

9 Verzeichnisse

9.1 Verzeichnis der Gensymbole und -namen

Symbol	Genname	Symbol	Genname
Acp5	Acid phosphatase 5, tartrate resistant	Gnai	Guanine nucleotide binding protein, alpha inhibiting (Gnai1, Gnai2)
Acta1	Actin, α 1	Gpc1	Glypican 1
Akp2	Alkaline phosphatase 2	Gpx	Glutathione peroxidase (Gpx1, Gpx3, Gpx4, Gpx7)
Anxa1	Annexin a1	Gsn	Gelsolin
Anxa2	Annexin A2	Hck	Hemopoetic cell kinase
Apcdd1	Adenomatosis polyposis coli down-regulated 1	Hdgf	Hepatoma-derived growth factor
ApoE	Apolipoprotein E	Hla-a	Major histocompatibility complex, class I, A
Atp6v0d2	ATPase, H ⁺ -transporting, V0 subunit D, isoform 2	Hmox1	Heme oxygenase (decycling) 1
Bmp	Bone morphogenetic protein	Hox	Homöobox-Gen
Bmp1	Bone morphogenetic protein 1	Hpdg	15-Hdroxyprostaglandin dehydrogenase
Bsg	Basigin	Hspg2	Heparan sulfate proteoglycan 2 (perlecan)
Capg	Capping protein, gelsolin-like	Ibsp	Integrin-binding sialoprotein
Car3	Carbonic anhydrase 3	Ibsp	Integrin-binding sialoprotein
Cbfb	Core binding factor beta	Ibsp	Bone sialoprotein 2
CD74	CD74 antigen	Id	DNA-binding protein inhibitor (Id1, Id3)
Cdh2	Cadherin 2	Ihh	Indian hedgehog
Cdo1	Cysteine Dioxygenase 1	Irx3	Iroquois related homeobox 3
Cfh	Complement component factor H	Itga5	Integrin, alpha 5
Cgref1	Cell growth regulator with EF hand domain 1	Itgb1	Integrin, beta 1
Chst1	Carbohydrate keratan sulfate Gal-6 sulfotransferase 1	Itm2c	Integral membrane protein 2C
Cnn2	Calponin 2	Junb	Jun-B oncogene
Col	Collagen	K-alpha-1	α -Tubulin, ubiquitous
Col	Collagen (Col1a1, Col1a2, Col3a1, Col4a1, Col4a2, Col6a1, Col6a2)	Kars	Lysyl-tRNA synthetase
Cox1	Cytochrome c oxidase subunit I	Kdelr	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) endoplasmic reticulum protein retention receptor (Kdelr2, Kdelr3)
Csrp1	Cysteine and Glycine-Rich Protein 1	Lamr1	Ribosomal protein SA
Cst3	Cystatin C	Lox	Lipooxygenase, C Lysyl Oxydase
Cts	Cathepsin (Ctsd, Ctsk, Ctss)	Lrp	Low-density lipoprotein receptor-related protein (Lrp1, Lrp10)
Ctsk	Cathepsin k	Lum	Lumican
Dkk1	Dickkopf 1	Mef2c	Myocyte enhancer factor 2c
Dlx5	Distal-less homeobox protein 5	Mmp	Matrix metalloproteinase
Dmp1	Dentin matrix acidic phosphoprotein 1	Mmp	Matrix metalloproteinase (Mmp2, Mmp9, Mmp13, Mmp14, Mmp19)
Eef	Eukaryotic translation elongation factor (Eef1a1, Eef2)	Mmp13	Matrix metalloproteinase 13
Eif	Eukaryotic translation initiation factor (Eif4a1, Eif5a)	Mmp9	Matrix metalloproteinase 9
Eng	Endoglin	Morf4l1	Mortality factor 4 like 1
Eno1	Enolase 1	Mrp2/Ccl9	Makrophage inflammatory protein related protein-2
Epha3	Ephrin receptor A3	Npnt	Nephronectin
Fabp3	Fatty acid binding protein 3	Nrp2	Neuropilin 2
Fcgrt	Fc fragment of IgG, receptor, transporter, α	Nsep1	Nuclease-sensitive element-binding protein 1
Fgf	Fibroblast growth factor	Opg	Osteoprotegerin
Fgfr	Fibroblast growth factor receptor	Pace4	Paired basic amino acid cleaving system 4
Fth1	Ferritin, heavy polypeptide 1	Pawr	PRKC, apoptosis, WT1, regulator
Ftl	Ferritin, light polypeptide	Pcolce2	Procollagen C-endopeptidase enhancer 2
Gapdh	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase		

Symbol	Gename
Pde8a	Phosphodiesterase 8a
Pgk1	Phosphoglycerate kinase 1
Phex	Phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the x-chromosome
Pltp	Phospholipid transfer protein
Ppib	Peptidylprolyl isomerase B (cyclophilin B)
Prkg2	Protein kinase, cGMP-dependent, type II
Ptch1	Patched 1
Pthr1	Parathyroid hormone receptor 1
Pthrp	Parathyroidhormone related peptide
Ptpn13	Protein tyrosine phosphatase, non receptor type 13
Ptprz1	Protein-tyrosine-phosphatase, receptor-type, zeta-1
Rankl	Receptor activator of nuclear factor kappa-b ligand
Rara	Retinoic acid receptor, alpha
Rasa3	RAS p21 protein activator 3
Rpl	Ribosomal protein L (Rpl3, Rpl6, Rpl7, Rpl7a, Rpl9, Rpl10, Rpl10a, Rpl17, Rpl29, Rpl41, Rplp0)
Rps	Ribosomal protein S (Rps2, Rps3, Rps4x, Rps5)
Runx	Runt related transcription factor
S100a4	S100 calcium binding protein A4
S100A4	S100 calcium binding protein A4
Satb2	Special AT-rich sequence binding protein 2
Scd1	Stearoyl CoA desaturase 1
Serinc5	Serine incorporator 5
Serpinh1	Serpin peptidase inhibitor, clade H, member 1
Shh	Sonic hedgehog
Slc13a5	Sodium-dependent citrate transporter
Slc25a6	Solute carrier family 25 member 6
SMAD	MAD homolog (Drosophila)
Smhs1	Smhs1 protein
Smpd3	Sphingomyelin phosphodiesterase 3, neutral
Snx10	Sorting nexin 10
Sox	SRY-box containing gene 9
Sparc	Secreted acidic cysteine rich glycoprotein (osteonectin)
Spp1	Secreted phosphoprotein 1 (Bone sialoprotein; osteopontin)
Stk17b	Serine/threonine kinase 17b
Tagln2	Transgelin 2
Tcf4	Transcription factor 4
Tcf7	Transcription factor 7, T-cell specific 7
Tgfb	Transforming growth factor beta
Tgfb1	Transforming growth factor beta 1
Thy1	Thymus cell antigen 1, theta
Tmem119	Transmembrane protein 119
Tmem16a	Transmembrane protein 16a
Tpm2	α -Tropomyosin 2
Trap	Tartrate resistant acid phosphatase
Ubc	Ubiquitin C
Unc5b	Nethrin Receptor associated
Vdr	Vitamin D receptor
Wnt5a	Wingless-related MMTV integration site 5A

9.2 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
μ (als Präfix)	mikro
³³ P	Phosphorisotop der Masse 33
Abb.	Abbildung
bp	Basenpaare
cDNA	komplementäre DNA
cfu	Koloniebildende Einheiten (Colony forming units)
CORG	Comparative regulatory genomics
DIG	Digoxigenin
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
et al.	et alteri
g	Gramm
h	Stunde
k (als Präfix)	kilo
l	Liter
LB	Luria-Bertani
M	molar
m (als Präfix)	milli
min	Minuten
MMLV-RT	Murine Moloney-Leukämie-Virus Reverse Transkriptase
n (als Präfix)	nano
n. d.	nicht durchgeführt
p (als Präfix)	pico
PBS	Phosphat-gepufferte Saline
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
qRT-PCR	quantitative Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RNA	Ribonucleinsäure
RT	Raumtemperatur
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SDS	Natriumdodecylsulfat
sec	Sekunde
Tab.	Tabelle
UpM	Umdrehungen pro Minute
V	Volt
v/v	Volumen / Volumen
w/v	Gewicht / Volumen

9.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1:	Studie des Skelettsystems.	S. 1
Abb. 1.2:	Schematischer Ablauf der endochondralen Ossifikation.	S. 2
Abb. 1.3:	Kallusentwicklung während der Osteotomieheilung im Schafmodell.	S. 4
Abb. 1.4:	Schematische Darstellung der Chondrozytendifferenzierung in der Wachstumsfuge.	S. 5
Abb. 1.5:	Schema der Funktionen der <i>Runt</i> -Gene bei Mensch und Maus.	S. 6
Abb. 1.6:	Skelettphänotyp der <i>Runx2</i> -Knockout-Maus.	S. 7
Abb. 1.7:	Vereinfachtes Schema des <i>Runx2</i> -Regulationsnetzwerks.	S. 8
Abb. 1.8:	Seescheide (<i>Ciona intestinalis</i>) und Lanzettfischchen (<i>Branchiostoma lanceolatum</i>).	S. 9
Abb. 1.9:	Schleimaal (<i>Myxine glutinosa</i>) und Kleingefleckter Katzenhai (<i>Scyliorhinus canicula</i>).	S. 10
Abb. 1.10:	Schematische Darstellung der <i>Runt</i> -Evolution.	S. 10
Abb. 4.1:	Verteilung der Sequenzlängen und EST-Zahlen pro Contig.	S. 37
Abb. 4.2:	GeneNest <i>Ovis aries</i> -Genindex-Datenbank.	S. 38
Abb. 4.3:	Verteilung der E-Werte verschiedener BLAST-Analysen.	S. 39
Abb. 4.4:	Ergebnisse der GO-Analyse.	S. 40
Abb. 4.5:	Abschätzung der optimalen Clusterzahl mittels gap-stat-Analyse.	S. 45
Abb. 4.6:	Dendrogramm der durch qRT-PCR bestimmten Expressionsprofile.	S. 46
Abb. 4.7:	Beispiele für Expressionsmuster von Genen mit zumindest partieller Koexpression mit <i>Runx2</i> in E15,5 Wildtyp-Humeri.	S. 56
Abb. 4.8:	Beispiele für Gene ohne Koexpression mit <i>Runx2</i> in E15,5 Wildtyp-Humeri.	S. 56
Abb. 4.9:	Radioaktive in situ Hybridisierung für <i>Dkk1</i> auf Schnitten von E14.5 <i>Runx2</i> +/+ und -/- Vorderbeinen.	S. 56
Abb. 4.10:	Zusammenfassung der Ergebnisse der in situ Hybridisierung.	S. 57
Abb. 4.11:	Regulation einiger bekannter oder potentieller <i>Runx2</i> -Zielgene in <i>Runx2</i> -infizierten Hühnchen-Micromasskulturen.	S. 60
Abb. 4.12:	Regulation möglicher <i>Runx2</i> -Zielgene in Kulturen von Hühnerosteoblasten aus dem Knochenmark.	S. 60
Abb. 4.13:	Regulation möglicher <i>Runx2</i> -Zielgene in Tibiae einer <i>Runx2</i> -überexprimierenden transgenen Maus.	S. 61
Abb. 4.14:	Alignment der Runt-Proteinsequenzen von Mensch, Katzenhai und Lanzettfischen.	S. 62
Abb. 4.15:	Phylogenie der <i>Runt</i> -homologen Gene der Chordata.	S. 63
Abb. 4.16:	Alignment der Exon/Intron-Struktur der Runt-Domäne.	S. 64
Abb. 4.17:	Expression von <i>ScRunx1</i> , <i>ScRunx2</i> und <i>ScRunx3</i> in den Placoidschuppen des Katzenhais.	S. 65
Abb. 4.18:	Expression von <i>ScRunx2</i> in Katzenhaiembryonen von ca. 3,5 cm bzw. ca. 2,5 cm Länge.	S. 66
Abb. 4.19:	Expression von <i>ScRunx3</i> in einem ca. 2,5 cm langen Embryo von <i>S. canicula</i> sowie im Thymus eines ca. 9,5 cm langen Embryos.	S. 66
Abb. 4.20:	Quantifizierung der Expressionsstärke von <i>ScRunx1-3</i> in verschiedenen Geweben eines adulten Katzenhais bezogen auf die Anzahl der 18S rRNA-Moleküle.	S. 67
Abb. 4.21:	Quantifizierung der Expression von <i>MgRunxA</i> und <i>-B</i> in verschiedenen Geweben adulter Schleimaale bezogen auf die Menge der 18S rRNA-Moleküle.	S. 68
Abb. 4.22:	Quantifizierung der Expressionsstärke von <i>BIRunt</i> in verschiedenen Geweben adulter Lanzettfischchen bezogen auf die Anzahl der 18S rRNA-Moleküle.	S. 69
Abb. 4.23:	Quantifizierung der Expressionsstärke von <i>BISox9</i> in verschiedenen Geweben adulter Lanzettfischchen bezogen auf die Anzahl der 18S rRNA-Moleküle.	S. 69
Abb. 5.1:	Zum Verständnis der Knorpel- und Knochenentwicklung beitragende Gebiete.	S. 70
Abb. 5.2:	Schematische Darstellung der <i>Runt</i> -Evolution unter Einbeziehung der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse.	S. 81

9.4 Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1:	Primer für die quantitative RT-PCR mit RNA aus Schafkallusgewebe.....	S. 14
Tab. 3.2:	Primer für die quantitative RT-PCR zur Bestätigung der Microarray-Hybridisierungen.....	S. 15
Tab. 3.3:	Primer für die Herstellung von in situ-Sonden für Kandidatengene aus den Microarray-Experimenten.....	S. 17
Tab. 3.4:	Primer für Katzenhaissequenzen.....	S. 18
Tab. 3.5:	Weitere Primer, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden.....	S. 19
Tab. 4.1:	Überblick über die generierten cDNA-Banken.....	S. 36
Tab. 4.2:	Im frühen Kallusgewebe signifikant überrepräsentierte Gene.....	S. 42
Tab. 4.3:	Zusätzliche, durch quantitative PCR untersuchte Gene.....	S. 44
Tab. 4.4:	Expressionsunterschiede der Kandidatengene in Chip-Hybridisierungen bzw. qRT-PCR.....	S. 48
Tab. 4.5:	Pearson-Korrelationskoeffizienten für die Ergebnisse der Chiphybridisierungen und der quantitativen PCRs.....	S. 50
Tab. 4.6:	Auflistung der Gene mit redundanten Probensätzen auf den GeneChips.....	S. 50
Tab. 4.7:	Überblick über die funktionelle Einordnung der Kandidatengene.....	S. 51
Tab. 4.8:	Übersicht über die verfügbaren Mausmodelle für die 71 Kandidatengene.....	S. 53
Tab. 4.9:	Unter den 71 Kandidatengenen signifikant überrepräsentierte GO-Annotationen.....	S. 54
Tab. 4.10:	Tabellarische Zusammenfassung des Expressionsmusters der Kandidatengene.....	S. 57
Tab. 4.11:	Gene mit konservierten Runx-Bindungsstellen.....	S. 58