		M57707; M32074
	PRB-bindendes Protein E2F1; Retinoblastom-	
	bindendes Protein 3 (RBBP3); Retinoblastom-	
	assoziiertes Protein 1 (RBAP1); PBR3	M96577
	Retinsäure-Rezeptor alpha; Retinoid-X-Rezeptor	
35	alpha (RXRA)	X52773
	Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex-Enhancer-	
	bindendes Protein MAD3	M69043
	fusionierend-bindendes Protein 2 (FBP2)	U69126
	Methyl-CpG-bindendes Protein 2 (MECP2)	L37298

	AP4 "basic" Helix-Loop-Helix DNA-bindendes Protein	S73885
	Hepatozyt-Kern-Faktor 4 (HNF4); Transkriptionsfaktor 14	X76930
5	Metall-Regulator-Transkriptionsfaktor	X78710
	Cockayne-Syndrom Gruppe A; WD-Repeat-Protein (CSA-Protein)	U28413
	RNase-L-Inhibitor	X76388
	40S ribosomales Protein S5	U14970
10	Glutamat-Pyruvat-Transaminase 1 (GPT1); Alanin-Aminotransferase 1 (AAT1)	D10355
	Peptidylprolyl-cis-trans-Isomerase A (PPIase; PPIA); Rotamase; Cyclophilin A (CYPA); Cyclosporin-A-bindendes Protein	Y00052
15	wahrscheinlicher Protein-Disulfid-Isomerase-ER-60-Präkursor (ERP60); 58-kDa mikrosomales Protein; Phospholipase C alpha	D16234; Z49835; D83485; U42068
20	HSC70-wechselwirkendes Protein; Progesteron-Rezeptor-assoziiertes-P48-Protein	U28918
	Chaperonin-enthaltende T-Komplex-Polypeptid-1-beta-Untereinheit (CCT-beta; CCTB; CCT2; TCP1-beta); 99D8.1	AF026293
25	Peroxisom-Assembly-Faktor-2 (PAF-2); Peroxisomal-Typ ATPase 1; Peroxin-6; PEX6; PXAAA1	U56602
	zelluläres Retinsäure-bindendes Protein	S74445
	Endothelin-umwandelndes Enzym 1	Z35307
30	Matrix-Metalloproteinase-14-Präkursor (MMP14); MMP-X1; Membran-Typ Matrix-Metalloproteinase 1 (MT-MMP1)	D26512; X83535
	Bleomycin-Hydrolase (BLM Hydrolase)	X92106
	Proteasom-Aktivator-HPA28-Untereinheit beta	D45248
35	Plazenta-Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 2 (PAI-2; PLANH2); Monozyt ARG-Serpin; Urokinase-Inhibitor	M18082; J02685
	alpha-2-Makroglobulin-Präkursor (alpha-2-M)	M11313
	Gewebs-Inhibitor des Metalloproteinase 1 Präkursors (TIMP1); Erythroid-potentierende	

	Aktivität (EPA); Fibroblast-Kollagenase-Inhibitor	X03124
	alpha-1-Antichymotrypsin-Präkursor (ACT)	K01500
5	alpha-1-Antitrypsin-Präkursor; alpha-1-Protease-Inhibitor; alpha-1-Antiproteinase	X02920
	DNA-bindendes Protein A (DBPA); Kälteschock-Region-Protein A (CSDA)	M24069
	Decoy-Rezeptor 3 (DCR3)	AF104419
10	T-Komplex-Protein 1 zeta-artige Untereinheit (CCT-zeta-artig; TCP1-zeta-artig); TSA303; Testikel-spezifisch TCP20#	D78333
	Chromatin-Assembly-Faktor-1-p48-Untereinheit (CAF1 p48-Untereinheit); Retinoblastom-bindendes Protein 4 (RBBP4); RBAP48; ms1	
15	Protein-Homolog	X74262
	High-Mobility-Group-Protein HMG2	X62534
	DNA-bindendes Protein UEV-1; UBE2V	U49278
	Aktivator-1-140-kDa-Untereinheit (A1 140-kDa-Untereinheit); Replikationsfaktor C "large"-Untereinheit; DNA-bindendes Protein PO-GA	L14922
20	Replikationsfaktor-C-36-kDa-Untereinheit (RFC36); Aktivator-1-36-kDa-Untereinheit	L07540
	Replikationsfaktor-C-38-kDa-Untereinheit (RFC38); Aktivator-1-38-kDa-Untereinheit	L07541
25	Replikations-Protein-A-70-kDa-Untereinheit (RPA70; REPA1; RF-A); einzelsträngige-DNA-bindendes Protein	M63488
	Aktivator-1-40-kDa-Untereinheit (A1-40-kDa-Untereinheit); Replikationsfaktor-C-40kDa-Untereinheit (RFC40); RFC2	M87338
30	Aktivator-1-37kDa-Untereinheit; Replikationsfaktor-C-37kDa-Untereinheit (RFC37); RFC4	M87339
	DNA-Topoisomerase I (TOP1)	J03250
	DNA-Topoisomerase II alpha (TOP2A)	J04088
35	proliferierendes zyklisches Kern-Antigen (PCNA); Zyklin	M15796; J04718
	DNA-Topoisomerase II beta (TOP2B)	X68060
	Replikations-Protein-A-14kDa-Untereinheit (RP-A) (RF-A); Replikationsfaktor-A-Protein 3	L07493

	DNA-Nukleotidylexotransferase; terminales Additionions-Enzym; terminale Deoxynucleotidyltransferase (TDT); terminale Transferase; DNTT	M11722; K01919
	DNA-Polymerase delta katalytische Untereinheit	M80397
5	DNA-Topoisomerase III (TOP3)	U43431
	"excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 6"	
	(ERCC6); Cockayne-Syndrom-Protein 2 Typ B	
10	(CSB)	L04791
	Xeroderma-Pigmentosum Gruppe G komplementierendes Protein (XPG); "X-ray repair-complementing defective repair in Chinese hamster cells 5"	
	(XRCC5)	L20046; X69978
15	Ku-(p70/p80)-Untereinheit; ATP-abhängige DNA-Helicase-II-86kDa-Untereinheit; Lupus-ku-Autoantigen-Protein; Thyroid-Lupus-Autoantigen (TLAA); CTC-Box-bindende Faktor-85kDa-Untereinheit (CTCBF; CTC85); Kern-Faktor IV	M30938
20	Xeroderma-Pigmentosum-Gruppe B komplementierendes Protein (XPB); „excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 3" (ERCC3); basilare Transkriptionsfaktor-2-89kDa-Untereinheit	
25	(BTF2-p89; TFIIH-89kDa-Untereinheit)	M31899
	Ku-70kDa-Untereinheit; ATP-abhängige DNA-Helicase-II-70kDa-Untereinheit; Lupus-ku-Autoantigen-Protein P70; Thyroid-Lupus-Autoantigen (TLAA); CTC-Box-bindende Faktor-	
30	75kDa-Untereinheit (CTC75)	M32865; S38729
	"X-ray repair-complementing defective repair in Chinese hamster cells 1" (XRCC1)	M36089
	Ubiquitin-konjugierendes Enzym E2 17-kDa UBE2A); Ubiquitin-Protein-Ligase; Ubiquitin-	
35	Träger-Protein; HR6A	M74524
	DNA-Polymerase alpha katalytische Untereinheit (POLA)	X06745
	6-O-Methylguanine-DNA-Methyltransferase (MGMT);	

	methylierte-DNA-Protein-Cystein-Methyltrans- ferase	M29971
5	Xeroderma-Pigmentosum Gruppe D komplementieren- des Protein (XPD); "X-ray repair-complementing defective repair in Chinese hamster cells 2" (XRCC2)	X52221
	"excision repair cross-complementing rodent repair deficiency complementation group 1" (ERCC1)	M13194
10	mutL-Protein-Homolog1 (MLH1); Kolon-Krebs- Nonpolyposis-Typ-2-Protein (COCA2)	U07418
15	UV-Exzisionsreparatur-Protein RAD23-Homolog B (HHR23B); Xeroderma-Pigmentosum Gruppe C Reparatur-komplementierender Komplex 58-kDa ProteinD21090 HHR23A; UV-Exzisionsreparatur- Protein Protein RAD23A	D21235
	DNA-abhängige Protein-Kinase (DNA-PK) + DNA-PK katalytische Untereinheit (DNA-PKCS)	U35835 + U47077
20	DNA Schadens-Reparatur- & Rekombinations- Protein 52 (RAD52)	U12134
	Ataxia Telangiectasia (ATM)	U33841
	RAD50	U63139
	DNA-Ligase IV (LIG4); Polydeoxyribonukleotid- Synthase	X83441
25	DNA-Ligase III (LIG3); Polydeoxyribonukleotid- Synthase	X84740
	DNA-"Mismatch"-Reparatur-Protein MSH2	U04045; L47583
	DNA-"Mismatch"-Reparatur-Protein MSH6; mutS-alpha- 160kDa-Untereinheit; G/T "Mismatch"-bindendes Protein (GTMBP; GTBP)	U54777
30	RecQ Protein-artig (DNA-Helicase Q1-artig)	D37984
	DNA Polymerase-beta-Untereinheit (DPOB)	D29013
	DNA-"Mismatch"-Reparatur-Protein PMS1 (PMS1 - Protein-Homolog 1)	U13695
35	DNA-"Mismatch"-Reparatur-Protein PMS2 (PMS1- Protein-Homolog 2)	U13696
	ATP-abhängige DNA-Ligase I (LIG1); Polydeoxy- ribonukleotid-Synthase	M36067
	Xeroderma-Pigmentosum-Gruppe-A-komplemen-	

	tierendes Protein (XPA)	D14533
	Schädigungs-spezifische DNA-bindende Protein- p48-Untereinheit (DDBB P48); in Zusammenhang mit Xeroderma Pigmentosum Gruppe E (DDB2)	U18300
5	DNA-Reparatur-Protein XRCC4	U40622
	G/T-"Mismatch"-spezifische Thymin-DNA- Glycosylase (TDG)	U51166
	DNA-Reparatur-Protein XRCC9	U70310
	Endonuklease-III-Homolog 1; HNTH1; OCTS3	U79718
10	DNA-Reparatur-Protein komplementierende XP-C- Zellen; Xeroderma Pigmentosum Gruppe C komple- mentierendes Protein (p125)	D21089
	Uracil-DNA-Glycosylase-Präkursor (UNG1)	X15653
15	DNA-(apurinische oder apyrimidinische Stelle) Lyase; AP-Endonuklease 1 (APE1); apurinische / apyrimidinische Endonuklease (APEX); APEX Nuklease (APEN); REF1	X59764; X66133
	DNA-Reparatur-Protein-RAD54-Homolog	X97795
20	recA-artiges Protein HsRad51; DNA-Reparatur- Protein RAD51-Homolog	D13804
	V(D)J Rekombinations-aktivierendes Protein 2 (RAG2)	M94633
	V(D)J Rekombinations-aktivierendes Protein 1 (RAG1)	M29474
25	Muskel-spezifischer DNase-I-artiger Präkursor (DNase1L1; DNL1L); DNase X	X90392; L40817; U06846
	Deoxyribonuklease I (DNase I)	M55983
30	dual-Spezifitäts-Protein-Phosphatase 9; Mitogen-aktivierte Protein-Kinase-Phospha- tase 4 (MAP-Kinase-Phosphatase 4 (MKP4)	Y08302
	G1/S-spezifisches Cyclin D3 (CCND3)	M92287
	G1/S-spezifisches Cyclin D1 (CCND1); Cyclin- Parathyreoid-Adenomatose 1 (PRAD1); bcl-1	
35	Onkogen	X59798
	G1/S-spezifisches Cyclin D2 (CCND2) + KIAK0002	M90813 + D13639
	G2/Mitose-spezifisches Cyclin B1 (CCNB1)	M25753
	G1/S-spezifisches Cyclin E (CCNE)	M73812
	G2/Mitose-spezifisches Cyclin G1 (CCNG1; CYCG1)	U47413

	G1/S-spezifisches Cyclin C	M74091
	Cyclin K	AF060515
	Protein-Serin/Threonin-Kinase STK1; Zelltei-	
	lungungs-Protein-Kinase 7 (CDK7);	
5	CDK-aktivierende Kinase (CAK); 39kDa-Protein-	
	Kinase	L20320
	Cyclin-abhängige Protein-Kinase 2 (CDK2);	
	p33-Protein-Kinase	M68520
	extrazelluläre Signal-gesteuerte Kinase 2	
10	(ERK2); Mitogen-aktivierte Protein-Kinase 2	
	(MAP Kinase 2; MAPK 2); p42-MAPK	M84489
	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase 3 (MAPK3;	
	PRKM3); MAPK1; extrazelluläre Signal-gesteuerte	
	Kinase 1 (ERK1); Microtubulus-assoziierte	
15	Protein-2-Kinase; Insulin-stimulierte MAP2	
	Kinase	X60188
	extrazelluläre Signal-gesteuerte Kinase 3	
	(ERK3); MAP-Kinase 3 (MAPK3; p97-MAPK);	
	PRKM5	X80692
20	CDC-artige Kinase 3 (CLK3)	L29220
	Zellteilungs-Protein-Kinase 4; Cyclin-	
	abhängige Kinase 4 (CDK4); PSK-J3	M14505
	extrazelluläre Signal-gesteuerte Kinase 5	
	(ERK5); BMK1-Kinase	U25278
25	Zellteilungs-Kontroll-Protein-2-Homolog (CDC2);	
	p34-Protein-Kinase; Cyclin-abhängige Kinase 1	
	(CDK1)	X05360
	extrazelluläre Signal-gesteuerte Kinase 4	
	(ERK4); MAP-Kinase 4 (MAPK4; p63-MAPK); PRKM4	X59727
30	Zellteilungs-Protein-Kinase 5 (CDK5); tau-	
	Protein-Kinase II katalytische Untereinheit	
	(TPKII katalytische Untereinheit); Serin/	
	Threonin-Protein-Kinase PSSALRE	X66364
	extrazellulär Signal-gesteuerte Kinase 6 (ERK6);	
35	Stress-aktivierte Protein Kinase-3; Mitogen-	
	aktivierte Protein-Kinase p38 gamma; (MAP-	
	Kinase p38 gamma)	X79483
	Serin/Threonin-Protein-Kinase PLK1 (STPK13)	U01038
	"Checkpoint"-Kinase 1 (CHK1)	AF016582

	Aurora- & IPL1-artige "Midbody"-assoziierte Protein-Kinase 1 (AIM1); ARK2	AF008552
	Cyclin-G-assoziierte Kinase (GAK)	D88435
5	besonders AT-reiche Sequenz bindendes Protein 1 (SATB1); MAR/SAR-DNA-bindendes Protein	M97287
	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 1A (CDKN1A); Melanom-Differenzierungs-assoziiertes Protein 6 (MDA6); CDK-wechselwirkendes Protein 1	
10	(CIP1); WAF1; SDI1	U09579; L25610
	wee1Hu-CDK-Tyrosin-15-Kinase; wee-1-artige Protein-Kinase	U10564
	Cyclin-abhängiger Kinase-4-Inhibitor 2B (CDKN2B); p14-INK4B; Polytumor-Suppressor 2	
15	(MTS2)	U17075; L36844
	Helix-Loop-Helix-Protein HLH 1R21; DNA-bindender Protein-Inhibitor Id-3; HEIR-1	X69111
	DNA-bindender Protein-Inhibitor ID-1; Id-1H	D13889
	Prothymosin alpha (PROT-alpha; PTMA)	M26708
20	40S ribosomales Protein S19 (RPS19)	M81757
	p55CDC	U05340
	Zellteilungszyklus-Protein 25A (CDC25A); M-Phasen-Induktor-Phosphatase 1	M81933
	CDC25B; CDC25HU2; M-Phasen-Induktor- Phosphatase 2	M81934; S78187
25	CDC25C; M-Phasen-Induktor-Phosphatase 3	M34065
	Wachstumsinhibitor-Faktor (GIF); Metallothio- nein-III (MT-III; MT3)	D13365; M93311
	CDC37 Homolog	U63131
30	Zellzyklus-Protein-P38-2G4-Homolog; HG4-1	U59435
	btg-Protein-Präkursor; NGF-induzierbares anti- proliferatives Protein PC3	U72649
	RCL Wachstums-verwandtes c-myc-Responsiv-Gen	AF040105
	40kDa-Hitzeschock-Protein 1 (HSP40); DNAJ- Protein-Homolog 1 (HDJ1; DNAJ1)	D49547
35	60kDa-Hitzeschock-Protein (HSP60); HSPD1; 60kDa-Chaperonin; mitochondrialer Matrix- Protein-P1-Präkursor; p60 Lymphozyt-Protein; HUCHA60; GROEL	M34664

	90kDa-Hitzeschock-Protein A (HSP90A); HSP86; HSPCA	X07270
5	27kDa-Hitzeschock-Protein (HSP27); Stress- responsives Protein 27 (SRP27); Estrogen- gesteuertes 24kDa-Protein; HSPB1	X54079
	70kDa-Hitzeschock-Protein 1 (HSP70.1; HSPA1)	M11717
	Hitzeschock-70kDa-Protein 6 (Hitzeschock- 70kDa-Protein B)	X51757; M11236
10	Hitzeschock-Cognat-71kDa-Protein; Hitzeschock- 70kDa-Protein 8 (HSPA8; HSC70); HSP73	Y00371
	Hitzeschock-verwandtes 70kDa-Protein 2	L26336
	Haupt-Gewölbe-Protein (MVP); Lungen Resistenz- verwandtes Protein (LRP)	X79882
15	Thiosulfat-Sulfurtransferase; Rhodanese lösliche Epoxid-Hydrolase (SEH); Epoxid- Hydratase; zytosolische Epoxid-Hydrolase (CEH); EPHX2	D87292 L05779
20	Serum-Paraoxonase/Arylesterase 1 (PON1); Serum-Aryldiäkylphosphatase 1; aromatische Esterase 1 (A-Esterase 1)	M63012
	polymorphe Arylamin-N-Acetyltransferase (PNAT) + monomorphe (MNAT)	X14672; X17059
25	Chinon-Oxidoreduktase; NADPH:Chinon-Reduktase; Zeta-Crystallin (CRYZ)	L13278; S58039
	zytosolische Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)	K00065; X02317
	Cytochrom P450 IB1 (CYP1B1)	U03688
	Cytochrom P450 IIA6 (CYP2A6) + CYP2A7 + CYP2A13 + CYP2A7PT + CYP2A7PC M33318; M33316 + U22029 + U22030 + U22044 Cytochrom P450 IIB6	
30	(CYP2B6) + CYP2B3	M29874; J02864
	Cytochrom P450 IIIA3 (CYP3A3) + CYP3A4 + CYP3A5 + CYP3A7 M13785 + M18907 + J04813 + D00408	
	Cytochrom P450 IVA11 (CYP4A11)	L04751
	Cytochrom P450 VIIA1 (CYP7A1)	X56088
35	D-Aminosäure-Oxidase (DAMOX; DAO; DAAO)	X13227
	S-Mephenytoin-4-Hydroxylase; Cytochrom P450 IIC9 (CYP2C9) + CYP2C10 + CYP2C17 +	

	CYP2C18 + CYP2C19	M21940 + M15331; M21939 + M61858 + M61854
	Cytochrom P450 IIE1 (CYP2E1)	J02625
5	Cytochrom P450 IIF1 (CYP2F1)	J02906
	Cytochrom P450 IVB1 (EC 1.14.14.1) (P450-HP)	J02871
	Cytochrom P450 IA2 (P450-P3) (P450-4)	Z00036
	Plasma-Glutathion-Peroxidase-Präkursor (GPXP; GPX3)	D00632; X58295
10	natürliche Killerzellen verstärkender Faktor (NKEFB) + Thiol-spezifisches Antioxidans-Protein (TSA); Thioredoxin-Peroxidase 1 (TDPX1); Thiore- doxin abhängige Peroxid-Reduktase 1	L19185 + Z22548; X82321
15	Thioredoxin-Peroxidase 2 (TDPX2); Thioredoxin- abhängige Peroxid-Reduktase 2; Proliferation- assoziiertes Gen (PAG); natürliche Killerzellen verstärkender Faktor A (NKEFA)	X67951
	Glutathion-Reduktase (GRase; GSR; GR)	X15722
20	microsomale Glutathion-S-Transferase 12 (GST12; MGST1)	J03746; B28083
	Glutathion-S-Transferase pi (GSTP1; GST3)	X08058; M24485
	Glutathion-Peroxidase (GSHPX1; GPX1)	Y00483; M21304
	Glutathion-S-Transferase theta 1 (GSTT1)	X79389
25	Methallothionein IH (MT1H); Metallothionein0 (MT0) + MT1I; MT2 + MT1L + MT1R	X64177 + X97260 + X76717 + X97261
	Glutathion-Peroxidase-Gastrointestinal (GSHPX-GI);	
30	Glutathion-Peroxidase-verwandtes Protein 2 (GPRP)	X53463
	Häm-Oxygenase 1 (HO1); HSOXYGR	X06985
	Häm-Oxygenase 2 (HO2)	D21243; S34389
	Dimethylanilin-Monooxygenase (N-Oxide bildend) 1 (EC 1.14.13.8); fetal hepatische Flavin- enthaltende Monooxygenase 1 (FMO 1); Dimethyl- anilin-Oxidase 1	M64082
35	Glutathion-S-Transferase mu1 (GSTM1; GST1); HB-Untereinheit 4; GTH4	X68676; S01719

	Glutathion-S-Transferase A1 (GTH1; GSTA1); HA-Untereinheit 1; GST-epsilon	M25627
	Glutathion-S-Transferase (GST)-Homolog	U90313
5	Glutathion-Synthetase (GSH-Synthetase; GSH-S); Glutathion-Synthase	U34683
	NAD(P)H-Dehydrogenase; Chinon-Reduktase; DT- Diaphorase; Azoreductase; Phyllochinon- Reduktase; Menadion-Reduktase	J03934
10	Wachstumsstillstand- & DNA-Schädigung-induzier- bares Protein (GADD45); DNA-Schädigung-induzierbares Transkript 1 (DDIT1)	M60974
	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Präkursor (TNF-alpha; TNFA); Cachectin	X01394
15	Lymphotoxin-alpha-Präkursor (LT-alpha); Tumor- Nekrose-Faktor-beta (TNF-beta; TNFB)	D12614
	fas-Antigen-Ligand (FASL); Apoptosis-Antigen- Ligand (APTL; APT1LG1); TNFSF6	D38122; U08137
20	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor (TNFR) + Tumor- Nekrose-Faktor Rezeptor 2 (TNFR2); Tumor- Nekrose-Faktor-bindendes Protein 2 (TBP2)	M32315 + M55994
	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor 1 (TNFR1); Tumor- Nekrose-Faktor-bindendes Protein 1 (TBP1); CD120A-Antigen	M33294
25	fasL-Rezeptor; Apoptosis-unterstützendes Oberflächen-Antigen fas; APO-1-Antigen; CD95-Antigen	M67454
	Retinsäure-Rezeptor beta (RXR-beta; RXRB)	M84820; X63522; S54072
30	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-1-assoziertes "Death"-Domain-Protein (TNFR1-assoziertes "Death"-Domain-Protein; TRADD)	L41690
	CD27BP (Siva)	U82938
	Tumor-Nekrose-Faktor Typ-1-Rezeptor-assozi- iertes Protein (TRAP1)	U12595
35	Caspase-2-Präkursor (CASP2); ICH-1L-Protease + ICH-1S-Protease	U13021 + U13022
	Interleukin-1-beta-Convertase-Präkursor (IL-1BC); IL-1-beta-umwandelndes-Enzym (ICE); p45;	

	Caspase-1 (CASP1)	U13699; M87507; X65019
	Caspase-6-Präkursor (CASP6); Cysteine-Protease MCH2-Isoformen alpha + beta	U20536 + U20537
5	Caspase-4-Präkursor (CASP4); ICH-2-Protease; TX-Protease; ICE(REL)-II + Caspase-5-Präkursor (CASP5); ICH-3-Protease; TY-Protease; ICE(REL)-III	U28014 + U28015
10	Caspase-7-Präkursor (CASP7); ICE-artige apoptotische Protease 3 (ICE-LAP3); apoptotische Protease MCH-3; CMH-1	U37448
	TNF-verwandter Apoptosis-induzierender Ligand (TRAIL); APO-2-Ligand (APO2L)	U57059
15	Caspase-8-Präkursor (CASP8); ICE-artige apoptotische Protease 5 (ICE-LAP5); MORT1- assoziiertes CED-3-Homolog (MACH); FADD-Homolog ICE/CED-3-artige Protease (FADD-artige ICE; FLICE); apoptotische Cysteine-Protease MCH-5	U60520; U58143; X98172; AF00962
20	Apoptosis-Regulator bax Apoptosis-Regulator bcl-x	L22474 Z23115; L20121; L20122
	Apoptosis-Regulator bcl-2	M14745
25	NIP3 (NIP3) bcl2 homologer Antagonist/Killer (BAK)	U15174 U23765; U16811; X84213
	induziertes myeloid Leukämiezellen-Differenti- ations-Protein MCL-1	L08246
30	BAD-Protein; bcl-2-bindende Komponente 6 (BBC6); bcl-2L8	U66879
	BCL-2-bindendes Athanogen-1 (BAG-1); Glucocorticoid-Rezeptor-assoziiertes Protein RAP46	S83171; Z35491
35	Interferon-induzierbare RNA-abhängige Protein- Kinase (P68 Kinase) induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (INOS); Typ II NOS; Hepatozyt NOS (HEP-NOS) Verteidiger gegen Zelltod 1 (DAD1)	M35663; U50648 L09210 D15057

	Clusterin-Präkursor (CLU); Komplement-assoziertes Protein SP-40; Komplement-Lysis-Inhibitor (CLI); Apolipoprotein J (APOJ); Testosterone-reprimiertes Prostata-"Message" 2 (TRPM2);	
5	sulfatiertes Glyco-protein 2 (SGP2)	M74816
	Wachstumsstillstand- & DNA-Schädigung-induzierbares Protein 153 (GADD153); DNA-Schädigungs-induzierbares Transkript 3 (DDIT3); C/EBP homologes Protein (CHOP)	S40706; S62138
10	Inhibitor des Apoptosis-Protein 1 (HIAP1; API1) + IAP-Homolog C; TNFR2-TRAF Signalstoff-Komplex-Protein 1; MIHC	U45878 + U37546
	Zytoplasmische Dynein "light chain" 1 (HDLC1); Protein-Inihibitor neuronaler Stickstoffmonoxid-Synthase (PIN)	U32944
15	Apoptosis-Inhibitor "survivin"	U75285
	Sentrin; Ubiquitin-artiges Protein SMT3C; Ubiquitin-Homologie-Region-Protein PIC1; UBL1; SUMO-1; GAP modifizierendes Protein 1; GMP1	U83117
20	IEX-1L Anti-"Death"-Protein; PRG-1; DIF-2	AF039067;
	AF071596	
	Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP; PPOL); ADPRT; NAD+ ADP-Ribosyltransferase; Poly(ADP-Ribose) Synthetase	M18112; J03473
25	Avian Myelocytomatose virales Onkogene-Homolog (MYC)	V00568
	p53-assoziertes mdm2-Protein	Z12020; M92424
	aus Blutplättchen gewonnener Wachstumsfaktor B Untereinheit-Präkursor (PDGFB; PDGF2);	
30	Bacpplermin; c-sis	X02811; X02744;
		M12783; M16288
	p53 zelluläres Tumor-Antigen	M14694; M14695
	MYB-verwandtes Protein B (B-MYB); Avian Myeloblastose virales Onkogen-Homolog-artige 2 (MYBL2)	X13293
35	Triiodothyronin-Rezeptor; Thyroid-Hormon-Rezeptor (THRA1); v-erbA-verwandtes Protein	
	Protein ear-1	M24898
	"jun" Proto-Onkogen; Avian-Sarkoma-Virus-17-	

	Onkogen-Homolog; Transkriptionsfaktor AP-1	J04111
	Insulin-artigen Wachstumsfaktor bindendes Protein 2 (IGFBP2)	M35410
5	c-myc Purin-bindender Transkriptionsfaktor puf; Nukleosid-Diphosphat-Kinase B (NDP- Kinase B; NDKB) + nm23-H2S	L16785 + M36981
	Abelson-Murine-Leukämie virales Onkogen- Homolog 1 (ABL1)	M14752
10	Retinoblastom-assoziiertes Protein (RB1); PP110; P105-RB	M15400
	L-myc Proto-Onkogene (MYCL1)	M19720
	Brustkrebs-Typ-2-Suszeptibilitäts-Protein (BRCA2)	U43746
	fos-verwandtes Antigen (FRA1); fosL1	X16707
15	Nukleus-Phosphoprotein B23; Nukleophosmin (NPM); Numatrin	M23613
	c-myc-bindendes Protein MM-1	D89667
	c-fos-Proto-Onkogen; G0S7 Protein	K00650
20	met-Proto-Onkogen; Hepatozyt-Wachstumsfaktor- Rezeptor-Präkursor (HGF-SF Rezeptor)	J02958
	Nukleosid-Diphosphate-Kinase A (NDKA); NDP- Kinase A; Tumor-metastatischem Prozess-assozii- iertes Protein; Metastase-Inhibitions-Faktor NM23 (NM23-H1)	X17620
25	Matrix-Metalloproteinase 11 (MMP11); Stromelysin 3	X57766
	Box-abhängiges myc-wechselwirkendes Protein 1	U68485
	H-ras-Proto-Onkogen; transformierendes G-Protein	V00574
30	Protein-Tyrosin-Phosphatase PTEN; mutiert in verschiedenen fortgeschrittenen Krebsen 1 (MMAC1); TEP1	U92436
	Prostaglandin-G/H-Synthase-2-Präkursor (PGH-Synthase-2; PGHS2; PTGS2); Cyclooxy- genase 2 (COX2); Prostaglandin-Endoperoxid- Synthase 2	M90100
35	78-kDa Glucose-regulierter Protein-Präkursor (GRP 78); Immunoglobulin-"heavy chain"- bindendes Protein (BIP)	M19645

	Komplement 3 (C3)	K02765
	Interleukin-10-Präkursor (IL-10); Cytokin- Synthese-Hemmfaktor (CSIF)	M57627
5	Thioredoxin (TRDX; TXN); ATL-abgeleiteter Faktor (ADF); Oberflächen-assoziiertes Sulphy- drylprotein (SASP)	J04026
	Enolase 1 alpha (ENO1); nicht-neurale Enolase (NNE); Phosphopyruvat-Hydratase (PPH)	M14328
	Biliverdin-Reduktase-A-Präkursor (BLVRA; BVR)	U34877
10	Tyrosin-Aminotransferase (TAT); I-Tyrosin:2- Oxoglutarateaminotransferase	X52520
	Mskel-spezifische Kohlensäure-Anhydrase III (CA3); Carbonat- Dehydratase III	M29458
15	Spermidine/Spermine-N1-Acetyltransferase (SSAT); Diamine-Acetyltransferase; Putrescin- Acetyl-transferase	M55580
	L-Lactate-Dehydrogenase-H-Untereinheit (LDHB)	Y00711
	Phosphoglycerid-Kinase 1 (PGK1; PGKA); Primer- Erkennungs-Protein 2 (PRP2)	V00572
20	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)	X03674
	mitochondriale Phosphoenolpyruvat-Carboxy- kinase-2-Präkursor (PEPCK-M; PCK2); Phosphoenol- pyruvat-Carboxylase	X92720
25	Galactosid 2-1-Fucosyltransferase 2; GDP-1-Fucose:beta-D-Galactosid 2-alpha-1- Fucosyl-transferase 2; Fucosyltransferase 2 (FUT2); Sekretor Blutgruppe alpha-2-Fucosyl- transferase; Sekretor Faktor 2 (SE2)	D87942
30	Galactosyltransferase-assoziierte Protein- Kinase p58 (GTA); Zellteilungszyklus-2-artige 1 (CDC2L1; CLK1)	M37712
	Adrenodoxin	M34788
35	Alkohol-Dehydrogenase-alpha-Untereinheit + Alkohol-Dehydrogenase 2 + Alkohol-Dehydro- genase 3	M12271 + D00137 + X04299
	Alkohol-Dehydrogenase-5-chi-Polypeptid	M30471
	Alkohol-Dehydrogenase-Klasse-II-pi-Untereinheit	M15943
	Creatin-Kinase B-Kette	L47647

	Fettsäure-	S80437
	hepatische Triglycerid-Lipase (HTGL)	X07228
	Gallensalz-aktivierte Lipase	M85201; M37044
	mitochondriale Enoyl-CoA-Hydratase kurze	
5	Untereinheit 1	D13900
	peroxisomales bifunktionales Enzym	L07077
	peroxisomale Acyl-CoA-Oxidase-verzweigte-	
	Untereinheit (BRCOX)	X95190
	Acyl-CoA-Dehydrogenase-"long-chain-spezifischer	
10	Präkursor (LCAD; ACADL)	M74096
	Alkohol-Sulfotransferase	L20000
	Estradiol-17-beta-Dehydrogenase 1	M36263
	Cytochrom P450 XVIIIA1 (CYP17A1)	M14564
	peroxisomaler 3-Ketoacyl-CoA-Thiolase-Präkursor	
15	(PTHIO); peroxisomale 3-Oxoacyl-CoA-Thiolase;	
	beta-Ketothiolase; Acetyl-CoA-Acyltransferase	
	(ACAA)	X14813
	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoEnzym-A-Reduktase	
	(HMG-CoA Reduktase; HMGCR)	M11058
20	Lipoprotein-Lipase-Präkursor (LPL)	M15856
	Lunge Gruppe IB Phospholipase-A2-Präkursor	
	(PLA2); Phosphatidylcholin-2-Acylhydrolase	M21054
	mitochondrialer Cytochrom-P450-XIA1-Präkursor;	
	P450 (SCC); Cholesterol-Seiten-Kette-Spaltungs-	
25	Enzym; Cholesterol-Desmolase CYP11A1	M14565
	Dihydrofolat-Reduktase (DHFR)	V00507
	Thymidylat-Synthase (TYMS; TS)	X02308
	zytosolische Thymidin-Kinase (TK1)	K02581
	Ribonucleosid-Diphosphat-Reduktase-M1-Unter-	
30	einheit; Ribonukleotid-Reduktase	X59543
	microsomale UDP-Glucuronosyltransferase-2B15-	
	Präkursor (UDPGT); UDPGTH-3; UGT2B15 + microso-	
	maler 2B10-Präkursor (UDPGT); UGT2B10 +	
	2microsomal B8 Präkursor	U08854; X63359;
35		U06641; J05428;
		Y00317
	GLCLC, GLCL (Glutamat-Cystein-Ligase kata-	
	lytische Untereinheit, gamma-Glutamylcystein-	
	Synthetase)	M90656

	gamma-Glutamyl-Hydrolase-Präkursor (GGH; GH); Folyl-polyglutamyl-Hydrolase; gamma-glu-X Carboxy-peptidase; Conjugase	U55206
5	3'-Phosphoadenosin-5'-Phosphosulfat-Synthase 1 (PAPS-Synthase 1; PAPSS1); PAPS-Synthetase 1; Sulfurylase-Kinase 1 (SK1)	Y10387
	lösliche Glutamat-Oxalacetat-Transaminase 1 (GOT1); zytoplasmische Aspartat-Aminotrans- ferase 1; Transaminase A	M37400
10	Alkohol-Dehydrogenase-6 + Aldehyd-Dehydroge- nase 1 (ALDH1)	K03000
	peroxisomale Acyl-CoEnzym-A-Oxidase "very-long-chain"-spezifischer Acyl-CoA- Dehydrogenase-Präkursor (VLCAD)	S69189 D43682
15	Glutamat-Cystein-Ligase regulatorische Unter- einheit (GLCLR); gamma-Glutamylcystein- Synthetase	P48507
	LOX (Protein-Lysin-6-Oxidase, Lysyl-Oxidase)	M94054
	Ornithin-Decarboxylase	X16277
20	Corticosteroid-11-beta-Dehydrogenase-Isozym 2 Cytochrom P450 VA1 (CYP5A1)	U14631 M80647
	mitochondrialer Aldehyd-Dehydrogenase-Präkursor (Klasse 2); ALDHI; ALDH2	Y00109
25	5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure-Oxidase- Präkursor (DHICA-Oxidase); Tyrosinase-verwandtes Protein 1 (TRP-1); Catalase B; Glycoprotein-75 (GP75)	X51420
	Tenascin-Präkursor (TN); Hexabrachion (HXB); Cytotactin; Neuronectin; GMEM; miotendinöses Antigen; Gliom-assoziiertes extrazelluläres Matrix-Antigen	X78565; M55618
30	Osteopontin-Präkursor (Knochen-Sialoprotein 1)	X13694
	ATP-bindender-Cassette-Transporter (ABCR)	U88667
	Gewebe-Inhibitor des Metalloproteinase-2- Präkursors (TIMP2)	J05593
35	Matrix-Metalloproteinase 15 (MMP15)	Z48482
	Matrix-Metalloproteinase 14 (MMP14)	D26512
	Matrix-Metalloproteinase 1 (MMP1)	X54925
	Vinculin	M33308

	Vimentin (VIM)	X56134; M14144
	Serum-Amyloid- A1-Präkursor (SAA1)	M23698
	Seneszenz-Marker-Protein 30 (SMP30); Regucalcin (RGN; RC)	D31815
5	Ubiquitin-"cross-reactive"-Protein-Präkursor (UCRP); alpha-induzierbares Interferon; Inter- feron-induziertes-17kDa-Protein; G1P2; ISG15	M13755
	Laminin-gamma-2-Untereinheit-Präkursor (LAMC2)	Z15009
	Peroxisom-Assembly-Faktor 1 (PAF1);	
10	Peroxisomales Membran-Protein 3 (PXMP3; PMP3); 35kDa peroxisomales Membran-Protein (PMP35); Peroxin 2 (PEX2)	M86852
	peroxisomales Membran-Protein 69 (PMP69)	AF009746
	Peroxisom-Biogenese-Störungs-Protein 1 (PEX1)	AF026086
15	mitochondriale Glutamat-Oxaloacetat-Trans- aminase 2 (GOT2); Aspartat-Aminotransferase 2; Transaminase A	M22632
	nck-, ash- & Phospholipase-C-gamma-bindendes Protein (NAP4)	AB005216
20	N-Oxid-bildende Dimethylanilin-Monooxygenase 4; hepatische Flavin-enthaltende Monooxygenase 4 (FMO4)	Z11737
	Xeroderma Pigmentosum Gruppe F komplementieren- des Protein (XPF); DNA Exzisions-Reparatur- Protein ERCC4; ERCC11	L77890
25	Replikations-Protein-A-30kDa-Untereinheit; Replikations-Faktor-A-Protein 4 (RPA4; RFA)	U24186
	mutY-Homolog (hMYH)	U63329
	beta Crystallin A4 (CRYBA4)	U59057
30	T-Komplex-Protein-1-epsilon-Untereinheit (TCP1-Epsilon); CCT-epsilon (CCTE; CCT5)	D43950
	beta Crystallin B1 (CRYBB1)	U35340
	beta Crystallin B2 (CRYBB2); BP	L10035
	beta Crystallin B3 (CRYBB3; CRYB3)	U71216
35	mitochondriales 10kDa Hitzeschock-Protein (HSP10); 10kDa-Chaperonin (CPN10); HSPE1	U07550
	Hitzeschock-Protein beta-3 (HSPB3); Hitze- schock-17kDa-Protein; HSPL27	U15590
	wahrscheinlicher Protein Disulfid-Isomerase-	

	P5-Präkursor	D49489
	90kDa-Hitzeschock-Proteinbeta (HSP90); 84kDa-Hitzeschock-Protein beta (HSP84); HSPCB	M16660
5	mikrosomaler UDP-Glucuronosyltransferase-1-6-Präkursor (UDPGT; UGT1.6; UGT1F; GNT1)	J04093
	Glutathion-S-Transferase mu 3 (GSTM3); GST5	J05459
	Cytochrom P450 1A1 (CYP1A1); P450-P1; P450 Form 6; P450-C	K03191
10	Peroxisom Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha (PPAR-alpha; PPARA)	L02932
	Protein-Disulfid-Isomerase-verwandter Protein-Präkursor (PDIR)	D49490
15	Leber-Carboxylesterase-Präkursor; Acyl-coEnzym A: Cholesterol-Acyltransferase (ACAT); Monozyt/Makrophage-Serin-Esterase (hMSE); CES2	L07765
	Serum-Paraoxonase/Arylesterase 3 (PON3); Serum-Aryldiakylphosphatase 3; aromatische Esterase 3 (A-Esterase 3)	L48516
20	Cytochrom P450 XXIB (CYP21B); Steroid-21-Hydroxylase; CYP21A2	M12792; M23280
	Cytochrom P450 IID6 (CYP2D6); P450-DB1; Debrisoquine-4-Hydroxylase	M20403
25	mikrosomaler UDP-Glucuronosyltransferase-1-1-Präkursor (UDPGT; UGT1.1; UGT1A; GNT1); Bilirubin-spezifisches Isozym 1 (hUG-BR1)	M57899
	mikrosomaler UDP-Glucuronosyltransferase-1-4-Präkursor (UDPGT; UGT1.4; UGT1D; GNT1); Bilirubinspezifisches Isozym 2 (hUG-BR2)	M57951
30	Flavin-enthaltende Amin-Oxidase B (MAOB); Monoamin-Oxidase	M69177
	eukaryotische Peptid-Ketten-Release-Faktor-Untereinheit 1 (ERF1); TB3-1; C11 Protein	M75715
	mikrosomaler UDP-Glucuronosyltransferase-1-3-Präkursor (UDPGT; UGT1.3; UGT1C; GNT1)	M84127
35	Struktur-spezifisches Erkennungs-Protein 1 (SSRP1); Rekombinations-Signal-Sequenz-Erkennungs-Protein; T160	M86737
	mikrosomaler UDP-Glucuronosyltransferase-1-2-Präkursor (UDPGT; UGT1.2; UGT1B; GNT1); HLUGP4	S55985

	Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)	S62904
	meiotisches Rekombinations-Protein-DMC1/LIM15-Homolog	D63882
5	"short"/branched-chain"-spezifischer Acyl-CoA-Dehydrogenase-Präkursor (SBCAD; ACADSB); 2-Methyl-"branched chain"-Acyl-CoA-Dehydrogenase (2-MEBCAD)	U12778
	Cytochrom-P450-XIB1-Präkursor (CYP11B1); Steroid-11-beta-Hydroxylase (S11BH)	X55764
10	Cytochrom P450 IVA11 (CYP4A11)	X71480
	NADH-Cytochrom-B5-Reductase (B5R); DIA1	Y09501
	Coproporphyrinogen-III-Oxidase-Präkursor (CPO); Coproporphyrinogenase; Coprogen-Oxidase (COX)	Z28409
15	110kDa-Hitzeschock-Protein (HSP110); 105kDa-Hitzeschock-Protein (HSP105); KIAA0201	D86956
	Gamma Crystallin C (CRYGC; CRYG3); Gamma Crystallin 2 + Gamma Crystallin B (CRYGB; CRYG2); Gamma Crystallin 1-2	U66582 + M11971; M11970
20	Hitzeschock-Transkriptionsfaktor 4 (HHSF4)	D87673
	extrazellulärer Superoxid-Dismutase-Präkursor (EC-SOD; SOD3)	J02947
	DNAJ-Protein-Homolog 2 (DNAJ2; hDJ2; HSJ2)	D13388
25	DNA "mismatch repair" Protein MSH3; divergentes Upstream-Protein (DUP); "Mismatch Repair"-Protein 1 (MRP1)	J04810
	Protein-Disulfid-Isomerase-verwandter Protein-ERP72-Präkursor	J05016
30	Replikations-Protein-A-32kDa-Untereinheit (RPA32); Replikations-Faktor A Protein 2 (REPA2; RPA2; RFA)	J05249
	Mehrfachresistenz-assoziiertes Protein 1 (MRP1)	L05628
	Calnexin-Präkursor (CANX);	
35	Haupthistocompatibilitäts-Komplex Klasse I Antigen-bindendes Protein p88; IP90	L10284; L18887; M94859; M98452
	Cyclophilin-40 (CYP40; CYPD); 40-kDa Peptidyl-Prolyl-cis-trans-Isomerase (PPIASE); Rotamase;	

	Cyclophilin-verwandtes Protein	L11667
	Hitzeschock-70kDa-Protein 4 (HSPA4); HSP70RY;	
	Hitzeschock-70-verwandtes Protein APG-2	L12723
5	T-Komplex-Protein-1-theta-Untereinheit (TCP1- theta); CCT-theta (CCTQ; CCT8); KIAA0002	D13627
	mitochondrialer Stress-70-Protein-Präkursor;	
	75kDa Glucose-gesteuertes Protein (GRP75);	
	Peptid-bindendes Protein 74 (PBP74); Mortalin (MOT); HSPA9B	L15189
10	p23; 23-kDa Progesteron-Rezeptor-assoziiertes Protein	L24804; L24805
	FLAP Endonuklease 1 (FEN1); Maturations-Faktor 1 (MF1)	L37374
15	FK506-bindendes Protein 12 (FKBP12); Peptidyl- Prolyl-cis-trans-Isomerase (PPIase); Rotamase	M34539; M80199; M92423; X55741; X52220
	Hitzeschock-Faktor Protein 2 (HSF2); Hitze- schock-Transkriptionsfaktor 2 (HSTF2)	M65217
20	3-Methyladenin DNA-Glycosylase (ADPG); 3-Alkyladenin DNA Glycosylase; N-Methylpurin- DNA Glycosirase (MPG)	M74905
	Calreticulin-Präkursor (CRP55); Calregulin; HACBP; ERP60; 52-kDa Ribonukleoprotein-Auto- antigen RO/SS-A	M84739
25	Transformations-sensitives Protein IEF SSP 3521	M86752
	alpha-Crystallin-B-Untereinheit (alpha(B)- Crystallin; CRYAB; CRYA2); Rosenthal-Faser- Komponente	S45630
30	Hitzeschock-Protein beta 2 (HSPB2); DMPK- bindendes Protein; MKBP	S67070
	alpha Crystallin A-Kette (CRYAA; CRYA1)	U05569
	Nicotinamid N-Methyltransferase (NNMT)	U08021
35	Phenol-sulfatierende Phenol-Sulfotransferase 1 (PPST1); thermostabile Phenol-Sulfotransferase (TS-PST); HAST1/HAST2; ST1A3; STP1 + PPST2; ST1A2; STP2 + Monoamin-sulfatierende Phenol- Sulfo-transferase	U09031 + U28170 + L19956

	NADP+ Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Präkursor (DPD); Dihydrouracil-Dehydrogenase; Dihydrothymidin-Dehydrogenase (DPYD)	U09178
5	transkriptioneller Regulator atrX; "X-Linked"-Helicase II (XH2); "X-linked"-Kern-Protein (XNP); RAD54L	U09820
	26S-Proteasom-Regulierungs-Untereinheit S2 (PSMD2); Tumor-Nekrose-Faktor-Typ-1-Rezeptor-assoziiertes Protein (TRAP2); 55.11 Protein	U12596
10	Schädigungs-spezifisches DNA-bindendes Protein p127 Untereinheit (DDBA p127); DDB1	U18299
	T-Komplex-Protein-1-delta-Untereinheit (TCP1-delta); CCT-delta (CCTD; CCT4); Stimulator von RNA-bindendem tar (SRB)	U38846
15	7,8-Dihydro-8-Oxoguanin-Triphosphatase (8-Oxo-dGTPase); mutT-Homolog 1 (MTH1)	D16581
	150-kDa Sauerstoff-gesteuertes Protein ORP150	U65785
	48-kDa FKBP-assoziiertes Protein (FAP48)	U73704
20	T-Komplex-Protein-1-eta-Untereinheit (TCP1-eta); CCT-eta (CCTH; CCT7); HIV-1 NEF wechselwirkendes Protein	U83843
	Catalase (CAT)	X04076
	Porphobilinogen-Deaminase (PBGD); Hydroxymethylbilan-Synthase (HMBS); pre-Uroporphyrinogen-	
25	Synthase	X04808
	Mn+ Superoxid-Dismutase-2-Präkursor (SOD2)	X07834; X59445
	94kDa-Glukose-gesteuertes Protein (GRP94); Endoplasmin-Präkursor; GP96-Homolog; Tumor-	
	Rejektions-Antigen 1 (TRA1)	X15187; M33716
30	Uracil-DNA-Glycosylase 2 (UNG2)	X52486
	T-Komplex-Protein-1-alpha-Untereinheit (TCP1-alpha); CCT-alpha (CCTA; CCT1)	X52882
	40S ribosomales Protein S3 (RPS3)	X55715
35	47kDa-Hitzeschock-Protein-Präkursor; Collagen-bindendes Protein 1 (CBP1); Colligin 1 + Colla-	
	gen-bindendes Protein 2 (CBP2)	X61598 + D83174
	T-Komplex-Protein-1-gamma-Untereinheit (TCP1-gamma); CCT-gamma (CCTG; CCT3); TRIC5	X74801; U17104
	Transkriptionsfaktor IIH (TFIIH); 52-kDa-	

	"basic"-Transkriptionsfaktor-2-Untereinheit (BTF2p52)	Y07595
	"x-ray repair cross-complementing Protein 2" (XRCC2)	Y08837
5	8-Oxyguanin-DNA-Glycosylase 1 (OGG1); mutM- Homolog (MMH)	Y11838
	"34-kDa Basic"-Transkriptionsfaktor-2-Unter- einheit (BTF2p34)	Z30093
10	N-Oxid-bildende Dimethylanilin-Monooxy- genase 5; hepatische Flavin-enthaltende Mono- oxygenase 5 (FMO5); Dimethylanilin Oxidase 5	L37080
	Ubiquitin-artiges Protein NEDD8	D23662
	Mehrfachresistenz-Protein 3 (MDR3); P-Glyco- protein 3 (PGY3)	M23234
15	Ubiquitin-konjugierendes Enzym E2-17-kDa (UBE2B); Ubiquitin-Protein-Ligase; Ubiquitin-Träger- Protein; HR6B	M74525
	p59-Protein; HSP-bindendes Immunophilin (HBI); wahrscheinliche Peptidyl-Prolyl-cis-trans- Isomerase (PPIase); Rotamase; 52kDa-FK506- bindendes Protein (FKBP52); FKBP59; HSP56; FKBP4	M88279
20	Hitzeschock-Protein-40-Homolog (HSP40 homolog); DNAJW	U40992
25	51kDa-FK506-bindendes Protein (FKBP51); Peptidyl- Prolyl-cis-trans-Isomerase (PPIase); Rotamase; 54kDa-Progesteron-Rezeptor-assoziiertes Immuno- philin; FKBP54; FF1-Antigen; HSP90-bindendes Immunophilin	U42031
30	hämatopoietische Progenitor-Kinase (HPK1)	U66464
	SPS1/Ste20-Homolog KHS1	U77129
	Leber-Glyceraldehyde-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH; G3PDH)	X01677
35	Gehirn-spezifische Tubulin-alpha-1-Untereinheit (TUBA1)	K00558
	HLA Klasse I Histokompatibilitäts-Antigen-C-4- alpha-Untereinheit (HLAC)	M11886
	Cytoplasmisches beta-Aktin (ACTB)	X00351
	"23kDa highly basic"-Protein; 60S ribosomales	

	Protein L13A (RPL13A)	X56932
	40S ribosomales Protein S9	U14971
	Ubiquitin	M26880
	Phospholipase A2	M86400
5	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT)	V00530

3. Ein Verfahren zur toxikologischen Diagnostik nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Methylierungszustand oder das Methylierungsmuster von im wesentlichen allen der im Anspruch 2 aufgeführten Genen untersucht wird.
- 10
4. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass ein Satz von Genen auf Methylierung untersucht wird, in dem bis zu 25% der in Anspruch 2 aufgeführten Gene nicht enthalten sind.
- 15
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 95% der in Anspruch 2 aufgeführten Gene zusammen mit einer begrenzten Anzahl zusätzlicher nicht aufgeführter Gene auf ihren Methylierungszustand oder ihr Methylierungsmuster untersucht werden.
- 20
- 25
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bis zu 25 % der aufgeführten Gene durch einen kompletten Satz anderer nicht aufgeführter Gene ersetzt sind.
- 30
7. Verfahren nach Anspruch 1 für einen Satz von Genen gemäß einem oder mehrerer der Ansprüche 1-6, in welcher die chemisch vorbehandelte DNA Sequenz der nachzuweisenden Gene mindestens zu 95% mit der entsprechend vorbehandelten DNA Sequenz der Gene aus obiger Liste übereinstimmt.
- 35

8. Das Verfahren zur toxikologischen Diagnostik nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man folgende Schritte durchführt:
- 5 a) einem Lebewesen oder einer Zellkultur wird eine Probe entnommen, die die DNA besagten Lebewesens oder besagter Zellkultur enthält;
- b) in einer Probe, die genomische DNA enthält, wandelt man durch chemische Behandlung an der 5-Position un-
- 10 methylierte Cytosinbasen in Uracil oder Thymidin um, wobei an der 5-Position methylierte Cytosinbasen unverändert bleiben;
- c) aus dieser chemisch vorbehandelten genomischen DNA amplifiziert man Fragmente;
- 15 d) die amplifizierten Fragmente werden an (Sonden-) Oligonukleotide oder PNA Oligomere hybridisiert;
- e) der Methylierungszustand oder das Methylierungsmuster wird aus dem Hybridisierungsverhalten der amplifizierten Fragmente abgeleitet;
- 20 f) durch Abgleich mit Daten aus Methylierungszuständen anderer Proben wird auf die Einwirkung einer Substanz auf das Lebewesen oder die Zellkultur geschlossen und/oder die Einwirkung dieser Substanz auf das Lebewesen oder die Zellkultur im Vergleich zu anderen
- 25 Substanzen in toxikologischer Hinsicht verglichen.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die chemische Behandlung mit der Lösung eines Bisulfits (=Disulfit, Hydrogensulfit) erfolgt.
- 30
10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Amplifizierung mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR) durchgeführt wird.
- 35
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass Sätze von Primeroligonukleotiden umfassend min-

destens zwei Oligonukleotide zur Amplifizierung verwendet werden, deren Sequenzen jeweils mindestens 18 Basenpaare lange Abschnitte der nach chemischer Modifikation erhaltenen Nukleinsäure Sequenzen der in Anspruch 2 aufgeführten Gene entsprechen oder zu ihnen komplementär sind.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass Sätze von Primeroligonukleotiden verwendet werden, die identifizierbare Markierungen enthalten.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Markierungen der Primeroligonukleotide Fluoreszenzmarkierungen sind.

14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Markierungen der Primeroligonukleotide Radionuklide sind.

15. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Markierungen der Primeroligonukleotide ablösbare Molekülfragmente mit typischer Masse sind, die in einem Massenspektrometer nachgewiesen werden können.

16. Verfahren nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, dass die hybridisierten Amplifikate, Fragmente der Amplifikate oder zu den Amplifikaten komplementäre Sonden im Massenspektrometer nachgewiesen werden.

17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16 dadurch gekennzeichnet, dass zur besseren Detektierbarkeit im Massenspektrometer die erzeugten Fragmente eine einzelne positive oder negative Nettoladung aufweisen.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-17, dadurch gekennzeichnet, dass die (Sonden-) Oligonukleotide oder PNA Oligomere nach Anspruch 8 d) mehrheitlich
- identisch oder komplementär zu einem mindestens 9
5 Nukleotide langen Sequenzabschnitt mindestens eines der Gene nach Anspruch 2 sind, wie er nach der chemischen Modifizierung gemäss Anspruch 8 vorliegt und mindestens ein CG oder TG Dinukleotid enthalten.
- 10
19. Verfahren nach Anspruch 18 dadurch gekennzeichnet, dass Oligonukleotide verwendet werden, bei denen das Cytosin des CpG Dinukleotids oder das Thymin des TpG Dinukleotids das 5. - 9. Nukleotid vom 5-Ende des 13
15 mers ist.
20. Verfahren nach Anspruch 18 dadurch gekennzeichnet, dass PNA Oligomere verwendet werden, bei denen das Cytosin des CpG Dinukleotids oder das Thymin des TpG Dinukleotids das 4. - 6. Nukleotid vom 5-Ende des 9
20 mers ist.
21. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass mehr als zehn unterschiedliche Fragmente amplifiziert werden und mit dem gleichen Satz von Sondenoligonukleotiden nach einem der Ansprüche 18 bis 20
25 untersucht werden.
22. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Sondenoligonukleotide oder PNA-Oligomere an definierten Stellen an eine Festphase gebunden sind.
30
23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass unterschiedliche Detektionsoligonukleotide
35 und/oder PNA-Oligomersequenzen auf einer ebenen Fest-

phase in Form eines rechtwinkligen oder hexagonalen Gitters angeordnet sind.

- 5 24. Verfahren nach Anspruch 22 oder 23 dadurch gekennzeichnet, dass die an den Amplifikaten angebrachten Markierungen an jeder Position der Festphase, an der sich ein Oligonukleotid befindet, identifizierbar sind.
- 10 25. Verfahren nach einem der Ansprüche 22-24 dadurch gekennzeichnet, dass die Festphasenoberfläche aus Silizium, Glas, Polystyrol, Aluminium, Stahl, Eisen, Kupfer, Nickel, Silber oder Gold besteht.
- 15 26. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, wobei die genomische DNA aus einer DNA enthaltenden Probe gewonnen wird, wobei Quellen für DNA z.B. Zelllinien, Biopsien, Blut, Sputum, Stuhl, Urin, Gehirnrückenmarks-Flüssigkeit, in Paraffin eingebettetes
20 Gewebe, beispielsweise Gewebe von Augen, Darm, Niere, Hirn, Herz, Prostata, Lunge, Brust oder Leber, histologische Objektträger und alle möglichen Kombinationen hiervon umfasst.
- 25 27. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche zur Diagnose und/oder Prognose nachteiliger Ereignisse für Patienten oder Individuen, wobei diese nachteiligen Ereignisse im Zusammenhang mit mit der Diagnose toxikologisch bedeutender Parameter stehen.
30
28. Verwendung eines Verfahrens nach einem der voranstehenden Ansprüche zur Diagnose und/oder Prognose nachteiliger Ereignisse für Patienten oder Individuen,
35 wobei diese nachteiligen Ereignisse im Zusammen-

hang mit der Diagnose toxikologisch bedeutender Parameter stehen.

29. Kit enthaltend
- 5 a) eine chemische Substanz zur Modifizierung von Cytosinbasen;
- b) Primeroligonukleotide zur Amplifizierung der modifizierten Nukleinsäuren;
- c) Sondenoligonukleotide oder PNA Oligomere;
- 10 und optional
- d) eine Anleitung zur Durchführung eines Verfahrens gemäß einem der voranstehenden Ansprüche;
- e) eine Kontroll-Nukleinsäure mit bekanntem Methylierungszustand oder Methylierungsmuster.

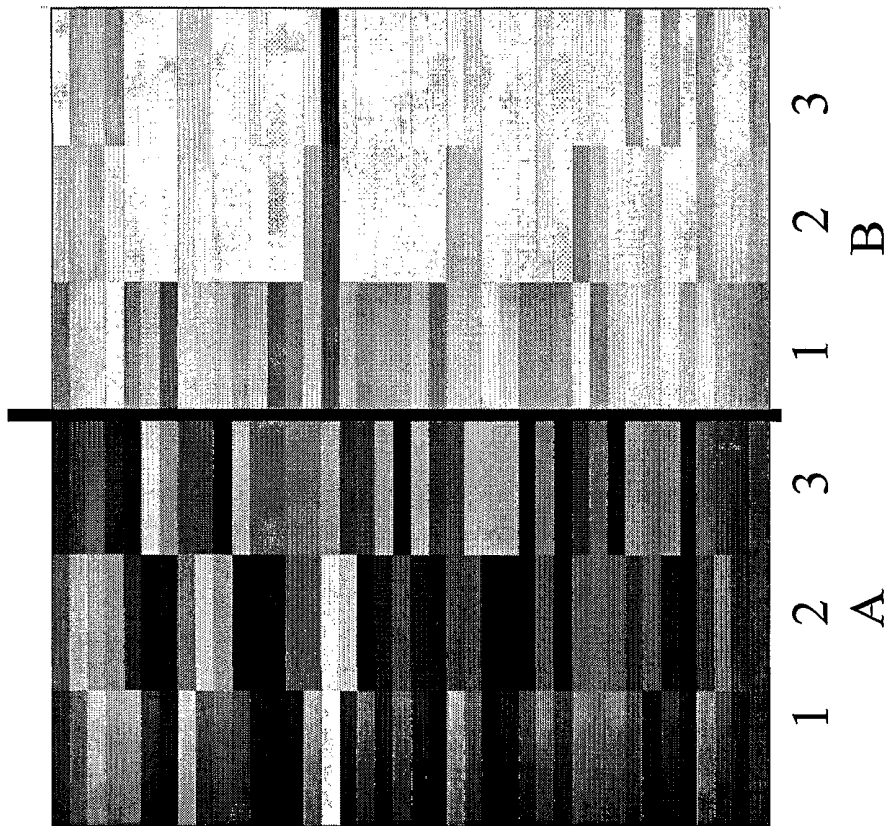


Fig. 1

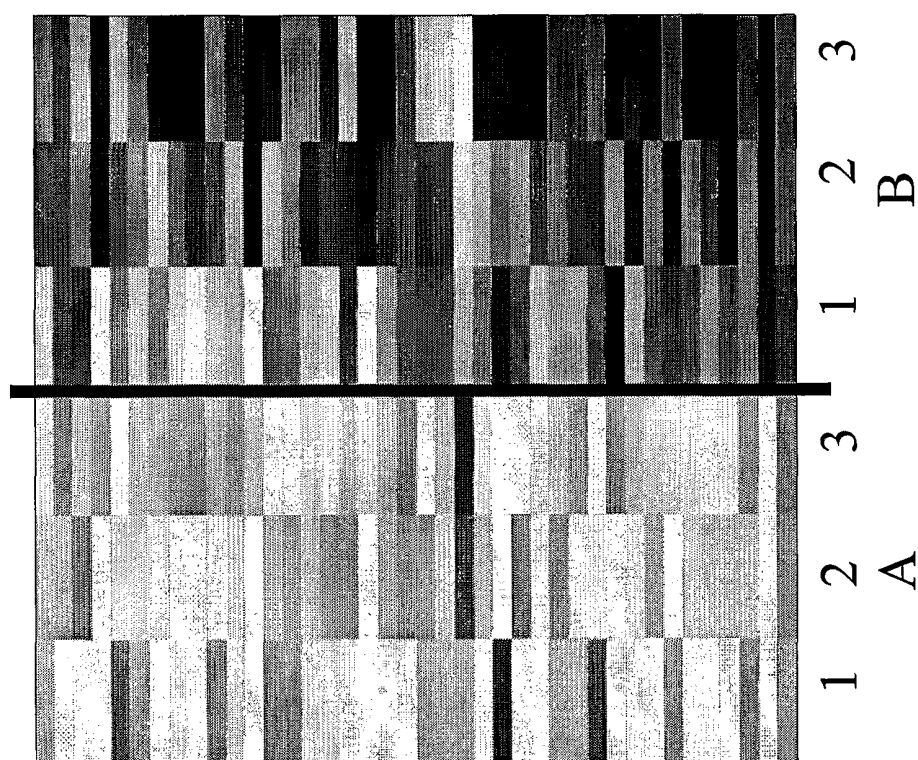


Fig. 2

Fig. 3

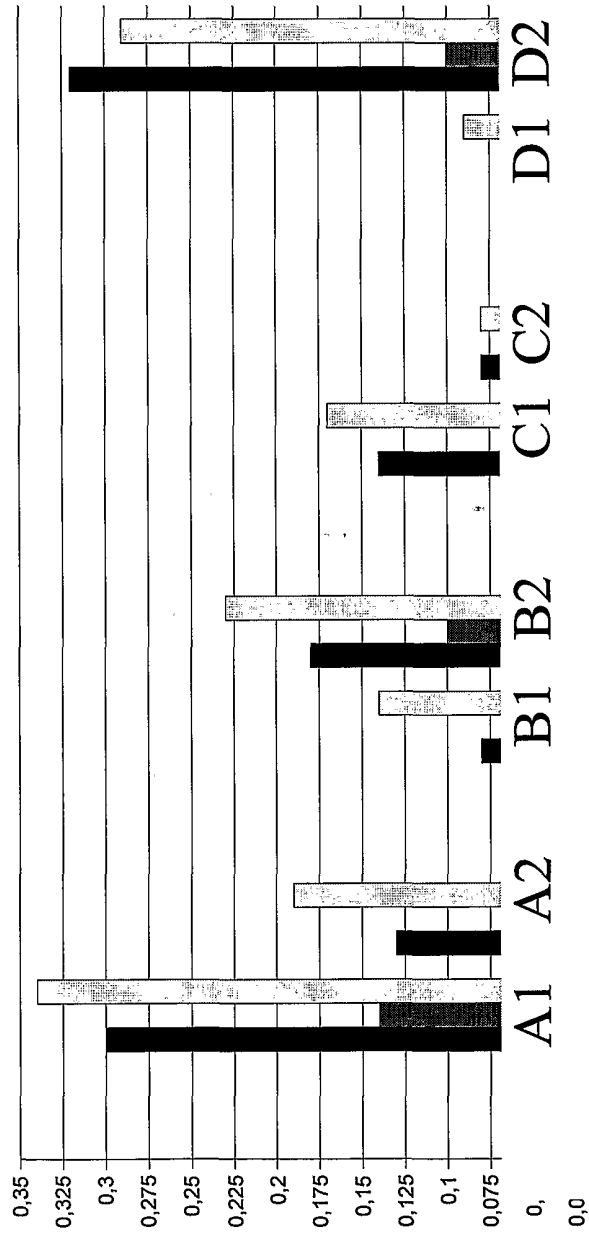


Fig. 4

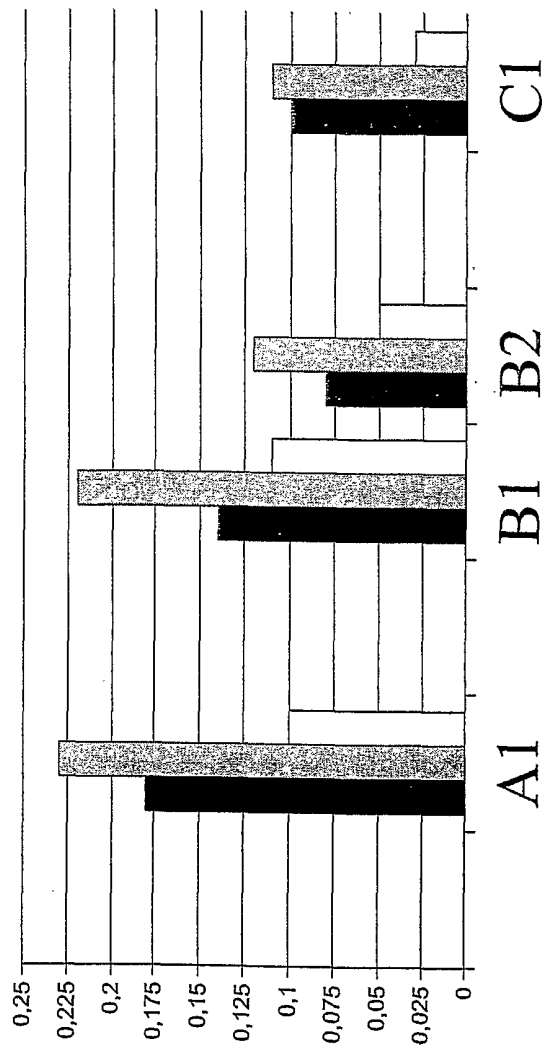


Tabelle 2

Gen	PCR-Frag.länge	SEQ ID	Primer	SEQ ID	CG-Oligo	SEQ ID	TG-Oligo	SEQ ID
TGF-a	531	3	GGTTTGTGGGAGTAAG	4	GTTTTTCGTTTTAGAG	6	GTTTTTCGTTTTAGAG	7
			CCCCTAAAAACACAAAA	5	TTGGTAGTCGGGGGTGGT	8	TTGGTAGTCGGGGGTGGT	9
ANF1	350	29	GTTTAAAGGTGTTGTGTTAATAAT	30	GGTGAATACGGTGTGTTTT	32	GGTGAATACGGTGTGTTTT	33
			CCTCCTCCCAACTACAAAA	31	TTTGGGTTCGGCCGGGATA	34	TTTGGGTTCGGTGGGATA	35
EGFR	926	17	GGTGTGATAGATTTGAAG	18	AGTATTGATFCGGGAGAGT	20	AGTATTGATFCGGGAGAGT	21
			CCTTACCCTTCTTTTCCT	19	GAGTTTTTCGGGGAGTAG	22	GAGTTTTTCGGGGAGTAG	23
E-Cadherin	711	10	GGGTGAAAGAGTGTGTTTATTT	11	ATTAGAAATCGTGTAGGTT	13	ATTAGAAATCGTGTAGGTT	14
			ACTCCAAAAACCCATTAATAA	12	GTTAGTTTCGTTTTTGGGG	15	GTTAGTTTCGTTTTTGGGG	16
CDC25A	272	24	AGAAGTGTGTTTATGATGG	25	TTGTTATTCGGAGTTGGG	27	TTGTTATTCGGAGTTGGG	28
			AAAATTAATCCAAACAAAC	26				

Tabelle 3

Liste der Gene, Referenz Nummern und Primeroligonukleotiden gemäß Beispiel 1-6 und Figuren 1-4.

GENE ID	MPCR SET	GENE	PCR PRIMER	PCR PRIMER
81	N	ADCYAP1	GGTGGATTTATGGTTATTTTG	TCCCTCCCTTACCCTTCAAC
292	K	AFP	AGGTTTATTGAATATTTAGG	AACATATTTCCACAACATCC
85	L	ANT1	GTTTAAGGTTGTTTGTGTTAT AAAT	CCTCCTCCCAACTACAAAA
48	L	APOA1	GTTGGTGGTGGGGAGGTAG	ACAACCAAAATCTAAACTAA
50	N	APOC2	ATGAGTAGAAGAGGTGATAT	CCCTAAATCCCTTTCTTACC
87	K	AR	GTAGTACTAGTAGTAAGAGA	ACCCCTAAATAATTATCCT
1143	L	ATP5A1	AGTTTGTTTAATTTATTGAT AGGA	AACAACATCTTTACAATTACTC C
1011	L	CABL	GGTTGGGAGATTTAATTTTAT T	ACCAATCCAACTTTTCCTT
77	L	CD1A	ATTATGGTTGGAATGTAAAT	ACAAAAACAACAAACACCCC
1079	L	CD63	TGGGAGATATTTAGGATGTGA	CTCACCTAAACTTCCCAA
99	M	CDC25A	AGAAGTTGTTTATTGATTGG	AAAATTAATCCAAACAAAC
187	L	CDH3	GTTTAGAAGTTTAAGATTAG	CAAAAACCTCAACCTCTATCT
88	K	CDK4	TTTTGGTAGTTGGTTATATG	AAAAATAACACAATAACTCA
310	I	CFOS	TTTTGAGTTTTAGAATTGTTT TTAG	AAAAACCCCTACTCATCTACT A
1034	L	CMYC	TTTTGTGTGGAGGGTAGTTG	CCCCAAATAAACAAATAACC
312	K	CMYC	TTGTTTTTGTGGAAAAGAGG	TTTCAATCTCAAACTCAACC
313	I	CMYC	AAAGGTTTGGAGGTAGGAGT	TTCTTTCCAAATCCTCTTT
37	M	CRIP1	TTTAGGTTTAGGGTTTAGTT	CCACTCCAAACTAATATCA
70	N	CSF1	TAGGGTTTGGAGGGAAAG	AAAAATCACCCCTAACCAAAC
78	M	CSNK2B	GGGAAATGGAGAAGTGTA	CTACCAATCCCAAATAACC
272	N	CTLA4	TTTTTATGGAGAGTAGTTGG	TAACTTTACTCACCAATTAC
287	K	DAD1	TTTTGTTGTTAGAGTAATTG	ACCTCAATTTCCCATTAC

GENE ID	MPCR SET	GENE	PCR PRIMER	PCR PRIMER
147	I	DAPK1	ATTAATATTATGTAAAGTGA	CTTACAACCATTACCCACA
319	J	E-CADHERIN	GGGTGAAAGAGTGAGTTTTAT TT	ACTCCAAAACCATAACTAA
63	M	EGFR	GGTGTGGATAAGATTGAAG	CCCTTACCTTTCTTTCTCT
311	I	EGFR	GGGTAGTGGGATATTTAGTTT TT	CCAACACTACCCCTCTAA
82	M	EGR4	AGGGGATTGAGTGTAAAGT	CCCAAACATAAACACAAAAT
1012	L	ELK1	AAGTGTTTTAGTTTTTAATGG GTA	CAAACCCAAAACCTCACCTAT
307	J	ERBB2	GAGTGATATTTTTATTTTATG TTTGG	AAAACCCTAACTCAACTACTCA C
308	K	ERBB2	GAGTTTGGGAGTTTAAGATTA GT	TCAACTTCACAACTTCATTCTT AT
130	N	GP1B	GGTGATAGGAGAATAATGTTG G	TCTCCCAACTACAACCAAAC
290.2	M	HEAT SHOCK	AGAGGAGATATTTTTTATGG	AAAAATCCTACAACAACCTC
290.3	J	HEAT SHOCK	AAGGATAATAATTTGTGGG	CTTAAATACAACTTAATCC
89	I	HUMOS	TTTATTGATTGGGAGTAGGT	CTAATTTTACAAACATCCTA
1083	N	IL13	TTTTTAGGGTAGGGGTGT	CCTTATCCCCCATAACCA
1010	L	LMYC	AGGTTTGGGTATTGAGTTT	CATTATTTCTAACTACCTTAT ATCTC
291	L	MC2R	ATATTTGATATGTTGGGTAG	ACCTACTACAAAAATCATC
314.2	I	MGMT	AAGGTTTTAGGAAGAGTGTT T	ACTCCCAATACCTCACAATATA AC
427	K	MHC	GGGTATTAGGAATTTATGTG	CAAAACACCTTCTAACTCA
401	I	MHC	TTGTTGTTTTAGGGGTTTTG G	TCCTTCCCATTCTCCAATATC
458	M	MHC	AAGAGTGAGAAGTAGAGGGTT	CTACTCTCTAAAACCTCAAAC
487	M	MHC	GAGGTTAAAGGAAGTTTTGGA	AAACTAAATTCTCCCAATACC
465	L	MHC	ATTGATAGGTAGTTAGATTGG	AAAAACTCTCATAAATCTCA
451	M	MHC	AGGAGGAAGGGTTAATAAAGA	ATCTTCTACTACTATCTCTAA C

GENE ID	MPCR SET	GENE	PCR PRIMER	PCR PRIMER
441	M	MHC	AGGTTGGATTTTGGGTAGGT	TCTCCTACTCTCCTAATCTC
160	M	MLH1	TTTAAGGTAAGAGAATAGGT	TTAACCTACTCTTATAACC
94	N	N33	TGGAGGAGATATTGTTTTGT	TTTTTCAAATCAAACCTACT
302	J	NF1	TTGGGAGAAAGGTTAGTTTT	ATACAAACTCCCAATATTC
1009	L	NMYC	GGAGGAGTATATTTTGGGTTT	ACAAACCTACTCCTTACCTC
1018	N	NUC	AAGTTGTGTTTTTAAAGGGT TA	AAAACTAAACCTACCCAATAA
1007	N	OAT	TGGAGGTGGATTTAGAGGTA	ACCAAAACCCCAAACAA
304	J	P16	AGGGGTGGTTGGTTATTAG	TAATTCCAATCCCCTACAA
305	J	P53	GTGATAAGGGTTGTGAAGGA	CAAAACTTACCCAATCCAA
1069	N	POMC	AGTTTTTAAATAATGGGGAAA T	ACTCTTCTCCCTCCTTC
177	N	PRG	AGTTGAAGTTATAAGGGGTG	AATAAAAACCTCTCAAAAACC
26	K	SOD1	AGGGGAAGAAAAGGTAAGTT	CCCCTCTAACCCCAAACCA
303	I	TGF-A	GGTTTGTGGGAGGTAAG	CCCCCTAAAACACAAAA
301	J	TGF-B1	GGGAGTAATATGGATTTGG	CCTTTACTAAACACCTCCATA
317	I	TIMP3	GGTAAGGGTTTGTGTTGTTT	CCCCCTCAAACCAATAAC
128	N	TNFB	TTTTTGTGTTTGGATTGAAATA GTAG	AAAAACCCCAAATAAACAA
35	L	UBB	TTAAGTTATTTTAGGTGGAGT TTA	ACCAAAATCCTACCAATCAC
1140	N	UNG	GTGGGGTGTGTTGAGGAA	CCTCTCCCTCTAATTAAACA
300	J	VEGF	TGGGTAATTTTAGGTTGTGA	CCCCAAAACAAATCACTC
188	K	WT1	AAAGGGAAATTAAGTGTGT	TAACCTACCTCAACTCCC

Sequenzprotokoll

<110> Epigenomics AG

<120> Verfahren zur Detektion von Methylierungsmustern zur toxikologischen Diagnostik

<160> 35

<210> 1

<211> 2698

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 1

```

catgccaaat  ggcaactgggg  cttcgtgtcg  tgccacagcg  tggaccgaaa  atgcgggacac      60
atgcaggctg  cctctcctcg  caggcagaag  ccacacgcag  acctagacct  tttgcaccgc      120
atccccttat  tcaatcgcg  acccgccacc  cttcgacagt  tcctctccct  ccaccccaac      180
cccacgcccg  gcgcgaggct  ggccctttaa  gagccccgcc  ccgactccct  cccccctcgc      240
gtgactgcga  gccccgcgc  cgggcccggg  aatgggtcgg  ctgggtggct  gcgcgggcct      300
cggctcttc  tcaagcaacg  cctgggcacc  gcgcctccgg  gccaggtggg  gcggggacgg      360
gccgcctgac  ctctgcccc  tagagggatg  tcgcccggcg  acgcaagcta  gccgggggta      420
gggtgggggc  tccgcgccag  gtgccccctc  cgtggtccct  gggcccagat  ctttccgtgg      480
cccccgccg  ccgattttct  gtgctctgcc  aatcaaagca  ctageccacc  cgggagccaa      540
gagggaccct  caagggccgg  tgggtcctgg  ctggagggac  cgcgcgttgc  aatcagcact      600
aaggcgatcc  tagaggctgc  gaggagccgc  tagtgagcgc  tcagcgagcc  tgccccttcg      660
ccatccattc  cgatccttca  atcaagaggc  gcgaacctca  gctagtcgcc  cgggctctgg      720
gggacaggtc  cagccccgcg  gcgcctctgg  ccttccggcc  cccgtgacct  cagggtcggg      780
gtcgcagcgc  ttctcacgcg  agccgggact  cagtaacccc  ggaaggagg  tcaccacggg      840
gcagccccgc  cccgcctgc  cgagtctctg  taggctgtag  cgctggggag  gcatctgcac      900
gcccagcgtt  ccagtgggtg  caaaaatgac  gaagaggagt  ccccgcgcc  caggatggag      960
cttcccgtac  cctctcttcg  ggctgtcctg  ggacttctcc  ctcaagcccc  ctctcggct     1020
gggttctgca  ctgcccttgg  gacgccttgg  aattgggact  tccaggtgtt  cccagccctc     1080
accctctat  gtacaggcac  cgagatgtgt  cccatagtgg  gttcttgccc  acccgacccc     1140
ccacccccgc  cgccctccgc  cacctttctc  tccaatccca  gagagaccag  cccggttcag     1200
gctgcttctc  cctccatctc  agctcgtctc  aggaaggagg  gcgtggccac  acgtacaagc     1260
ccgcctataa  aggtgcagta  cttcacctc  acctgaagg  tgacagttct  tggatgttcc     1320
ctgatccttg  tgatcccagg  ctccaagagt  ccacccttcc  cagctcagct  cagtacctca     1380
ggtgagttgc  tgggggactt  ctggcttggc  ctttctctcc  caataaaaagg  aacattttgg     1440
tgcctccagg  acttcttagg  tagctacctg  tctagcacct  caaaaaaggg  aggctcagag     1500
tgtttttagt  gaccaggcag  tctagcccc  tagtgggaa  actgaggcca  ggggaaggagg     1560
aggacttggc  catggtccca  cagctgttac  cagacctta  gatacagatg  gcatctcatt     1620
caggacttca  ggaccaggc  tccagctcca  tcccctagt  agtgtctccc  tgctaccct     1680
ggggcttccc  catcaaggcc  acctggcagg  ctggaatat  tgcagcccct  ccctcaggct     1740
ttctgatgac  aggggcttct  ccttgggtgg  acagggtgga  tggaggggg  gggctgggt     1800
cttaccagct  gtaccctgcc  ctagecctaag  aagctacccc  tggcagattt  taccctccta     1860
agggtggctt  gtcagtgtg  agatgtccta  gacagctggg  acaatagagg  cagatctgtg     1920
caggagtccc  aggcctttcc  tatctcattg  acctcttct  ttgtcctttg  ctgggagaca     1980
atcagggtga  cagattgcca  actgcaggga  gctggaata  ccagtccta  aaaactcacc     2040
agtcacatct  cccttggcct  cctaccatct  taaaaaggct  gcaggtcctt  gggataccca     2100
ctgtgcagaa  ggggacacca  tagcacacca  aagcctggca  ctgtcccctg  ttgactcagg     2160
gatctagtgt  gctttgatat  ttagccctc  caggaagcct  ccctcacta  taatacttgt     2220
ggtaggaacc  atccatctcc  ctgtcttgtg  aggttctcct  gtggggagcc  taactggtaa     2280
gactgtcagg  ttccccacag  cagatctggg  ttttctctc  cctctggatc  cagctgggta     2340
ctctgaactg  agagactttg  tcttaccctc  tctcagatgt  tgaaattgga  ccccagaaaa     2400
gtaaaatgtg  cagtccaaga  tcacttgac  tagaatgtg  gtctactgac  ctctagtcca     2460
gggtaacagg  cagagatgcc  tgatattgtg  gagagatgg  tttatgaatt  taaacacct     2520
ttttaggtca  agcttacaga  gaaagtattg  cctcagttc  ctttcagttt  agatccattc     2580
ctgatttccc  tgattccagt  ctgggtttt  cttacagcct  agtgggaacc  ttccatttat     2640
tctctgctct  ctggtaacct  gcaaaagggg  gaggtccaaa  ctgttcattc  attgagaa     2698

```

<210> 2

<211> 1316

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 2

tatgttaaat	ggtattgggg	tttcgtgtcg	tgttatagcg	tggatcgaaa	atgcggatat	60
atgtaggttg	ttttttttcg	taggtagaag	ttatacgtag	attttagattt	tttgtatcgt	120
atttttttat	ttaatcgcgt	attcgttatt	tttcgatagt	tttttttttt	ttattttaaat	180
tttacgtcgc	gcgcgagggt	ggttttttaa	gagtttcggt	tcgatttttt	tttttttcgc	240
gtgattgcga	gttttcgcgt	cggttcgggg	aatgggtcgg	ttgggtgggt	gcgcggggtt	300
tcggtttttt	ttacgtaacg	tttgggtatc	gcgttttcgg	gttaggtggg	gcggggacgg	360
gtcgtttgat	ttttgttttt	tagagggatg	tcgtcggcgt	acgtaagtta	gtcgggggta	420
gggtgggggt	ttcgcgtag	gtgttttttt	cgtgggtttt	gggttcgagt	tttttcgtgg	480
tttttcgtcg	tcggattttt	gtgttttgtt	aattaaagta	ttagtatttt	cgggagttaa	540
gagggatttt	taagggtcgg	tgggttttgg	ttggagggat	cgcgcgttgt	aattagtatt	600
aaggcgattt	tagaggttgc	gaggatcgt	tagtgagcgt	ttagcgagtt	tgttttttcg	660
ttatttattt	cgatttttta	attaagaggc	gcgaatttta	gttagtcggt	cgggttttgg	720
gggatagggt	tagtttcgcg	gcgtttttgg	tttttcggtt	ttcgtgattt	taggggtggg	780
gtcgtagcgt	tttttacgcg	agtcgggat	tagtaatttc	gggaaggagg	ttattacggg	840
gtagtttcgt	tttcgtttgt	cgagttttgg	taggtttag	cgttggggag	gtatttgtac	900
gttttagcgt	ttagtgggtg	taaaaatgac	gaagaggagt	tttcgcgttt	taggatggag	960
tttttcgtag	ttttttttcg	ggttgttttg	ggattttttt	tttaagtttt	tttttcggtt	1020
gggttttgta	ttgtttttgg	gacgttttgg	aattgggatt	tttaggtggt	tttagttttt	1080
atttttttat	gtataggtat	cgagatgtgt	tttatagtg	gtttttgttt	attcgtattt	1140
ttattttcgt	cgtttttcgt	tatttttttt	tttaatttta	gagagattag	ttcgggttag	1200
gttgtttttt	ttttatattt	agttcgtttt	aggggaaggag	gcgtgggtat	acgtataagt	1260
tcgtttataa	aggtgtagta	ttttatattt	attttgaagg	tgatagtttt	tggatg	1316

<210> 3
 <211> 531
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 3

ggtttgtttg	ggaggttaag	cggtaggcgt	tgtagaattg	atgggaattg	tggtagaggt	60
gggaaatttg	gtttaataaa	ttttttattg	attttagggga	ttattttttt	tgagttaagt	120
tttggttaagc	ggtcggcgaa	atttataggt	tttttttttg	gttgcgtttt	tagtttttag	180
ttttttttcgt	tttagagatg	ttttaggagc	ggtttttcgg	tgtaggtaac	gggtgttcgg	240
gcggtttcgt	tcgtcgttta	gagtttgaa	gtcgttattg	cggtttagga	taattcgggt	300
acgcggtcgg	cgtcgatttc	gtacgttgg	gttcggttgc	gtacggcgtt	ggtagtcggg	360
gggtgtgttt	gaagttaggc	gttttttgtt	ttttcgtcgg	ttcgggtggt	cggttcgcgt	420
cgtttaggttt	tgggatttta	ggtcgttttcg	tttagtagtt	cgcgttttgt	tcgggtgcgtt	480
tagcgttttc	gttttttatt	ttaaattttt	attttttgtg	tttttagggg	g	531

<210> 4
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 4

ggtttgtttg	ggaggttaag					19
------------	------------	--	--	--	--	----

<210> 5

<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 5
ccccctaaaa acacaaaa 18

<210> 6
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 6
gttttttttcg ttttagag 18

<210> 7
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 7
gtttttttttg ttttagag 18

<210> 8
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 8
ttggtagtcg ggggtggt 18

<210> 9
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 9
ttggtagtgtg ggggtggt 18

<210> 10
<211> 500
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 10
 ggggtgaaaga gtgagtttta tttttaaaac gaataaataa aaaatthttta aaaataaaaag 60
 aatthtagtta agtgtaaaaag tttthttttga tttthaggtht tagtgagtta tcggcgggggt 120
 tgggattcga atttagtgga attagaatcg tgtaggthtt ataatthtatt tagatthtag 180
 taatthtagg ttagagggtt atcgcgttta tgcgaggtcg ggtgggcggg tcgthtagtht 240
 cgthttgggg aggggttcgc gttgttgatt ggttgtggtc ggtaggtgaa tttthtagtta 300
 attagcggta cggggggcgg tgtttcgggg tttatthggg tgtagttacg taththtttt 360
 tagtggcgtc ggaattgtaa agtatthgtg agthttgcgga agthtagthta gaththtagtht 420
 cgthtttagtht cggthtcgatt cgatcgtatt cggcgtthtgt tthtcgthtcg cgthttcggg 480
 tagthtatggg tthttggagt 500

<210> 11
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 11
 ggggtgaaaga gtgagtttta ttt 23

<210> 12
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 12
 actccaaaaa cccataacta a 21

<210> 13
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 13
 attagaatcg tgtaggtht 18

<210> 14
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 14
 attagaattg tgtaggtht 18

<210> 15

<211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 15

gttagtttcg ttttgggg 18

<210> 16
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 16

gttagttttg ttttgggg 18

<210> 17
 <211> 966
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 17

ggtgtttgat	aagatttgaa	ggattttcgg	atthtagagt	attatttcgg	aacgtttggg	60
atthttgtcg	cgcgggtacg	gcgatttttt	tagttgtag	gttagttttt	gatttttcgcg	120
aggggtttcg	tagtgttgta	gggggaggtt	ggggattcga	ataaaggagt	agttttttcg	180
tcgggtgtaa	tattcgacgt	tggttttaag	gttcggttag	tttgtttaaa	gttggataaa	240
gtttgttttg	taaaataaaa	gaaggaaaag	gggaaagggg	atthtggtat	agatttggtt	300
cgatttgat	ataggttggg	ttgtaagtcc	gcggggatcg	ggtttagagg	gtagtggtt	360
ggaacgtttt	tttcggaaat	taatttttta	gggtatcggt	ttttttttat	gcgtcgtttt	420
atthttcgtcg	gagattaggt	ttcgcggggg	ttatcggtt	tatcgtttcg	cggtcgttgg	480
ttttgggttt	tcgttggttg	tttttttttt	tttttttcgt	atthtttttt	ttttttggtt	540
ttttcgattt	tttttttcgtc	gtttggtttt	tttttttttc	gttttggttt	tcgcgttttcg	600
gttcgcgcga	gtttagacgtt	cgggtagttt	tcggcgttagc	gcggtcgttag	tagttttttt	660
ttttcgttacg	gtgtgagcgt	tcgtcgcgtc	gaggcggtcg	gagtttcgag	ttagtttcgc	720
ggtcgtcgtc	gtttagatcg	gacgataggt	tatttcgctc	cgttcgttcg	agttttcgtt	780
tcgtcgttaa	cgttataatt	atcgcgtacg	gttttttgat	ttcgttttagt	attgatcggg	840
agagtcggag	cgagtttttc	ggggagtagc	gatgcgattt	ttcgggacgg	tcggggtagc	900
gtttttgccg	ttgttggttg	cgttttgttc	ggcagatcgg	gttttggagg	aaaagaaagg	960
taaggg						966

<210> 18
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 18

ggtgtttgat aagatttgaa g 21

<210> 19

<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 19
cccttacctt tcttttcct 19

<210> 20
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 20
agtattgatc gggagagt 18

<210> 21
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 21
agtattgatt gggagagt 18

<210> 22
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 22
gagtttttcg gggagtag 18

<210> 23
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 23
gagttttttg gggagtag 18

<210> 24
<211> 272
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 24
 agaagttggt tattgattgg tggatttcgt ttggcgtaa ttaggaaagg ggggcggggt 60
 agtagttggt tttattgagt cgttattatc gcgaaaggtc ggtttggtt cgatagtttg 120
 ggtaagaggt gtaggtcggg ttggtttttt gttattcggg gttgggtaag cgggtgggag 180
 aatagcgaag atagcgtgag tttgggtcgt tgtttcgagt ttttcgttcg gttttttttg 240
 tcgattcgtt acgtttgttt ggatttaatt tt 272

<210> 25
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 25
 agaagttggt tattgattgg 20

<210> 26
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 26
 aaaattaaat ccaaacaac 20

<210> 27
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 27
 ttgttattcg gagttggg 18

<210> 28
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 28
 ttgttatttg gagttggg 18

<210> 29
 <211> 186
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 29
 gtttaagggtt gtttgtgtta taaatacgcg gtttatatgt cgcggtgata cgggtgtttt 60
 tgggttcggc gggatagata atatgaatgt gttttttaa cgttttaagt tgtagggata 120
 gttttcgggt tagtttcggt ttcggaagcg ttttcgttt cgatgtttt tgtagttggg 180
 aggagg 186

<210> 30
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 30
 gtttaagggtt gtttgtgtta taaat 25

<210> 31
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 31
 cctcctccca actacaaaa 19

<210> 32
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 32
 ggtgatacgg tgtttt 16

<210> 33
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)
 <400> 33
 ggtgatatgg tgtttt 16

<210> 34
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 34

tttgggttcg gcgggata

18

<210> 35

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chemically treated genomic DNA (Homo sapiens)

<400> 35

tttgggtttg gtgggata

18