

**Identifizierung und Charakterisierung von “fragile sites” und
Vergleich mit Neoplasie-assoziierten und evolutionär fixierten
Chromosomenbruchpunkten der *Hominidae*.**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)**

**vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät
der Friedrich-Schiller- Universität Jena**

**von Dipl. Biol. Kristin Mrasek
geboren am 08.08.1972 in Mühlhausen**

Gutachter: 1. PD Dr. rer. nat. med. habil. T. Liehr / Jena
 2. Prof. Dr. rer. nat. K. Sperling / Berlin
 3. PD Mag. Dr. I. Verdorfer / Innsbruck, Österreich

Tag der öffentlichen Verteidigung: 25.05.2009

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Zytogenetik	2
1.2 Molekulare Zytogenetik	3
1.2.1 Zeitliche Entwicklung der Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung (FISH)	3
1.2.2 Prinzip der Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung (FISH)	4
1.2.3 Sondentypen	5
1.3 Fragile sites (FS)	5
1.3.1 Rare FS (rFS)	6
1.3.2 Common FS (cFS)	6
1.3.2.1 Merkmale von cFS	7
1.3.2.2 cFS und Evolution	8
1.3.2.3 cFS und Neoplasien	9
1.4 Fragestellung der Arbeit	11
2. Material und Methoden	13
2.1 Untersuchungsmaterialien	13
2.1.1 Kultivierung EBV-transformierter Zelllinien	13
2.1.2 Chromosomenpräparation	14
2.1.2.1 Chromosomenpräparation aus Blut	15
2.1.2.1.1 Vergleichslymphozytensuspension	15
2.1.2.1.2 Aphidicolin-behandelte Lymphozytensuspension	15
2.1.3 Objektträgerpräparation für FISH	16
2.2 Verwendete DNA-Sonden	16
2.2.1 BAC-Sonden	16
2.2.2 Mikrosezierungs-Sonden	17
2.2.2.1 Mikrosezierung von Chromosomen	17
2.2.3 Zentromer-Sonden	19
2.3 Molekulargenetische Techniken	19
2.3.1 Kultivierung von Escherichia coli (<i>E.coli</i>)	19
2.3.2 Isolierung der Plasmid-DNA	20
2.3.3 Bestimmung des DNA-Gehaltes und Reinheit der Plasmid-DNA	21
2.3.4 Polymerasekettenreaktion	21
2.3.4.1 DOP-PCR	22
2.3.4.1.1 Amplifizierung mikrosezierter Chromosomenfragmente	23
2.3.4.1.2 Amplifizierung der Plasmid-DNA	25
2.3.4.1.3 Reamplifizierungs-PCR	25
2.3.4.1.4 Markierungs-PCR	26
2.3.5 Nick-Translation	27
2.3.6 DNA-Fällung	28
2.4 Molekulare Zytogenetik	29
2.4.1 Hybridisierung der DNA-Sonden	31
2.4.1.1 Vorbehandlung der OTs mit Aphidicolin-induzierter Suspension	31
2.4.1.2 Pepsinvorbehandlung der OTs	31
2.4.1.2.1 OTs mit Aphidicolin-induzierten Suspensionen	32
2.4.1.2.2 OTs mit Tumor-Lymphozytensuspension/Zelllinien	32
2.4.1.3 Denaturierung der chromosomalen DNA	32
2.4.1.4 Denaturierung und Hybridisierung der Sonden-DNA	32
2.4.2 Posthybridisierungswaschung und Detektion	33
2.4.2.1 Endwaschung von pcp's/wcp's, Zentromersonden	33
2.4.2.2 Endwaschung der BAC-Klone	34
2.4.3 Auswertung	35
2.5 Datenbanken	35
3. Ergebnisse	36
3.1 Häufigkeit Aphidicolin-induzierbarer FS in Lymphozyten	36
3.1.1 Häufigkeit in unterschiedlichen Bandenstadien und Individuen	36

3.1.1.1	Bruchrate pro MPP in verschiedenen Bandenstadien	37
3.1.1.2	Aphidicolin-induzierte FS	38
3.1.1.3	Vergleich der Häufigkeit von FS in verschiedenen Bandenstadien	42
3.1.2	Häufigkeitsverteilung Aphidicolin-induzierter FS innerhalb des Genom.....	45
3.2	Molekularzytogenetische Kartierung von FS an humaner Aphidicolin-induzierter Lymphozytensuspension	46
3.2.1	Exakte molekularzytogenetische Kartierung	47
3.2.1.1	Molekularzytogenetische Kartierung der cFS FRA2H	47
3.2.1.2	Molekularzytogenetische Kartierung der cFS FRA2J	49
3.2.1.3	Molekularzytogenetische Kartierung der cFS FRA4C	49
3.2.1.4	Molekularzytogenetische Kartierung der cFS FRA7J	50
3.2.1.5	Molekularzytogenetische Kartierung der cFS FRA10F	51
3.2.2	Beschreibung der molekularzytogenetischen Lage von FS	52
3.2.2.1	cFS FRA1A	53
3.2.2.2	Überblick über FS mit Teilkartierungen	54
3.2.2.3	Überblick über FS mit Einzelhybridisierungen	55
3.3	Vergleichende Analyse evolutionärer Bruchpunkte mit „fragile sites“	56
3.3.1	Evolutionäre Bruchpunkte	56
3.4	Vergleichende Analyse Neoplasie-assoziiertes Bp mit „fragile sites“	59
3.5	Datenbankanalyse der kartierten FS	62
3.5.1	Neoplasie-assoziierte Gene innerhalb der FS	62
3.5.2	Krankheits-assoziierte Gene innerhalb der FS	63
3.5.3	Repeat-Analyse	65
4.	Diskussion	67
4.1	Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung (FISH) und „Bacterial artificial chromosomes“ (BACs)	67
4.2	Häufigkeitsverteilung der FS	69
4.2.1	Vergleich der Häufigkeiten von FS in verschiedenen Bandenstadien	72
4.3	Zytogenetische und molekularzytogenetische Lagebestimmung	73
4.3.1	Erstellung einer “fragilen Karte”	75
4.4	Kartierung von chromosomalen Bruchregionen (cFS) an Aph-induzierten Lymphozytensuspensionen (I_A, II_A, III_A)	76
4.4.1	CFS, evolutionär konservierte und Neoplasie-assoziierte chromosomale Bruchpunkte	78
4.4.1.1	Vergleich evolutionär konservierter Bp und FS	81
4.4.1.2	Vergleich Neoplasie-assoziiertes Bp und FS	83
4.4.1.3	Charakteristika von cFS	87
4.4.1.3.1	Sequenzeigenschaften	87
4.4.1.3.2	Gene in FS und mögliche assoziierte Erkrankungen	91
4.5	Chromosomenbruchs syndrome	95
4.6	Fragilität – warum sind chromosomale Bereiche fragil ?	96
4.7	Ausblick	98
5.	Zusammenfassung	99
6.	Literatur	I-XXV
7.	Abkürzungsverzeichnis	XXVI-XXVII
8.	Anhang	XXVIII-CXCII
9.	Lebenslauf	CXCIII
10.	Publikationen	CXCIV-CXCVI
11.	Danksagung	
12.	Eidesstattliche Erklärung	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.2.2a:	Schematische Darstellung der Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung (FISH) ...	4
Abb. 1.2.2b:	Sondenmarkierung über Nick-Translation	4
Abb. 1.3.2.1:	Modell der cFS-Expression	8
Abb. 1.3.2.3:	„Breakage-fusion-bridge“-Modell zur Entstehung einer Genamplifikation ...	10
Abb. 1.4:	Flussdiagramm zur Umsetzung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit ...	12
Abb. 2.1.2.1.2a:	Strukturformel Aphidicolin	15
Abb. 2.1.2.1.2b:	Schematische Darstellung der DNA-Replikation	16
Abb. 2.3.4:	Prinzip der PCR	22
Abb. 3.1.1:	MPP einer Aphidicolin-induzierten Suspension	36
Abb. 3.1.1.1a:	Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten MPP in verschiedenen Bandenstadien am Bsp. Der Suspension I _A	37
Abb. 3.1.1.1b:	Darstellung der Bruchrate in den MPP in verschiedenen Bandenstadien	38
Abb. 3.1.1.2a:	Darstellung neu beschriebenen FS anhand des invertiertem DAPI	39
Abb. 3.1.1.2b:	Darstellung aller fragilen Regionen nach Aphidicolin-Induzierung	41
Abb. 3.1.1.3:	Vergleich der Suspensionen IA, IIA, IIA hinsichtlich des Vorkommens von FS des Chromosoms 10 in verschiedenen Bandenstadien	44
Abb. 3.2.1.1a:	Darstellung der Hybridisierungsergebnisse von FRA2H im invertiertem DAPI	48
Abb. 3.2.1.1b:	Grafische Darstellung der FRA2H mit Angabe der zytogenetischen Gene	49
Abb. 3.2.1.4a:	Darstellung der Hybridisierungsergebnisse von FRA7J im invertiertem DAPI..	50
Abb. 3.2.1.4b:	Grafische Darstellung der FRA7J mit Angabe der zytogenetischen Gene	51
Abb. 3.2.1.5a:	Darstellung der Hybridisierungsergebnisse von FRA10F im invertiertem DAPI	52
Abb. 3.2.1.5b:	Grafische Darstellung der FRA10F mit Angabe der zytogenetischen Gene	52
Abb. 3.2.2.1a:	Darstellung der Hybridisierungsergebnisse von FRA1A im invertiertem DAPI	53
Abb. 3.2.2.1b:	Grafische Darstellung der FRA1A mit Angabe der zytogenetischen Gene	54
Abb. 3.3.1:	Darstellung der Hybridisierungsergebnisse von evolutionären Makro- und Mikroarrangements mittels invertiertem DAPI	58
Abb. 3.4a:	Darstellung der Bruchpunktkartierung an den Zelllinien A-431 und SAOS-2	59
Abb. 3.4b:	Darstellung der zytogenetischen Gene in der Bruchpunktregion der Zelllinien A-431 und SAOS-2	60
Abb. 4.2:	Bsp. für Aphidicolon-induzierte FS des Folsäure-Typ und BrdU-Typ	71
Abb. 4.2.1:	Darstellung der unterschiedlichen Bandenstadien im invertiertem DAPI	72
Abb. 4.4a:	Darstellung eines 2-Bruchereignisses innerhalb einer fragilen Region	77
Abb. 4.4b:	Bsp. für variable FS-Expression im Bereich von 7p22	77
Abb. 4.4.1.2:	Grafische Darstellung der möglichen Ursachen chromosomaler Instabilität ...	85
Abb. 4.6:	Instabilitätsmodell für cFS	97

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1:	Auflistung der verwendeten Suspensionen	13
Tab. 2.2.2:	Verwendete DNA-Banken	17
Tab. 2.3.4.1.4a:	Wellenlängen der verwendeten Fluorochrome	26
Tab. 2.3.4.1.4b:	Verwendete Haptene	27
Tab. 2.5.3:	Fluorochrome mit ihren Absorptions- und Emissionsmaxima	35
Tab. 3.1.1:	Anzahl der analysierten MPP pro Suspension	36
Tab. 3.1.1.1:	Durchschnittliche Bruchrate pro MPP pro Bandenstadium	37
Tab. 3.1.1.2a:	Auflistung aller Chromosomen mit Angabe der Anzahl an FS	40
Tab. 3.1.1.2b:	Auflistung aller Chromosomen mit statistischer Angabe des Abstandes der FS	40
Tab. 3.1.1.3a:	Aufstellung der zytogenetischen Banden mit Einmal-Bruchereignis	42
Tab. 3.1.1.3b:	Auflistung neu beschriebener FS, welche nicht in allen 3 Suspensionen identifiziert wurden	42
Tab. 3.1.1.3c:	Auflistung einiger FS, ihrer zytogenetischen Lage und Häufigkeit	43
Tab. 3.1.2a:	Auflistung einiger FS mit Lokalisation und Häufigkeit in %	45
Tab. 3.1.2b:	Exemplarische Darstellung der unterschiedlichen Expressionshäufigkeiten ...	45
Tab. 3.2:	Auflistung aller bearbeiteten FS	47
Tab. 3.2.1.1:	Angabe der verwendeten BACs zur Kartierung von FRA2H	48
Tab. 3.2.2.2:	Auflistung aller FS mit Teilkartierung	55
Tab. 3.2.2.3:	Auflistung aller FS mit Einzelhybridisierungen	56
Tab. 3.3.1:	FS und evolutionäre Bruchpunkte	57
Tab. 3.4:	Auflistung der bearbeiteten Tumorzelllinien und der Patientensuspension im Vergleich zu FS	61
Tab. 3.5.1:	Auflistung von FS und Neoplasie-assoziierten Genen	62
Tab. 3.5.2:	Auflistung von FS und Krankheits-assoziierte Gene	64
Tab. 3.5.3:	Zusammenstellung aller bearbeiteten FS mit Repeat-Analyse-Ergebnissen ...	65
Tab. 4.2a:	Auflistung der FS, deren Vorkommen nur in einer der 3 untersuchten Suspensionen zu beobachten war	70
Tab. 4.2b:	Vergleich der FS hinsichtlich ihres Vorkommens in den Suspensionen	71
Tab. 4.2c:	Aph-induzierbare FS, welche nicht dem Aph-Typ angehören mit Vergleich der Häufigkeitsangaben aus Veröffentlichungen	71
Tab. 4.3:	Auflistung von FS an der Grenze zu GTG-hellen zu GTG-dunklen Banden ...	74
Tab. 4.4.1:	Gegenüberstellung zytogenetische Bande, Neoplasie-assoziiertes Bp/ Erkrankung, FS und evolutionärer Bp	79
Tab. 4.4.1.1:	Auflistung veröffentlichter FS/in dieser Arbeit kartierter im Vergleich mit evolutionär konservierten Bp	81
Tab. 4.4.1.2:	Vergleich FS auf molekularzytogenetischer Ebene mit bekannten Neoplasie-assoziierten Bp	83
Tab. 4.4.1.3.1a:	Angabe bisher kartierter FS und deren GC-Gehalt	88
Tab. 4.4.1.3.1b:	Durchschnittlicher GC-Gehalt der FS im Vergleich zu ermittelten Durchschnittswerten des menschlichen Genoms	88
Tab. 4.4.1.3.2:	Auflistung von FS, die Gene mit Zellfunktionen beinhalten	92

1 Einleitung

Teilhard de Chardin S.J. (1881-1955):

"Die Evolution des Menschen hat ihren Höhepunkt keinesfalls schon erreicht ...; sie ist vielmehr in unserer Zeit in vollem Aufschwung."

Der schwedische Naturforscher Carl von Linné (1701-1778) veröffentlichte 1758 in seinem Buch „Systema Naturae“ erstmals ein Klassifikationssystem der Arten und gilt seither als Begründer der Taxonomie. Er versah den Menschen mit dem Namen „Homo sapiens“ und fasste ihn mit den Affen in die Ordnung der Primaten zusammen. Den „großen Affen“ zugehörig sind Gorilla, Schimpanse und Orang-Utan, wobei der Mechanismus der *Hominidae*-Evolution bzw. die Dynamik der Genomorganisation bisher noch nicht detailliert aufgeklärt werden konnte. Bekannt ist, dass zwischen unterschiedlichen Spezies Reproduktionsbarrieren existieren, welche u.a. durch chromosomale Rearrangements (z.B. para- und perizentrische Inversionen, Robertsonische Translokationen) verursacht sind (Zernahle, 1983). Zahlreiche solcher evolutionär konservierter Bruchpunkte, welche diverse Umbauten während der Evolution des humanen Genoms markieren, sind in den letzten Jahren m.H. molekularer bzw. molekularzytogenetischer Methoden aufgeklärt worden (Feuk *et al.*, 2005; Newman *et al.*, 2005; Gross *et al.*, 2006; Weise *et al.*, 2007). Die Frage, ob die chromosomale Evolution der Säugetiere angetrieben wird durch Regionen von erhöhter chromosomaler Brüchigkeit, wird schon seit längerem in der Literatur diskutiert (Pevzner und Tesler, 2003; Ruiz-Herrera *et al.*; 2006, Robinson *et al.*, 2006). Solche Regionen werden als „Fragile Sites“ (FS) bezeichnet und wurden 1965 erstmals durch Dekaban beschrieben. Definiert sind FS als Chromosomenabschnitte, in denen es unter bestimmten Kulturbedingungen zu einer erhöhten chromosomalen Bruchneigung kommt (Sutherland, 1977). Sie unterliegen einer generellen Einteilung in „rare Fragile Sites“ (rFS) und „common Fragile Sites“ (cFS) in Abhängigkeit ihres Vorkommens in der Population und ihrer Induzierbarkeit. Genomische Instabilität in Form von Mutationen und chromosomalen Rearrangements können, neben ihrer Rolle in der Evolution, auch assoziiert sein mit bestimmten klinischen Ausprägungen. Das bekannteste Beispiel ist die rFS FRAXA in Xq27.3 lokalisiert, welche mit dem klinischen Bild des „Fragiles X-Syndroms“ einhergeht (Sutherland *et al.*, 1979c). Des Weiteren beispielsweise die „Fanconi Anämie“, welche 1927 erstmals durch Guido Fanconi beschrieben wurde und 1964 als eine durch chromosomale Instabilität gekennzeichnete Erkrankung identifiziert wurde (Schroeder *et al.*, 1964). Eine Verbindung von FS und chromosomalen Rearrangements in Leukämien und Krebserkrankungen wurde schon früh postuliert und auf zytogenetischer Ebene beschrieben (Yunis und Soreng, 1984; Hecht und Sutherland, 1984; Hecht, 1988; De Braekeleer *et al.*, 1985; De Braekeleer, 1987; Le Beau, 1986). Die hier vorliegende Arbeit hat die vergleichende molekularzytogenetische Analyse von fragilen Bereichen des Genoms mit bereits auf molekularer bzw. molekularzytogenetischer Ebene identifizierten evolutionären und Neoplasie-assoziierten Bruchpunkten zum Ziel. Dabei stellt die Kartierung bisher nur auf zytogenetischer Grundlage charakterisierter FS einen zentralen Bestandteil dar. Es kann gezeigt werden, dass evolutionär konservierte Bruchpunkte zu einem hohen Anteil innerhalb von fragilen Bereichen des Genoms liegen, im Gegensatz zu Neoplasie-assoziierten chromosomalen Veränderungen (Translokationen, Inversionen). Diese Ergebnisse tragen weiter zum besseren Verstehen der Karyotypevolution bei. Die Auswertung und nachfolgende Datenbankanalyse der FS ermöglichen einen tieferen Einblick in die Mechanismen der chromosomalen Fragilität. Des Weiteren ist es möglich zahlreiche, bisher nicht beschriebene FS zu identifizieren.

1.1 Zytogenetik

Bereits 1873 beobachtete Anton Schneider an Plathelminthen, dass sich der Zellkern nach Zugabe von Essigsäure in „Fäden“ verwandelte. Der Name „Chromosom“ wurde von dem Anatomen Waldeyer 1888 vorgeschlagen, nachdem der Zytologe Flemming 1880 den Begriff „Chromatin“ als färbbare Substanz des Zellkernes eingeführt hatte. In den 1860er Jahren wurden von Gregor Mendel die „Mendelschen Gesetze“ anhand von Kreuzungsversuchen mit Erbsenpflanzen formuliert, ohne Kenntnis des Begriffs Chromosom und der zugrunde liegenden Ursachen. Erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts (1903) entwickelten Sutton und Boveri die „Chromosomentheorie der Vererbung“ und formulierten damit die Grundlagen der modernen Genetik. Voraussetzung für die Entwicklung der Zytogenetik war die Etablierung geeigneter Methoden. Dazu gehörte die Möglichkeit einer Arretierung der Chromosomen im Metaphasestadium (Bayreuther, 1952) sowie die Einführung der hypertonen Behandlung der Zellen (Hsu, 1952). Im Jahr 1956 war es Tjio und Levan durch eine verbesserte Chromosomenpräparation gelungen, die korrekte Anzahl von 46 Chromosomen zu bestimmen, nachdem zuvor Painter die Chromosomenzahl des Menschen auf 48 festgelegt hatte (Painter, 1923). Die ersten numerischen Chromosomenveränderungen wurden 1959 beschrieben (Trisomie 21: Lejeune *et al.*, 1959; Klinefelter-Syndrom: Jacobs und Strong *et al.*, 1959; Turner-Syndrom: Ford *et al.*, 1959), gefolgt von der Beschreibung der Trisomie 13 (Patau *et al.*, 1960) und des Cri du Chat-Syndroms (Lejeune *et al.*, 1963). Die Einführung von Methoden zur Bänderung von Chromosomen, wie das „Q-Banding“, welches auf dem bevorzugten Anfärben AT-reicher DNA mit Quinacrin oder Quinacrin-dihydrochlorid beruht (Caspersson *et al.*, 1970), ermöglichte die Unterscheidung der einzelnen humanen Chromosomen. Eine Reihe von Bänderungsverfahren wurden in den folgenden Jahren entwickelt und ermöglichten eine genauere Strukturanalyse der Chromosomen. So kommt seit 1971 das GTG-Bänderungsverfahren (G-bands by Trypsin using Giemsa) zum Einsatz, welches durch Seabright entwickelt wurde. Hierbei wird vor der Behandlung mit Giemsa kontrolliert mit Trypsin verdaut. Die GTG-Bänderung stellt bis heute eine Standardmethode der Zytogenetik dar. Eine weitere Methode ist das „R-Banding“ – hierbei wird vor der Giemsa-Färbung eine Salzsäuredenaturierung durchgeführt, wodurch ein zur GTG-Bänderung reverses Bandenmuster entsteht (Dutrillaux und Lejeune, 1971). Das sog. C-Bänderungsverfahren ermöglicht es, heterochromatische Bereiche der Chromosomen anzufärben (Arrighi und Hsu, 1971). Bei den Bänderungsverfahren (GTG-, Q-, R-) werden die Chromosomen mit chemischen Substanzen so behandelt, dass alternierend helle und dunkle Banden entstehen, welche hoch reproduzierbar sind. Durch diese Färbemethoden war es erst möglich, neben numerischen Chromosomenveränderungen, auch intra- und interchromosomale Rearrangements aufzuzeigen. Zu diesen gehören Translokationen (Austausch von chromosomalem Material zwischen Chromosomen), Duplikationen (Verdopplung von chromosomalem Material), Deletionen (Verlust von chromosomalem Material) wie auch Inversionen (Drehung von chromosomalem Material um 180°). Die Nomenklatur der humanen Chromosomen ist auf verschiedenen internationalen Konferenzen festgelegt worden und aktuell in der ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature; Shaffer und Tommerup 2005) festgehalten. Sie beruht im Wesentlichen auf der Unterscheidung heller und dunkler Banden (nach GTG-Bänderung), regelt die Nummerierung der GTG-Banden jedes Chromosoms und die Bezeichnung aller möglichen Chromosomen- und Karyotypveränderungen. Die genannten Verfahren zur Darstellung der Feinstruktur menschlicher Chromosomen werden derzeit weltweit routinemäßig, vor allem zu diagnostischen Zwecken, eingesetzt. Eine Weiterentwicklung der Zytogenetik ist die molekulare Zytogenetik, welche eine mit den konventionellen Färbemethoden nicht immer eindeutige Chromosomenveränderung bzw. Bruchpunktbestimmung ermöglicht.

1.2 Molekulare Zytogenetik

Die molekulare Zytogenetik bedient sich in erster Linie einer Technik, welche als Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH) bezeichnet wird. Mit Hilfe dieser Methode ist es möglich, bestimmte Chromosomen und Chromosomenabschnitte spezifisch zu markieren und eine Darstellbarkeit der Chromosomen nicht nur auf Metaphaseniveau, sondern auch im Interphasekern (IK) zu ermöglichen.

1.2.1 Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH): Zeitliche Entwicklung

Die Technik wurde bereits 1969 durch den amerikanischen Biologen Gall, welcher mit radioaktiv markierten RNA-Molekülen arbeitete, an *Xenopus* entwickelt (Pardue und Gall, 1969). 1981 konnten erstmals Gene mit radioaktiv markierten Sonden lokalisiert werden (Malcolm *et al.*, 1981; Harper und Saunders, 1981; Gerhard *et al.*, 1981). Die folgenden Jahre waren durch eine rasante Entwicklung der Methode gekennzeichnet. Bereits im gleichen Jahr (1981) war die Markierung der Nukleinsäuresequenz mit Biotin (Hapten) erfolgreich und löste zunehmend die radioaktive Markierungsmethode ab (Langer *et al.*, 1981). 1986 wurde erstmals die Methode der FISH an humanen Chromosomen mit Hilfe des FITC-Avidin-Detektionssystems für Biotin beschrieben (Pinkel *et al.*, 1986). Eine entscheidende Voraussetzung für den Einsatz nicht radioaktiver Sonden stellte die Technik der Chromosomen *in situ* Suppressions-Hybridisierung dar (CISS, Lichter *et al.*, 1988). Dabei werden repetitive (unspezifische) Sequenzen, die über das ganze Genom verteilt sind und bei einer Hybridisierung zu einer unspezifischen Fluoreszenz führen würden, durch eine Vorhybridisierung abgeblockt. Die erste erfolgreiche Hybridisierung mit mehreren Farben gelang 1989 (Nederlof *et al.*, 1989). Eine weiterführende Entwicklung des Viel-Farben-FISH gelang 1996 mit der Entwicklung des SKY (Spectral Karyotyping) bzw. des M-FISH (Multiplex-FISH), wodurch es möglich wurde alle Chromosomen gleichzeitig, durch Kombination verschiedener Fluorochrome, zu markieren (Schröck *et al.*, 1996; Speicher *et al.*, 1996). Beide Techniken beruhen auf dem Einsatz von Ganz-Chromosomen-Sonden (wcp: „whole chromosome paint“) und unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Aufnahmetechnik. Mit der Entwicklung von FISH-Bänderungsverfahren, bspw. des Chromosome-bar-code (Lengauer *et al.*, 1992,1993), des Rx-FISH (Müller *et al.*, 1998) oder des „high resolution multicolour banding“ (MCB, Chudoba *et al.*, 1999; Liehr *et al.*, 2002b; Weise *et al.*, 2008) wurde eine methodische Weiterentwicklung der M-FISH-Technik erreicht. Die MCB-Sondensets der einzelnen Chromosomen wurden auch für vergleichende ZOO-FISH Untersuchungen verwendet (Mrasek *et al.*, 2001, 2003). Aufbauend auf dem MCB erfolgte eine Zusammenführung der MCBs aller Chromosomen (138 regionspezifische Mikrosezierungsbanken) zu einem Probenet (mMCB = „multitude multicolor banding“, Weise *et al.*, 2003), welches ebenfalls Anwendung fand für ZOO-FISH Experimente (Weise *et al.*, 2003; Gross *et al.*, 2006). Mit der Entwicklung des MCBs wurde eine Bandenauflösung von mindestens 550 Banden pro haploiden Chromosomensatz erreicht. In Verbindung mit Verfahren zur Erhöhung der Chromosomenlänge in Metaphaseplatten (MPP) kann eine Auflösung von bis zu 850 Banden erreicht werden und die genaue Herkunft von GTG-Subbanden können so untersucht werden (Lehrer *et al.*, 2004). Ein weiterer Meilenstein wurde mit der Entwicklung des „Centromere-specific multicolor-FISH“ (CenM-FISH; Nietzel *et al.*, 2001) zur Identifizierung von unbekanntem chromosomalen Materials gelegt. Mit Hilfe dieser Technik und der Etablierung eines sog. „Subcentromer-specific multicolor-FISH“ (SubcenM; Starke *et al.*, 2003; Liehr *et al.*, 2003) wurde eine Identifizierung und Charakterisierung von mittels GTG-Bänderung schwer zu identifizierenden

Chromosomenbruchstücken, den sog. Markerchromosomen (sSMC: small supernumerary marker chromosomes) möglich.

1.2.2 Prinzip der Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH)

Die Methode der *in situ*-Hybridisierung ermöglicht es, DNA- oder RNA-Sequenzen in Geweben, Zellen, intrazellulären Strukturen oder in spezifischen Chromosomenbereichen zu lokalisieren bzw. zu identifizieren. Eine Voraussetzung für den rasanten Fortschritt der FISH war die Entwicklung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR; Mullis 1986,1987; Saiki *et al.*, 1988; siehe 2.3.4). 1992 gelang die erste „whole genome amplification“ mit Hilfe von degenerierten Oligonukleotiden (DOP-PCR, Telenius *et al.*, 1992). Mit Hilfe der PCR ist es möglich, Fluorochrome (direkte Methode) oder Haptene (Biotin, Digoxigenin; indirekte Methode) in die DNA einzubauen. Eine andere Methode der DNA-Markierung stellt die „Nick-Translation“ (Rigby *et al.*, 1977) dar. Hierbei nutzt man die Reparaturfunktion der DNA-Polymerase I aus, um Nukleotide (Fluorochrome, Haptene) aufgrund von Einzelstrangbrüchen, welche als „nicks“ bezeichnet werden, einzubauen. Diese sog. DNA-Sonden werden im nachfolgenden Schritt denaturiert, d.h. die DNA liegt dann einzelsträngig vor (unter Zugabe von COT-I-DNA, siehe 2.4). Ebenso erfolgt eine Denaturierung der zu untersuchenden Metaphasen bzw. Interphasekerne auf dem Objektträger (OT). Bei der anschließenden Hybridisierung kommt es zur Anlagerung der Sonden-DNA an homologe Sequenzen der unmarkierten Ziel-DNA auf dem OT. Eine anschließende Detektion der Hapten-markierten DNA mit Fluoreszenz-markierten Antikörpern (AK) ist bei der indirekten Markierungsmethode nötig. Die Auswertung der Fluoreszenzsignale erfolgt anschließend an einem Fluoreszenzmikroskop (siehe 2.4.3). Die nachfolgenden Abb. 1.2.2 a und b zeigen schematisch die Methode der Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung mittels Markierungs-PCR und „Nick-Translation“ auf.

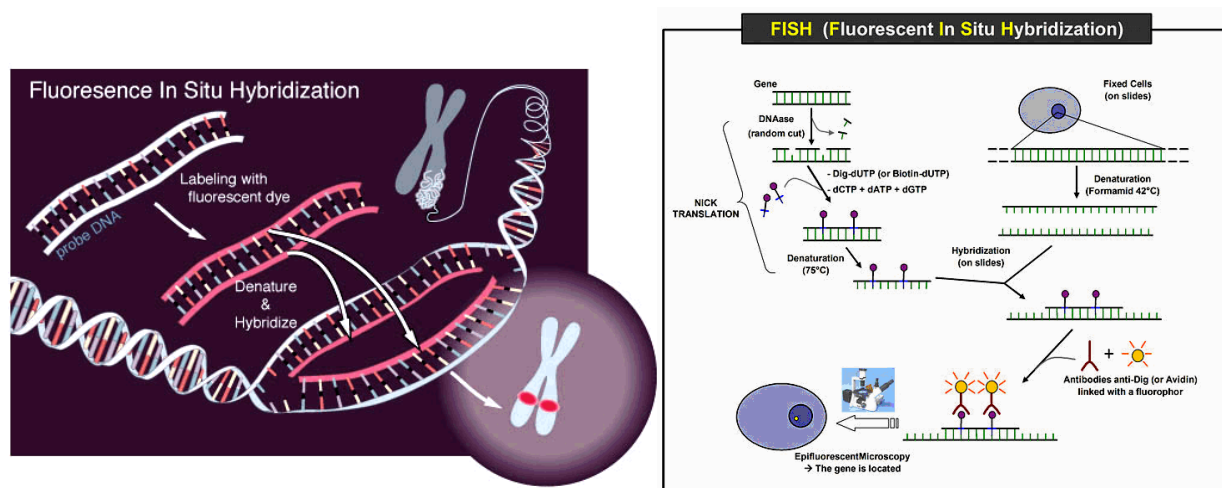


Abb. 1.2.2 a (links) und b (rechts): Schematische Darstellung der Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (Quelle: Wikipedia). **a:** Eine Proben-DNA wird mit Fluoreszenzfarbstoff markiert, denaturiert und auf die ebenfalls denaturierte Ziel-DNA hybridisiert. Es kommt zur Anlagerung homologer DNA-Sequenzen, was eine nachfolgende Auswertung aufgrund der markierten Sonde am Fluoreszenzmikroskop ermöglicht. **b:** Eine Sondenmarkierung wird hier am Bsp. der Nick-Translation gezeigt, mit nachfolgender Denaturierung, Hybridisierung auf die ebenfalls einzelsträngige Ziel-DNA, Detektion mittels Antikörper und nachfolgender Fluoreszenz-mikroskopischer Auswertung.

Der Vorteil dieser Methode in dem gleichzeitigen Einsatz mehrerer unterschiedlich markierter Sonden, so dass schnell mehrere Informationen von der Auswertung nur eines Präparates gewonnen werden können. Eine Vielzahl von Sonden kommen zur Anwendung. Ihr Einsatz ist abhängig von der jeweiligen Fragestellung und den unterschiedlichen methodisch

bedingten Grenzen. Die Molekulare Zytogenetik findet ein breites Anwendungsfeld, von der Routinediagnostik bis hin zur Beantwortung von Fragen der Grundlagenforschung. Mittels dieser Technik sind chromosomale Veränderungen in Abhängigkeit der eingesetzten Sonden rasch detektierbar.

1.2.3 Sondentypen

Repetitive DNA-Sonden binden an DNA-Abschnitte mit einer großen Anzahl sich wiederholender DNA-Sequenzen (Zentromere, Telomere, Heterochromatin).

Mit Hilfe der Chromosomen-Sonden ist der Nachweis ganzer Chromosomen (wcp: „whole chromosome painting“) oder nur von Chromosomenarmen (pcp: „partial chromosome painting“) möglich. Mittels „chromosome flow sorting“ (Speicher *et al.*, 1996) oder über eine Glasnadel-basierende Mikrosezierung (Bates *et al.*, 1996; Senger *et al.*, 1997) kann eine Gewinnung dieser Sonden erfolgen.

Lokus-spezifische Sonden kommen zum Einsatz, wenn gezielt ganz bestimmte Gene (z.B. für ein Mikrodeletionssyndrom) oder DNA-Sequenzen dargestellt werden sollen. Lokus-spezifischen Sonden sind über ihre Basenabfolge genau definiert und können somit als FISH-Sonde für Kartierungsarbeiten verwendet werden. Für die Klonierung einer spezifischen Sequenz ist es nötig, diese in einen Vektor einzubauen und von einer geeigneten Wirtszelle vermehren zu lassen. Anschließend erfolgt die Isolierung der DNA, ihre Vermehrung und Markierung m.H. einer DOP-PCR (siehe 2.3.4.1). Es sind zahlreiche Vektoren, die sich in ihrem Wirtsorganismus und der klonierbaren DNA-Menge unterscheiden, bekannt. So gibt es z.B. virale Vektoren (Adenoviren), Cosmide (Lamda Phage, 0,03-0,04 Mbp), Plasmide (*Eschericia coli*, bis 0,3 Mb) und künstliche Chromosomen (*Saccharomyces sereviciae*, 0,02-2,00 Mbp) (Sambrook *et al.*, 1989).

In der vorliegenden Arbeit kommen in erster Linie „bacterial artificial chromosomes“ (BACs) mit einer Größe von ca. 70-120 Kbp als Lokus-spezifische DNA-Sonden zum Einsatz. Dieses Klonierungssystem fand bei der Subklonierung von „yeast artificial chromosomes“ (YACs; Schlessinger, 1990) im Rahmen des „Human Genome Projects“ eine breite Anwendung (Shizuya *et al.*, 1992). Im eigentlichen Sinne sind BACs keine Chromosomen, da sie ihren Ursprung im Fertilitätsplasmid prokaryontischer Bakterien, wie *Eschericia coli*, haben und somit zusätzlich zum eigentlichen Bakteriengenom vorliegen. Es können gleichzeitig mehrere solcher zirkulärer DNA-Moleküle in einer Bakterienzelle vorkommen, so dass eine größere Menge an DNA isoliert werden kann als z.B. aus Hefen. Ihrer leichten Handhabung wegen haben sich die BACs als Subklonierungssystem in den letzten Jahren durchgesetzt und die YACs zunehmend verdrängt, trotz oder gerade auch wegen ihrer kleineren klonierbaren Fremd-DNA-Menge. Eine „BAC-Kartei“, die das menschliche Genom fast vollständig abdeckt, ist eines der Ergebnisse des „Human Genome Projects“ und kann u.a. in der NCBI Datenbank (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/map_search.cgi?taxid=9606&query=rp3-43814) abgerufen werden. Mit Hilfe dieser Kartei ist es möglich, für fast jede Region des humanen Genoms BACs zu identifizieren, diese anschließend kommerziell zu erwerben und nachfolgend als FISH-Sonden verfügbar zu machen.

1.3 „Fragile Sites“ (FS)

Chromosomale Regionen, welche nach Induktion oder seltener auch spontan als Chromosomen- bzw. Chromatidbrüche in Metaphasen auftreten, werden als „Fragile Sites“ (FS) bezeichnet. Diese Brüche sind nicht zufällig über das Genom verstreut, sondern treten gehäuft an bestimmten Chromosomenbanden auf. Sie wurden 1965 erstmals an humanen

Chromosomen beschrieben (Dekaban, 1965). Der Terminus „Fragile Site“ wurde 1970 durch die Beschreibung von Chromosomenbrüchen am langen Arm von Chromosom 16 geprägt (Magenis *et al.*, 1970). Erst im Jahr 1977 fand man heraus, dass die Art der Lymphozytenkultivierung einen Einfluß auf die Entstehung von Chromosomenbrüchen hat (Sutherland, 1979 a, b, c). Nach der Häufigkeit ihres Auftretens und der Art ihrer Induzierbarkeit unterscheidet man „Common Fragile Sites“ (cFS) und „Rare Fragile Sites“ (rFS). FS sind gekennzeichnet durch eine partielle DNA-Replikationsinhibierung. Es wurde gezeigt, dass vor allem cFS involviert sind in Deletionen und Translokationen (Glover und Stein, 1988; Wang *et al.* 1997), in Schwester-Chromatid-Austausch (Glover und Stein, 1987; Lukusa *et al.*, 1991), in intrachromosomale Genamplifikation (Coquelle *et al.*, 1997) und als Integrationsstellen von Virus-DNA (Rassool *et al.*, 1991). Des Weiteren sind einige FS beschrieben, die kolokalisieren mit Bruchpunkten (Bp) von Deletionen (Arlt *et al.*, 2002; Denison *et al.*, 2003) und Translokationen (Krummel *et al.*, 2000) in verschiedenen Tumoren. Auch wurde eine erhöhte cFS-Expression bei verschiedenen Erkrankungen, wie z.B. dem Seckel-Syndrom (Casper *et al.*, 2004) beobachtet und FS werden in Verbindung gebracht mit der Ausbildung von Krankheiten (Debacker und Kooy, 2007a).

1.3.1 „Rare Fragile Sites“ (rFS)

Die rFS werden *in vitro* durch Folat- oder Thymidinmangel induziert und treten, laut Definition, in weniger als 5% der Bevölkerung in Erscheinung. Sie sind gekennzeichnet durch eine erhöhte Tandemamplifikation von Trinukleotiden (CGG/CCG) oder AT-reichen Minisatelliten. Durch diese verlängerten Einzelstrang-CCG/CGG-repeat-Sequenzen kann es zur Bildung von stabilen Sekundär-non-B DNA-Strukturen (z.B. Haarnadelstrukturen) kommen (Nadel *et al.*, 1995). Dies wiederum hat Einfluß auf die DNA-Replikation (Usdin und Woodford, 1995). Für die Expression der rFS sind 2 Anforderungen nötig: 1. methylierte und vollständig mutierte CCG/CGG-Repeats und 2. ein limitiertes Vorhandensein von dTTP oder dCTP zum Zeitpunkt der DNA-Synthese (Nancarrow *et al.*, 1994). Die Mehrheit der rFS ist durch eine Folatsensitivität gekennzeichnet. Sie können bspw. durch ein Kulturmedium mit Folsäure- und Thymidinmangel induziert werden. Die Nicht-Folat-sensitiven rFS sind induzierbar durch Distamycin A und/oder Bromoxyuridin (BrdU) (Schwartz *et al.*, 2006; Sutherland *et al.*, 1980). Momentan sind 31 rFS in der NCBI 36.3-Datenbank aufgeführt. Davon sind 7 Folat-sensitive rFS molekular charakterisiert: FRAXA (Kremer *et al.*, 1991), FRAXE (Knight *et al.*, 1993), FRAXF (Parrish *et al.*, 1994), FRA10A (Sarafidou *et al.*, 2004), FRA11B (Jones *et al.*, 1994), FRA12A (Winnepeninckx *et al.*, 2006), FRA16A (Nancarrow *et al.*, 1994) und 2 Nicht-Folat-sensitive rFS: FRA10B (Hewett *et al.*, 1998), FRA16B (Yu *et al.*, 1997).

Das bekannteste Beispiel einer rFS führt zur Ausprägung des „Fragilen X-Syndroms“ und ist gekennzeichnet durch eine FS in Xq27.3 (FRAXA; Sutherland und Baker, 2000). Das Syndrom ist eine der häufigsten Ursachen erblicher geistiger Behinderung bei Jungen und ist gekennzeichnet von einer (CGG)-Trinukleotidexpansion von 200-2000 Kopien (normal: 4-55, 55-230: Prämutationsphase). Die meisten anderen rFS scheinen keine phänotypischen Auswirkungen zu zeigen (Sutherland, 1981; Takahashi *et al.*, 1988a).

1.3.2 „Common Fragile Sites“ (cFS)

„Common Fragile Sites“ (cFS) werden unter bestimmten Kulturbedingungen exprimiert, welche die DNA-Replikation (z.B. BrdU) hemmen bzw. durch die Anwesenheit geringer Mengen an Aphidicolin (Aph; Glover *et al.*, 1984; Casper *et al.*, 2002). Aphidicolin, ein spezifischer Inhibitor der DNA-Polymerasen α (Sheaff *et al.*, 1991), δ (Byrnes, 1984) und ϵ

(Cheng und Kuchta, 1993) wird als Hauptagens für die cFS-Induktion verwendet (neben BrdU und 5-Azacytidin). CFS werden als Teil der normalen Chromosomenstruktur angesehen, wobei ihre Expressionshäufigkeit von Individuum zu Individuum variiert. Momentan sind 88 cFS in der NCBI 36.3-Datenbank aufgeführt, wobei jedoch die genaue Zahl an existierenden cFS nach Definition und Interpretation von verschiedenen Autoren stark schwankt (Kuwano *et al.*, 1988; Simonic und Gericke, 1996; Durkin und Glover, 2007 u.a.). FRA3B (3p14.2) ist die am häufigsten induzierbare cFS (Smeets *et al.*, 1986), gefolgt von FRA6E (6q26), FRA7H (7q32.3), FRA16D (16q23) und FRAXB (Xp22.3) (Glover *et al.*, 1984).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind 21 cFS molekular charakterisiert: FRA1H (Curatolo *et al.*, 2007), FRA1E (Hormozian *et al.*, 2007), FRA2G (Limongi *et al.*, 2003), FRA3B (Wilke *et al.*, 1996), FRA4F (Rozier *et al.*, 2004), FRA6H (Fechter *et al.*, 2007b), FRA6E (Denison *et al.*, 2003), FRA6F (Morelli *et al.*, 2002), FRA7E (Zlotorynski *et al.*, 2003), FRA7G (Hellman *et al.*, 2002), FRA7H (Mishmar *et al.*, 1998), FRA7K (Helmrich *et al.*, 2007), FRA7I (Ciullo *et al.*, 2002), FRA9E (Callahan *et al.*, 2003), FRA9G (Sawinska *et al.*, 2007), FRA11F (Reshmi *et al.*, 2007), FRA11G (Fechter *et al.*, 2007a), FRA13A (Savelyeva *et al.*, 2006), FRA13E (Fechter *et al.*, 2007b), FRA16D (Krummel *et al.*, 2000; Mangelsdorf *et al.*, 2000), FRAXB (Arlt *et al.*, 2002). Die Aphidicolin-induzierte Chromosomenbrüchigkeit betrifft ausgedehnte genomische Regionen in einer Größenordnung von ~0,5-10 Mbp und ist über das gesamte Genom verteilt.

1.3.2.1 Merkmale von cFS

FS erstrecken sich über einen definierten DNA-Bereich, d.h. sie haben nicht immer exakt den gleichen Bp, sondern dieser variiert innerhalb der fragilen Region. Schon Anfang der 70-er Jahre wurde die Vermutung geäußert, dass FS aus der Unfähigkeit der DNA zur kompakten Faltung (Chaudhuri, 1972) resultieren. Es konnte gezeigt werden, dass eine ungewöhnliche Chromatinorganisation mit der FRA7G assoziiert ist (Hellman *et al.*, 2002). In verschiedenen Studien wird die Vermutung geäußert, dass veränderte Chromatinstrukturen, wie Änderung in der Histonmodifikation, Verlust von Histonproteinen und Änderungen in der Chromosomenkondensation Einfluss haben auf den DNA-Reparaturprozess und die Zellzykluskontrollpunkte und somit auch auf die FS-Expression (Koundrioukoff *et al.*, 2004; Wang, 2006). Ein eindeutiger Beweis für diese Hypothese steht aber noch aus.

Hinsichtlich des Replikationszeitpunktes wurden zahlreiche cFS überprüft. Eine verzögerte Replikation scheint ein Merkmal sowohl der cFS wie auch der rFS zu sein (Handt *et al.*, 2000; Le Beau *et al.*, 1998; Hellman *et al.*, 2000). Die späte Replikation resultiert u.a. in der Bildung von Sekundärstrukturen, welche die Replikationsgabel-Progression inhibieren. Untersuchungen zeigten, dass die Zugabe von Aphidicolin zu einer weiteren signifikanten Verzögerung der Replikationszeit von FRA3B und FRA16D führte (Wang *et al.*, 1999; Palakodeti *et al.*, 2004). Die spät-replizierende DNA an cFS scheint offensichtlich besonders sensitiv für weitere Verzögerung in Antwort auf Replikations-Inhibitoren zu sein und spielt eine Rolle in der cFS-Expression (Casper *et al.*, 2002; Durkin und Glover, 2007). In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Defekte in den DNA-Reparaturmechanismen zu einer erhöhten Expression von cFS führen (Arlt *et al.*, 2004; Casper *et al.*, 2002). Casper und Mitarbeiter beschrieben ein Modell des zellulären Mechanismus der cFS-Expression (Casper *et al.*, 2002). Durch einen Stillstand der Replikationsgabel verursacht, stellen sich exprimierte cFS als unreplizierte, einzelsträngige DNA-Abschnitte dar. Dadurch bedingt kommt es zu einem Zellzyklusarrest an den S- und/oder G2/M-Kontrollpunkten (checkpoints), wodurch eine DNA-Reperatur ermöglicht wird. Unterlaufen Zellen diese Zellzyklus-Kontrollpunkte, kommt es zur Bildung zytogenetisch sichtbarer Chromosomenbrüche (siehe Abb. 1.3.2.1).

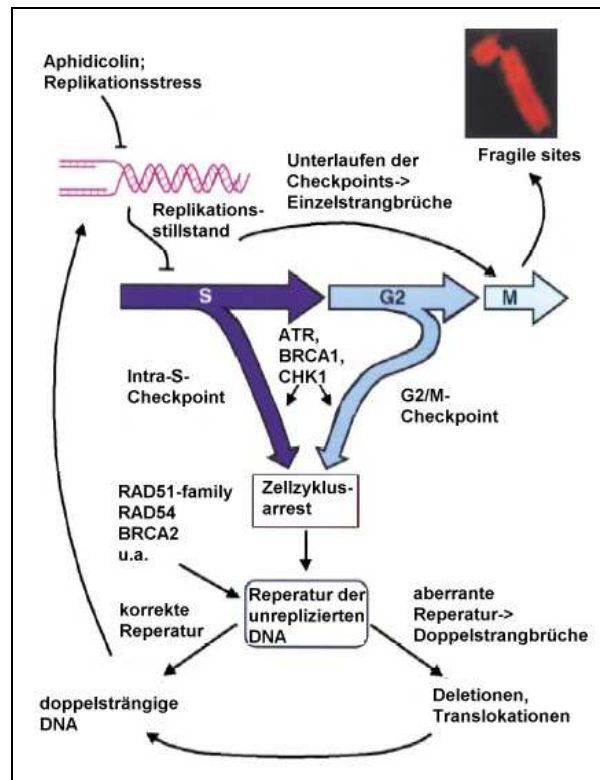


Abb. 1.3.2.1: Modell der cFS-Expression (modifiziert nach Casper *et al.*, 2002)

Eine erhöhte Flexibilität der DNA-Helix in Bereichen von cFS ist in den letzten Jahren beschrieben worden (Mishmar *et al.*, 1998; Ried *et al.*, 2000; Morelli *et al.*, 2002 u.a.). Allerdings ist keine umfassende Analyse aller bisher molekular charakterisierten FS erfolgt. Ebenfalls wird die Vermutung aufgestellt, dass cFS durch AT-reiche DNA-Sequenzen gekennzeichnet sind (Arlt, *et al.*, 2003). Eine weitere Arbeit zeigte, dass sehr große Gene in Bereichen von FS lokalisiert sind, welche in der neuronalen Entwicklung und bei Tumoren eine Rolle spielen (Smith *et al.*, 2006). Beispiele hierfür sind das Parkin-Gen (1,37 Mbp; FRA6E), GRID-Gen (1,47 Mbp; FRA4F) oder das WWOX-Gen (1,11 Mb; FRA16D). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Mechanismus der cFS-Entstehung trotz zahlreicher Forschungsergebnisse der letzten Jahre nicht restlos geklärt ist, eine rein DNA-Sequenz-basierende Ursache scheint aber eher unwahrscheinlich.

1.3.2.2 cFS und Evolution

Die evolutionäre Verwandtschaft zwischen dem Menschen und den großen Menschenaffen (Schimpanse, Gorilla, Orang-Utan) wurde bereits im 19. Jh. von Darwin (1859) und Huxley (1863) beschrieben. Der Begriff „*Hominidae*“ für den Menschen und seine Vorfahren wurde 1825 durch den Zoologen Gray geprägt. Heute fasst man die großen Menschenaffen und den Menschen zu den „*Hominidae*“ zusammen (Gee, 2001). Zu den „*Hominidae*“ gehören neben den großen auch die kleinen Menschenaffen (Gibbon). Die Untersuchungen zu den Genomveränderungen zwischen Menschen und Menschenaffen trägt zu dem wachsenden Verständnis der Hominiden-Evolution bei. Chromosomale Veränderungen (z.B. Fusion, Inversion) bewirken Unterschiede in den Karyotypen und dienen der Artabgrenzung. Sie stellen somit eine wichtige Voraussetzung für das Voranschreiten der Evolution dar. Neben den großen zytogenetisch sichtbaren Veränderungen, wie z.B. para- und perizentrische

Inversionen (Yunis und Prakash, 1982; Goidts *et al.*, 2004; Mrasek *et al.*, 2003) wurden in den letzten Jahren zunehmend auch kleinere chromosomale Umbauten beschrieben (Weise *et al.*, 2005, 2007; Gross *et al.*, 2006; Newman *et al.*, 2005; Feuk *et al.*, 2005).

Zur Evolution von Genomen wurden von Nadeau und Taylor 1984 zwei Thesen aufgestellt:

1. Existenz von Chromosomenabschnitten, die zwischen den Arten konserviert sind
2. Vorkommen von Chromosomenrearrangements in zufälligen Chromosomenbereichen.

Eine Bestätigung der 1. These erfolgte später anhand von Sequenzvergleichen zwischen verschiedenen Arten (Fujiyama *et al.*, 2002; Li und Saunders, 2005) und molekularzytogenetischen Untersuchungen (Mrasek *et al.*, 2001 und 2003; Weise *et al.*, 2005, 2007; Newman *et al.*, 2005; Feuk *et al.*, 2005). Die 2. These wird dahingehend in Frage gestellt, dass die Verteilung evolutionärer Bruchpunkte über das Genom nicht gleichmäßig ist. Es werden „hot spots“ vermutet, in denen es während der Evolution immer wieder zu Bruchereignissen und damit verbunden zu chromosomalen Rearrangements kam und kommt (Pevzner und Tesler, 2003; Zhao *et al.*, 2004; Peng *et al.*, 2006; Robinson *et al.*, 2006). Es zeigte sich, dass cFS hoch konservierte Regionen während der Säugetier-Evolution sind. Orthologe zu cFS des Menschen fand man in homologen Regionen zahlreicher anderer Spezies, einschließlich der Primaten (Schmid *et al.*, 1985; Ruiz-Herrera *et al.*, 2004), Katzen (Stone *et al.*, 1993), Hunde (Stone *et al.*, 1991), Mäuse (Mc Allister und Greenbaum, 1997) u.a. . Bereits 1984 beschrieben Yunis und Soreng die hohe Konserviertheit von cFS in homologen Bereichen der Gorilla- und Schimpansengenome (Yunis und Soreng, 1984). Smeets und van de Klunert wiesen nach, dass 30 unterschiedliche Chromosomenbanden, welche in evolutionäre Umbauten involviert sind, cFS im Menschen und/oder in einer der 3 untersuchten Primatenarten (Gorilla, Schimpanse, Orang Utan) exprimierten (Smeets und van de Klunert, 1990). 2005 wurde durch die Arbeitsgruppe um Ruiz-Herrera beobachtet, dass ~89% der humanen Chromosomenbanden, welche Grenzen für ancestrale Chromosomensegmente darstellen, cFS und/oder intrachromosomale Telomer-ähnliche Sequenzen enthalten (Ruiz-Herrera *et al.*, 2005a). Die meisten dieser Untersuchungen basierten auf vergleichenden G-Bänderungsstudien bzw. teilweise in einer Kombination mit ZOO-FISH (vergleichendes Chromosomen-Painting zwischen unterschiedlichen Spezies). Molekular-zytogenetisch vergleichende Analysen hinsichtlich einzelner FS erfolgten bisher nur an Wenigen, z.B. FRA3B in Maus (Matsuyama *et al.*, 2003); FRA7K in Maus (Helmrich *et al.*, 2006, 2007) und verschiedenen anderen FS in Primaten (Ruiz-Herrera *et al.*, 2004). Ruiz-Herrera stellte die These auf, dass das Genom eine Zusammensetzung ist aus fragilen Bereichen, die evolutionär konserviert und empfänglich sind für Reorganisation und aus solchen Bereichen, die nicht den gleichen Grad an evolutionärer Plastizität aufweisen (Ruiz-Herrera *et al.*, 2006). Trotz all dieser Untersuchungen konnte bisher nicht geklärt werden, ob und inwieweit die FS-Instabilität zur Karyotypevolution beiträgt und wie stark ihre Konserviertheit über die Artgrenzen hinaus Bestand hat.

In dieser Arbeit wurde besonderes Augenmerk auf die molekular- bzw. molekularzytogenetisch charakterisierten evolutionären Bruchpunkte in vergleichenden molekularzytogenetischen Studien zu cFS gelegt.

1.3.2.3 cFS und Neoplasien

Tumore können aus einer einzigen Vorläuferzelle als das Resultat einer Akkumulation von multiplen genetischen und epigenetischen Veränderungen entstehen, wie z.B. chemische oder physikalische Karzinogene, Virusintegration in Onkogene, Replikationsfehler oder auch durch veränderte DNA-Methylierung. Die Ansammlung von DNA-Schäden, welche in Punktmutationen, chromosomalen Rearrangements, Amplifikationen oder Deletionen resultieren, können die Bildung einer klonalen Tumorzelle mit unbegrenztem

Wachstumspotential bewirken (Hanahan und Weinberg, 2000). Bereits in den 1980-er Jahren wurde die Vermutung geäußert, dass eine Verbindung zwischen FS und chromosomalen Veränderungen in Neoplasien besteht (Yunis, 1984; Yunis und Soreng, 1984; Hecht und Sutherland, 1984; De Braekeleer *et al.*, 1985; De Braekeleer 1987; Le Beau, 1986). Diese Vermutung basierte auf der Beobachtung, dass cFS und Bruchpunkte von Tumor-assoziierten Chromosomenveränderungen zytogenetisch in derselben Chromosomenbande auftraten. So beschrieben Yunis und Soreng, dass ~50% der chromosomalen Bruchpunkte, welche in Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren zytogenetisch identifiziert wurden, in Banden mit FS-Expremierung lagen (Yunis und Soreng, 1984). Beispielsweise liegt der Bruchpunkt der beim Burkitt-Lymphom am häufigsten auftretenden Translokation t(8;14) innerhalb oder in der Nähe des MYC-Lokus in FRA8C (Croce und Nowell, 1985).

Molekulare und molekularzytogenetische Untersuchungen konnten zeigen, dass (zusätzlich zu Chromosomentranslokationen) die Deletionen von Tumorsuppressorgenen und die Oncogen-Amplifikation häufig die Konsequenz von DNA-Strangbrüchen an FS sind. Beispielsweise wurde durch Shuster *et al.* eine Amplifikation der RIN-Gene in einem Plattenepithelkarzinom beschrieben, welche im Bereich der FRA11B liegen (Shuster *et al.*, 2000). Es wurde ein Modell entwickelt, welches die Genamplifikation durch FS erklären sollte: „breakage-fusion-bridge“-Modell (BFB; Coquelle *et al.*, 1997).

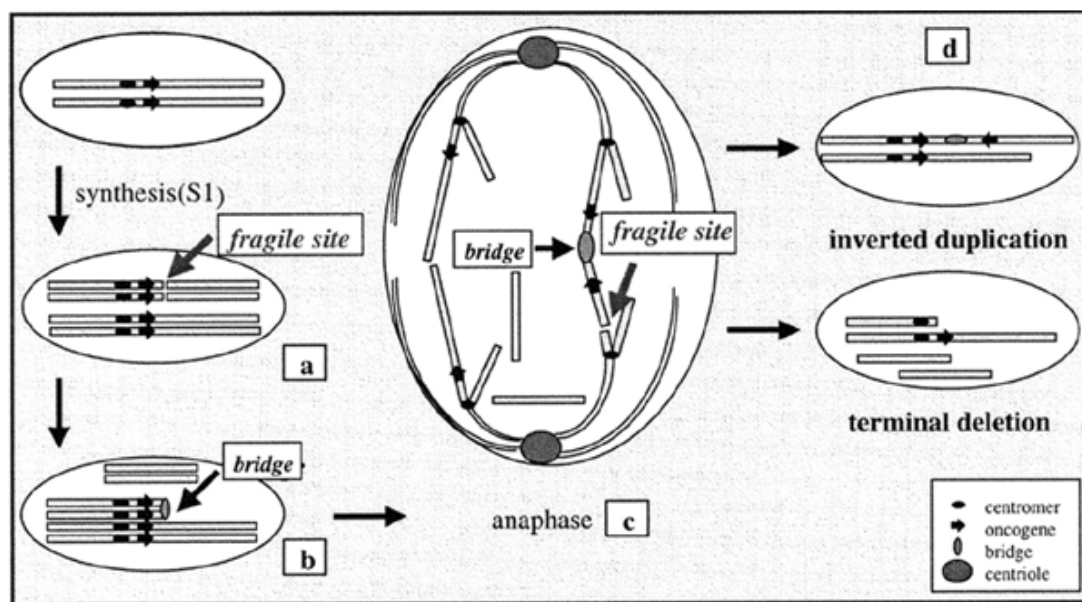


Abb. 1.3.2.3: „Breakage-fusion-bridge“-Modell zur Entstehung einer Genamplifikation (nach Büttel *et al.*, 2004).

Zahlreiche Untersuchungen gibt es zu den Genen, welche innerhalb der sehr häufig expremierten FS FRA3B liegen und als „fragile histidine triad gene“ (FHIT) bezeichnet werden. Diese können einer veränderten Expression in verschiedenen Tumorarten unterliegen und auch Tumor-spezifische Deletionen aufweisen (Huebner und Croce, 2001; Zimonjic *et al.*, 1997 u.a.). Untersuchungen an FRA16D zeigten, dass die WWOX-Gene, welche innerhalb dieser FS lokalisiert sind, eine veränderte Expression als Resultat auf homozygote Deletionen zeigen und das Wachstum *in vitro* und das Tumorwachstum *in vivo* von Brustkrebszellen inhibieren (Bednarek *et al.*, 2001; Ludes-Meyers *et al.*, 2003; Pluciennik *et al.*, 2006). Somit konnte das Vorhandensein von Tumorsuppressorgenen in fragilen chromosomalen Regionen nachgewiesen werden.

In Zusammenhang mit FS werden auch onkogen wirkende Agentien diskutiert. Es wurde gezeigt, dass die Häufigkeit der FS-Expression in den Lungen aktiver Raucher sehr viel höher ist als bei Nichtrauchern, was den Einfluss von Nikotin auf die Chromosomenbruchrate an den FS aufzeigte (Stein *et al.*, 2002).

Des Weiteren sind FS als bevorzugte Integrationsstellen für onkogen wirkende Viren bekannt. Die erste Beschreibung einer humanen Papillomavirus (HPV)-Integration in eine FS erfolgte 1987 an HeLa-Zell-Chromosomen (Popescu *et al.*, 1987). In den folgenden Jahren erfolgten zahlreiche Untersuchungen hinsichtlich der Virusintegration. Dabei konnte gezeigt werden, dass zahlreiche Virus-Integrationsstellen in FS-Regionen lagen (Wilke *et al.*, 1996; Ferber *et al.*, 2003; Thorland *et al.*, 2000; Wentzensen *et al.*, 2002 u.a.). Das bekannteste Bsp. ist die HPV-Integration in FRA8C. Aus dieser Integration resultiert immer eine Amplifikation der viralen Sequenzen und oft eine verstärkte Expression des MYC-Gens (Lazo *et al.*, 1989). Eine andere Beobachtung, resultierend aus der Integration von HPV-18 in 8q22 (anhand einer Gebärmutterhals-Krebszelllinie), lässt die Vermutung zu, dass konformative und funktionale Charakteristika von Chromatin an den FS wichtig sind für die virale Integration (Gallego *et al.*, 1994).

Verschiedene Untersuchungen zeigten zudem, dass in Tumorpatienten eine verstärkte FS-Expression nach Aph-Induzierung (Egeli *et al.*, 2000; Tunca *et al.*, 2000 und 2002) im Vergleich zur Kontrollgruppe vorlag. Die Manifestation der FS als zytogenetisch sichtbare Chromosomenbrüche könnte also eine mechanistische Rolle in der Initiation und Progression von Tumoren haben (Büttel *et al.*, 2004).

1.4 Fragestellung der Arbeit

Die Erforschung und Charakterisierung von FS ist, wie oben dargestellt, für viele Bereiche der Genetik von Bedeutung. So ist schon seit langem bekannt, dass FS zytogenetisch in den selben Chromosomenbanden zu finden sind wie evolutionär konservierte Bruchpunkte und strukturelle Veränderungen in Neoplasien. Ein Sequenz-basierender Beweis der vermuteten Bruchpunktübereinstimmung steht aber weitestgehend noch aus. Grundlage dieser Arbeit ist eine molekularzytogenetisch vergleichende Analyse von fragilen Bereichen des Genoms (FS), evolutionär konservierten und Neoplasie-assoziierten Bruchpunkten. Durch diese Untersuchungen soll ein möglicher kausaler Zusammenhang der Ursachen der Chromosomenbruchentstehung aufgezeigt und auf bisher unbeantwortete Fragen bezüglich der Eigenschaften von FS Antworten gefunden werden. Zur Bearbeitung dieser Fragestellung sollen, neben der klassischen Zytogenetik, auch spezielle molekular-zytogenetische Verfahren zur Anwendung kommen.

Im ersten Teil der Arbeit wird ein gesamt-genomisches Screening aller fragilen Bereiche an ca. 25.000 ausgewerteten Metaphaseplatten (MPP) und 3 unterschiedlichen Probanden durchgeführt. Es erfolgt eine Häufigkeitsbestimmung aller FS insgesamt, bzw. erstmals in Abhängigkeit von unterschiedlichen Bandenstadien, um einen möglichen Zusammenhang des Auftretens von Chromosomenbrüchen in Abhängigkeit von der Chromosomenkondensation sichtbar zu machen. Ein weiteres Ziel soll sein, eine „Fragile Karte“ aller über das Genom vorkommenden FS und erstmals eine einheitliche und vollständige Namensgebung zu erstellen.

Für die Karyotypevolution des Menschen stellt sich u.a. die Frage, ob während der Evolution bestimmte chromosomale Bereiche als „hot spots“ für Translokationen, Inversionen, Duplikationen u.s.w. fungieren. Mit dieser Fragestellung beschäftigt sich der zweite, molekular-zytogenetische Teil dieser Arbeit. Es erfolgt zunächst eine Überprüfung evolutionär konservierter Bruchpunkte von Makro- und Mikroarrangements der *Hominoidae* mit humanen chromosomalen fragilen Regionen. Zu diesem Zweck werden Lokus-spezifische Untersuchungen m.H. von BACs aus evolutionären Bruchpunktregionen

durchgeführt. Weiterführend sollen FS, welche molekular-zytogenetisch mit evolutionären Bp übereinstimmen, kartiert und anhand von Datenbankanalysen ihre Eigenschaften aufgezeigt werden. Zusammen mit bisher veröffentlichten FS-Kartierungen bzw. -Charakterisierungen soll überprüft werden, ob es Übereinstimmungen in der Charakteristik der FS gibt. Von Interesse hierbei ist, neben den molekularen Charakteristika, ob sich in den fragilen Chromosomenbereichen Gene identifizieren lassen, welche mit der Tumorentstehung und -progression in Verbindung zu bringen sind. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, molekular-zytogenetisch die fragilen Bereiche, welche in Übereinstimmung mit evolutionären Bruchpunkten zu bringen waren, hinsichtlich der Neoplasie-assoziierten Bp zu prüfen. Sind alle 3 Bruchereignisse in molekular-zytogenetisch identischen chromosomalen Regionen – und falls dies nicht zutrifft, was könnte die Ursache sein?

Gibt es einen Sequenz-basierenden Grund für die verstärkte Neigung zu Chromosomenbrüchen und damit verbunden zu Chromosomenaberrationen?

Nachfolgend ist ein Flussdiagramm zur Umsetzung dieser Fragestellung dargestellt (Abb. 1.4).

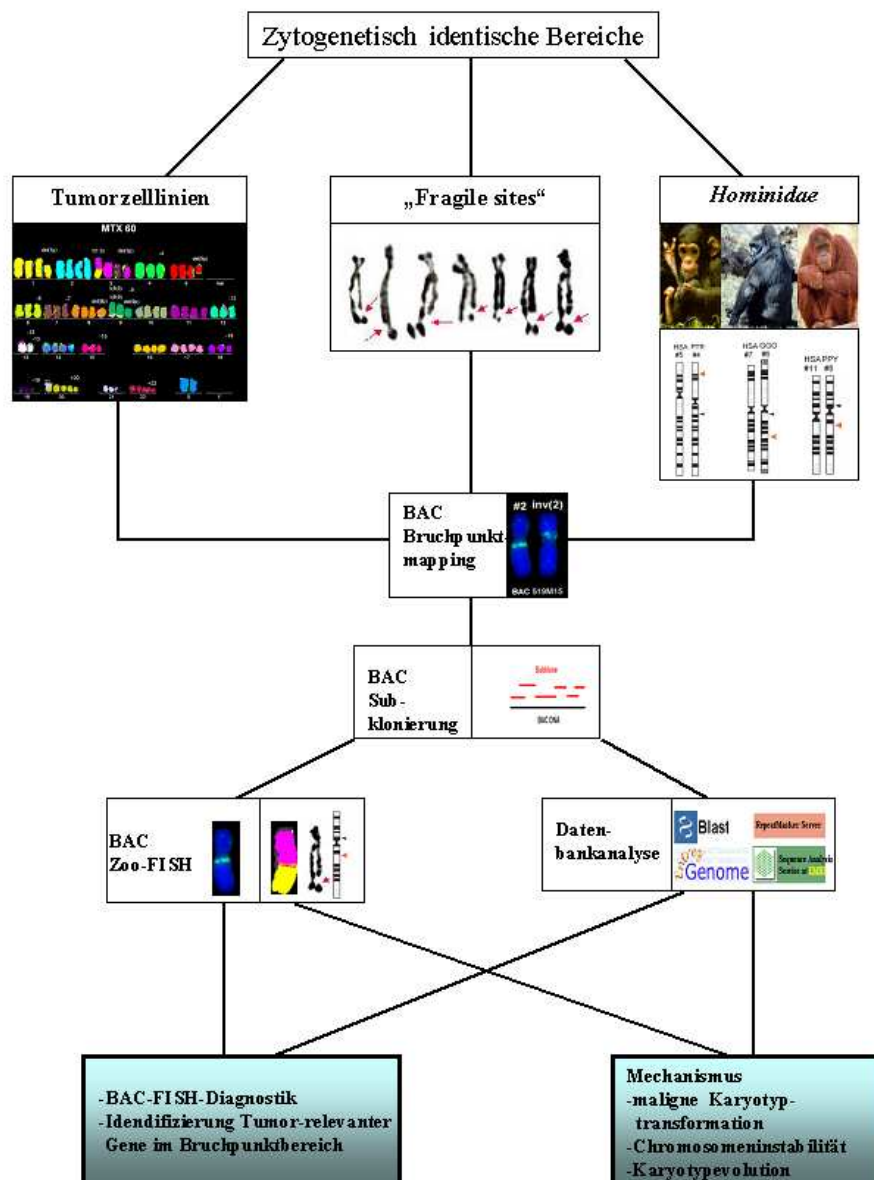


Abb. 1.4: Flussdiagramm zur Umsetzung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsmaterialien

In dieser Arbeit wurden humane Blutzellsuspensionen nach entsprechender Aufarbeitung in der zytogenetischen Abteilung des Institutes für Humangenetik und Anthropologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) präpariert, im molekularzytogenetischem Labor untersucht und dauerhaft bei -20°C gelagert. Die Vergleichs-Lymphozytensuspensionen wurden nach dem Standardprotokoll von Verma und Babu, 1994 präpariert, die Anzucht der Aphidicolin-behandelten Blutkulturen erfolgte nach dem Protokoll von Glover *et al.*, 1984. Des Weiteren fanden Lymphoblastoidzellkulturen (Zelllinien, ZL), die durch Transformation mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV; humanpathogenes Virus mit doppelsträngiger DNA) und anschließender Cyclosporin-A-Behandlung immortalisiert wurden (Neitzel, 1986) in dieser Arbeit Verwendung. Die Immortalisierung fand in Berlin, Institut für Humangenetik der Charité, statt und die Anzucht bzw. Präparation erfolgte am Institut in Jena.

Nr.	Suspension/Abkürzung	Art der Suspension
1.	I _N	Vergleichslymphozytensuspension Proband I (Negativkontrolle)
2.	II _N	Vergleichslymphozytensuspension Proband II (Negativkontrolle)
3.	III _N	Vergleichslymphozytensuspension Proband III (Negativkontrolle)
4.	I _A	Lymphozytensuspension Aphidicolin-induziert Proband I
5.	II _a	Lymphozytensuspension Aphidicolin-induziert Proband II
6.	III _a	Lymphozytensuspension Aphidicolin-induziert Proband III
7.	A-431	epitheliale Karzinom-ZL (EBV-transformiert, human)
8.	SAOS-2	Osteosarkoma-ZL (EBV-transformiert, human)
9.	Granta-519	Mantelzelllymphom-ZL (EBV-transformiert, human)
10.	COLO-320	Colonkarzinom-ZL (EBV-transformiert, human)
11.	LNCaP	Prostatakarzinom-ZL (EBV-transformiert, human)
12.	95156	Patientenmaterial (Knochenmark; MPS)

Tab. 2.1: Auflistung der verwendeten Suspensionen. Abkürzungen: ZL: Zelllinie; EBV: Epstein-Barr-Virus; MPS: Myelodysplastisches Syndrom.

2.1.1 Kultivierung EBV-transformierter ZL

Verwendete Reagenzien:

RPMI 1640 (Zellkulturmedium)

500 ml RPMI 1640 mit Glutamat-Zusatz: L-Alanin und L-Glutamin (Gibco®)

60 ml fetales Kälberserum (FKS, Biochrom KG®), 12%

5,0 ml Penicillin (10000 U/ml)/Streptomycin (10000 U/ml) (Biochrom KG®), 1%

DMSO (Dimethylsulfoxid) (Sigma-Aldrich®)

Die Kultivierung von ZL, welche in flüssigem Stickstoff gelagert waren, begann mit dem schnellen Auftauen bei 37°C im Wasserbad. Anschließend folgte das Waschen von 1 ml der ZL mit 7ml vorgewärmten RPMI 1640-Zellkulturmedium. Nach der Zentrifugation (5 min, 1500U/min) wurde der Überstand abgenommen, das Sediment resuspendiert und in eine Gewebekulturflasche (25 ml, Cellstar, mit Filter, Fa. Greiner®) mit 5-10 ml RPMI 1640 überführt. Die Kultivierung erfolgte bei 37°C mit 5% CO_2 -Begasung. In Abhängigkeit von der Art und den Eigenschaften der ZL betrug die Kultivierungsdauer 3 Tage bis 1 Woche, wobei bei Bedarf das Kulturmedium gewechselt wurde. Sollte eine Chromosomenpräparation

erfolgen, wurde am Tag zuvor die ZL geteilt und neues Medium zugegeben, um eine zu hohe Zelldichte zum Zeitpunkt der Präparation zu verhindern. War ein ausreichendes Zellwachstum erreicht, erfolgte die Zellpräparation nach dem Standardprotokoll (siehe 2.1.2.1.1) und/oder das Einfrieren einer Passage in flüssigem Stickstoff. Für das Einfrieren war das Abzentrifugieren der Zellen, ein Abnehmen des Überstandes und die Zugabe von 400 µl RPMI 1640, 500 µl FKS und 100 µl DMSO notwendig. Das vorsichtige Resuspendieren verhinderte eine Schaumbildung, so dass ein zügiges Überführen in ein Gefriergefäß möglich war. Der Einfriervorgang selbst fand schrittweise (4°C, -20°C über Nacht, -80°C in flüssigem Stickstoff) statt.

2.1.2 Chromosomenpräparation

Verwendete Reagenzien:

Aqua dest.

mit Seralpur DELTA (Seral®) gewonnenes Reinstwasser (entionisiert, organisch rein, partikel-frei); zusätzlich autoklaviert

RPMI 1640 (Zellkulturmedium)

500 ml RPMI 1640 mit Glutamat-Zusatz: L-Alanin und L-Glutamin (Gibco®)
60 ml fetales Kälberserum (Biochrom KG®), 12%
5,0 ml Penicillin (10000 U/ml)/Streptomycin (10000 U/ml) (Biochrom KG®), 1%

Phytohämagglutinin (PHA)

lyophilisiertes PHA (Seromed®) in 5 ml *Aqua ad iniectabilia* (Braun®) lösen, aliquotieren und bei -20°C lagern

Aphidicolin (Aph)

≥98%, powder (Sigma-Aldrich®), 1 mg APC in 147,9 ml DMSO (Sigma-Aldrich®) lösen, steril filtrieren und bei RT lagern (Endkonzentration: 0,2 µmol/l)

Kaliumchlorid-Lösung (KCl, hypoton)

0,559 g KCl (Merck®) in 100 ml *Aqua ad iniectabilia* (Braun®)

Fixativ

Methanol (Merck®) : Eisessig (Merck®) im Verhältnis 3:1

Colcemid (Seromed®)

Stammlösung-Konzentration: 10 µg/ml

Chromosomen können nur aus lebenden Zellen gewonnen werden. Für die Präparation von Chromosomen dienen kultivierte periphere Lymphozyten oder Zellen aus Zelllinien als Ausgangsmaterial.

Zunächst erfolgt die Colcemid-Zugabe zu der Zellkultur mit dem Ziel der Fixierung der Zellen im Metaphasestadium. Danach schließt sich die Behandlung mit hypotoner Salzlösung (Zellvolumenvergrößerung) und die Fixierung der Zellen mit Fixativ (Methanol-Eisessig-Gemisch) an. Die so präparierten Zellen können auf einen Objektträger (OT) getropft werden (Moorehead *et al.*, 1960; Claussen *et al.*, 2002).

2.1.2.1 Chromosomenpräparation aus Blut

2.1.2.1.1 Vergleichslymphozytensuspension

Für die Lymphozytenkultivierung wurden 10 ml RPMI 1640-Medium und 100 µl des Mitogens Phytohämagglutinin (PHA) in eine sterile Kulturflasche (Cellstar, Greiner®) überführt, 1 ml heparinisiertes Vollblut zugegeben und für 72 h bei 37°C und mit 5% CO₂-Begasung kultiviert. PHA, gewonnen aus der Gartenbohne (*Phaseolus vulgaris*), ist ein Lektin, welches spezifisch das Wachstum der T-Lymphozyten stimuliert, wohingegen es keine Wirkung auf B-Zellen hat.

Während der letzten 1,5 h Kulturdauer wurde 100 µl Colcemid (Seromed®), welches ein Derivat des Alkaloids Colchicin ist und aus *Colchicum autumnale* gewonnen wird, zum Kulturmedium gegeben. Als Mitosegift verhindert es in der Zelle den Aufbau des Spindelapparates durch Bindung an die Mikrotubuli-Untereinheiten (αβ-Tubulin), wodurch die Zellen im Metaphasestadium arretiert werden. Zur Aufarbeitung erfolgte ein vorsichtiges Aufschütteln der Zellkulturen in den Kulturflaschen, ein Überführen in 14 ml Röhrchen (Falcon®) und anschließende Zentrifugation für 5 min bei 1500 U/min. Der Überstand wurde abgesaugt und 10 ml hypotone KCl-Lösung, welche vorher auf 37°C erwärmt wurde, zugegeben. Die KCl-Lösung bewirkte eine Hämolyse der Erythrozyten. Anschließend folgte Resuspendieren und eine Inkubation für 20 min bei 37°C. Zur Präfixierung wurde nach der Inkubationszeit 1 ml gekühltes Fixativ (4°C) zugesetzt, danach resuspendiert und für 5 min bei 1500 U/min zentrifugiert. Durch die erneute Zentrifugation gelangten die hämolysierten Erythrozyten in den Überstand. Dieser wurde wieder abgenommen, das Sediment erneut in 10 ml Fixativ aufgenommen, gemischt und für 5 min bei 1500 U/min zentrifugiert. Dieser Waschschritt wurde 3x wiederholt, um möglichst das gesamte Hämoglobin und Zellbestandteile herauszuwaschen. Beim letzten Schritt wurde die Suspension mit dem Fixativ 30 min bei -20°C oder über Nacht im Kühlschrank belassen, um die vollständige Denaturierung der Proteine zu gewährleisten. Nach dem letztmaligen Zentrifugieren und Absaugen des Überstandes wurde das Sediment in Abhängigkeit von seiner Dichte in ca. 1 ml Fixativ aufgenommen.

Die Aufbewahrung der Lymphozytensuspension erfolgte in 1,5 ml Eppendorf-Gefäßen bei -20°C. Diese Lagerungsmethode verhindert eine DNA-schädigende Wirkung des Fixativs, da die Essigsäure eine Depurinierung der DNA hervorrufen und somit Doppelstrangbrüche verursachen kann.

2.1.2.1.2 Aphidicolin-behandelte Lymphozytensuspension

Das Protokoll der Chromosomenpräparation entspricht im Wesentlichen dem unter 2.1.2.1.1 Beschriebenen. Nach 48 h Kulturdauer wurde lediglich 11 µl Aphidicolin (Inhibierung der Polymerasen α, δ und ε) zugegeben (Glover *et al.*, 1984) und für weitere 24 h bei den genannten Bedingungen kultiviert. In nachfolgender Abb. 2.1.2.1.2a ist die Strukturformel für Aphidicolin (Aph) aufgeführt. Abb. 2.1.2.1.2b zeigt die schematische Darstellung der DNA-Replikation.

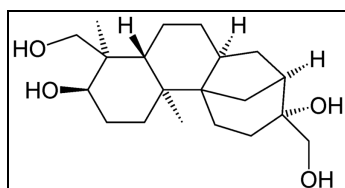


Abb.: 2.1.2.1.2a Strukturformel: Aphidicolin (Summenformel: C₂₀H₃₄O₄).

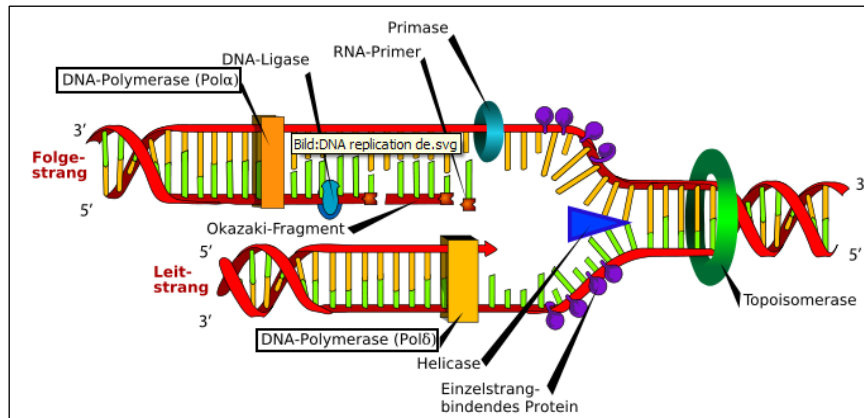


Abb: 2.1.2.1.2b Schematische Darstellung der DNA-Replikation (Quelle: Wikipedia).

2.1.3 Objektträgerpräparation für FISH

Verwendete Reagenzien:

Fixativ

Methanol (Merck®) : Eisessig (Merck®) im Verhältnis 3:1

Zum Auftropfen der Zellsuspension wurden OTs (Menzel-Gläser®) mit Seidenpapier gereinigt und in *Aqua dest* im Kühlschrank (4°C) bis zur Verwendung aufbewahrt. Eine feuchte Kammer wurde vorgewärmt (60°C) mit dem Ziel der Schaffung eines Mikroklimas, in welchem eine erhöhte Luftfeuchtigkeit herrschte (Spurbeck *et al.*, 1996). In diese stellte man die OTs schräg hinein. Es folgte das Auftropfen der Zellsuspension aus möglichst großer Höhe (ca. 60 cm) und das Nachtropfen mit frisch hergestelltem Fixativ. Das Methanol-Essigsäuregemisch bewirkt ein Abspülen von Plasmaresten und eine weitere Fixierung der Zellen. Durch die Verdunstung des Methanols kam es zum Zurückbleiben der Essigsäure, welche hygroskopisch wirkte. Aufgrund des zutretenden Wassers kam es zu einer Quellung und somit Sichtbarmachung der Chromosomen (Claussen *et al.*, 2002). Die OTs trockneten anschließend auf der Heizplatte bei 50°C und in einer aufsteigenden Alkoholreihe (70%, 95%, EtOH_{abs}) erfolgte eine Dehydrierung. Die Präparate wurden nun bei RT bis zum Verbrauch (maximal ca. 3 Monate) aufbewahrt. Für eine zeitlich längere Aufbewahrungszeit besteht die Möglichkeit des Einfrierens bei -20°C.

2.2 Verwendete DNA-Sonden

2.2.1 BAC Sonden

„Bacterial artificial chromosome“ (BAC) ist ein aus dem Bakterium *Escherichia coli* isoliertes und modifiziertes Fertilitätsplasmid (F-Plasmid), welches klonierte, humane, genomische DNA mit einer maximalen Größe von ca. 0,3 Mb beinhaltet (Shizuya *et al.*, 1992). BACs liegen als relativ große Plasmide in geringer Kopiezahl in der Zelle vor. Voraussetzung, um eine Stabilität der Etablierung der Plasmide in der Zelle zu gewährleisten, ist ein hoher Selektionsdruck durch ein Antibiotikum, dessen Resistenz auf dem entsprechenden BAC codiert ist. Die in dieser Arbeit verwendeten BACs sind Bestandteil des Humanen Genomprojektes und wurden käuflich erworben (Invitrogen; CHORI: BACPAC Resource

Center im Children's Hospital Oakland Research Institute, USA; Sanger Institute: Welcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, England). Zudem war es möglich, BACs über eine Kooperation mit dem „Baylor College of Medicine“ in Houston zu erhalten bzw. als DOP-DNA vom „Center of Human Genetics“ in Leuven.

Mit Ausnahme der BACs aus Belgien standen alle als Agarstabs zur Verfügung. Die Aufarbeitung der Plasmid-DNA erfolgte mit Hilfe des QIAprep Spin Miniprep Kits der Firma QIAGEN® (siehe 2.3.2). Eine Auflistung aller verwendeten BACs ist im Anhang unter Tab.1A zu finden.

2.2.2 Mikrosezierungs-Sonden

Alle Mikrosezierungs-Sonden, die in dieser Arbeit Verwendung fanden, wurden am Institut für Humangenetik und Anthropologie, Jena, von Prof. Dr. Uwe Claussen, Dr. Nikolai Rubtsov, Dr. Gabriele Senger, Dr. Vladimir Trifonov und Dr. Nadezda Kosyakova über die Glasnadel-basierende Mikrosezierung hergestellt. Dazu gehörten die wcp's (whole chromosome painting-Sonden) und armspezifischen Sonden, pcp's (partial chromosome painting-Sonden) genannt. Des Weiteren wurden spezifische „Fragile sites“ (FS)-Regionen mikrosezieren (siehe Tab. 2.2.2).

DNA- Banken von	Bezeichnung	Sondenart	Referenz
ganzen Chromosomen	wcp 1, 6, 7, 8, 9, 16, 13	chromosomenspezifisch	Senger <i>et al.</i> , 1998
p- bzw. q-Arm von Chromosomen	pcp 16q	chromosomenarmspezifisch	Liehr und Claussen, 2002
Chromosomenteilen	MCB-Banken der Chromosomen 4, 7, 8	Als chromosomenspezifischer MCB-Mix	Mrasek <i>et al.</i> , 2001 Weise <i>et al.</i> , 2003a und 2008
spezifischen „ <i>fragile site</i> “, (FS)-Regionen	Midi 2q32, Midi 4q31	Regionsspezifische Einzelsonden	unpublizierte Daten

Tab. 2.2.2: Verwendete DNA-Banken.

2.2.2.1 Mikrosezierung von Chromosomen

Die Mikrosezierung (nach Rubtsov *et al.*, 1998) der speziellen „fragile site“ Regionen 2q32 und 4q31 erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. N. Kosyakova. Die Mikrosezierung wurde speziell an dem Chromatid, welches den Aphidicolin-induzierten Chromatidbruch aufwies, durchgeführt. Die Mikrosezierung erfolgte, zur besseren Identifizierung der Regionen von Interesse, an GTG-gebänderten Chromosomen. Zur Vermeidung einer Kontamination vor bzw. während der gesamten Mikrosezierung wurde unter sterilen Bedingungen gearbeitet.

Verwendete Reagenzien und Materialien:

Trypsin-Lösung:

eine Ampulle Bacto-Trypsin (lyophilisiert, Difco®) in *Aqua ad iniectabilia* lösen (5%-ige Stammlösung); steril filtrieren, portionieren und bei -20°C lagern

Trypsin-Gebrauchslösung: 100 µl Stammlösung und 35 ml Phosphat-Puffer (pH 6,88; Merck®) in einem sterilen 50 ml Reagenz-Röhrchen (Greiner®) ansetzen

Giemsa-Lösung:

35 ml Phosphat-Puffer (pH 6,88; Merck[®]) in ein steriles 50 ml Reagenz-Röhrchen (Greiner[®]) geben und mit 3 ml steriler Giemsa-Lösung (Merck[®]) versetzen

Sammel-Lösung:

- 10 mM Tris/HCl (pH 7,5; Merck[®])
- 10 mM NaCl (Merck[®])
- und *Aqua ad iniectabilia*

→ Lösung mit UV bestrahlen und autoklavieren; anschließend mit 0,1%

Natriumdodecylsulfat (SDS; Sigma[®]) versetzen, aliquotieren, erneut mit UV bestrahlen und bei RT lagern

→ vor Gebrauch zugeben von:

- 0,5 mg/ml Proteinase K (Endkonzentration; Boehringer[®])
- 50 µl Glycerol (Merck[®])

Herstellen von Glasnadeln:

Die Glasnadeln zum Sammeln der Chromosomenfragmente wurden mit einem Pipettenziehgerät (Narishige, Modell PB-7) aus ca. 10 cm langen, massiven Duranglasstäbchen (Schott Rohrglas[®] GmbH) mit einem Durchmesser von ca. 2 mm hergestellt. Zunächst erfolgte ein Ausziehen des Glasstabes in Stufe 1 mit maximaler Heizkraft. In Stufe 2 bei geringer Heizkraft und einem zusätzlichen Gewicht wurde der zuvor dünn ausgezogene Teil des Glasstabes abgerissen. Dadurch können beide Hälften als Nadeln zum Sammeln verwendet werden. Eine UV-Bestrahlung der Nadeln erfolgte unmittelbar vor Gebrauch.

Vorbereitung der Deckgläser:

Deckgläser (60x24 mm; Menzel[®]) einige Tage in 10%-iger SDS-Lösung (Sigma[®]) entfetten

Präparation von Metaphaseplatten:

Vorbehandelte Deckgläser mit sterilem *Aqua dest.* spülen, auf feuchte Deckgläser je nach Zelldichte 2-3 Tropfen Zellsuspension (Aphidicolin-behandelt) geben, vorsichtig frisches Fixativ nachtropfen (bessere Spreitung der Metaphasen) und anschließend lufttrocknen.

GTG-Bänderung:

Deckglas für 1 min in Phosphat-Puffer (pH 6,88; Merck[®]), anschließend 40-60 s in der Trypsin-Gebrauchslösung belassen (plasmareiche Präparate verbleiben länger)

2-3 min in vorbereiteter Giemsa-Lösung färben, kurz in *Aqua dest.* spülen und lufttrocknen

Ablauf:

Die Durchführung der Mikrosezierung erfolgte an einem Inversmikroskop (Axiovert-10; Zeiss. Ein elektronisch kontrollierter Mikromanipulator (Fa. Merzhäuser[®]) war am Mikroskopstativ befestigt, wodurch sehr langsame Bewegungen möglich waren. An der linken Seite wurde die Pipette mit der Sammelösung lokalisiert.

Ein Druckbleistift diente als Nadelhalter für eine sterile Glasnadel, welcher auf der rechten Seite des Mikroskops platziert wurde. Die Zentrierung der Glasnadel erfolgte mit dem 10er Objektiv, bei gleicher Vergrößerung wurde auch die Einstellung der Objektebene eingestellt. Nach dem Auffinden einer geeigneten Metaphase wurde diese mit dem 40er Objektiv in die Mitte des Bildfeldes eingestellt.

Im nächsten Schritt wurde mit Hilfe eines drehbaren Objektisches das zu schneidende Chromosom in die gewünschte Position zur Nadel gebracht. Die Nadel wurde nun manuell

mit Hilfe eines Mikromanipulators soweit abgesenkt, bis sie vor dem zu schneidenden Chromosomenbereich auf dem Deckglas aufsetzte. Durch weiteres Absenken der Nadel entstand eine Vorwärtsbewegung, wodurch ein Schneiden des entsprechenden Fragmentes bzw. Chromatides möglich wurde. Sobald der Chromosomenbereich an der Nadel hing, bewegte man die Nadel zunächst mit dem Mikromanipulator und anschließend mechanisch nach oben. Die mit DNA beladene Nadel wurde nun unter Einbeziehung des Mikromanipulators in eine mit Sammellösung gefüllte Spitze einer Glaspipette eingeführt und durch wiederholtes Eintauchen verblieb das zuvor geschnittene Chromosomenfragment in dieser Lösung. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt, bis eine ausreichende Menge an Fragmenten gesammelt wurde (mindestens 2 Fragmente). Nach Beendigung des Sammelvorganges erfolgte ein Proteinverdau m.H. der in der Sammellösung enthaltenen Proteinase K bei 60°C für 2 h im Wasserbad. Im Anschluss an den Proteinverdau erfolgte die Überführung der so gewonnenen DNA-Bank in die vorbereitete erste PCR-Lösung (siehe 2.3.4.1.1).

2.2.3 Zentromer-Sonden

In Ausnahmefällen kamen auch kommerziell erhältliche zentromerspezifische Sonden der Firmen ABBOTT[®] und QBiogen[®] bzw. Kreatech[®] zum Einsatz (2.4.1.4).

2.3 Molekulargenetische Techniken

Die molekulargenetischen Techniken sind, soweit nicht anders vermerkt, nach Sambrook *et al.*, 1989 durchgeführt worden.

2.3.1 Kultivierung von *Escherichia coli* (*E. coli*)

Verwendete Reagenzien:

Luria-Bertani-Medium (LB-Medium):

- 10 g Bacto-Trypton (oder Pepton), (Merck[®])
- 10 g NaCl (Roth[®])
- 5 g Bacto-Yeast-Extrakt (Merck[®])

→ in 900 ml *Aqua dest.* lösen, pH mit 10 M NaOH (ca. 200 µl) auf 7,0 einstellen

→ Volumen auf 1 l mit *Aqua dest.* auffüllen, autoklavieren und verschlossen bei RT oder geöffnet im Kühlschrank lagern

Chloramphenicol:

34 mg/ml (Stammkonzentration) in Ethanol bei -20°C lagern

Endkonzentration: 20 µg/ml für RP11- und RP13-Klone

Kanamycin:

45 mg/ml (Stammkonzentration) in *Aqua dest.* bei -20°C lagern

Endkonzentration: 25 µg/ml für RP1-, RP4-, RP5-Klone

Die in Eppendorfgefäßen bzw. in Mikrotiterplatten mit Agarose versandten *Escherichia coli* K12 Klone (apathogener Sicherheitsstamm, der in der freien Umwelt nicht überleben kann) wurden kommerziell (Invitrogen[®]; CHORI: BACPAC Resource Center im Children's Hospital Oakland Research Institute, USA; Sanger Institute: Welcome Trust Sanger Institute,

Hinxton, Cambridge, England) oder wurden uns vom Baylor College of Medicine/Houston zur Verfügung gestellt. Bis zur Aufarbeitung erfolgte die Lagerung im Kühlschrank. Bevor das Animpfen der Mikroorganismen in 50 ml Röhren (Falcon®) mit je 5 ml LB-Medium erfolgen konnte, mussten dem LB-Medium die Antibiotika Chloramphenicol bzw. Kanamycin zugegeben werden, um selektiv nur Bakterien mit dem entsprechenden BAC-Plasmiden zu vermehren. Dieser Vorgang des Einbringens der Mikroorganismen erfolgte unter sterilen Bedingungen mit Hilfe von sterilen Holzstäbchen unter der Werkbank im S1-Labor (Sicherheitslabor der Stufe 1 für die gentechnische Arbeit mit Mikroben, die keine Gefahr für gesunde Menschen und die Umwelt darstellen). Nach einer Kultivierung auf dem Schüttler (~200 U/min) über Nacht bei 37°C wurden 750 µl der LB-Schüttelkultur mit 750 µl Glycerol versetzt, gut durchmischt und bei -80°C gelagert. Diese Stockkultur ermöglicht bei Bedarf eine Rekultivierung der *E.coli*-Zellen.

2.3.2 Isolierung der Plasmid-DNA

Verwendete Reagenzien:

Puffer P1 (QIAGEN®):

vor Gebrauch Zugabe von RNase A (QIAGEN®, 100 mg/ml) und Lagerung bei 4°C

Puffer P2 (QIAGEN®):

Lagerung bei RT

Puffer N3 (QIAGEN®)

Lagerung bei RT

Puffer PE (QIAGEN®)

vor Gebrauch Zugabe von 100%-igem Ethanol, Lagerung bei RT

Aqua ad iniectabilia (Braun®)

steril, pyrogenfrei

Die Isolation der Plasmid-DNA aus der unter 2.3.1 beschriebenen Zellkultur erfolgte mittels des kommerziellen QIAprep Spin Miniprep-Kits der Fa. QIAGEN®, basierend auf der alkalischen Lyse der Bakterien mit einer anschließenden Adsorption der DNA an eine Silicat-Gel-Membran unter Hochsalzbedingungen (QIAGEN®, QIAprepMiniprep Handbuch, 2006). Die verbleibende *E.coli*-Kultur (nach Abnahme der 750 µl für die Glycerinkultur) wurde in 2 ml Eppendorf-Gefäße überführt und für 10 min bei 2800 rpm abzentrifugiert. Anschließend erfolgte die Abnahme und Verwerfung des Überstandes und ein Resuspendieren des Bakterienpellets in 250 µl des P1-Puffers. Die Zugabe von 250 µl P2-Puffer bewirkte eine Lyse der Bakterienmembran, da dieser Puffer Sodiumdodecylsulfat (SDS) enthält. Weitere Inhaltsstoffe sind Natriumhydroxid (NaOH), welches die Denaturierung der bakteriellen Proteine, der bakteriellen DNA und der Plasmid-DNA bewirkt, sowie RNase zum Abbau von RNA. Aufgrund des enthaltenen NaOH sollte nur eine kurzzeitige Inkubierung des P2-Puffers erfolgen, um eine irreversible Schädigung der Plasmid-DNA zu verhindern. Das Ergebnis des vorsichtigen Mischens ist ein Aufklären der Flüssigkeit im Röhren. Sofort nach Zugabe von 350 µl N3-Puffer wurde das Gemisch gut gemixt mit dem Ergebnis des Ausflockens der Lösung. Dieser Puffer neutralisierte den alkalischen pH-Wert und stellte die Hochsalzbedingungen als Voraussetzung der DNA-Bindung an die Säule her. Zudem wurde eine Präzipitation der Proteine, der chromosomalen DNA und der Zellreste mit dem SDS

bewirkt. Nach der Zentrifugation für 10 min bei 13000 rpm bildete sich ein weißes Pellet, wobei der entstandene Überstand (enthält die renaturierte Plasmid-DNA) in ein QIAprep spin column (Eppendorfgefäß mit Säule) pipettiert und anschließend für 1 min bei 4000 rpm zentrifugiert wurde. Hierbei erfolgte die Bindung der Plasmid-DNA mit Hilfe ihrer Wasserstoffbrücken an die Silanolgruppen (Si-OH) der Membran. Danach wurde die QIAprep spin column mit 0,50 ml PE gewaschen (entfernt Endonucleasen), gefolgt von einem weiteren Waschschriff mit 0,75 ml PB-Puffer, welcher die noch vorhandenen Salze beseitigte. Nach jedem Waschschriff wurden die Säulen 1 min bei 4000 rpm zentrifugiert und der Durchfluss verworfen. Im Anschluss daran erfolgte ein zusätzlicher Zentrifugationsschriff mit dem Ziel, den restlichen Waschpuffer zu entfernen (1 min, 13000 rpm). Abschließend wurde die QIAprep spin column in ein neues 1,5 ml Eppendorfgefäß gegeben und die Plasmid-DNA mit 50 µl *Aqua ad iniectabilia* durch Zentrifugation für 1 min bei 10000 rpm eluiert und dauerhaft bei -80°C gelagert.

2.3.3 Bestimmung des DNA-Gehaltes und Reinheit der Plasmid-DNA

Die Bestimmung der DNA-Konzentration erfolgte mit Hilfe des NanoDrop[®] ND-1000 Spectrophotometer bei 260 nm. Die Überprüfung des DNA-Gehaltes der Proben war zu jedem Zeitpunkt, d.h. vor und nach jeder DOP-PCR Reaktion möglich. Eine wichtige Voraussetzung war sie aber für die Bestimmung des Einsatzes an DNA für die Nick-Translation (siehe 2.3.5).

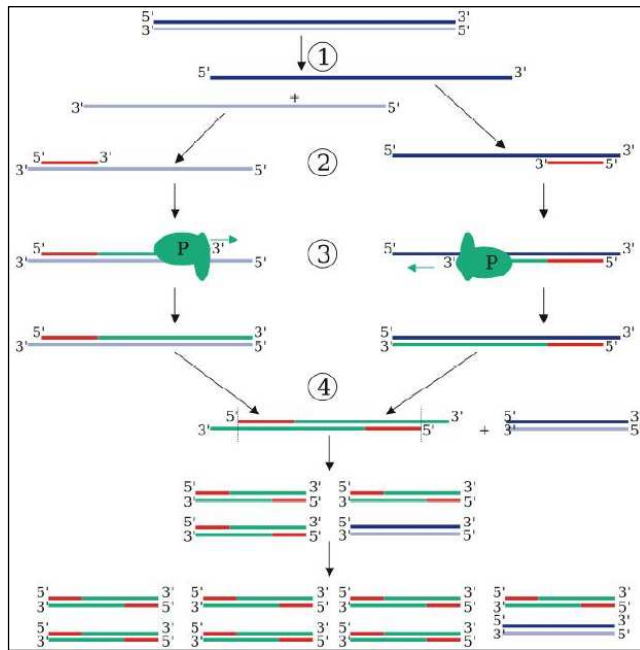
2.3.4 Polymerasekettenreaktion (PCR, „polymerase chain reaction“)

Diese Technik erlaubt es, sehr geringe DNA-Sequenzen *in vitro* in hoher Kopiezahl, fast exponentiell, zu vervielfältigen (Saiki *et al.*, 1988). Ausgangsmaterial für eine Standard-PCR sind doppelsträngige DNA-Moleküle, eine hitzestabile DNA-Polymerase (Taq-Polymerase), Desoxynucleosidtriphosphate, Puffer, *Aqua ad iniectabilia* und MgCl_2 . Das Enzym wurde aus dem Bakterium *Thermophilus aquaticus* isoliert, besitzt ein Arbeitsoptimum bei 72°C und eine $5' \rightarrow 3'$ -Aktivität. Jeder PCR-Zyklus im Thermocycler setzt sich aus 3 Stufen zusammen:

1. Denaturierung der doppelsträngigen Ausgangs-DNA („template“-DNA) bei $92-98^{\circ}\text{C}$, Erzeugung von einzelsträngiger DNA (ssDNA)
2. Abkühlung der Temperatur zur Primeranlagerung an die komplementären Sequenzen im Bereich des $5'$ -Phosphat-Endes der ssDNA („annealing“) bei $37-70^{\circ}\text{C}$ und
3. DNA-Synthese („primer extension“ bzw. „elongation“) durch Aufbau eines neuen, komplementären Doppelstranges bei Temperaturen von $70-74^{\circ}\text{C}$.

In der Praxis werden pro PCR 20-30 Zyklen durchgeführt. Als Ergebnis enthält das Reaktionsgemisch am Ende von n Zyklen ein theoretisches Maximum von 2^n doppelsträngigen DNA-Molekülen, die Kopien der Sequenz zwischen den Primern darstellen. In Abhängigkeit vom Ziel der PCR können sowohl spezifische Primerpaare, die einen definierten DNA-Abschnitt amplifizieren, oder unspezifische Primer für die Vervielfältigung unbekannter Sequenzen oder des gesamten Genoms zur Anwendung kommen.

Die folgenden Arbeiten wurden unter einer sterilen Werkbank durchgeführt, da alle verwendeten Lösungen steril sein mussten und keine Nukleasen (verursachen DNA-Abbau) und Fremd-DNA enthalten durften. Die Sterilität ist nötig, damit die verwendeten Lösungen nicht verunreinigt und somit die PCR-Reaktion nicht negativ beeinflusst wird. In der nachfolgenden Abb. 2.3.4 ist das Prinzip der PCR schematisch dargestellt.



- (1) Denaturierung der DNA bei 95°C
- (2) Primerhybridisierung bei 54°C
- (3) Elongation der Taq-Polymerase bei 72°C
- (4) Ende des ersten Zyklus

Abb.: 2.3.4 Prinzip der PCR (Uni Mainz: schemat. Darstellung) (Madigan *et al.*, 2000)

2.3.4.1 DOP-PCR

Die PCR mit degenerierten DOP-Primern (22 bp Oligonukleotid-Primer mit 6 undefinierten, zentralen Basen, flankiert von spezifischen Basen (Bohlander *et al.*, 1992) diente der Vervielfältigung von DNA mit unbekannter Sequenz bzw. des gesamten Genoms (Telenius *et al.*, 1992). Die niedrige „annealing“-Temperatur (Renaturierungstemperatur 37°C) und die Sequenz des DOP-Primers ermöglichten es, dass der Primer an viele Stellen der zu vervielfältigenden DNA binden konnte.

Alle verwendeten Lösungen wurden in kleine Aliquots (10-20 µl) portioniert, um mögliche Verunreinigungen durch wiederholtes Benutzen zu vermeiden.

Alle PCR-Zyklen erfolgten mit dem PCR-Gerät PTC-200 der Fa. MJ Research®.

Verwendete Reagenzien:

DOP-Primer

Stammlösung: 40 µM; Endkonzentration: 5 µM

Sequenz: 5` CCG ACT CGA GNN NNN NAT GTG G 3`

Der degenerierte Oligonukleotid-Primer wurde von Herrn Dr. E. Birch-Hirschfeld (Institut für Virologie der FSU Jena) synthetisiert und uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

dNTPs (Perkin Elmer/Applied Biosystems®)

Aus den Nukleotiden wurde eine Gebrauchslösung hergestellt, wobei die einzelnen Nukleotide (je 10 mM) im Verhältnis 1:1:1:1 gemischt wurden.

Somit ergibt sich für jedes Nukleotid eine Konzentration von 2,5 mM in der Stammlösung und eine Endkonzentration von 200 µM.

T7-Sequenase (usb®)

Die T7-Sequenase-2.0-DNA-Polymerase (13 U/µl) wurde 1:8 in Sequenase-Enzyme-Dilution-Puffer (usb®) verdünnt.

Sequenase-Reaction-Buffer (usb[®])

5x konzentriert: 200 mM Tris-HCl (pH 7,5), 100 mM MgCl₂, 250 mM NaCl

Sequenase-Dilution-Buffer (usb[®])

10 mM Tris-HCl (pH 7,5), 5 mM DTT, 0,1 mM EDTA

AmpliTaq-DNA-Polymerase Stoffel Fragment (Perkin Elmer/Applied Biosystems[®])

10 U/μl

(zusammen geliefert mit 10x Stoffel-Fragment-Puffer und 25 mM MgCl₂)

Labelmix (Perkin Elmer/Applied Biosystems[®])

Es wurde eine Gebrauchslösung aus dATP, dCTP, dGTP mit einer Konzentration von 2 mM und 1 mM dTTP hergestellt (je 10 mM, Perkin Elmer[®]). Die verwendete geringere Konzentration von dTTP ergab sich aus dem Umstand, dass an dessen Stelle in der DNA die angebotenen, modifizierten Nukleotide mit einem Hapten bzw. Fluorochrom eingebaut werden sollten.

AmpliTaq-DNA-Polymerase (Perkin Elmer/Applied Biosystems[®])

5 U/μl

Enzym für die Markierungs-PCR

GeneAmp-10x-PCR-Puffer-II (Perkin Elmer/Applied Biosystems[®])

100 mM Tris-HCl; pH 8,3; 500 mM KCl

Verwendung in Kombination mit der AmpliTaq-DNA-Polymerase

Aqua ad iniectabilia (Braun[®])

10 ml verbrauchsfertig, steril, pyrogenfrei

EDTA (Sigma[®])

(Ethylendiamintetraessigsäuredinatriumsalz)

0,5 M, pH 8,0

2.3.4.1.1 Amplifizierung mikrosezierter Chromosomenfragmente

Eine Mikrosezierungssonde wurde direkt nach der Mikrosezierung mit dem „Whole Genome Amplification“-Kit der Firma Qiagen (Repli-g Mini-Kit) amplifiziert. Die Amplifizierung aller anderen mikrosezieren Chromosomenfragmente erfolgte mittels DOP-PCR. Dabei wurden aufgrund geringer Ausgangs-DNA-Mengen der mikrosezieren Chromosomenfragmente 8 Sequenasezyklen als Niedrig-Temperatur-Zyklen durchgeführt. Eine häufigere und unspezifischere Bindung der DOP-Primer wird durch die anfangs niedrig gewählte „annealing“-Temperatur erreicht, gefolgt von anschließenden Hoch-Temperatur-Zyklen, in welchen die DNA spezifischer und gezielter amplifiziert wird.

Das hier zur Anwendung gekommene PCR-Protokoll wurde nach Rubtsov *et al.*, 1996 modifiziert. Zur Vermeidung einer Kontamination mit Fremd-DNA wurde die PCR direkt unter der Werkbank in dem PCR-Gerät (PTC-200, MJ Research[®]) durchgeführt.

Lösung A (Niedrig-Temperatur-Zyklen)

	Stammlösung	Endkonz.	Einsatz pro Sonde (µl)
<i>Aqua ad.</i>			3,37
Sequenase-Reaction-Puffer	5 x	0,6 x	0,60
DOP-Primer	40,0 µM	5,0 µM	0,63
dNTPs	2,5 mM	200 µM	0,40

Es wurden 5 µl der **Lösung A** in ein 0,5 ml Eppendorfgefäß gegeben und nach Zugabe des Sammeltropfens mit der mikrosequenzierten DNA wurde die PCR gestartet.

Lösung B

	Stammlösung	Endkonz.	Einsatz pro Sonde (µl)
Sequenase	13 U/µl	1,6 U/µl	0,25
Sequenase-Dilution-puffer			1,75

Aufgrund des thermolabilen Enzyms, welches in jedem Denaturierungsschritt inaktiviert wurde, musste in jedem der 8 Zyklen nach der Denaturierung 0,25 µl der Lösung B zugegeben werden.

Lösung C

	Stammlösung	Endkonz.	Einsatz pro Sonde (µl)
<i>Aqua ad.</i>			34,22
Stoffel-Fragment-Puffer	10,0 x	1,0 x	5,00
dNTPs	je 2,5 mM	220,0 µM	4,40
DOP-Primer	40,0 µM	1,1 µM	1,38
MgCl ₂	25,0 mM	2,5 mM	5,00

Pro Ansatz wurden 45 µl dieser Lösung zugegeben, um das Volumen des Ansatzes zu vergrößern, wodurch die anschließenden Hoch-Temperatur-Zyklen in einem Endvolumen von 57 µl pro Ansatz durchgeführt wurden.

Lösung D

	Stammlösung	Endkonz.	Einsatz pro Sonde (µl)
<i>Aqua ad.</i>			3,50
Stoffel-Fragment-Puffer	1 x	0,1 µl	0,50
MgCl ₂	25 mM	2,5 mM	0,50
Stoffel-Taq-Polymerase	10 U/µl	1,0 U/µl	0,50

Die Primer mussten zunächst einen Denaturierungsschritt durchlaufen, um das Binden der degenerierten Sequenzen untereinander zu verhindern. Erst danach erfolgte die Zugabe von 5 µl der Enzymlösung D.

DOP- PCR- Ablauf (modifiziert nach Rubtsov *et al.*, 1996)

Die DOP-PCR erfolgte unter einer sterilen Werkbank, die zuvor mit Hilfe von UV-Licht DNA-frei gemacht wurde. Insgesamt wurden 8 Niedrig-Temperatur-Zyklen (bei 25°C „annealing“-Temperatur) mit der thermolabilen Sequenase und 32 Hoch-Temperatur-Zyklen (bei 56°C „annealing“-Temperatur) mit der AmpliTaq-DNA-Polymerase-Stoffel-Fragment durchlaufen.

Folgendes PCR-Schema kam zur Anwendung:

- | | | | |
|----|------|--------|--|
| 1. | 92°C | 5' | erster Denaturierungsschritt |
| 2. | 25°C | 2'20'' | Zugabe von 0,25 µl Lösung B ; Primer-, „annealing“ der Primer an die Ziel-DNA |
| 3. | 34°C | 2' | DNA-, „elongation“ |
| 4. | 90°C | 1' | |

Die Schritte 2 bis 4 wurden 8x durchgeführt. Anschließend erfolgten die spezifischen Amplifizierungen bei höheren Temperaturen nach folgenden Parametern:

- | | | | |
|-----|------|--------|--|
| 5. | 30°C | 2'20'' | Zugabe von 45 µl Lösung C |
| 6. | 92°C | 1' | Denaturierungsschritt |
| 7. | 56°C | 2'20'' | Zugabe von 5 µl Lösung D , Primer-, „annealing“ |
| 8. | 70°C | 2' | DNA-, „elongation“ |
| 9. | 92°C | 1' | DNA-Denaturierung |
| 10. | 56°C | 1' | Primer-, „annealing“ |
| 11. | 72°C | 2' | DNA-, „elongation“ |

Die Schritte 9 bis 11 wurden 32x durchgeführt.

- | | | | |
|-----|------|-----|--------------------|
| 12. | 72°C | 10' | DNA-, „elongation“ |
| 13. | 4°C | | |

Diese Temperatur wurde bis zur Beendigung des Programms beibehalten.

→ PCR-Programm: DOP 1

Nach Beendigung der DOP-PCR wurden 1 µl EDTA pro Ansatz zugegeben, um eine höhere Stabilität der DNA gegenüber Nukleasen zu erreichen. Die Aufbewahrung der Sonden erfolgte bei -20°C.

2.3.4.1.2 Amplifizierung der Plasmid-DNA

Die Amplifizierung der isolierten Plasmid-DNA aus *E.coli* fand ebenfalls mit Hilfe der DOP-PCR (wie unter 2.3.4.1.1 beschrieben) statt, mit Ausnahme der Anzahl der Sequenase-Zyklen. Die Vermehrung der BAC-DNA erfolgte nur mit 3 Sequenase-Zyklen, wobei die Ausgangsmenge der DNA bei ca. 200 ng/µl lag (PCR-Programm: DOP 2). Das entsprechende Volumen wurde vom *Aqua ad.* der Lösung A abgezogen.

2.3.4.1.3 Reamplifizierungs-PCR

An eine DOP-PCR schloss sich die Reamplifizierungs-PCR an, um für weiterführende Untersuchungen eine ausreichende DNA-Menge zur Verfügung zu haben. Diese PCR arbeitet wiederum mit den unter 2.3.4.1 beschriebenen DOP-Primern und wurde zur Amplifizierung von Mikrosezierungs- und Plasmid-DNA eingesetzt.

Zusammensetzung des PCR-Ansatzes:

	Stammlösung	Endkonz.	Einsatz pro Sonde (µl)
<i>Aqua ad.</i>			34,25
Stoffel-Fragment-Puffer	10x	1x	5,00
dNTPs (1:1:1:1)	á 2,5 mM	0,2 mM	4,00
DOP-Primer	40,0 µM	1,0 µM	1,25
MgCl ₂	25,0 mM	2,5 mM	5,00
Stoffel-Taq-Polymerase	1 U/µl	0,1 U/µl	0,50
Volumen insgesamt			50 µl

Zu diesem Ansatz (50 µl) wurde 1 µl der DOP-PCR Produkte pipettiert.

PCR-Zyklusparameter:

- | | | | |
|---------------------------------------|------|----|---|
| 1. | 92°C | 3' | initiale DNA-Denaturierung |
| 2. | 91°C | 1' | DNA-Denaturierung |
| 3. | 56°C | 1' | Primer-, „annealing“ |
| 4. | 70°C | 2' | DNA-, „elongation“ |
| 29x Wiederholung der Schritte 2 bis 4 | | | |
| 5. | 72°C | 5' | |
| 6. | 4°C | | Temperatur bis zur Beendigung des Programms beibehalten |

→ PCR-Programm: LABEL 30

Auch nach dieser PCR erfolgte die Zugabe von 1 µl EDTA (siehe 2.3.4.1.1).

Die Lagerung der amplifizierten DNA erfolgte ebenfalls bei –20°C.

2.3.4.1.4 Markierungs-PCR

Die amplifizierten DNA-Banken (siehe 2.3.4.1.3) wurden nun in einer anschließenden DOP-PCR markiert. Während dieser PCR war es möglich, modifizierte Nukleotide (siehe Tab. 2.3.4.1.4a und b) in die DNA einzubauen. Bei dieser PCR wurden neben Einzelsonden auch Sonden-Mixe, die in DNA-Pools zusammengefasst waren, markiert. Die Chromosomenspezifischen MCB-Mixe wurden als Einzelbanken markiert und erst im DNA-Fällungsschritt zusammengeführt. Es existiert die Unterscheidung zwischen Fluorochromen zur direkten Markierung der Sonden-DNA und sog. Haptenen, die erst während der Endwaschung über Fluorochrom-gekoppelte Antikörper (AK) detektiert werden (siehe 2.4.2.2.).

Fluorochrome zur **direkten** Markierung der Sonden-DNA:

Name/Abkürzung	Hersteller	Absorptionsmaximum (nm)	Emissionsmaximum (nm)
Diethylamino-Cumarin (DEAC)	NEN [®] , Life Science Products, Inc.	426	480
SpectrumGreen-dUTP (SG)	Abbott [®]	497	524
ChromaTide-TexasRed-12-dUTP (TR)	Molecular Probes [®]	587	612
SpectrumOrange-dUTP (SO)	Abbott [®]	559	588

Tab. 2.3.4.1.4a: Wellenlängen der verwendeten Fluorochrome.

Haptene zur **indirekten** Markierung der Sonden-DNA:

Name/Abkürzung	Hersteller	Absorptions- maximum (nm)	Emissions- maximum (nm)
Biotin-16-dUTP (Bio)	Roche®	abhängig vom verwendeten AK	abhängig vom verwendeten AK
Digoxigenin-11-dUTP (Dig)	Roche®	abhängig vom verwendeten AK	abhängig vom verwendeten AK

Tab. 2.3.4.1.4b: Verwendete Haptene.

Der Lösungsansatz setzte sich wie folgt zusammen (zur Markierung einer DNA-Bank):

	Stammlösung	Endkonzentration	Einsatz pro Sonde (µl)
<i>Aqua ad.</i>			12,08
10x PCR-Puffer	10 x	2 x	2,00
DOP-Primer	40 µM	2,00 µM	1,00
dNTP-Labelmix	10 x	2 x	2,00
MgCl ₂	25 mM	2,50 mM	2,00
Modifiziertes Nukleotid	(je nach Herstellerangaben)		1,00-2,00
AmpliTaQ-Polymerase	5 U/µl	0,03 U/µl	0,12

Pro Lösungsansatz wurde laut „Labelschema“ ein Fluoreszenzfarbstoff bzw. Hapten eingesetzt.

Zu diesem Lösungsansatz wurden 2 µl DNA gegeben.

Der dNTP-„Labelmix“ wurde, wie unter 2.3.4.1 beschrieben, angewendet.

Die gewählten PCR-Bedingungen entsprachen denen unter 2.3.4.1.3.

Die markierte DNA wurde, wie unter 2.3.6 beschrieben, einzeln oder als Mix gefällt, in Dextransulfat (DS) gelöst und bei -20°C gelagert.

2.3.5 Nick-Translation

Die Nick-Translation ist eine Methode mit dem Ziel, markierte Nukleotide in die DNA einzubauen (Rigby *et al.*, 1977). Dazu werden an einem DNA-Doppelstrang mit Hilfe einer DNase I „nicks“ (Einzelstrangbrüche) an statistisch verteilten Stellen erzeugt, so dass freie 3'-Hydroxyl- und 5'-Phosphatenden entstehen. Die DNA-Polymerase I aus *E. coli* (Kornberg-Polymerase) nutzt die 3'OH-Enden dieser „nicks“ als Primer für die 5'-3'-DNA-Synthese, komplementär zum intakten Strang. Die 5'-3'-Exonucleaseaktivität der DNA-Polymerase I entfernt dabei gleichzeitig die Nukleotide in Syntheserichtung. Die durch die Exonucleaseaktivität abgebauten Nukleotide werden durch die Polymeraseaktivität mit Hapten-markierten Nukleotiden ersetzt. Bei niedriger Reaktionstemperatur (15°C) werden so unmarkierte Nukleotide durch markierte Nukleotide in der DNA ersetzt. Die DNA-Markierung über Nick-Translation wurde überwiegend zur schnellen Markierung von BACs eingesetzt.

Für die praktische Durchführung der Nick-Translation wurde ein **Biotin-bzw. Digoxigenin Nick-Translationskit** der Fa. Roche® verwendet.

Der Biotin- bzw. Digoxigenin-Nick-Translationsmix (5x konzentriert) enthält:

- DNA-Polymerase I
- DNase I
- 0,25 mM dATP, dCTP, dGTP
- 0,17 mM dTTP
- 0,08 mM Biotin-16-dUTP

→ in einem Reaktionspufferkonzentrat mit 50% Glycerin

Das molare Verhältnis von Biotin-16-dUTP bzw. Digoxigenin-11-dUTP zu dTTP ist so eingestellt, dass jedes 20.-25. Nukleotid der neu-synthetisierten DNA ein mit Biotin- bzw. Digoxigenin-modifiziertes Nukleotid ist.

Hierfür wurden 4 µl der zu markierenden DNA (1µg) zu 12 µl *Aqua ad.* und 4 µl Biotin-16-dUTP- bzw. Digoxigenin-11-dUTP-Mix (enthält Nukleotide, Puffer und Enzyme) pipettiert und für 90 min bei 15°C im Thermocycler inkubiert (PTC-200, MJ Research®). Die Reaktion wurde anschließend durch Zugabe von 1 µl EDTA (pH 8,0) und einer weiteren Inkubation für 10 min bei 60-65°C im Thermocycler abgestoppt. Nach Beendigung der Inkubationszeit folgte die DNA-Fällung (siehe 2.3.6), das Lösen in DS und die Lagerung bei -20°C.

2.3.6 DNA- Fällung

Verwendete Reagenzien:Natriumacetat 3 M, pH 5,2 (Sigma®)

24,6 g Natriumacetat (CH₃COONa, wasserfrei),
auf 100 ml mit *Aqua dest.* auffüllen
→ pH 5,2 mit Eisessig (Merck®) einstellen

t-RNA aus *E. coli* (Boehringer®)

Stocklösung 10 µg/µl (Wirkung als Träger-DNA)

Ethanol_{abs.} (Baker®)Dextransulfat (DS)

Mastermix (MS): 2 g DS (Sigma®)
2 ml 20 x SSC (Gibco BRL®)
2 ml 0,5 M Natriumphosphat (Na₃PO₄ x 12 H₂O), (Merck®)
5 ml deionisiertes Formamid (Sigma®)
→ auf 10 ml mit *Aqua dest.* auffüllen
→ bei 70°C lösen (ca. 3h)

Nachdem die Label-PCR bzw. die Nick-Translation beendet war, erfolgte eine Alkoholpräzipitation mit dem Ziel, die Sonden-DNA von überschüssigen PCR-Komponenten zu reinigen. Pro Einzelbank erfolgte die Zugabe von 20 µl *Aqua dest.*, 5µl 3 M Natriumacetat, 10 µl tRNA (zur Erhöhung der DNA-Ausbeute um ca. 10%) und das 2,5-fache des Gesamtvolumens an EtOH_{abs.} Anschließend folgte die Inkubation bei -80°C für 20 min oder über Nacht bei -20°C und eine Zentrifugation für 15 min bei 15300 U/min (4°C). Der Überstand wurde abgenommen und das DNA-Pellet unter Vakuum in der Speed Vac (Sevant®) für ca. 5 min getrocknet. Die einzelnen markierten Mikrosezierungsbanken für das MCB eines Chromosoms wurden gemeinsam gefällt. In Abhängigkeit davon, in wie viele DNA-Banken ein humanes Chromosom mit Hilfe der Mikrosezierung geschnitten wurde,

erhöhte sich das Volumen des Fällungsansatzes. Das Volumen an Natriumacetat stieg proportional mit der Anzahl der DNA-Sonden, das tRNA-Volumen von 10 µl war für die Sonden eines MCB ausreichend und das Volumen an EtOH_{abs} betrug immer das 2,5-fache des Gesamtvolumens. Das Lösen der markierten DNA (Schüttler: Vibramax 100, Heidolph Instruments) geschah in Abhängigkeit der Sondenart in unterschiedlichen Mengen von DS. MCB-Mixe, pcp's, wcp's wurden in 25 µl DS und einzelne BAC-Sonden in 12 µl DS aufgenommen. Die Proben wurden möglichst lichtgeschützt (Lichtempfindlichkeit der markierten Proben) bei -20°C gelagert und standen bei Bedarf für FISH-Experimente zur Verfügung.

2.4 Molekulare Zytogenetik

Wenn nicht anders angegeben, wurden die molekularzytogenetischen Methoden nach Liehr, 2009 durchgeführt.

Grundlagen und Prinzip der Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH)

DNA-Banken, wie pcp's, wcp's oder umgebende Regionen von Chromatidbrüchen wurden über Mikrosezierung gewonnen und anschließend über eine DOP-PCR (siehe 2.3.4.1) amplifiziert. Die Herstellung der BAC-Klone erfolgte wie unter 2.3 beschrieben. Für die Markierung der DNA-Banken fanden die Fluorochrome Texas Red, Spectrum Orange, Spectrum Green, DEAC und die Haptene Biotin und Digoxigenin Verwendung, wobei die Haptene nachfolgend mit an Antikörper gekoppelten Fluorochromen detektiert werden mussten (Chudoba *et al.*, 1999).

Für alle Hybridisierungen, mit Ausnahme der Zentromere, ist das Blocken mit humaner Cot-1 DNA essentiell und die Hybridisierungszeit sollte mindestens ü.N. bis 3 Tage betragen. Nach entsprechenden Wasch- und Detektionsschritten erfolgt die Gegenfärbung der Chromosomen mit DAPI (blau). Durch die computervermittelte DAPI-Invertierung wird ein „G-Banding“-ähnliches Bandenmuster auf den Chromosomen erzeugt und deren Identifizierung ermöglicht.

Nach Hybridisierung der DNA-Sonden auf Metaphasechromosomen wurde für jedes der verwendeten Fluorochrome mittels CCD-Kamera (IMAC[®]) eine digitale Aufnahme am Fluoreszenzmikroskop Axioplan 2 der Firma Zeiss[®] gemacht. Die Bildbearbeitung erfolgte mit Hilfe der ISIS Software (MetaSystems[®] GmbH, Altlussheim), welche in jedem einzelnen Farbpixel die Bildinformation qualitativ und quantitativ analysiert, und der Paint Shop Pro4-Software (Microsoft[®]).

Verwendete Reagenzien:

Cot-1 DNA (100 µg; Roche[®])

50 µl Cot-1 DNA (1 µg/ml), in einem 0,5 ml Eppendorfgefäß mit doppeltem Volumen EtOH_{abs} versetzen, eintrocknen in der Speed Vac (Savant[®]) und bei -20 °C lagern
→ analog werden 25 µg, 10 µg bzw. 5 µg Cot-1 DNA aliquotiert

DAPI/Antifade (Sigma[®])

0,4 % 4', 6-Diamidino-2-Phenylindol (DAPI; Stocklösung: 50 µg/ml) mit Vectashild Mountain Medium (Vector Laboratories[®]) 0,6:1000 bis 4:1000 ansetzen und im Kühlschrank lagern

Dextransulfat (DS)

2 g Dextransulfat (Sigma[®])
2 ml 20x SSC (GibcoBRL[®])
2 ml 0,5 M Natriumphosphat ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$, Merck[®])
5 ml deionisiertes Formamid (Sigma[®])
→ auf 10 ml mit *Aqua dest.* auffüllen
→ ca. 3 h bei 70°C lösen

Formamid 50

250 ml Formamid (Merck, M= 45,04 g/mol)
50 ml 20x SSC (GibcoBRL[®])
200 ml *Aqua dest.*
→ mit 1N HCl auf pH 7,0-7,5 einstellen

Formamid 70

140 ml Formamid (Merck[®])
20 ml 20x SSC (Gibco BRL[®])
40 ml *Aqua dest.*
→ mit 1N HCl auf pH 7,0-7,5 einstellen

0,5 M Natriumphosphat (Merck[®])

0,5 M Na_2HPO_4 und 0,5 M NaH_2PO_4
→ 1:1 mischen
→ pH 7,0 einstellen und zu 1 ml portionieren

1x PBS (9,55 g/l, Seromed[®])

47,75 g PBS Dulbecco
5 l *Aqua dest.*

Pepsin-Lösung (Sigma[®])

1% 1 N HCl (95 ml *Aqua dest.* + 5 ml 0,2 N HCl)
0,5% Pepsin-Stocklösung (1 g Pepsin (Sigma[®]) auf 50 ml *Aqua dest.*), portionieren zu je 500 µl und lagern bei -20°C (20 mg/ml)

Postfixations-Lösung

500 µl Paraformaldehyd (2g Paraformaldehyd-Pulver (Sigma[®]), 100 ml 1x PBS und 10 µl 1N NaOH bei 70°C 1 h lösen (1 %)
450 µl 1xPBS
50 µl MgCl_2

20x SSC Gibco BRL[®]1x SSC (Gibco BRL[®])

25 ml 20x SSC 475 ml *Aqua dest.*
→ mit 1N HCl auf pH 7,0-7,5 einstellen

2x SSC (Gibco BRL[®])

50 ml 20x SSC
450 ml *Aqua dest.*
→ mit 1N HCl auf pH 7,0-7,5 einstellen

4x SSCTw (Gibco BRL®)

100 ml 20x SSC

400 ml *Aqua dest.*

250 µl 0,05 %-iges Tween 20 (Polyoxyethylensorbitan Monolaurat, Sigma®)

→ mit 1N HCl auf pH 7,0-7,5 einstellen

4x SSCTM

0,1 g fettfreie Trockenmilch (Marvel)

2 ml 4x SSCTw

→ vortexen, bei 1500 U/min für 5 min zentrifugieren, oberste Schicht entfernen (kann noch ungelöstes Marvel enthalten)

Verwendete Objektträger/Deckgläser:

Objektträger Super FrostPlus, Menzel® GmbH & CoKG

Deckgläser 24 x 60 mm, 24 x 24 mm, 18 x 24 mm, Fa. Menzel®

2.4.1 Hybridisierung der DNA-Sonden**2.4.1.1 Vorbehandlung der OTs mit Aphidicolin-induzierter Suspension**

Diese Präparate wurden nach dem Auftropfen der Suspension mindestens 1 Woche bei RT gealtert. Danach erfolgte die Färbung des gesamten OT (Deckglas 24 x 60mm) mit DAPI und ein Abscannen der Metaphaseplatten (MPP) nach dem Vorhandensein von „fragile sites“ (FS). Von jeder MPP, in welcher FS identifiziert werden konnten, wurde mittels CCD Kamera des Fluoreszenzmikroskopes eine Aufnahme gemacht (ISIS-Programm der Firma Metasystems® GmbH) und die OT-Koordinaten des Mikroskopes notiert. Das Vermerken der Koordinaten erleichterte das spätere Wiederauffinden der MPP nach Hybridisierung der BAC-Klone. Nach dem Absuchen des OTs erfolgte ein Entfärben des DAPI in EtOH_{abs} für 10 min auf dem Schüttler (Vibramax 100, Heidolph Instruments) mit nachfolgender Lufttrocknung bei RT. Der so behandelte OT konnte nun bis zur weiteren Verwendung bei RT gelagert werden. Bevor die eigentliche Pepsinvorbehandlung begann (siehe 2.4.1.2), wurden die OTs einem zusätzlichen Schritt, dem Überschichten mit Postfixationslösung, unterzogen (siehe 2.4.1.2.1). Die anschließenden Behandlungsschritte entsprachen denen der normalen Zellsuspensions-OTs und den Ausführungen unter 2.4.1.2.

2.4.1.2 Pepsinvorbehandlung der OTs

Die Vorbehandlung der zu hybridisierenden OTs mit Pepsin ist nötig, um möglichst plasmafreie Präparate zu erhalten, da Zytoplasma die Chromosomen umgibt und somit den Zugang der Sonden-DNA zu diesen erschwert. Protein-verdauende Enzyme sind, neben Pepsin, z.B. Proteinase K oder Trypsin, welche das Plasma für die Sonden-DNA durchlässiger machen und eine Reduzierung der Hintergrundfärbung erreichen.

Eine zu starke Behandlung mit Proteasen kann eine Zerstörung der Chromosomenmorphologie zur Folge haben und somit das Hybridisierungsergebnis beeinträchtigen. Zur Stabilisierung der Chromosomen wurde eine Nachbehandlung mit Postfixationslösung durchgeführt.

Eine Küvette (100 ml) mit einer HCl-Lösung (1%-ig) wurde im Wasserbad auf 37°C erwärmt. Die Zugabe von 500 µl Pepsinstocklösung (Sigma®, 20mg/ml) erfolgte erst unmittelbar bevor die OTs für 5 min in dieser Lösung inkubiert wurden. In den folgenden 5 min wurde in 1x PBS bei RT gewaschen. Anschließend erfolgte die Überschichtung der Präparate mit 100 µl Postfixationslösung und eine Inkubation für 10 min bei RT. Danach

wurde nochmals in 1x PBS gewaschen und es schloss sich eine Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe (70%, 95%, EtOH_{abs}) für je 3 min an.

2.4.1.2.1 OTs mit Aph-induzierten Suspensionen (FS-Suspension)

Zunächst wurden die OTs mit 100 µl Postfixationslösung überschichtet und eine Inkubation für 10 min bei RT schloss sich an. Danach wurde in 1x PBS gewaschen und es folgte eine Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe (70%, 95%, EtOH_{abs}) für je 3 min. Die anschließenden Behandlungsschritte entsprachen denen der normalen Zellsuspensions-OTs und den Ausführungen unter 2.4.1.2.

Durch diese Vorbehandlung wurde eine bessere Chromosomenbänderung erreicht.

2.4.1.2.2 OTs mit Tumor-Lymphozytensuspension/Zelllinien (ZL)

Die Herstellung und Vorbehandlung der HCl-Lösung erfolgte wie unter 2.4.1.2 beschrieben. Nach Zugabe der Pepsinstocklösung zur HCl-Lösung (500 µl, Sigma[®], 20 mg/ml) erfolgte die Inkubation der OTs für 6-7 min. Die weitere OT-Behandlung entsprach dem in 2.4.1.1 Beschriebenen.

2.4.1.3 Denaturierung der chromosomalen DNA

Für die Hybridisierung muss sowohl die chromosomale DNA (Untersuchungsmaterial) wie auch die Sonden-DNA in Einzelsträngen vorliegen, d.h. eine Denaturierung ist nötig (siehe Abb. 2.3.4). Diese Behandlung kann mit einem Verlust der Morphologie einhergehen, so dass man in der Praxis einen Kompromiss zwischen Hybridisierungssignal und Morphologie eingehen muss. Organische Lösungsmittel, z.B. Formamid, reduzieren die thermische Stabilität der Doppelstrang-Polynukleotide, so dass die Denaturierung bei niedrigerer Temperatur erfolgen kann (ohne Zusätze denaturiert DNA bei 90°C-100°C) und die Chromosomenstruktur weniger stark angegriffen wird.

Ein OT mit gespreiteten Metaphasen, welcher zuvor bei RT ca. 1 Woche alterte, wurde auf einer 72°C-Heizplatte (HP 30 digital, IKA Labortechnik) vorgewärmt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 100 µl 70%-iger Formamidlösung und das Abdecken mit einem Deckglas (24 x 60 mm). Nach 3 minütiger Inkubation wurde der OT sofort in 70%-igen Ethanol (-20°C) für 3 min überführt, um eine schnelle Renaturierung der DNA-Einzelstränge zu verhindern. Die weitere Dehydrierung erfolgte bei RT ebenfalls für 3 min in 95% EtOH und in EtOH_{abs}, ebenso die anschließende Lufttrocknung. Die Denaturierung der Präparate sollte nicht länger als 1 h vor der Hybridisierung erfolgen, um eine DNA-Renaturierung zu vermeiden. Wurden OTs mehrmals für Hybridisierungen verwendet oder handelte es sich um OTs mit Tumorzellsuspension, erfolgte teilweise eine Denaturierung bis zu 5 min auf der Heizplatte.

2.4.1.4 Denaturierung und Hybridisierung der Sonden-DNA

Prinzipiell wurde für die verwendete Sonden-DNA, eine Ausnahme bilden nur die Zentromersonden, Cot-1 DNA benötigt. Die Cot-1 DNA ist eine Fraktion genomischer DNA, in der hochrepetitive Sequenzen (Alu-I-Linie, Kpu-I-Linie) durch eine bestimmte Aufarbeitung angereichert sind (Strachan und Read, 1996). Durch ein Vorhybridisieren, dem sog. Prehybridisierungsschritt, wurden repetitive Sequenzen der Sonden-DNA durch die Cot-1 DNA abgeblockt und somit unspezifische Hintergrundsignale verhindert. Für alle wcp-/pcp-, MCB-, spezielle Mikrosezierungs- und BAC-Sonden wurde für die Denaturierung am Thermocycler (PCR-Gerät: PTC-200, MJ Research[®]) das Programm PREHYB gewählt, für Zentromersonden das Programm DIREKT.

Sondenansatz (1/3 bzw. 1/2 OT):

1. BAC-Klone/wcp's/pcp's:

- von 3 verschiedene BACs je 2 μ l + 10 ng Cot-1-DNA (lyophilisiert), (1/3 OT, 18 x 24 mm Deckglas)
- von 2 verschiedene BACs je 2 μ l + 2 μ l DS + 10 ng Cot-1 DNA (lyophilisiert), (1/3 OT, 18 x 24 mm Deckglas)
- von 2 verschiedene BACs je 3 μ l + 3 μ l pcp/wcp + 10 ng Cot-1 DNA (lyophilisiert), (1/2 OT, 24 x 24 mm Deckglas)
- von 2 verschiedene BACs je 3 μ l + 10 ng Cot-1 DNA (lyophilisiert), + Zentromersonde (cep) (1/2 OT, 24 x 24 mm Deckglas)

2. Zentromersonden:

- ABBOTT[®]: 1 μ l Sonde + 3 μ l cep-Hybridisierungspuffer
- QBIOgene[®]/Kreatech[®]: 2 μ l Sonde + 2 μ l cep-Hybridisierungspuffer

3. MCB:

- 5 μ l Sonde + 5 μ l DS + 10ng Cot-1 DNA (lyophilisiert)

PREHYB

- 75°C 5 min → Denaturierung
- 4°C 2 min
- 37°C 30 min
- 37°C → Temperatur wird bis zum Stop des Programmes beibehalten

DIREKT

- 72°C 5 min → Denaturierung
- 4°C → Temperatur wird bis zum Stop des Programmes beibehalten

Nach Beendigung der Sonden- und OT-Denaturierung wurde das Sondengemisch direkt, oder nach Vereinigung von Sonden unterschiedlicher Denaturierungsprogramme (PREHYB und DIREKT) auf die Ziel-DNA aufgetragen und luftblasenfrei mit 24 x 24 mm bzw. 18 x 24 mm Deckgläsern abgedeckt. Die Ränder wurden mit Fixogum (Marabu[®]) luftblasenfrei versiegelt, um ein Austrocknen des Präparates zu verhindern. Die Hybridisierung erfolgte für ü.N. bis 3 Tage in einer feuchten Kammer bei 37°C.

2.4.2 Posthybridisierungswaschung und Detektion**2.4.2.1 Endwaschung von pcp/wcp/MCB in Verbindung mit Zentromersonden und BACs****Rapid wash:**

Für die 1. Hybridisierung von BACs auf OTs mit FS-induzierten Suspensionen war das „Rapid wash“-Protokoll möglich. Für weiterfolgende Hybridisierungen (2. bis 4.) wurde die FA-Waschung (siehe 2.4.2.2) bevorzugt, da es sich zeigte, dass der Hintergrund hier weniger

stark ausgeprägt war. Bei diesem Protokoll wurden die Präparate nach dem vorsichtigem Entfernen des Deckglases bei 64°C im Wasserbad für 5 min in 1x SSC gewaschen, danach für 5 min bei RT in 4x SSCTw auf dem Schüttler belassen. Schlossen sich keine Detektionsschritte an, wurde der OT bei RT für weitere 5 min in 4x SSCTw und in 1x PBS gespült (auf dem Schüttler). Anschließend erfolgte die Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe, das Lufttrocknen und die Gegenfärbung mit DAPI/Antifade.

Folgt Detektionsschritte, so wurde nach der einmaligen Waschung in 4x SSCTw bei RT (5 min) das Präparat mit 100 µl 4x SSCTM unter Verwendung von einem 24 x 60 mm Deckglas für 15 min bei 37°C in einer feuchten Kammer inkubiert, um unspezifische Bindungsstellen für die nachfolgend verwendeten Antikörper abzublocken. Nach Entfernung des Deckglases wurde der OT 5 min in 4x SSCTw gewaschen und 100 µl der Antikörperlösung aufgetragen. Eine Inkubation bei 37°C in einer feuchten Kammer schloss sich an (30 bis 40 min). Erfolgt noch weitere Detektionsschritte, um z.B. Signale von schwachen Sonden zu verstärken, wurde der OT nach jeder weiteren Inkubation der Antikörper 3x für je 5 min in 4x SSCTw bei RT auf dem Schüttler gespült. Nach der letzten Inkubation wurde das Präparat für 2x 5 min in 4x SSCTw bei RT auf einem Schüttler gewaschen, danach folgte 1 Waschschrift in 1x PBS für 5 min. Die Dehydrierung wurde in einer aufsteigenden Alkoholreihe (70%, 95%, EtOH_{abs}) durchgeführt. Nach der Lufttrocknung erfolgte die Gegenfärbung der Chromosomen mit ca. 20µl DAPI/Antifade (bindet bevorzugt an AT-Basenpaarung, blaue Fluoreszenz) und eine Abdeckung mit einem Deckglas (24 x 60 mm).

2.4.2.2 Endwaschung der BAC- Klone

FA-Waschung:

Alle BACs nach der 2. Hybridisierung auf OTs mit induzierter FS-Suspension wurden bei 42°C 50%-igem Formamid gewaschen. Hierzu ist das Deckglas vorsichtig entfernt und das Präparat 3x in 50%-igem Formamid bei 42°C im Wasserbad für je 5 min gewaschen worden, gefolgt von 3 Waschschrift in 2x SSC bei 42°C ebenfalls für 5 min. Anschließend folgte die Waschung bei RT in 4x SSCTw für 5 min auf dem Schüttler. Die nachfolgenden Arbeitsschritte entsprechen denen unter 2.4.2.1 Beschriebenen.

Folgende Detektionssysteme kamen zur Anwendung:

Die Fluorochrom-gekoppelten Antikörper wurden lyophilisiert von den jeweiligen Herstellern geliefert und nach deren Angaben gelöst. Zur Herstellung der Antikörpergebrauchslösung erfolgte eine Verdünnung in 4x SSCTM.

Nachweis von Biotin-16-dUTP-markierten Sonden:

- Avidin-Fluorescein-5-iso-Thiocyanat (Streptavidin-FITC), (Vector Laboratories[®])
1:400
- FluoroLinkCy5-labelled-Streptavidin (SA-Cy5), (Amersham[®])
1:33

Nachweis von Digoxigenin-11-dUTP-markierten Sonden:

- anti-Digoxigenin-Rhodamin (α -Dig-Rhod), (Roche[®])
1:10

Bei allen nachfolgenden Arbeitsschritten ist ein direkter Lichteinfall zu vermeiden.

Die OTs können bis zur nachfolgenden Auswertung bei 4°C in einer OT-Mappe aufbewahrt werden bzw. für längere Lagerung bei -20°C.

2.4.3 Auswertung

Die Präparate wurden am Axioplan 2-Mikroskop (Zeiss[®]) mit einem 5-Filtersystem, welches die Aufnahme von DAPI, FITC, SO, TR, Cy5 und SA ermöglicht, aufgenommen und ausgewertet. Die Bildaufnahme und Verarbeitung erfolgte mit einer Standard-CCD-Videokamera (IMAC) und der ISIS 3-Software der Firma MetaSystems[®] GmbH/Althussheim und mit Hilfe der Paint Shop pro 4-Software. Für das MCB aller humanen Chromosomen wurde jeweils eine eigene Falschfarbdatei erstellt.

Fluorochrom	Hersteller	Absorptionsmaximum (nm)	Emissionsmaximum (nm)	Filter	Farbe
DAPI	Vector Laboratories [®]	359	461	DAPI	blau
SG	Abbott [®]	497	524	SG	grün
TR	Molecular Probes [®]	595	615	Cy 3.5	rot
SO	Abbott [®]	559	588	Cy 3	orange
Dy-415-aadUTP	Dyomics [®]	426	480	DEAC	blau
Streptavidin-FITC	Vector Laboratories [®]	494	524	SG	grün
α -Dig-Rhod	Roche [®]	595	615	Cy 3.5	rot
SA-Cy5	Amersham [®]	649	670	Cy 5	gelb

Tab. 2.4.3: Fluorochrome und ihre Absorptions- und Emissionsmaxima, die verwendeten Filter und der Hersteller (siehe auch 2.3.4.1.4).

2.5 Datenbanken

Die folgenden Datenbanken wurden für die durchgeführten Analysen der FS und der evolutionär konservierten bzw. Neoplasie-assoziierten Bp verwendet.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>,
<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks>,
<http://projects.tcag.ca/variation/>,
<http://chimpparalogy.gs.washington.edu/>,
<http://www.repeatmasker.org/>,
<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/getmap.cgi?>,
<http://www.genecards.org/>,
<http://waldman.ucsf.edu/GENES/completechroms.html>,
http://atlasgeneticsoncology.org//Indexbyalpha/idxa_G.html,
http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/somatic_mutation.shtml,
<https://decipher.sanger.ac.uk/>,
http://www.ngrl.org.uk/Wessex/microdel_collection.htm,
<http://de.wikipedia.org/>,
<http://www.dsmz.de/>

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeit Aphidicolin (Aph)-induzierbarer „fragile sites“ (FS) in Lymphozyten

3.1.1 Häufigkeit in unterschiedlichen Bandenstadien und Individuen

In dieser Arbeit wurde von 3 gesunden weiblichen Probanden (I, II, III) Heparin-Blut zum einen nach Standardbedingungen kultiviert (Negativ-Kontrolle, siehe 2.1.2.1.1), zum anderen während der Kultivierung mit Aphidicolin, einem Inhibitor der Polymerase α , δ und ϵ versetzt (siehe 2.1.2.1.2). Die Suspensionen I und II waren kaukasischer, die Suspension III kaukasisch-asiatischer Abstammung. In dieser Arbeit wird das Synonym „Chromosomenbruch“ für solche Chromosomenveränderungen verwendet, wo eindeutig ein Chromatidbruch zu verzeichnen war, aber auch für solche, welche nach ISCN 2005 als „chromatid gap“ beschrieben werden. Von jeder Negativkontrolle (I_N , II_N , III_N) wurden 100 Metaphaseplatten (MPP) hinsichtlich des Vorkommens von spontanen Chromosomenbrüchen untersucht. In keiner MPP der analysierten 3 Negativkontrollen fand sich ein solches Bruchereignis.

Die Untersuchung auf das Vorhandensein von Bruchereignissen an den mit Aph induzierten Lymphozytensuspension I_A , II_A , III_A erfolgte an insgesamt ca. 25.000 MPP. Dabei wurde bereits eine mikroskopische Vorauswahl getroffen und nur solche MPP als Bildobjekt gespeichert und analysiert, welche mindestens ein Bruchereignis aufwiesen (siehe Tab. 3.1.1).

Suspension	I_A	II_A	III_A	Summe
analysierte MPP	2.846	1.418	2.203	6.467

Tab. 3.1.1: Anzahl der analysierten MPP pro Suspension.

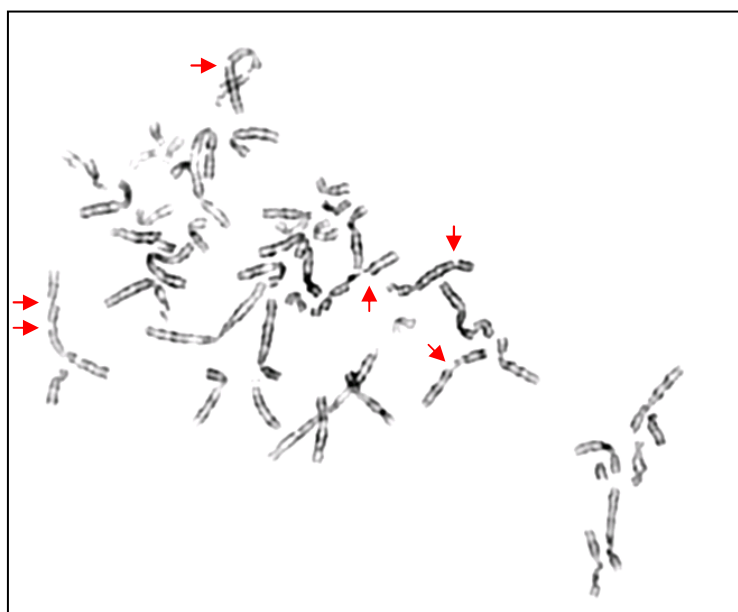


Abb. 3.1.1:
MPP einer Aph-induzierten
Suspension im Bandenstadium
550.
Die roten Pfeile weisen auf
Chromosomenbrüche hin.

Die überwiegende Anzahl der Bruchereignisse waren Chromatidbrüche, nur selten waren ganze Chromosomenbrüche oder Reunionsfiguren sichtbar.

Jede MPP wurde hinsichtlich ihres Bandenstadiums (300-350, 400-500, 550-650, >650) und des Vorkommens von FS untersucht. Zu vermerken ist, dass die Auswertung ausschließlich an invertierten DAPI-Chromosomen erfolgte.

3.1.1.1 Bruchrate pro MPP in verschiedenen Bandenstadien

Es wurden ca. 74% (III_A), 81% (II_A) und ca. 87% (I_A) der MPP im Bandenstadium 400-650 analysiert. Von den verbleibenden Prozentanteilen nahm das Bandenstadium 300-350 den größten Anteil mit 11% (Suspension I) bis 24% (Suspension III_A) ein und die Häufigkeit des Bandenstadiums > 650 lag zwischen 2% in den Suspensionen I_A, III_A und 7% (Suspension II_A). Im Bandenstadium >650 war teilweise die Identifizierung der Chromosomen bzw. der Chromosomenbrüche aufgrund der Chromosomenlänge und -lage erschwert. Alle 3 untersuchten Suspensionen unterschieden sich nur unwesentlich hinsichtlich ihres Prozentgehaltes an analysierten MPP in den einzelnen Bandenstadien. Eine vollständige Ergebnisdarstellung aller 3 analysierten Suspensionen ist im Anhang unter 2A zu finden.

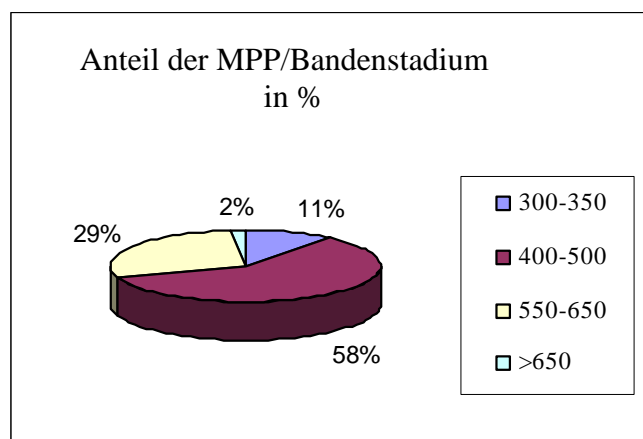


Abb. 3.1.1.1a: Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten MPP in verschiedenen Bandenstadien (300-350, 400-500, 550-650, >650) am Beispiel von Suspension I_A.

Der Vergleich der Bruchrate pro Bandenstadium zeigt, dass diese innerhalb der verschiedenen Bandenstadien variiert von durchschnittlich 1-7 Brüchen pro MPP (MPP ohne Bruchereignis nicht mit einbezogen). Dieses Ergebnis war in allen 3 untersuchten Suspensionen zu verzeichnen (siehe Anhang 3A). Im Bandenstadium 300-350 fanden sich im Durchschnitt 1-3 Brüche in den MPP, im Bandenstadium 400-500 durchschnittlich 3-5 Bruchereignisse pro MPP, im Bandenstadium 550-650 ca. 3-7 und im Bandenstadium >650 3-12 Bruchereignisse pro MPP. Im Bandenstadium >650 ist anzumerken, dass im Vergleich zu den anderen Bandenstadien überdurchschnittlich häufig mehr als 12 Chromosomenbrüche pro MPP gefunden wurden. In nachfolgender Tab. 3.1.1.1 ist die durchschnittliche Bruchrate pro MPP pro Bandenstadium aufgezeigt (ohne Einbeziehung der MPP, wo kein Chromosomenbruch vorlag) und in Abb. 3.1.1.1b bezogen auf die Gesamtanzahl an MPP.

Bandenstadium	300-350	400-500	550-650	>650
durchschnittliche Bruchrate/MPP	1-4	2-5	3-8	3-12

Tab. 3.1.1.1: Durchschnittliche Bruchrate/MPP/Bandenstadium aus allen untersuchten 6.467 MPP (MPP ohne Bruchereignis wurde nicht mit einbezogen).

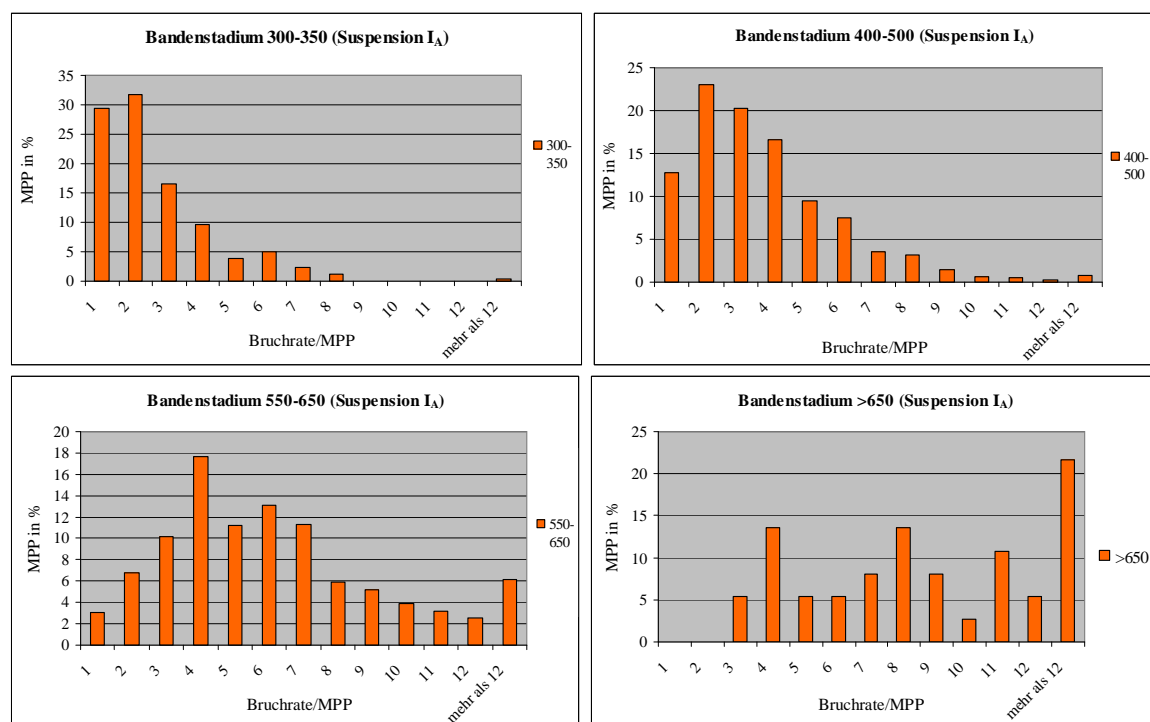


Abb. 3.1.1.1b: Darstellung der Bruchrate in MPP in verschiedenen Bandenstadien zur Gesamtanzahl an MPP in dem jeweiligen Bandenstadium in Prozent, beispielhaft an Suspension I_A gezeigt (von oben li. nach unten re.): Bandenstadium 300-350, 400-450, 550-650, >650.

3.1.1.2 Aphidicolin-induzierte FS

In dieser Arbeit wurden insgesamt 235 verschiedene Chromosomenbrüche anhand ihrer zytogenetischen Lage identifiziert. Da alle 3 verwendeten Suspensionen (I_A, II_A, III_A) weiblichen Ursprungs waren, wurde das Y Chromosom in die Analyse nicht mit einbezogen. Teil der zytogenetischen Untersuchung war nicht nur die Identifizierung bekannter Aph-induzierbarer FS, sondern auch neue, bisher nicht beschriebener chromosomaler Bruchregionen. Die Anzahl der neu beschriebenen Chromosomenbrüche anhand des invertierten DAPI betrug 65. Einige der aufgeführten neuen Chromosomenbrüche traten als einmaliges Ereignis bei ~25.000 ausgewerteten MPP in Erscheinung. Dies betrifft die zytogenetischen Regionen in 1p34 (Suspension I_A), 2q14.2~14.3 (Suspension II_A), 3q23 (Suspension III_A), 4q32 (Suspension II_A), 15q24 (Suspension II_A), 21q11.2 (Suspension I_A) und 20q13.3 (Suspension I_A). Diese Bruchereignisse wurden nicht als FS, sondern als einmaliges Bruchereignis gewertet und sind in der Abb. 3.1.1.2b nicht mit aufgeführt. Eine Ausnahme bildet das Bruchereignis in 17q21 (Suspension III_A). Es wurde im Rahmen dieser Arbeit zwar auch nur einmal nachgewiesen, ist aber schon als FS veröffentlicht und erscheint mit in der Abb. 3.1.1.2b. Die neu identifizierten FS in 2p14, 11p12 und 16q13 wurden nur in der Suspension III_A identifiziert, Bruchereignisse in 13q31 nur in der Suspension II_A. Des Weiteren konnten nach Aph-Induzierung auch FS des 5-Azacytidin-Typs, des BrdU-Typs, des Folsäure-Typs und des Distamycin A-Typs identifiziert werden. Mit Ausnahme des Folsäure-Typs wurden alle FS, die nicht als Aph-induzierte FS bewertet sind, in allen 3 Suspensionen in den MPP nachgewiesen. Die FS des Folsäure-Typs FRA6A wurde nur in Suspension I_A, die FRA10A in I_A und III_A und die FRA20A in I_A und II_A nachgewiesen (Gesamttabelle 4A im Anhang, Einzeltabellen der jeweiligen Suspension I_A(5A), II_A (6A), III_A (7A)).

Abb. 3.1.1.2a zeigt alle neu in dieser Arbeit identifizierten FS mit mindestens 2-maligem Vorkommen (insgesamt 61) und Beispiele für solche, welche aktuell noch nicht in der NCBI 36.3 gelistet sind.

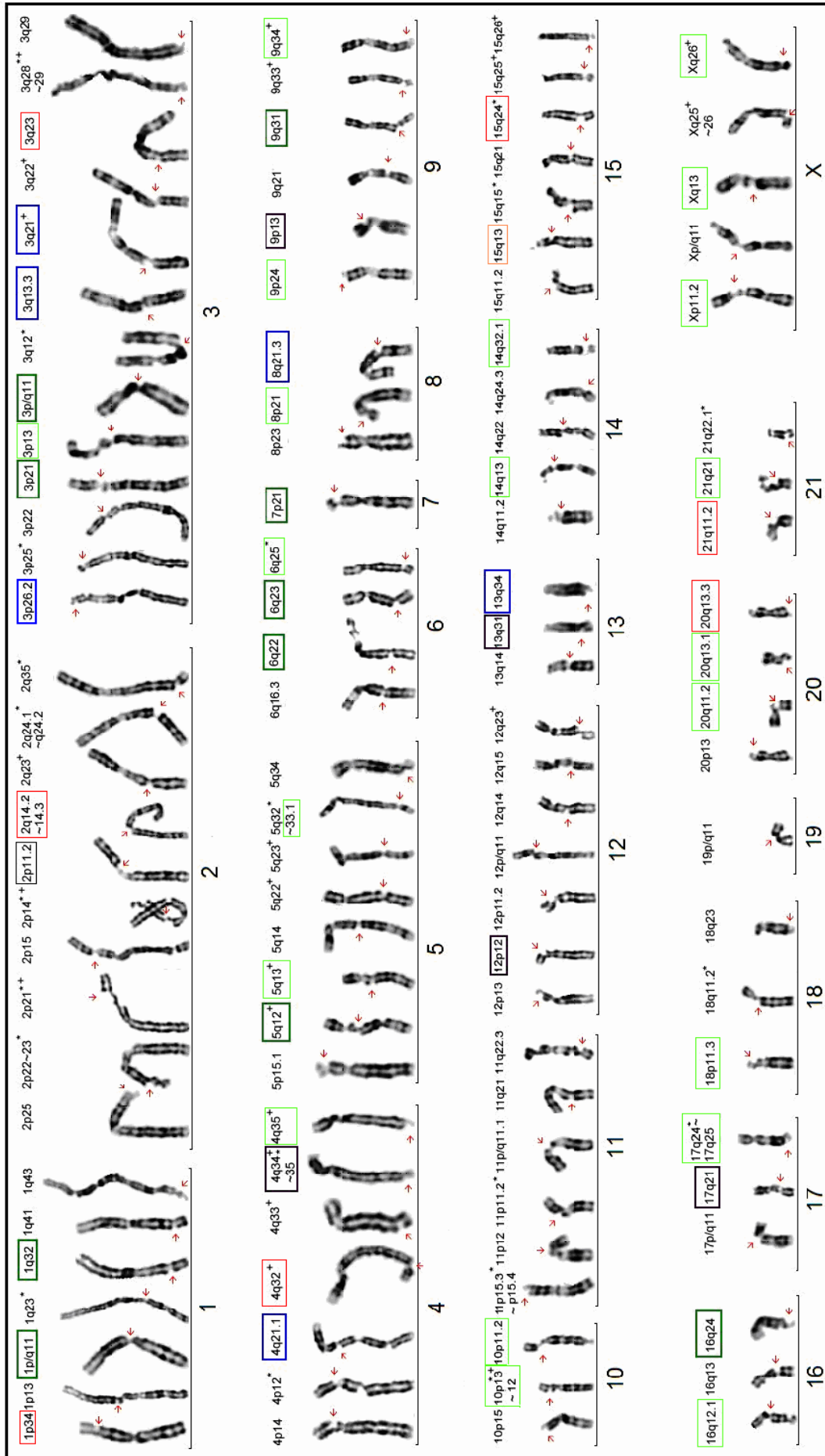


Abb. 3.1.1.2a: Darstellung aller neu beschriebener Aph-induzierter Bruchereignisse (invertiertes DAPI) mit zytogenetischer Bande und Beispiele für solche, die nicht in der NCBI 36.3-Datenbank aufgeführt sind.

Legende: Pfeil: Markierung der zytogenetischen Bande des Chromosomenbruchs; Umrandungen: rot: einmaliges Bruchereignis; blau: Simonic und Gericke, 1996 (hellgrün: von Autoren als nicht Aph-spezifische und sporadisch auftretende FS bezeichnet, siehe Abb. 3.1.1.2b); grün: Borgaonkar, 7th Edition 1994; lila: Kuwano *et al.*, 1988; braune: 15q13: als spontan expremiert beschrieben von Karadeniz *et al.*, 2003 und Zamani *et al.*, 2007; rosa: Karadeniz *et al.*, 2003; schwarz: Schuffenhauer *et al.*, 1996; *: nahe Angrenzung an GTG/DAPI-dunkle/helle Banden; +: größere Ausbreitung der FS, evtl. mit Nachbar-FS möglich.

Alle zytogenetisch neu beschriebenen FS bzw. solche, die zwar veröffentlicht, aber namentlich nur nach ihrer zytogenetischen Kartierung benannt wurden und nicht in der NCBI 36.3 aufgeführt sind, wurden weiterführend von pter bis qter fortlaufend mit Buchstaben versehen. In dieser Arbeit konnten 2 fragile Regionen im Chromosom 21 identifiziert werden und ebenso zahlreiche, bisher nicht beschriebene Bruchereignisse in Chromosom 15 (Abb. 3.1.1.2a). Wie aus der Abb. 3.1.1.2b ersichtlich, sind nahezu alle chromosomalen Banden von Bruchereignissen betroffen. Im Chromosom 1 wurden beispielsweise insgesamt 17 fragile Regionen, 13 im Chromosom 7 und 9 im Chromosom 16 aufgezeigt (Tab. 3.1.1.2a, Abb. 3.1.1.2b). In nachfolgender Tabelle (Tab. 3.1.1.2a) ist die Anzahl an Bruchregionen pro Chromosom dargestellt. Sie variiert von 21 fragilen Bereichen in Chromosom 2 bis 2 in Chromosom 21 und 22 (Chromosom Y wurde ausgespart, da keine eigenen Ergebnisse).

Chromosom	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Fragile Regionen	17	21	17	13	15	13	13	9	12	10	12	10
Chromosom	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Y
Fragile Regionen	8	8	7	9	5	6	3	5	2	2	9	-

Tab. 3.1.1.2a: Auflistung aller Chromosomen mit Angabe der Anzahl chromosomaler Bruchregionen.

Anhand der Größe der Chromosomen in Megabasenpaaren (Mbp) wurde in Tab. 3.1.1.2b eine Erhebung vorgenommen, in welcher Verteilung (Mbp-Abstand) im Durchschnitt ein fragiler Bereich in den einzelnen Chromosomen vorkommt. Den höchsten Anteil an chromosomalen Bruchregionen im Verhältnis zu Mbp hat das Chromosom 16. Hier liegt im Durchschnitt alle ~9,89 Mbp ein fragiler Bereich vor. Ebenfalls einen hohen Anteil an bruchanfälligen Stellen sind am Chromosom 2 und 11 zu verzeichnen. Dagegen hat das Chromosom 8 mit 9 fragilen Bereichen im durchschnittlichen Abstand von 16,22 Mbp im Verhältnis wenige für Brüche anfällige Bereiche.

Chromosom	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Mbp	14,53	11,52	11,76	14,69	12,07	13,15	12,23	16,22	11,67	13,35	11,17	13,20
Chromosom	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Y
Mbp	14,25	13,25	14,29	9,89	15,80	12,67	21,33	12,40	23,50	25,00	17,22	-

Tab. 3.1.1.2b: Auflistung aller Chromosomen mit statistischer Angabe (in Mbp) des Abstandes von fragilen Regionen zueinander.

Des Weiteren ist anzumerken, dass zahlreiche Chromosomen im Zentromer Bruchereignisse zeigen. Dies betrifft die Chromosomen 1, 2, 3, 5, 6, 8, 11, 12, 16, 17, 19 und X (siehe Abb. 3.1.1.2b). Fragile Bereiche wurden auch in den Heterochromatinregionen der Chromosomen 1 und 9 nachgewiesen. Auffallend war auch, dass zahlreiche Bruchereignisse am Übergang zwischen DAPI-hellen und -dunklen Banden auftraten, so z.B. FS in 1p21.3, 1q23, in 2p21 oder 3p25 (siehe Abb. 3.1.1.2b). Anhand der großen Menge an ausgewerteten MPP (~25.000) und der Identifizierung zahlreicher neuer FS war es erstmals möglich, eine Karte über die Gesamtheit der fragilen Regionen des Genoms auf zytogenetischer Basis zu erstellen. Eine Gesamtübersicht aller chromosomalen fragilen Bereiche in Aph-induzierten

Lymphozyten, inklusive der neu Beschriebenen und zahlreiche noch nicht in der NCBI 36.3 aufgeführten FS, ist in der Abb. 3.1.1.2b dargestellt.

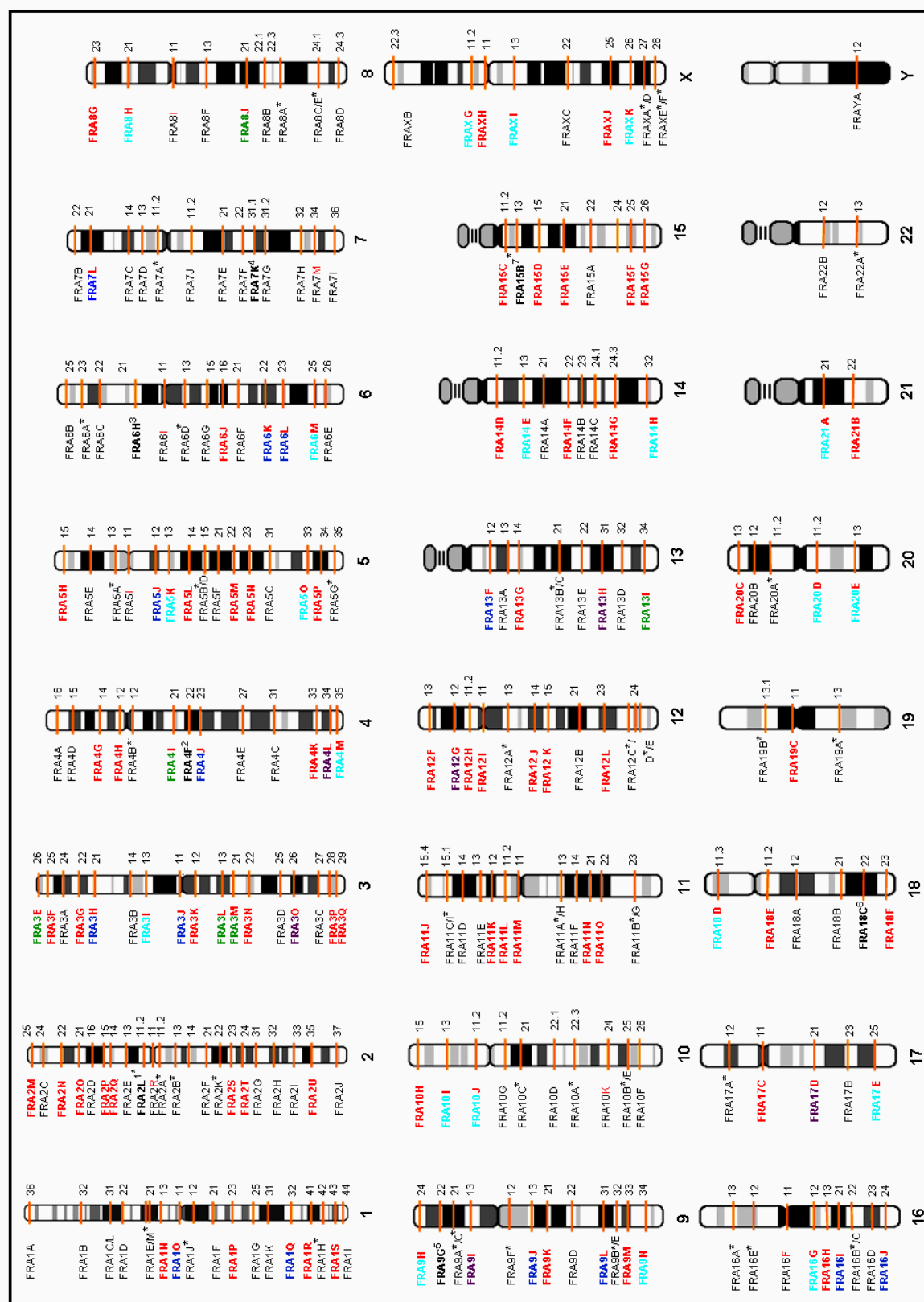


Abb. 3.1.1.2b: Darstellung aller fragilen Regionen nach Aphidicolin-Induzierung in Lymphozyten.

Legende: Namensgebung: fortlaufend mit Buchstaben versehen (rot markiert: neue Benennung); alle fettgedruckten FS/Benennung (Buchstaben): nicht in NCBI 36.3 aufgeführt; schwarz: FS in NCBI 36.3 aufgeführt; rot: neue, im Rahmen dieser Arbeit identifizierte FS; blau: Borgaonkar „Chromosomal variation in Man“;

Fortsetzung Legende Abb. 3.1.1.2b: 7th Edition, 1994; grün: Simonic und Gericke, 1996; hellblau: Simonic und Gericke, 1996 (als nicht Aph-spezifische FS und sporadisch vorkommend beschrieben); lila: Kuwano *et al.*, 1988; oranger Balken: FS-Region innerhalb einer zytogenetischen Bande; *: keine FS vom Aph-Typ; **1:** Schuffenhauer *et al.*, Fortsetzung Legende Abb. 3.1.1.2b: 1996; **2:** Rozier, 2004; **3:** Fechter *et al.*, 2007b; **4:** Helmrich *et al.*, 2007; **5:** Sawinska *et al.*, 2007; **6:** Debacker und Kooy, 2007; **7:** Karadeniz *et al.*, 2003.

Nach Beurteilung der zytogenetischen Lage der FS lässt sich feststellen, dass ca. 62% der FS eindeutig im Bereich DAPI-heller Banden (GTG-helle Banden) lokalisiert sind.

3.1.1.3 Vergleich der Häufigkeit von FS in verschiedenen Bandenstadien

In allen 3 untersuchten Suspensionen (I_A, II_A, III_A) wurden die Bruchereignisse in den verschiedenen Bandenstadien vermerkt und innerhalb einer Suspension bzw. zwischen den Suspensionen verglichen. Der Vergleich zwischen I_A, II_A und III_A erfolgte, aufgrund der besseren Vergleichbarkeit auf Prozentebene, da eine unterschiedlich große Anzahl von MPP analysiert wurde (siehe Tab. 3.1.1). In den Bandenstadien 400-500 und 550-650 wurde insgesamt die größte Anzahl an FS identifiziert. Die im Bandenstadium 300-350 am häufigsten beobachteten FS waren vor allem FRA1B, FRA1G, FRA2D, FRA2H, FRA3B, FRA4C, FRA6E, FRA11F, FRA16D, FRAXB und FRAXC und sind annähernd identisch in allen 3 Suspensionen. Ebenso trifft dies für die zytogenetischen Banden 1p22~21.3 und 7q22~31.1 zu. Wie bereits unter 3.1.1.2 erwähnt, sind einige Chromosomenbrüche als einmaliges Ereignis aufgetreten. In nachfolgender Tabelle sind diese mit Angabe ihres Vorkommens (Suspension und Bandenstadium) aufgelistet.

Zytogenetische Bande	I _A /Bandenstadium		II _A /Bandenstadium		III _A /Bandenstadium	
	400-500	550-650	400-500	550-650	400-500	550-650
1p34			x			
2q14.2~q14.3				x		
3q23					x	
4q32		x				
15q24			x			
17q21 (FRA17D)					x	
20q13.3		x				
21q11.2	x					

Tab. 3.1.1.3a: Aufstellung der zytogenetischen Banden mit einmaligem Bruchereignis hinsichtlich des Vorkommens in den Suspensionen und Bandenstadien.

Die in dieser Untersuchung neu identifizierten FS wurden hinsichtlich ihres Vorkommens in den 3 Suspensionen überprüft. Die meisten dieser Bruchereignisse wurden in den Suspensionen I_A, II_A, III_A nachgewiesen. Ausnahmen hiervon sind in Tabelle 3.1.1.3b aufgeführt. Die vollständige Auflistung aller beschriebenen FS hinsichtlich ihrer Häufigkeit in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen ist im Anhang unter 4A-7A zu finden.

Tab. 3.1.1.3b: Fortsetzung und Legende auf der nachfolgenden Seite.

FRA Zytogenetische Bande	I _A /Bandenstadium				II _A /Bandenstadium				III _A /Bandenstadium			
	300-350	400-500	550-650	>650	300-350	400-500	550-650	>650	300-350	400-500	550-650	>650
FRA1S/ 1q43		x								x	x	
FRA2P/ 2p15							x			x	x	x
FRA2Q/ 2p14										x	x	

FRA	I _A /Bandenstadium				II _A /Bandenstadium				III _A /Bandenstadium			
	300-350	400-500	550-650	>650	300-350	400-500	550-650	>650	300-350	400-500	550-650	>650
FRA3K/ 3q12		x	x			x	x			x		
FRA4F/ 4p14							x	x		x		
FRA4G/ 4p12		x	x						x	x		
FRA5K/ 5q13	x	x	x			x	x					
FRA5O/ 5q33			x			x	x	x				
FRA9I/ 9p13							x	x			x	
FRA11K/ 11p12										x		
FRA12J/ 12q14			x				x	x				
FRA12K7/ 12q15	x		x	x						x		x
FRA13H/ 13q31						x	x					
FRA14D/ 14q11.2		x	x				x					
FRA14G/ 14q24.3			x							x		
FRA15C/ 15q11.2						x	x			x		
FRA15E/ 15q21		x	x			x	x					
FRA15H / 15q26		x	x				x					
FRA16G/ 16q12		x	x	x				x				
FRA16H / 16q13										x		
FRA17C/ 7p/q11		x	x						x	x		
FRA19C/ 19p/q11			x			x		x				
FRA20D/ 20q11.2		x	x							x	x	
FRA21A / 21q21		x	x							x	x	
FRAXG/ Xp11.2			x							x		

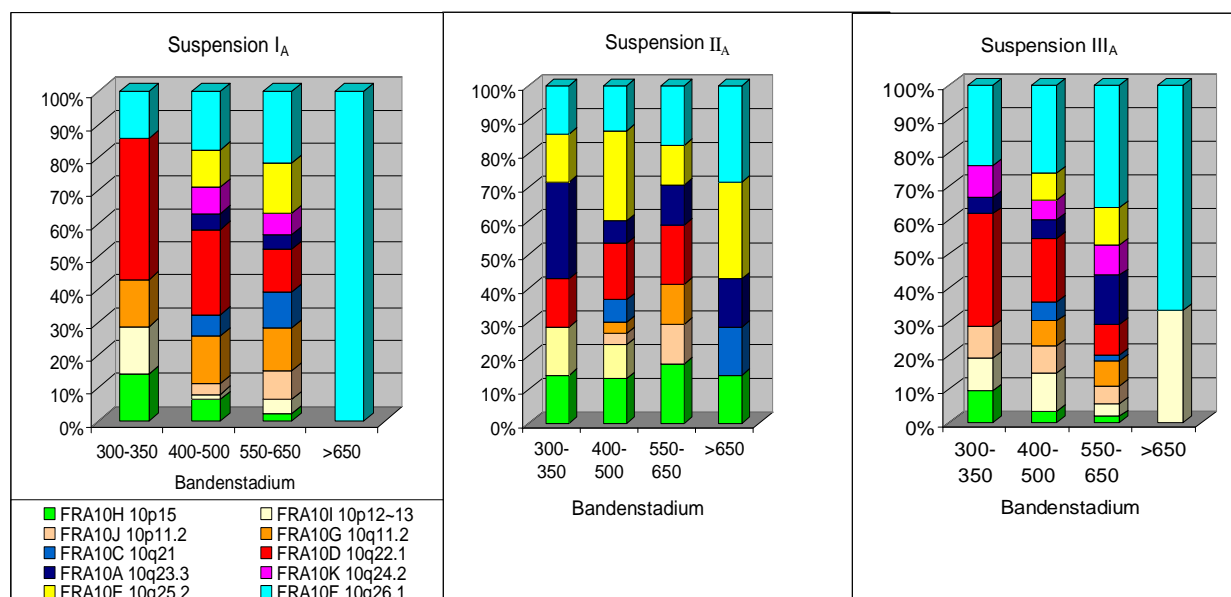
Tab. 3.1.1.3b: Auflistung neu beschriebener FS (nach zytogenetischer Bande und Benennung), welche nicht in allen 3 Suspensionen identifiziert wurden im Bandenstadium 300-350, 400-500, 550-650, >650. x: Vorkommen in der Suspension I_A, II_A, III_A.

Wie aus Tabelle 3.1.1.3b ersichtlich, wurden der Großteil der FS erst im Bandenstadium 400-500 identifiziert, und nur in Ausnahmefällen im Bandenstadium 300-350 (FRA4G, FRA5K, FRA12K, FRA16G, FRA19C). Im Bandenstadium >650 waren ebenfalls nur wenige neue FS sichtbar. Aufgrund der sehr großen Anzahl an identifizierten FS (siehe 3.1.1.2; Anhang 4A) wird an dieser Stelle nur exemplarisch die Häufigkeit einiger FS in den verschiedenen Bandenstadien der analysierten Suspension I_A aufgezeigt (siehe Tab. 3.1.1.3c).

FS	Zytogenetische Bande	Bandenstadium								Gesamtanzahl (%)
		300-350	%	400-500	%	550-650	%	>650	%	
FRA1A	1p36	2	0,017	17	0,140	15	0,124	2	0,017	36 (0,297)
FRA1H	1q42	1	0,008	3	0,025	5	0,041	1	0,008	10 (0,083)
FRA2K	2q22.3	5	0,041	22	0,182	17	0,140	-	0	44 (0,363)
FRA10C	10q21	-	0	4	0,033	5	0,041	-	0	9 (0,074)
FRA16E	16p12.1	-	0	1	0,008	1	0,008	1	0,008	3 (0,025)
FRA6K	6q22	2	0,017	8	0,066	8	0,066	-	0	18 (0,149)
FRA13I	13q34	-	0	4	0,033	6	0,050	1	0,008	11 (0,091)
FRA5H	5p15	-	0	7	0,058	6	0,050	-	0	13 (0,107)

Tab. 3.1.1.3c: Suspension I_A: Auflistung einiger FS, ihrer zytogenetischen Lage und der Angabe ihrer Häufigkeit bezogen auf 2.846 ausgewertete MPP in den Bandenstadien 300-350, 400-500, 550-650 und >650
Farbskala: weiß: Aph-Typ; 5-Azacytidin-Typ; Folsäure-Typ; BrdU-Typ; DistamycinA-Typ; Borgaonkar 1994; Simonc und Gericke, 1996; neue, in dieser Arbeit beschriebene FS.

Die in Tabelle 3.1.1.3a und c aufgezeigte Häufigkeitsverteilung wurde für alle identifizierten chromosomalen Bruchereignisse in den 3 analysierten Suspensionen bestimmt (siehe Anhang 4A-7A). In Abb. 3.1.1.3 ist ein Vergleich der Suspensionen I_A, II_A und III_A hinsichtlich des Vorkommens von FS am Bsp. des Chromosoms 10 in verschiedenen Bandenstadien, einschließlich des prozentualen Anteils zueinander, aufgezeigt (eine vollständige Auflistung aller Chromosomen befindet sich im Anhang unter 8A).



F S	Banden- stadium	Suspension I _A				Suspension II _A				Suspension III _A			
		300- 350	400- 500	550- 650	> 650	300- 350	400- 500	550- 650	> 650	300- 350	400- 500	550- 650	> 650
FRA10H		1	4	1	-	1	4	3	1	2	4	1	-
FRA10I		1	1	2	-	1	3	-	-	2	14	2	1
FRA10J		-	2	4	-	-	1	2	-	2	10	3	-
FRA10G		1	9	6	-	-	1	2	-	-	9	4	-
FRA10C		-	4	5	-	-	2	-	1	-	7	1	-
FRA10D		3	16	6	-	1	5	3	-	7	23	5	-
FRA10A		-	3	2	-	2	2	2	1	1	7	8	-
FRA10K		-	5	3	-	-	-	-	-	2	7	5	-
FRA10E		-	7	7	-	1	8	2	2	-	10	6	-
FRA10F		1	11	10	1	1	4	3	2	5	32	20	2

Abb. 3.1.1.3: Vergleich der Suspensionen I_A, II_A, III_A hinsichtlich des Vorkommens von FS des Chromosoms 10 in verschiedenen Bandenstadien mit Angabe des prozentualen Anteils zueinander.

Tabellarisch dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten in I_A, II_A, III_A in den Bandenstadien 300-350, 400-500, 550-650, >650.

Bei der Analyse der Häufigkeiten der FS des Chromosoms 10 fiel auf, dass FRA10F in 10q26.1 überdurchschnittlich häufig in III_A zu finden war mit ca. 30% im Bandenstadium 400-500 bzw. ca. 40% im Bandenstadium 550-650. In den Suspensionen I_A und II_A waren in diesen Bandenstadien Häufigkeiten von ca. 15-25% im Vergleich zu den anderen FS des Chromosoms 10 zu verzeichnen (Anhang Abb. 8A). Dies hatte zur Folge, dass für die molekularzytogenetische Charakterisierung dieser FS hauptsächlich auf die Suspension III_A zurückgegriffen wurde. Alle anderen identifizierten FS des Chromosoms 10 zeigten in den 3 Suspensionen ähnliche Häufigkeitsverteilungen (Anhang Abb. 8A). Wesentliche Unterschiede in den Häufigkeiten des Vorkommens von FS konnten aber nur bei einer ausreichend hohen Zahl an Bruchereignissen, besonders in den Bandenstadien 400-500 und 550-650, erfasst werden. Dies gilt beispielsweise für Häufigkeitsunterschiede der FS FRA11I,

FRA4C, FRA4H und FRA6B zwischen den analysierten Suspensionen. In III_A wurde FRA1I (1q44) in ca. 18% der analysierten FS des Chromosoms 1 im Bandenstadium 400-500 gefunden, in I_A und II_A dagegen in ca. 28%. FRA4C (4q31) kam in I_A mit einer Häufigkeit von ca. 60% im Vergleich zu den anderen FS des Chromosoms 4 dieses Bandenstadiums vor (Bandenstadium 400-500), in III_A und II_A nur in ca. 40%. Des Weiteren betrifft diese Beobachtung die FRA4H in 4q21, da diese FS in I_A in ca. 3% (im Verhältnis zu allen FS im Bandenstadium 400-500 des Chromosoms 4) identifiziert wurde und in den Suspensionen II_A und III_A im Durchschnitt 15-20%. Auch die FRA6B weist Häufigkeitsunterschiede zwischen den Suspensionen auf. Sie wurde überdurchschnittlich häufig in II_A nachgewiesen mit ca. 35% (bezogen auf alle FS des Chromosoms 16 im Bandenstadiums 400-500) im Gegensatz zu 10-15% in I_A und III_A (Häufigkeitsverteilung der FS der einzelnen Chromosomen bzw. zwischen I_A, II_A, III_A im Anhang unter 8A; Häufigkeit aller FS zueinander: Anhang 4A-7A).

3.1.2 Häufigkeitsverteilung Aph-induzierter FS innerhalb des Genoms

Die Häufigkeit des Vorkommens von FS in Aphidicolin-induzierter Lymphozytensuspension schwankt sehr stark, d.h. alle beobachtbaren FS wurden mit sehr unterschiedlicher Frequenz expremiert. Es zeigten sich sowohl Unterschiede in der Häufigkeit der Bruchereignisse zwischen den einzelnen FS, wie auch zwischen den Suspensionen (Anhang IVa-d). In Tab. 3.1.2a sind beispielhaft einige FS mit ihren Gesamthäufigkeiten, bezogen auf ~25.000 ausgewertete MPP, dargestellt.

FS	FRA3B	FRA16D	FRA6E	FRA7B	FRA1A	FRA3E	FRA2M	FRA9H	FRA13H
Zytogenet. Bande	3p14.2	16q23.2	6q26	7p22	1p36	3p26	2p25	9p24	13q31
Häufigkeit in (%)	14,153	7,576	2,823	0,799	0,488	0,315	0,115	0,031	0,013

Tab. 3.1.2a: Auflistung einiger FS mit zytogenetischer Lokalisation und Häufigkeit in % (bezogen auf ~25.000 ausgewerteten MPP; von li. nach re. mit abfallenden Häufigkeiten).

Die FS-Expression pro Gesamtanzahl an Bruchereignissen liegt zwischen 14,153% in 3p14.2 und 0,013% beispielsweise in der neu in dieser Arbeit beschriebenen FRA13H (13q31) (Tab. 3.1.2.a; Anhang 4A). Nur 21 der 228 in dieser Arbeit identifizierten FS liegen in ihrer Häufigkeit über 1%. 92 der beobachteten FS liegen zwischen 0,99 und 0,1% und 115 FS haben eine Expressionshäufigkeit geringer als 0,09%. Exemplarisch sind in Tab. 3.1.2b ähnliche und unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen in den Suspensionen I_A, II_A, III_A aufgeführt.

Eine Gesamtauflistung der Häufigkeiten aller FS, bezogen auf ~25.000 ausgewertete MPP, sowie eine Auftrennung der Expressionshäufigkeiten in den 3 untersuchten Suspensionen (I_A, II_A, III_A) in Abhängigkeit von der Anzahl der ausgewerteten MPP findet sich im Anhang unter 4A bzw. 5A-7A.

FS	I _A (%)	II _A (%)	III _A (%)
FRA1A	0,017	0,021	0,019
FRA3C	0,842	0,876	0,881
FRA11C	0,437	0,331	0,398
FRA2J	0,380	0,478	0,726
FRA10F	0,190	0,166	0,571
FRA16C	0,400	0,666	0,271

Tab. 3.1.2b: Exemplarische Darstellung unterschiedlicher Expressionshäufigkeiten in den Suspensionen I_A, II_A, III_A an jeweils 3 Bsp. für nahezu identische und unterschiedliche Häufigkeiten in % (% jeweils bezogen auf die Anzahl an untersuchten MPP).

3.2 Molekularzytogenetische Kartierung von FS an humaner Aph-induzierter Lymphozytensuspension

Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Überprüfung molekulargenetisch bzw. molekularzytogenetisch beschriebener, evolutionärer Bruchpunkte bezüglich ihrer molekularzytogenetischen Übereinstimmung mit fragilen Regionen im Genom. Hinsichtlich der beschriebenen FS wurde ausschließlich auf die NCBI zurückgegriffen und bezüglich der evolutionären Bruchpunkte auf Veröffentlichungen, wobei unterschieden wurde zwischen Makro- und Mikroarrangements (siehe 3.3). Hierfür stand zu Beginn dieser Arbeit die Kartierung der FS m.H. von BACs. In Tab. 3.2 ist aufgeführt, welche FS exakt kartiert werden konnten bzw. wo nur eine Teilkartierung möglich war. Des Weiteren sind FS mit Einzelhybridisierungen dargestellt (siehe auch 3.2.2.3).

FS	Zytogenet. Bande (NCBI 36.3)	Molekularzytogenetische Kartierung	Exakte Kartierung	Exakter distaler Bp	Exakter proximaler Bp	Bemerkung
FRA2H	2q32.1	2q32.1-2q32.2	ja	x	x	
FRA2J	2q37.3	2q37.1-2q37.3	ja	x	x	evtl. größer
FRA4C	4q31	4q31.21-4q31.22	ja	x	x	
FRA7J	7q11.23	7q11.22-7q11.23	ja	x	x	
FRA10F	10q26.1	10q26.13-10q26.2	ja	x	x	
FRA1A	1p36	1p36.22-1p36.21	fraglich	(x)	x	gr. Variat.breite
FRA1E	1p22	1p21.3	fraglich	x	(x)	
FRA1K	1q31	1q31.2-1q31.3	fraglich	(x)	x	
FRA2L	2p11.2	2p11.2-2q11.2	fraglich	(x)	x	Überlappend FS
FRA2F	2q21.3	2q21.3-2q22.1	fraglich	(x)	x	
FRA4F	4q22	4q22.1-4q22.2	fraglich	(x)	x	
FRA5E	5p14	5p15.1-5p14.1	fraglich	(x)	x	
FRA5B	5q15	5q15-5q21	fraglich	x	(x)	
FRA7B	7p22	7p22.2-7p22.1	fraglich	x	(x)	
FRA7C	7p14.2	7p14.1	fraglich	(x)	x	Bp-Überprüfung
FRA7FK	7q22~31.1	7q22.3-7q31.1	fraglich	(x)	(x)	Überlappende FS
FRA7M	7q34	7q34-7q35	fraglich	x	(x)	
FRA14B	14q23	14q23.2-14q24.1	fraglich	x	x	evtl. größer
FRA16C	16q22.1	16q21-16q22.1	fraglich	(x)	x	evtl. größer
FRA18B	18q21.3	18q21.32	fraglich	(x)	(x)	evtl. größer
FRA1F	1q21	1q21.1-1q21.2	nein	-	-	selten
FRA2E	2p13	2p14	nein	(x)	-	selten
FRA2R	2p11	2p11.2	nein	-	(x)	selten
FRA2A	2q11.2	2q11.2	nein	(x)	-	selten
FRA2B	2q13	2q13	nein	-	-	selten
FRA6G	6q15	6q16.1	nein	(x)	-	selten
FRA4D	4p15	4p15.1	nein	-	-	selten
FRA4H	4q21	4q21.22-4q21.23	nein	-	-	selten
FRA5G	5q35	5q35.1	nein	-	-	selten
FRA6I	6p/q11	6p11.2-6p11	nein	-	-	selten
FRA7I	7q36	7q36.1-7q36.2	nein	-	-	selten
FRA9D	9q22	9q21.33	nein	-	-	selten
FRA10G	10q11.2	10q11.21-10q21.22	nein	-	-	selten
FRA13B	13q21.2	13q21.2-13q21.32	nein	-	-	selten
FRA11F	11q14.2	11q14.2	ja	n.b.	n.b.	Reshmi <i>et al.</i> , 07
FRA11E	11p13	11p13	ja	n.b.	n.b.	Bester <i>et al.</i> , 07
FRA6E	6q26	6q26	ja	n.b.	n.b.	Denison <i>et al.</i> , 03
FRA7E	7q21	7q21	ja	n.b.	n.b.	Zlotorynski <i>et al.</i> , 03

Tab. 3.2: Auflistung aller bearbeiteter FS hinsichtlich ihrer Kartierung (gelistet mit Namen, zytogenetischer Lokalisation, molekularzytogenetischer Kartierung, mögliche exakte Kartierung, exakter distaler/proximaler Bp und Bemerkungen).

Legende: Klammer: Bedarf der Überprüfung durch größere Anzahl an Hybridisierungen). Farbgebung: orange: exakte Kartierung; gelb: proximaler u./o. distaler Bp konnte bestimmt werden; grün: Einzelhybridisierungen → keine Bestimmung der proximalen/distalen Bp möglich; weiß: Einzelhybridisierungen aufgrund schon veröffentlichter Kartierungen, n.b.: wurde nicht weiter bestimmt.

Ausgehend von den Hybridisierungen evolutionärer Bp-BACs wurde weiterführend eine molekularzytogenetische Charakterisierung bzw. Kartierung von verschiedenen FS angeschlossen. Untersucht wurden neben „common“ FS (cFS; FRA1A, FRA1E, FRA1F, FRA1K, FRA2E, FRA2R, FRA2F, FRA2H, FRA2J, FRA4D, FRA4I, FRA4F, FRA4C, FRA5E, FRA5D, FRA6I, FRA6G, FRA7B, FRA7C, FRA7J, FRA7F+K, FRA7M, FRAFRA7I, FRA9D, FRA10G, FRA13C, FRA14B, FRA16C, FRA18B) auch als „rare“ FS (rFS) Beschriebene. Diese rFS waren FRA2L, FRA2A, (FRA2B) und FRA5G. Ziel war, die FS durch Identifizierung des distalen und proximalen Bruchpunktes einzugrenzen. Aufgrund der sehr variablen Häufigkeit war es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, von allen FS eine exakte Kartierung durchzuführen (siehe Anhang 4A). Auf eine grundsätzliche Unterscheidung der einzelnen Suspensionen hinsichtlich der BAC-Hybridisierungen wurde verzichtet. Am Beispiel der FRA4C (4q31) wurde eine Auftrennung der Hybridisierungsergebnisse von 2 Suspensionen durchgeführt mit dem Ergebnis, dass proximaler und distaler Bp identisch zu sein scheinen (siehe Anhang unter 10A). Eine statistische Absicherung steht aber noch aus.

Nachfolgend soll nur auf die FS näher eingegangen werden, wo eine Bp-Kartierung möglich war. Die übrigen fragilen Regionen werden nur kurz aufgeführt bzw. in Kapitel 3.3, im Zusammenhang mit evolutionär konservierten Bp, wieder aufgegriffen.

3.2.1 Exakte molekularzytogenetische Kartierung von cFS

Durch Identifizierung von BACs außerhalb der FS bzw. solcher, welche den proximalen bzw. distalen BP-BAC repräsentierten, war eine exakte Kartierung von 5 bearbeiteten FS möglich. In Abhängigkeit der Häufigkeit der einzelnen FS erfolgten die BAC-Hybridisierungen mit unterschiedlichen Häufigkeiten (siehe Anhang 9A). Die Mbp-Ausdehnungen sind in den kartierten FS sehr variabel und liegen zwischen 2,723 Mbp bei FRA10F (siehe 3.2.1.5) und 9,520 Mbp bei FRA7J (siehe 3.2.1.4).

3.2.1.1 Molekularzytogenetische Kartierung der cFS FRA2H (2q32.1)

Auf Chromosom 2 sind 22 zytogenetische Regionen als fragil ausgewiesen (siehe Abb. 3.1.1.2b, Tab. 3.1.1.2a). Im Rahmen dieser Arbeit wurden 8 FS-Regionen näher untersucht und von 2 war eine exakte Kartierung möglich.

Eine Feinkartierung der FRA2H erfolgte mit Hilfe von 21 BACs, deren Hybridisierungshäufigkeit zwischen 2 und 33 lag und exemplarisch für alle kartierten FS in Tab. 3.2.1.1 aufgeführt sind. Proximal dieses fragilen Bereiches in 2q32.1 hybridisierte der BAC RP11-38H6 bei 183.146-183.310 Mbp. Der BAC RP11-234L7 (183,433-183,529 Mbp) grenzt die FRA2H proximal ab. Die distale Grenze wird durch den BAC RP11-114B11 (189,141-189,305 Mbp) aufgezeigt. Bereits distal der FS ist der BAC RP11-634B17 bei 189,588-189,695 Mbp lokalisiert. Die Lage dieser vollständig kartierten fragilen Region kann von 2q32.1 bis 2q32.2 in einem Mbp-Bereich von 183,433-189,305 und mit einer Größe von 5,872 Mbp angegeben werden. Die Hybridisierungsergebnisse der Feinkartierung der FS FRA2H anhand des invertierten DAPI sind in der Abb. 3.2.1.1a aufgeführt. In Abb. 3.2.1.1b ist die Ausdehnung der FS aufgezeigt, ihre zytogenetische Kartierung, die Lage der

Bp-relevanten BACs, des evolutionären BACs sowie einen Ausschnitt der in dieser Region liegenden Gene (Gesamtheit der Gene: Anhang 12A).

BAC, Mbp: start-stop (nach NCBI 36.3)	Lage des BACs zur FS					
	proximal	Bp	innerhalb	Bp	distal	Spaltssignal
RP11-38H6: 183.146 - 183.310	1	1	-	-	-	-
RP11-234L7: 183.433 - 183.529	4	2	1	-	-	1
RP11-438L19: 183.754 - 183.954	2	9	5	-	-	3
RP11-553G13: 184.077 - 184.267	-	1	5	-	-	1
RP11-70G18: 184.772 - 184.930	2	6	2	-	-	-
RP11-363K21: 185.140 - 185.333	-	4	-	-	-	1
RP11-696L6: 185.336 - 185.427	-	1	6	-	-	-
RP11-290K24: 185.760 - 185.936	-	-	5	-	-	-
RP11-29E4: 185.796 - 186.012	-	-	4	3	-	1
RP11-400O18: 186.323 - 186.424	-	1	2	-	-	-
RP11-410E4: 186.880 - 187.410	-	-	5	-	-	-
RP11-556A11: 187.154 - 187.348	-	-	7	-	-	1
RP11-372A6: 187.412 - 187.617	-	-	30	3	-	-
RP11-761I13: 187.617 - 187.718	-	-	9	1	-	-
RP11-725F20: 187.718 - 187.775	-	-	-	1	1	-
RP11-341A4: 187.775 - 187.979	-	-	-	2	2	-
RP11-123G24: 188.197 - 188.357	-	-	1	3	-	-
RP11-407M6: 188.416 - 188.598	-	-	1	6	-	-
RP11-174N13: 188.950 - 189.055	-	3	3	12	6	1
RP11-114B11: 189.141 - 189.305	-	-	4	7	5	-
RP11-634B17: 189.588 - 189.696	-	-	-	1	4	-

Tab. 3.2.1.1.: Für die Kartierung der FRA2H verwendeten BACs mit Mbp-Angabe und Hybridisierungsergebnis mit relativer Lage zur FS (proximal, proximaler Bp, innerhalb der FS; distaler Bp, distal und Spaltssignal des BACs).

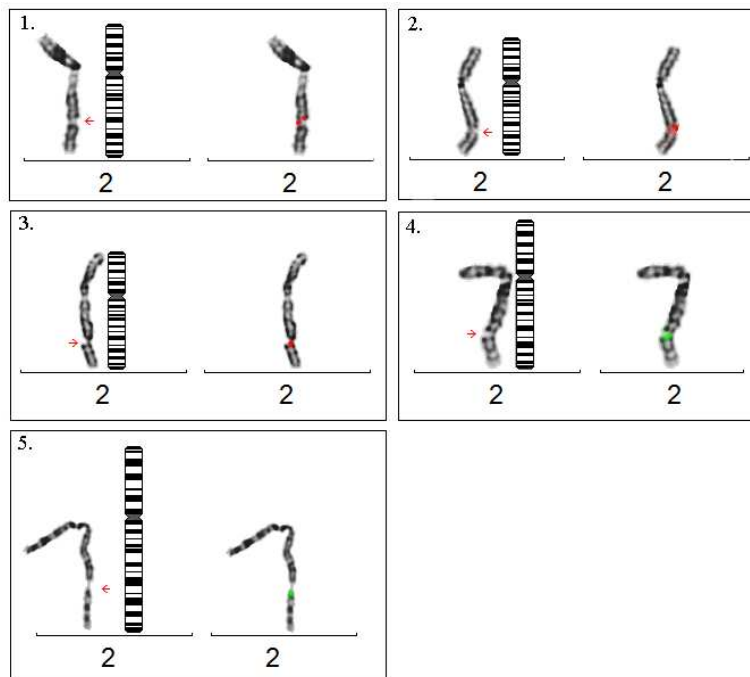


Abb. 3.2.1.1a: Darstellung der Hybridisierungsergebnisse von FRA2H anhand des invertierten DAPI; in jedem Bild (1-5) links dargestellt: invertiertes DAPI des Chromosom 2 mit Ideogramm und Markierung der FS mittels rotem Pfeil.

1. RP11-38H6 (rot) hybridisierte proximal zu FRA2H.
2. RP11-234L7 (rot) als proximaler Bp.
3. RP11-372A6 (rot) innerhalb der FS liegend.
4. RP11-114B1 (grün) kennzeichnet den distalen Bp.
5. RP11-634B17 (grün) mit Hybridisierungssignal unterhalb der fragilen Region.

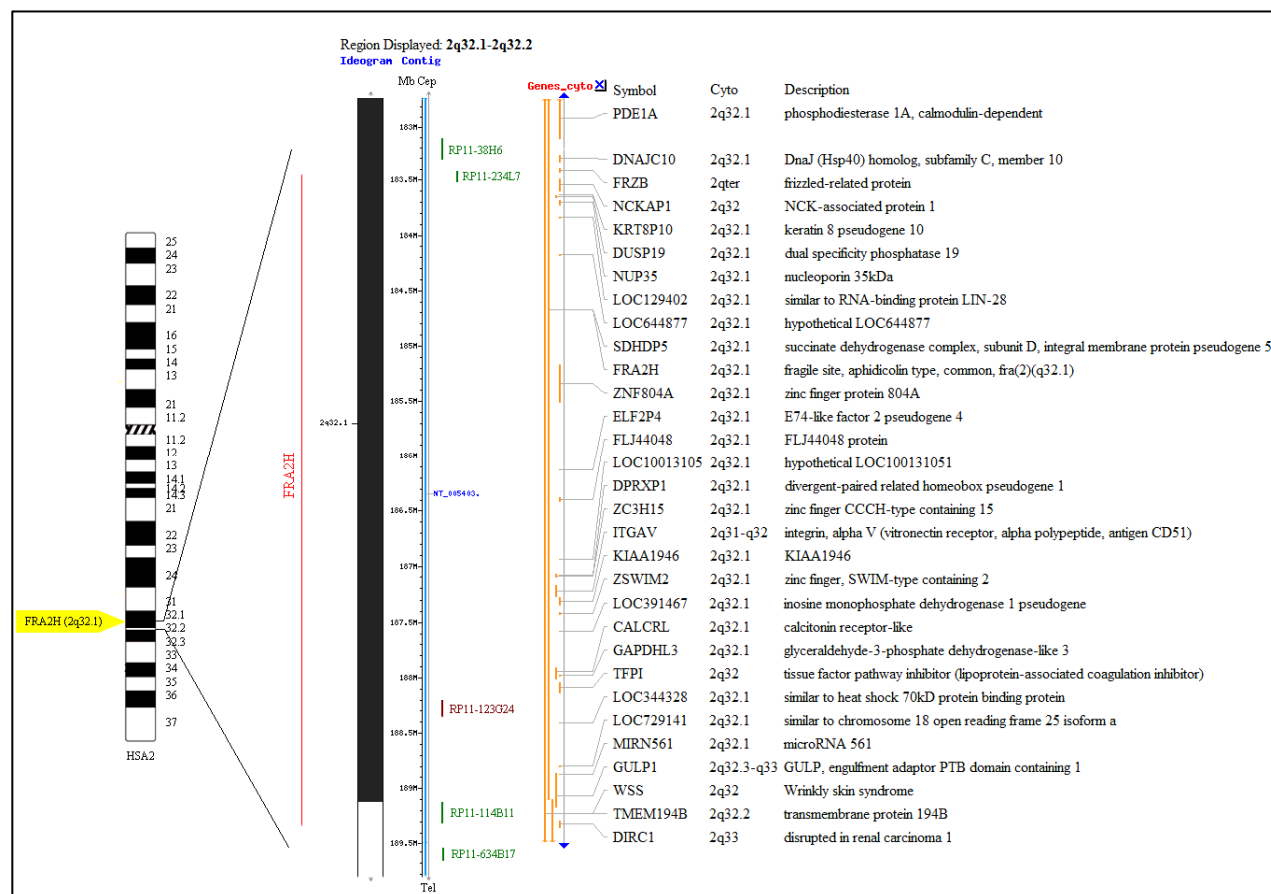


Abb. 3.2.1.1b: Darstellung der FRA2H von li. nach re.: Ideogramm des humanen Chromosoms 2 mit zytogenetischer Bandenzuordnung der FRA2H; Ausdehnung der FRA2H als rote Linie dargestellt; Ideogramm mit Angabe der zytogenetischen Subbande (NCBI 36.3) in 2q32.1-2q32.2, Mbp Ausdehnung der FRA2H mit Anzeige des proximal liegenden BACs (RP11-38H6, grün), des proximalen Bp-BACs (RP11-234L7, grün), des distalen Bp-BACs (RP11-114B11, grün), des distalen BACs (RP11-634B17, grün) und RP11-123G24 (evol. BAC, braun); Ausschnitt an zytogenetischen Genen in der beschriebenen FS-Region mit Angabe der zytogenetischen Lage in 2q32.1-2q32.2.

3.2.1.2 Molekularzytogenetische Kartierung der cFS FRA2J (2q37)

Diese FS, welche zytogenetisch in 2q37 liegt, konnte molekularzytogenetisch in 2q37.1-2q37.3 lokalisiert werden. Für die Feinkartierung wurden 9 BACs verwendet mit Hybridisierungshäufigkeiten von 3 bis 8x (Anhang 9A). Der proximale Bp konnte mit Hilfe des BACs RP11-534J17 (233,994-234,101 Mbp) bestimmt werden. BAC RP11-27M15 bei 241,063-241,221 Mbp markiert den distalen Bp. Die Größe der FS beträgt 7,227 Mbp. Es konnten keine vollständig proximal bzw. distal liegende BACs hybridisiert werden, allerdings liegen die beiden Bp-markierenden BACs zu je 50% proximal bzw. distal. Die grafische Darstellung der Ausdehnung der FS befindet sich im Anhang 11A, die genaue BAC-Lokalisation und eine Auflistung der in der FRA2J liegenden Gene ist ebenfalls im Anhang unter 9A bzw. 12A aufgeführt.

3.2.1.3 Molekularzytogenetische Kartierung der cFS FRA4C (4q31)

Die Feinkartierung dieser FS erfolgte m. H. von 12 BACs und die Hybridisierungshäufigkeit lag zwischen 4 und 17. Diese BACs umspannen einen Bereich von ~3,948 Mbp, was auch gleichzeitig die Ausdehnung der FRA4C widerspiegelt. Es wurden keine BACs von den zur Verfügung stehenden identifiziert, welche ausschließlich proximal bzw. distal hybridisierten. 2 die proximale bzw. distale Grenze markierende BACs konnten aber aufgezeigt werden.

BAC RP11-54P19 (144,127-144,294 Mbp) markiert den proximalen Bp und RP11-324J17 (147,884-148,075 Mbp) den distalen Bp. Eine etwas größere proximale Ausdehnung dieser fragilen Region ist möglich. Die zytogenetische Lage von FRA4C kann angegeben werden von 4q31.21-4q31.22. Die grafische Darstellung der Ausdehnung der FRA4C ist im Anhang 11A ersichtlich, die genaue BAC-Lokalisation und eine Auflistung der in der fragilen Region liegenden Gene ist im Anhang unter 9A bzw. 12A aufgeführt.

3.2.1.4 Molekularzytogenetische Kartierung der cFS FRA7J (7q11.23)

Die molekularzytogenetische Kartierung von FRA7J beinhaltete die Verwendung von 20 BACs, welche zwischen 1 und 10x hybridisiert werden konnten (siehe Anhang 9A). Das Ergebnis offenbart eine Ausdehnung der FS von 9,520 Mbp im Bereich von 7q11.22-7q11.23. Es konnte gezeigt werden, dass der BAC RP4-756H11 (65,648-65,782 Mbp) proximal der fragilen Region hybridisierte und der BAC RP5-899E9 (76,821-76,971 Mbp) distal lag. Als proximaler Bp wurde die Region 67,038-67,163 Mbp identifiziert, welche durch den BAC RP11-358M3 repräsentiert wird. Dieser BAC lag 1x proximal und 1x als proximaler Bp vor. BAC RP11-419A13 bei 76,397-76,558 Mbp zeigt den distalen Bp der FRA7J auf. In folgender Abbildung (Abb. 3.2.1.4a) wurden die Hybridisierungsergebnisse der Bp-umspannenden BACs anhand des invertierten DAPI aufgezeigt. In der Abb. 3.2.1.4b ist die Ausdehnung der FRA7J mittels eines Ausschnittes aus der NCBI 36.3 sowie ein Teil der in dieser fragilen Region vorkommenden Gene gezeigt. Die Gesamtheit aller Gene der FRA7J findet sich im Anhang unter 12A.

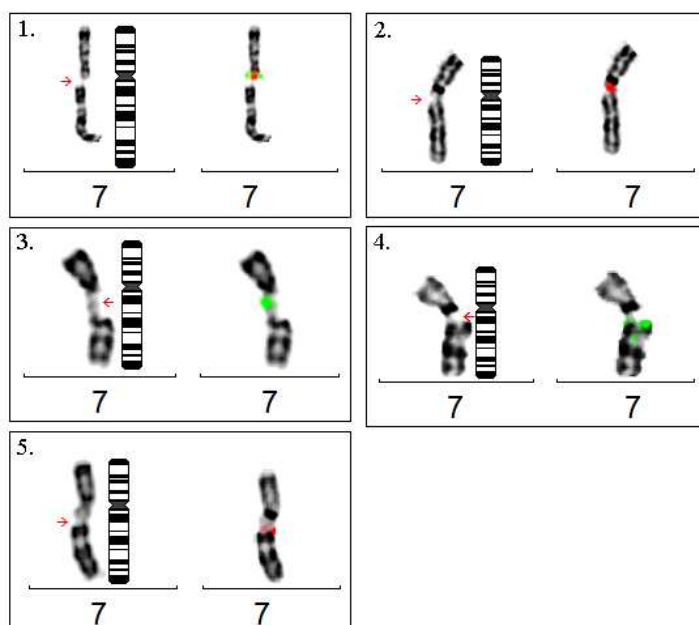


Abb. 3.2.1.4a: Darstellung der Ergebnisse der Feinkartierung der FRA7J anhand des invertierten DAPI. Immer links dargestellt Chromosomenbruch mit Pfeilmarkierung und Ideogramm des Chromosoms 7.

1. RP4-756H11 (grün) mit Lage proximal zu FRA7J und RP11-358M3 (rot) mit ebenfalls proximalen Hybridisierungsergebnis
2. RP11-358M3 (rot) als proximaler Bp
3. RP11-792O17 (grün) innerhalb der fragilen Region
4. RP11-419A13 (grün) zeigt den distalen Bp an
5. RP5-899E9 (rot) mit Lage distal zu FRA7J.

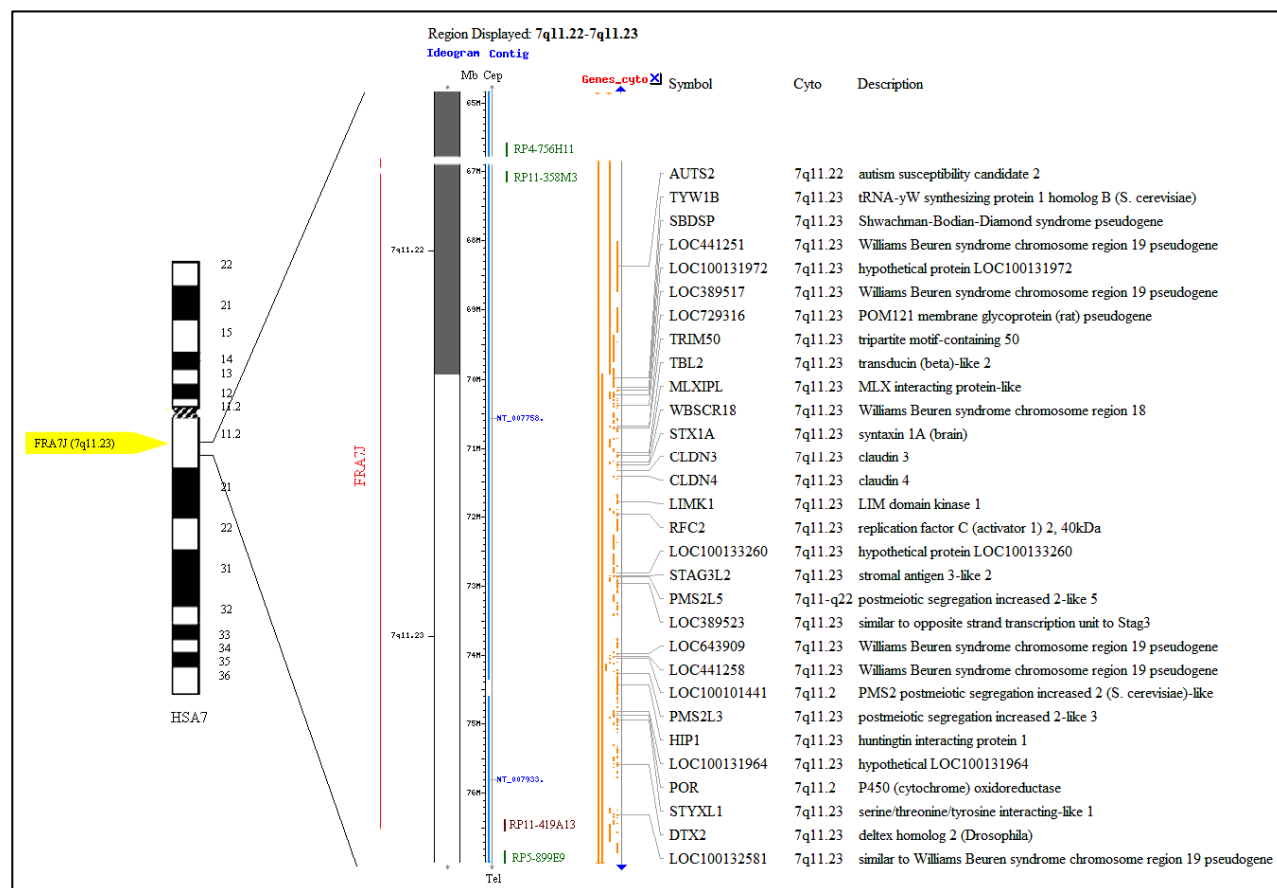


Abb. 3.2.1.4b: Grafische Darstellung der FRA7J mittels eines Ausschnittes aus der NCBI 36.3.

Von links nach rechts: Ideogramm des humanen Chromosoms 7 mit zytogenetischer Bandenzuordnung der FRA7J; Ausdehnung der FRA7J als rote Linie (gestrichelt: mögliche größere Ausdehnung); Ideogrammausschnitt mit Angabe der zytogenetischen Subbande in 7q11.22-7q11.23; Mbp Ausdehnung der FRA7J mit Anzeige des proximalen BACs (RP11-756H11, grün), des proximalen Bp-BACs (RP11-358M3, grün), des distalen Bp-BACs (RP11-419A13, braun, markiert gleichzeitig evolutionären Bp) sowie des distalen BACs (RP5-899E9, grün); Ausschnitt an Genen in der beschriebenen FS-Region mit Angabe der zytogenetischen Lage in 7q11.22-7q11.23.

3.2.1.5 Molekularzytogenetische Kartierung der cFS FRA10F (10q26)

Die Kartierung der FRA10F bedurfte 16 BACs (siehe Anhang 9A), wobei 9 eindeutig proximal der fragilen Region lagen und 7 BACs mit Hybridisierungshäufigkeiten zwischen 1 und 5 in der eigentlichen Feinkartierung Verwendung fanden. Im proximalen Bereich der FRA10F bei 125,909-126,009 Mbp hybridisierte der BAC RP11-435D11. BAC RP11-12J10 (126,244-126,364 Mbp) markiert den proximalen Bp dieses fragilen Chromosomenabschnittes. Als distaler Bp konnte der Bereich bei 128,412-128,539 Mbp mit RP11-310M21 identifiziert werden. BAC RP11-384P18 (128,801-128,967) hybridisierte distal der FRA10F. Die Ausdehnung der FS kann somit, anhand der hybridisierten BACs, mit maximal 2,295 Mbp angegeben werden in einem zytogenetischem Bereich von 10q26.13-10q26.2.

Abb. 3.2.1.5a zeigt die BAC-Hybridisierungsergebnisse anhand des invertierten DAPI und Abb. 3.2.1.5b zeigt die Ausdehnung der FRA10F anhand eines NCBI 36.3-Ausschnittes, einschließlich der Bp-BAC-Lokalisation. Die Gesamtheit aller in dieser FS lokalisierten Gene befindet sich im Anhang (12A).

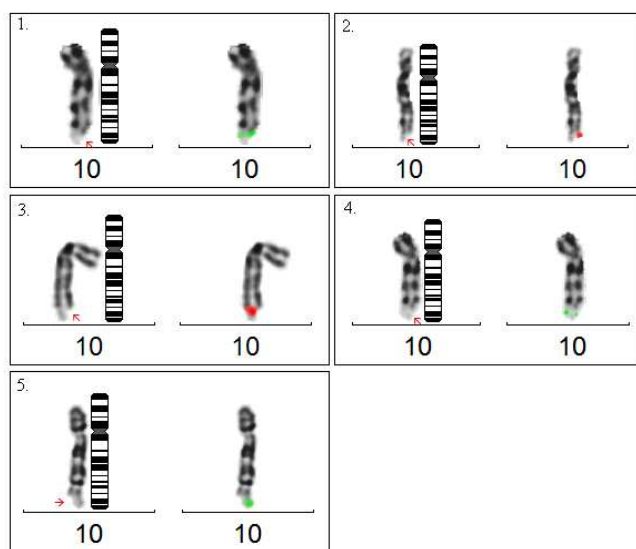


Abb. 3.2.1.5a: Darstellung der Ergebnisse der Feinkartierung der FRA10F anhand des invertierten DAPI. Immer links dargestellt Chromosomenbruch mit Pfeilmarkierung und Ideogramm des Chromosoms 10.

1. BAC RP11-435D11 (grün) mit Lage proximal zu FRA10F
2. BAC RP11-12J10 (rot) stellt proximalen Bp dar
3. RP11-179O22 (rot) hybridisiert innerhalb der FRA10F
4. RP11-10M21 (grün) markiert distalen Bp
5. RP11-384P18 (grün) mit Lage distal zur FRA10F in 10q26

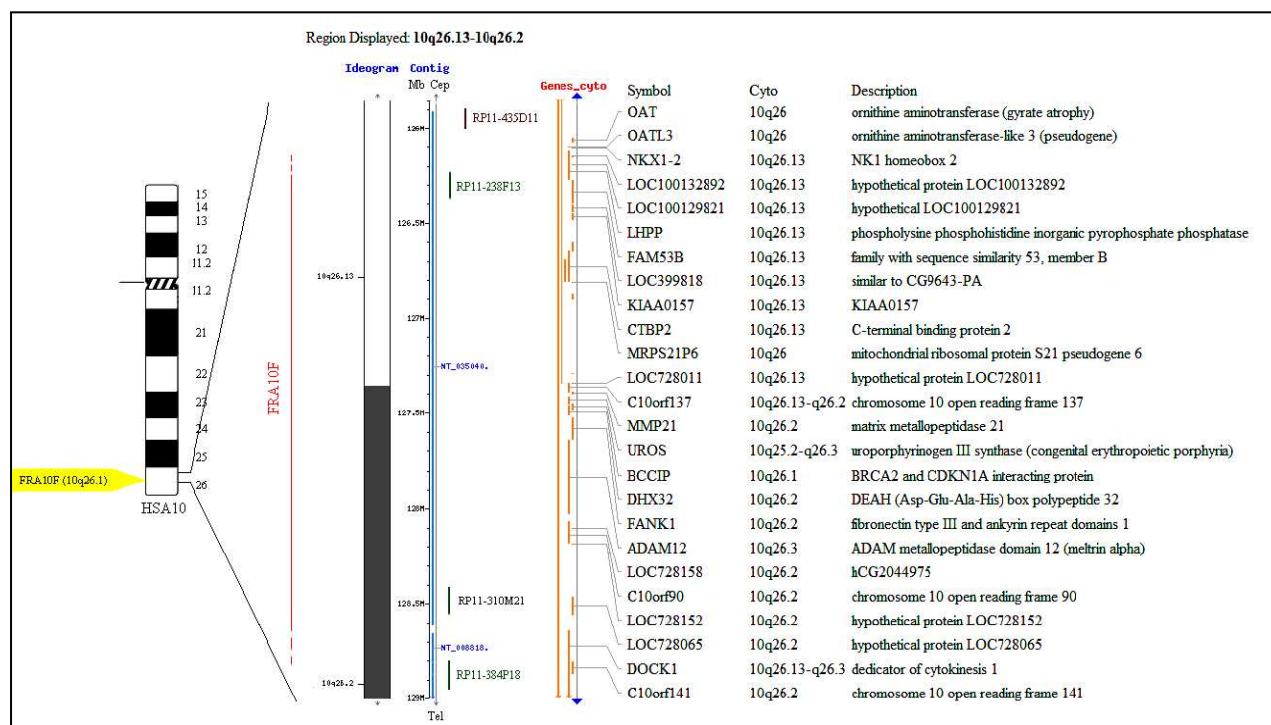


Abb. 3.2.1.5b: Grafische Darstellung der FRA10F mittels eines Ausschnittes aus der NCBI 36.3 (von links nach rechts): Ideogramm des humanen Chromosoms 10 mit zytogenetischer Bandenzuordnung der FRA10F; Ausdehnung der FRA10F als rote Linie dargestellt (gestrichelt: mögliche größere Ausdehnung); Ideogrammausschnitt mit Angabe der zytogenetischen Subbande (10q26.13 und 10q26.2); Mbp Ausdehnung der FRA10F mit BAC RP11-435D11 (braun, evolutionären Bp markierender BAC) proximal der FS, RP11-12J10 (grün) markiert den proximalen Bp, RP11-384P18 (grün) als distaler Bp.

3.2.2 Beschreibung der molekularzytogenetischen Lage von FS

Eine exakte Kartierung war nicht von allen bearbeiteten FS möglich (siehe Tab. 3.2), begründet in den geringen Häufigkeiten (Anhang 4A). Von einem Großteil der in dieser Arbeit untersuchten FS, insgesamt 15, konnte mindestens ein Bp sicher bestimmt werden. Es war aber nicht möglich, eindeutig distal bzw. proximal liegende BACs zu identifizieren.

Somit konnte keine exakte Ausdehnung des fragilen Bereiches bestimmt werden, sondern nur eine Lagebeschreibung auf molekularzytogenetischer Ebene m.H. der hybridisierten BACs. Ein besonderes Beispiel hierfür stellt die FS in 1p36 (FRA1A) dar, welche nachfolgend ausführlicher behandelt werden soll.

3.2.2.1 cFS FRA1A (1p36)

Die genauere Untersuchung der cFS FRA1A ergab eine große Variabilität hinsichtlich chromosomaler Bruchereignisse. Für die Charakterisierung der FRA1A, d.h. für die proximale und distale Annäherung, wurden insgesamt 10 BACs hybridisiert, welche einen Bereich von ca. 3,9 Mbp abdeckten. Die Kern-Bruchregion lag im Bereich 1p36.22-1p36.21 zwischen 12,112 Mbp und 14,890 Mbp. Die Größe dieser FS kann somit mit 2,778 Mbp angegeben werden. Es wurden zudem auch 3 Chromosomenbrüche in 1p36.3 beobachtet (Suspension III_A). In diesen lag der BAC RP11-149P14, welcher normalerweise distal zur fragilen Region zu finden war, als proximaler Bp vor und RP11-188F7 stellte sich als proximal liegend zum Bruchereignis dar (Abb. 3.2.2.1a), wie auch RP11-243L18. Die Frequenz der FRA1A bedingte, dass die BACs nur mit einer Häufigkeit von 1-4 mal hybridisiert werden konnten (siehe Anhang 9A). Für eine statistische Absicherung der distalen und proximalen Grenze sind weitere Hybridisierungen nötig. In Abb. 3.2.2.1a sind die Hybridisierungen der Bp-BACs (RP11-188F7, RP1-243L18), der BACs außerhalb der FS (RP11-149P14, RP11-408B19), eines BACs innerhalb (RP11-178K15) sowie von RP11-35B4 als einen evolutionären Bp aufzeigenden BAC auf Bruchereignisse in 1p36.2 gezeigt. Zudem ist ein Beispiel eines Chromosomenbruches in 1p36.3 aufgezeigt mit dem Hybridisierungsergebnis von RP11-188F7 proximal zu diesem.

In Abb. 3.2.2.1b ist ein Ausschnitt aus der NCBI 36.3 dargestellt mit Ideogramm des Chromosoms 1, der Ausdehnung der FRA1A, einer Lagezuordnung in Mbp der Bruchpunktüberspannenden BACs sowie ein Ausschnitt der in der FS befindlichen zytogenetischen Gene. Die vollständige Auflistung der Gene in der fragilen Region FRA1A befindet sich im Anhang unter 12A.

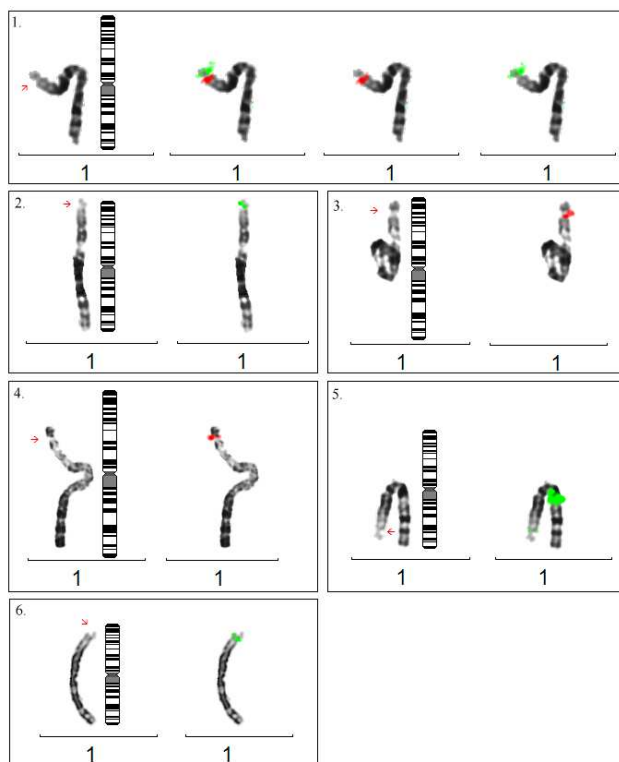


Abb. 3.2.2.1a: FRA1A in 1p36.2

Darstellung der BAC-Hybridisierungen im invertiertem DAPI mit Ideogramm des humanen Chromosom 1 auf FRA1A; jeweils links dargestellt FRA1A gekennzeichnet mit rotem Pfeil und Ideogramm.

1. von links (li.) nach rechts (re.): FRA1A gekennzeichnet mit rotem Pfeil und Ideogramm; gemeinsame Hybridisierung von RP11-149P14 (grün) und RP11-408B19 (rot) und Einzeldarstellung beider BACs: RP11-149P14 liegt distal zu FRA1A und RP11-408B19 proximal
2. Hybridisierung von RP11-188F7 (grün) kennzeichnet die distale Grenze
3. RP11-178K15 (rot) mit Lage innerhalb von FRA1A
4. RP11-243L18 (rot) als proximaler Bp
5. RP11-35B4 (grün, evolutionären Bp-markierender BAC) kennzeichnet in dieser Hybridisierung den proximalen Bp
6. **Bruchereignis in 1p36.3:** RP11-188F7 hybridisiert proximal zum Chromosomenbruch

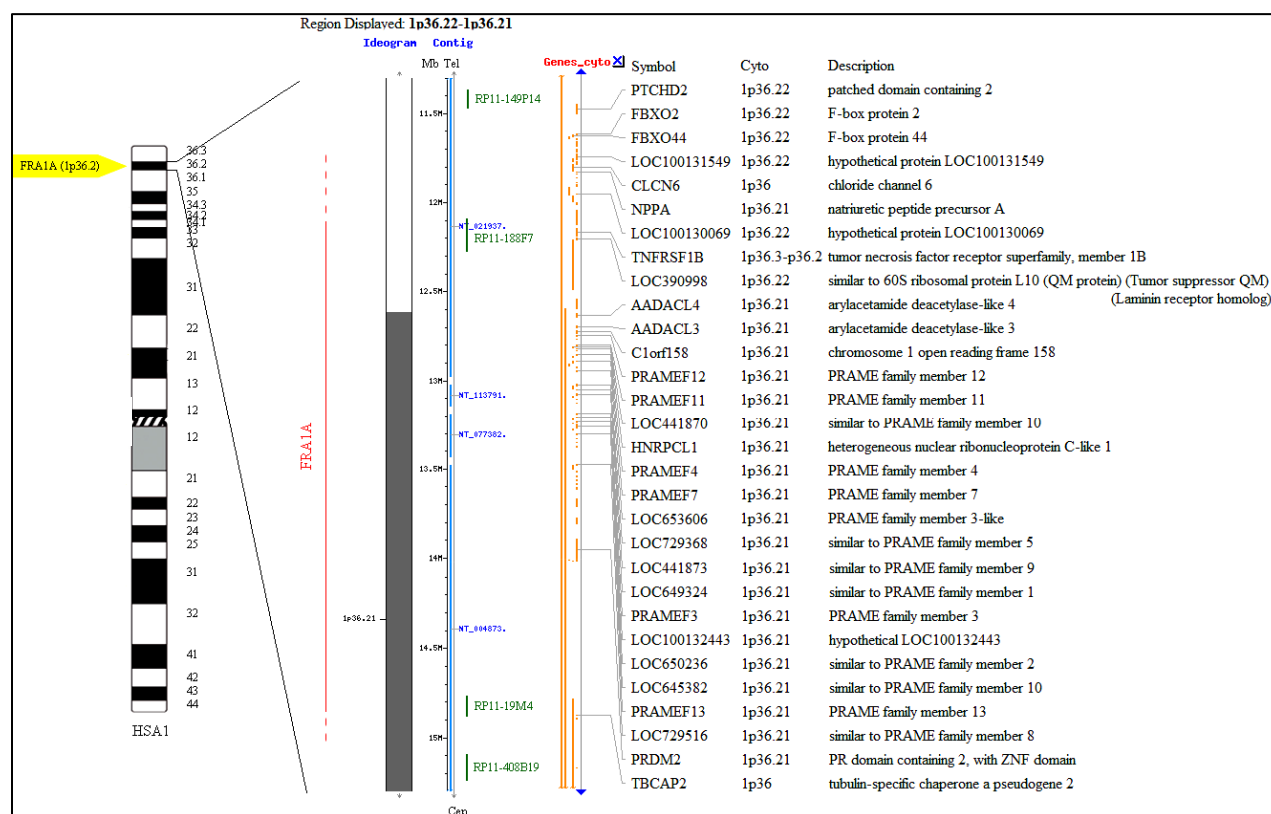


Abb. 3.2.2.1b: Grafische Darstellung der FRA1A mittels Ausschnitt aus der NCBI 36.3: (gestrichelt: mögliche größere Ausdehnung); von li. nach re.: Ideogramm des humanen Chromosoms 1 mit zytogenetischer Bandenzuordnung der FRA1A; Ausdehnung der FRA1A als rote Linie dargestellt; Ideogramm mit Angabe der zytogenetischen Subbande in 1p36.2, Mbp Ausdehnung der FRA1A mit Anzeige des distalen BACs (RP11-149P14), des distalen Bp-BACs (RP11-188F7), des proximalen Bp-BACs (RP1-243L18) und des proximalen BACs (RP11-408B19); Ausschnitt an zytogenetischen Genen in der beschriebenen FS-Region mit Angabe der zytogenetischen Lage in 1p36.22 bis 1p36.21.

3.2.2.2 Überblick über FS mit Teilkartierung

In folgender Tabelle (Tab. 3.2.2.2) sind die FS aufgeführt, bei denen nur ein Bp (distal oder proximal) exakt bestimmt werden konnte. Dadurch ist nur eine bedingte Aussage über die Ausdehnung und die Charakteristika der fragilen Regionen möglich. Eine Darstellung aller zur Kartierung verwendeter BACs und ihrer Hybridisierungshäufigkeit sind im Anhang unter 9A zu finden. Die grafische Darstellung der möglichen Ausdehnung anhand eines Ausschnitts aus der NCBI 36.3 sowie die Auflistung der betroffenen Gene sind ebenfalls im Anhang (11A bzw. 12A) aufgezeigt.

Tab. 3.2.2.2: Fortsetzung und Legende auf der nachfolgenden Seite.

FS	Proximaler BAC Mbp start-stop	Distaler BAC Mbp start-stop	Exakter Bp	Mögliche FS-Ausdehnung (Mbp)	Zytogenetische Lokalisation
FRA1E	RP11-14019 95,578-95,622	RP11-272L13 98,004-98,197	(distal)	2,619	1p21.3
FRA1K	RP11-258M18 190,843-190,891	RP11-166A4 192,436-192,577	proximal	1,734	1q31.2-1q31.3
FRA2L*	RP11-421K23 89,239-89,412	RP11-478P16 97,244-97,284	distal	8,045	2p11.2-2q11.2

FS	Proximaler BAC Mbp start-stop	Distaler BAC Mbp start-stop	Exakter Bp	Mögliche FS-Ausdehnung (Mbp)	Zytogenetische Lokalisation
FRA2F	RP11-809C23 136,522-136,692	RP11-432O12 139,327-139,494	distal	2,972	2q21.2-2q22.1
FRA4F	RP11-529H2 88,364-88,548	RP11-428L21 93,903-94,011	distal	5,647	4q22.1-4q22.2
FRA5E	RP11-35A11 18,466-18,605	RP11-184E9 25,331-25,444	distal	6,978	5p15.1-5p14.1
FRA5D	RP11-33A7 93,747- 93,916	RP11-384D8 98,043-98,229	distal	4,482	5q15-5q21.1
FRA7B	RP11-348A21 3,527-3,613	RP11-172O13 5,705-5,845	proximal	2,318	7p22.2-7p22.1
FRA7C	RP11-623K16 38,560-38,588	RP11-64I2 39,496-39,614	proximal	1,054	7p14.1
FRA7F+K	CTB-20D2 106,822-106,995	RP11-274I17 111,829-111,830	(distal)	5,008	7q22.3-7q31.1
FRA7M	RP11-265A15 139,131-139,299	RP11-374N8 144,143-144,233	distal	5,102	7q34-7q35
FRA14B	RP11-676P5 63,629-63,768	RP11-350H11 67,944-68,130	distal	4,501	14q23.2-4q24.1
FRA16C	RP11-106J23 68,592-68,735	RP11-140I24 71,883-72,036	(distal)	3,444	16q21-16q22.1
FRA18B	RP11-396N11 56,064-56,152	RP11-15C15 57,147-57,340	distal	1,276	18q21.32

Tab. 3.2.2.2: Auflistung aller FS mit Teilkartierung. Von links nach rechts: Benennung der FS (*: rFS); proximaler BAC (mit Mbp); distaler BAC (mit Mbp); Angabe des exakten distalen oder proximalen Bruchpunktes; mögliche Ausdehnung der FS in Mbp; Zytogenetische Bande; Klammer: Bestätigung durch zusätzliche Hybridisierungen nötig.

3.2.2.3 Überblick über FS mit Einzelhybridisierungen

Einzelhybridisierungen von BACs erfolgten an 18 FS (siehe Tab. 3.2). Der Grund einer nicht weiterführenden Kartierung an 4 FS (FRA6E, FRA7E, FRA11E, FRA11F) lag an Kartierungs-Veröffentlichungen bezüglich dieser fragilen Regionen. Daraufhin wurde auf weiterführende Hybridisierungen verzichtet und nur eine Übereinstimmung mit evolutionären Bp geprüft (siehe Tab. 3.3.1). Die Hybridisierung einzelner BACs erfolgte an solchen FS, deren Häufigkeit (siehe Anhang 4A) keine weiterführende Kartierung ermöglichte. Die Hybridisierungshäufigkeit der einzelnen BACs lag zwischen 1 und 6. Auf der Basis der BAC-Hybridisierungen war dennoch eine molekularzytogenetische Bandenzuordnung möglich (siehe Tab. 3.2.2.3). Eine vollständige Hybridisierungsübersicht der Häufigkeiten aller verwendeter BACs und der in den fragilen Bereichen liegenden Gene befindet sich im Anhang (9A und 12A). Tab. 3.2.2.3 stellt eine Zusammenfassung der Ergebnisse der BAC-Einzelhybridisierungen dar, mit Angabe der BAC-Lage innerhalb bzw. im Bp-Bereich der FS oder außerhalb der fragilen chromosomalen Region.

FS	BAC im Bp bzw. innerhalb der FS, Mbp start-stop	BAC im Bp bzw. innerhalb der FS, Mbp start-stop	Ausdehnung (Mbp)	molekularzytogenetische Lokalisation
FRA1F	RP11-301M17 146,154-146,204	RP11-54A4 148,712-148,888	2,734	1q21.1-1q21.2
FRA2E	RP11-547F18 66,978-67,154	-	-	2p14
FRA2R	RP11-401C13 95,960-96,130	-	-	2p11.2
FRA2A*	RP11-478P16 97,244-97,284	RP11-353P23 101,791-101,985	4,741	2q11.2
FRA2B*	RP11-1429F20 112,145-112,356	-	-	2q13
FRA4D	RP11-355H11 31,774-31,887	RP13-486L17 32,082-32,138	0,364	4p15.1
FRA4I ⁺	RP11-163O17 84.003-84.188	RP11-8N8 86,174-86,360	2,357	4q21.22-4q21.23
FRA5G*	RP11-20022 171,047-171,108	CTB-54I1 171,716-171,955	0,908	5q35.1
FRA6I	RP11-325M4 57,807-58,006	RP11-278J20 58,448-58,574	0,767	6p11.2-6p11
FRA6G	RP11-596A13 93,297-93,486	-	-	6q16.1
FRA7I	RP11-208G20 151,567-151,714	RP11-422E4 153,750-153,902	2,335	7q36.1-7q36.2
FRA9D	RP11-202I11 87,398-87,571	RP11-213G2 87,571-87,753	0,355	9q21.33
FRA10G	RP11-175I17 45,577-45,747	RP11-556L1 46,004-46,174	0,597	10q11.21-10q21.22
FRA13C	RP11-307O11 60,475-60,621	RP11-129M14 64,742-64,789	4,314	13q21.2-13q21.32

Tab. 3.2.2.3: Auflistung der FS mit Einzelhybridisierungen. Von links nach rechts: Benennung der FS (*: rFS; +: nicht in der NCBI 36.3 aufgeführte FS); BACs, welche im Bp-Bereich bzw. innerhalb der FS liegen (mit Mbp); Ausdehnung der identifizierten fragilen Region; molekularzytogenetische Lokalisation.

3.3 Vergleichende Analyse evolutionärer Bruchpunkte mit „fragile sites“

3.3.1 Evolutionäre Bruchpunkte

Der biologische Inhalt der vergleichenden Analyse von fragilen Regionen im humanen Genom mit evolutionär konservierten Bruchpunkten der *Hominoidae* m.H. von BACs stellte den zentralen Teil dieser Arbeit dar. Infolge dessen kam schon der gezielten Auswahl von BAC-Klonen, welche evolutionäre Makro- und Mikrorearrangements markieren, eine zentrale Bedeutung zu. Untersucht wurden 9 evolutionäre Makrorearrangements zwischen dem Menschen (*Homo sapiens*, HSA) und Gorilla (*Gorilla gorilla*, GGO), Orangutan (*Pongo pygmaeus*, PPY) und dem Schimpansen (*Pan troglodytes*, PTR), welche auf molekular-zytogenetischer Basis identifiziert und nachfolgend veröffentlicht wurden (Gross *et al.*, 2006; Weise *et al.*, 2005; Schmidt *et al.*, 2005; Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2005b; Müller *et al.*, 2004). Die Anzahl der beurteilten 27 evolutionären Mikrorearrangements zwischen HSA und PPY bzw. PTR war zahlenmäßig größer und basierte auf Sequenzanalysen. Die identifizierten, evolutionäre Bruchpunkte markierenden BACs wurden auf Aph-induzierte

Lymphozytensuspension hybridisiert und ihre Lage zur FS beurteilt (siehe Tab.3.3.1). Aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeiten (siehe 3.1.1.3) wurde nicht zwischen den 3 Suspensionen (I_A, II_A, III_A) unterschieden. In nachfolgender Tabelle (Tab. 3.3.1) sind die FS aufgeführt, welche zytogenetisch in Übereinstimmung zu bringen waren mit evolutionären Bruchpunktregionen und weiterführend untersucht wurden. Es zeigte sich, dass 7 der 9 untersuchten Bp-BACs von evolutionären Makrorearrangements innerhalb von molekularzytogenetisch untersuchten FS-Regionen lagen. Ausnahmen hierbei stellten die BACs RP11-299B12 in 7p22 und RP11-1134K14 in 7q22~31.1 dar. Beide lagen jeweils proximal zur FS. Des Weiteren ergab die Auswertung der BAC-Hybridisierung von evolutionären Mikrorearrangements eine molekularzytogenetische Übereinstimmung mit in dieser Arbeit kartierten bzw. untersuchten FS Regionen von ~74% (20 von 27 BACs). Es konnte beispielsweise in der FRA7K(+F) neben dem bereits beschriebenen evolutionären Makrorearrangement ein Mikrorearrangement mittels BAC (RP11-189E18) innerhalb der FS aufgezeigt werden (siehe Tab. 4.4.1.1). Insgesamt war eine Übereinstimmung von evolutionären Mikro- und Makrorearrangements mit den hier geprüften FS auf molekularzytogenetischer Ebene von ca. 75% zu beobachten (Tab. 3.3.1).

Tab. 3.3.1: Legende und Fortsetzung auf der nachfolgenden Seite.

Nr.	FS	Zyto- genetische Bande	BAC	Mbp start	Mbp stop	Lokalisation zur FS
1	FRA1A	1p36	RP11-35B4 ¹	144,000	144,167	innerhalb
2	FRA1E*	1p21.3 (1p22)	RP4-644F6	89,593	89,677	distal
3	FRA1F*	1q21	RP11-300L20	144,480	144,525	distal
4	FRA1K	1q31	RP11-166A4	192,436	192,577	distal
5	FRA2E*	2p13	RP11-467P9 ⁶	71,284	71,285	(proximal)
6	FRA2L,R	2p11.2-2q11.2	RP11-433C18 ²	89,958	89,959	innerhalb
7	FRA2B	2q13	RP11-1429F20	112,145	112,356	(distaler Bp)
8	FRA2F	2q21	RP11-555I13	136,876	137,085	innerhalb
9	FRA2H	2q32.1	RP11-123G24	188,197	188,357	innerhalb
10	FRA2J	2q37	RP11-649N20 ⁶	240,904	241,063	innerhalb
11	FRA4D	4p15	RP13-486L17	32,082	32,138	(innerhalb)
12	FRA4I	4q21	RP11-8N8 ³	86,036	86,219	innerhalb
13	FRA4F	4q22	RP11-254A24 ⁶	92,822	92,943	innerhalb
14	FRA4C	4q31	RP11-1289C17	145,242	145,426	innerhalb
15	FRA5E	5p14	RP11-35A11 ⁴	18,659	18,605	distaler Bp
16	FRA5D	5q15	RP11-526D16 ⁴	95,842	96,007	innerhalb
17	FRA5G*	5q35	CTC-355H1	175,159	175,177	distal
18	FRA6I	6p11	RP11-452D24	58,029	58,195	innerhalb
19	FRA6G	6q15	RP11-524K14	94,596	94,714	(innerhalb)
20	FRA6E	6q26	RP11-414A5	160,860	160,991	proximaler Bp
21	FRA7B	7p22	RP11-299B12 ⁵	6,873	7,088	proximal
22	FRA7C	7p14	RP4-806A17 ^{7/8}	39,334	39,496	innerhalb
23	FRA7J	7q11.2	RP11-419A13 ⁵	76,397	76,558	distaler Bp
24	FRA7E	7q21	RP11-380G21 ⁵	97,363	97,410	(distal Bp)
25	FRA7F+K	7q22~31	RP11-1134K14 ⁴	102,084	102,241	proximal
26	FRA7M	7q34	RP11-298A10	142,858	143,029	innerhalb
27	FRA7I*	7q36	RP4-751H13	149,073	149,199	proximal
28	FRA9D	9q22 (9q21.3)	RP11-213G2	87,570	87,753	innerhalb
29	FRA10G	10q11.2	RP11-556I1	46,004	46,174	innerhalb

Nr.	FS	Zyto- genetische Bande	BAC	Mbp start	Mbp stop	Lokalisation zur FS
30	FRA10F	10q26	RP11-310M21	128,412	128,539	innerhalb
31	FRA11E*	11p13	RP13-786C16	33,841	33,985	(proximal)
32	FRA11F	11q14	RP11-358N4	89,083	89,232	innerhalb
33	FRA13B	13q21	RP11-520F9	63,408	63,481	innerhalb
34	FRA16C	16q22	RP11-106J23	68,592	68,735	innerhalb
35	FRA18B	18q21	RP11-396N11	56,064	56,152	innerhalb

Tab. 3.3.1: Auflistung der FS (mit zytogenetischer Bande), welche hinsichtlich ihrer molekularzytogenetischen Übereinstimmung mit evolutionären Bruchpunkte markierenden BACs (Mbp) überprüft wurden und Hybridisierungsergebnis hinsichtlich der Lage zur FS; gelb: BACs kennzeichnen Makrorearrangements; keine farbliche Unterlegung: Mikrorearrangements; *: andere evolutionäre Bruchpunkte befinden sich innerhalb der FS (laut Literaturangaben); in Klammern gestellte Lokalisation: fragliche Hybridisierungsergebnisse (nur sehr wenige Hybridisierungen); 1: Weise *et al.*, 2005; 2: Schmidt *et al.*, 2005; 3: Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2005b; 4: Gross *et al.*, 2006; 5: Müller *et al.*, 2004; 6: Newman *et al.*, 2005; 7: Feuk *et al.*, 2005; 8: Szamalek *et al.*, 2006.

Eine Auflistung zusätzliche vorkommender evolutionärer Bp in den FS-Regionen (veröffentlichte FS sowie von FS, welche in dieser Arbeit untersucht wurden) sind im Anhang unter 19A aufgeführt. Nachfolgend wird eine Ergebniszusammenstellung der BAC-Hybridisierungen aus evolutionären Bp-Regionen auf Aph-induzierte Lymphozytensuspensionen im invertierten DAPI gezeigt (Abb. 3.3.1).

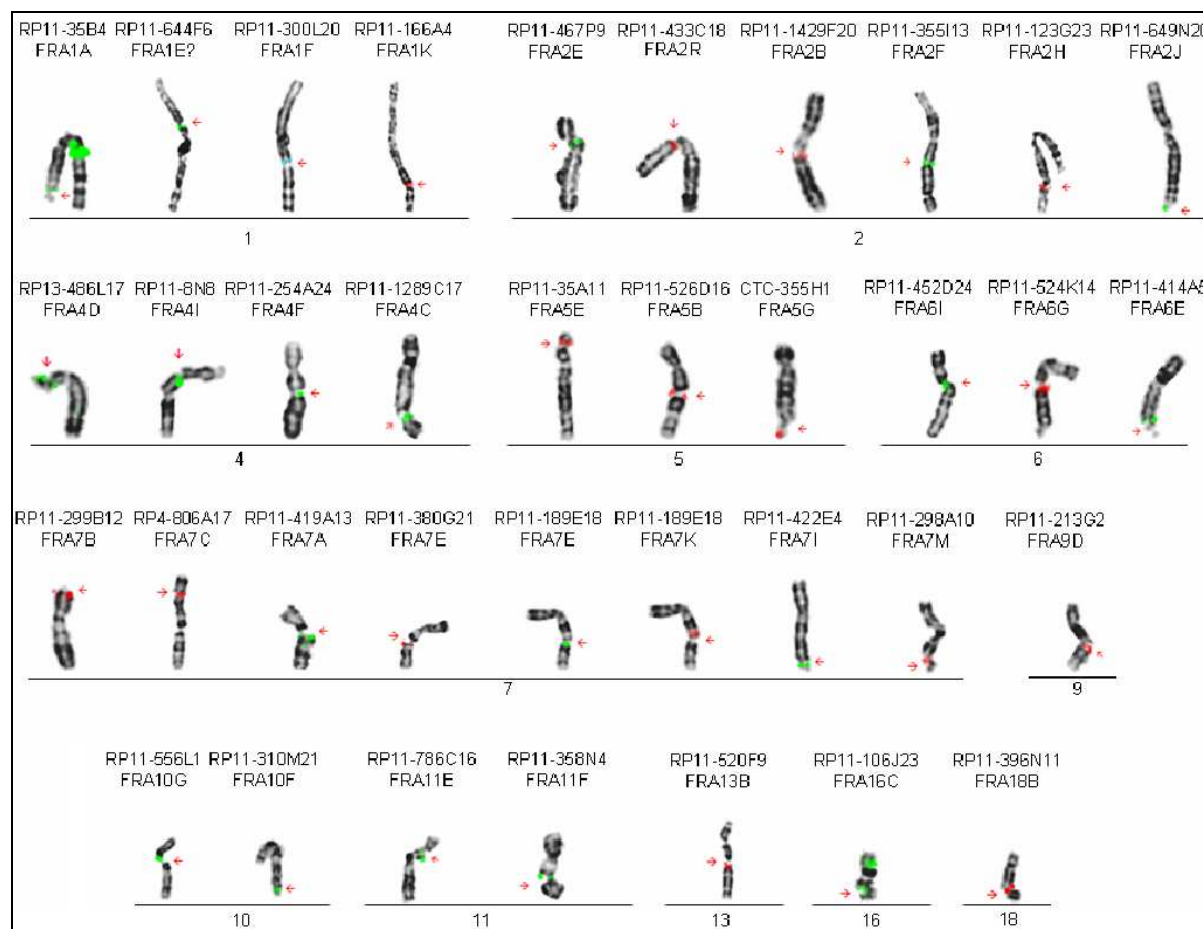


Abb. 3.3.1: Darstellung der Hybridisierungsergebnisse von evolutionären Makro- und Mikrorearrangementsmarkierenden BACs mittels invertiertem DAPI. Oberhalb jedes Chromosomes ist der Name des jeweiligen BACs aufgeführt mit der Benennung der FS. BACs sind in rot und grün markiert; Pfeile zeigen die FS an.

3.4 Vergleichende Analyse Neoplasie-assoziiierter Bp mit „fragile sites“

Neben dem Vergleich der in dieser Arbeit kartierten FS mit evolutionär konservierten Bp der *Hominoidae* (siehe 3.3) erfolgte auch die Überprüfung der auf zytogenetischer Ebene sichtbaren Übereinstimmung mit Neoplasie-assoziierten Bruchpunkten. Untersucht wurden 8 FS hinsichtlich ihrer molekularzytogenetischen Übereinstimmung mit Bruchpunkten in 5 ZL (A-431, COLO-320; Granta-519, LNCaP, SAOS-2) und einer Patientensuspension (siehe auch Tab. 2.1). Zunächst erfolgte, bei Bedarf, eine Überprüfung der zytogenetisch (laut Literaturangaben oder Patientenbefund) bestimmten Bp bzw. Translokationschromosomen mit diversen molekularzytogenetischen Sonden, welche am Institut für Humangenetik & Anthropologie, Jena zur Verfügung stehen (u.a. MFISH, wcp, MCB; kommerzielle Zentromersonden). Die Bp-Überprüfung hinsichtlich der Übereinstimmung chromosomaler Bruchregionen begann mit der Hybridisierung der identifizierten bzw. bekannten Bp-überspannenden FS-BACs auf die ZL bzw. auf die Patientensuspension. Nach Auswertung der Hybridisierungsergebnisse zeigte sich, dass die Neoplasie-assoziierten Bp keine molekularzytogenetische Übereinstimmung mit fragilen Regionen des Genoms aufwiesen (2 Bp fraglich; Tab. 3.4). Daraufhin erfolgte, soweit wie möglich, eine Eingrenzung der Bruchpunktregionen in den ZL mit dem Ziel einer Abstandsmessung in Mbp zwischen den Neoplasie-assoziierten Bp und den FS. Es zeigte sich, dass der Mbp-Abstand zwischen den hier untersuchten chromosomalen fragilen Bereichen und den Bp in den ZL bzw. Patientenmaterial eine große Spannweite zwischen ~0,6 Mbp und 10 Mbp aufweist. Die Ergebnisse offenbarten, dass zwar zytogenetisch, aber größtenteils nicht molekularzytogenetisch eine Übereinstimmung von FS und Neoplasie-assoziierten Bp in den in dieser Arbeit untersuchtem Material vorlag. Konnte ein Neoplasie-assoziiertes Bp kartiert werden, erfolgte anhand der NCBI 36.3-Datenbank wiederum eine Analyse der in dieser Region vorkommenden Gene (Anhang 13A).

In Abb. 3.4a (Legende auf der nachfolgenden Seite) ist am Bsp. der Osteosarkom-ZL SAOS-2 und der Plattenepithelkarzinom-ZL A-431 eine Bp-Kartierung betreffend der chromosomalen Region 8q24 dargestellt. Es konnte gezeigt werden, dass ein Bp der Insertion von Chromosom 8-Material zwischen den BACs RP11-343P9 (136,472-136,653 Mbp), welcher noch auf den fraglichen Derivatvchromosomen hybridisierte, und RP11-17M8 (137,773-137,919 Mbp) lag. Der BAC RP11-17M8 zeigte kein Hybridisierungssignal auf dem derivativen Chromosomen mit Insertion von Chromosom 8-Material.

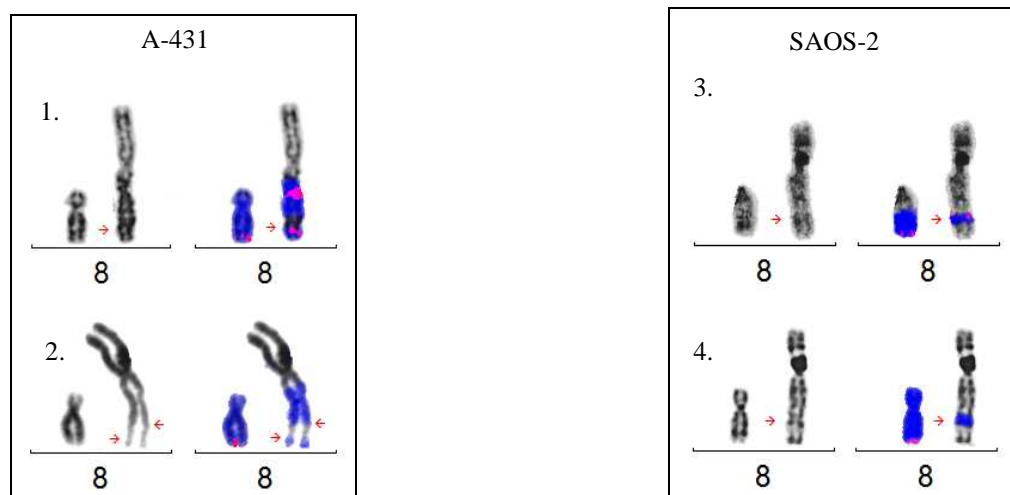


Abb. 3.4a: ZL A-431 und SAOS-2: Darstellung der Bp-Kartierung anhand des invertierten DAPI an einem fraglichen Translokationschromosom mit Insertion von Chromosom 8-Material. **A-431:** jeweils links: Chromosom 8; der(?)t(?)8) mit Pfeilmarkierung des interessierenden Bereiches; 1: Hybridisierung von wcp 8 (blau) und RP11-343P9 (rot); 2: wcp8 (blau) und RP11-17M8 (rot). **SAOS-2:** jeweils links: Chromosom 8; (ins(?)8)(?;q24) mit Pfeilmarkierung des interessierenden Bereiches; 3: Hybridisierung von wcp8 (blau) und RP11-343P9 (rot); 4: wcp 8 (blau) und RP11-17M8 (rot).

In der anschließenden Datenbank-Analyse zeigte sich, dass im Bereich von dem in dieser Arbeit kartierten Bp-Bereich der ZL in 8q24 zahlreiche Gene liegen, u.a. das BVR1-Gen sowie eine Virus-Integrationsstelle (siehe Abb. 3.4b). Alle Gene, welche sich innerhalb der identifizierten Bp-Regionen in den untersuchten ZL oder Patientenmaterial befinden, sind im Anhang unter 13A aufgeführt.

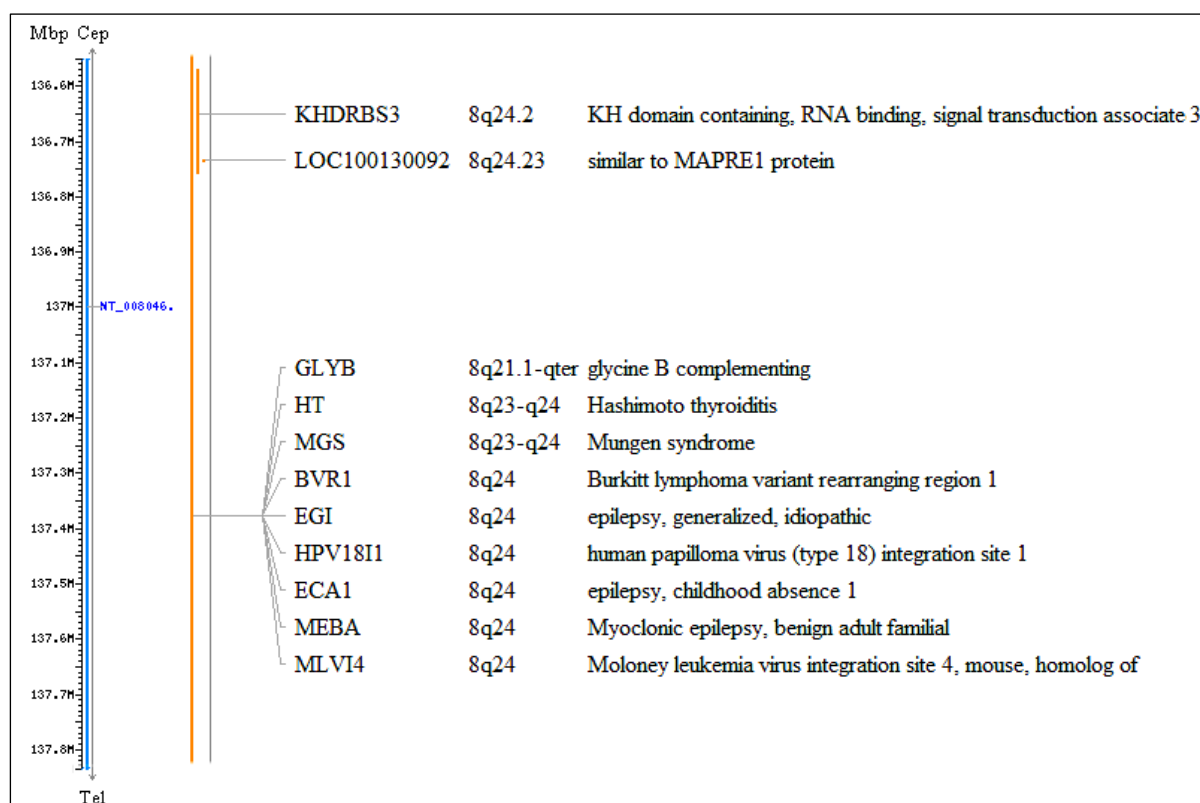


Abb. 3.4.b: Darstellung der (zytogenetischen) Gene in der Bp-Region der ZL A-431 und SAOS-2 in 8q24.

In nachfolgender Tabelle 3.4 sind die Ergebnisse der vergleichenden Analyse zusammengefasst.

FS	Molekularzytogenetische Kartierung	Mbp: start-stop	Zelllinie/ Fall-Nr.	Zytogenetische Chromosomenveränderung	Bp zwischen den BACs	Bp (Mbp) start-stop	Molekularzytogenetische Kartierung	Übereinstimmung, Abstand in Mbp
FRA16C	16q21-16q22.1	68,592-72,036	A-431	der(16?)t(16;?)(q22;?)	RP11-140I24 RP11-77K12	71,883-72,036 73,978-74,134	16q22.1	fraglich ?
FRA7C	7p14.1	38,560-39,614	A-431	der(11)t(7;11)(p14~15;q21) ⁺	RP5-1178G13 RP4-612F12	40,443 - 40,627 41,208 - 41,345	7p14	Nein ~0,8
FRA7F+K	7q22.3-7q31.1	106,822-111,830	COLO-320	der(7)t(7;?)(q22;?) ⁺	RP11-506M12 RP11-44M6	99,507-99,640 99,925-100,037	7q22.1	Nein ~6,8
FRA1A	1p36.22-1p36.21	12,112-14,890	Granta-519	der(1)t(1;14)(p36.3;q11) del(1)(p31p13)t(1;12)(q21.2~q22;q24.1) ⁺	RP4-560M15 RP11-265F14	15,452-15,479 15,655-15,735	1p36.21	Nein ~0,6
FRA4F	4q22.1-4q22.2	88,364-94,011	LNCaP	der(6)t(6;4)(q15;q22) ⁺	Bp proximal von RP11-9B6	< 93,421-93,529	4q22.2	möglicherweise ?
FRA7C	7p22.2-7p22.1	3,527-5,845	LNCaP	der(14)ins(7;14) ⁺ (p22;q11.2)	RP11-611L7 RP11-299B12	6,621-6,793 6,873-7,088	7p22.1	Nein ~0,8
FRA8C*	8q24.21	124,237-128,490	SAOS-2	ins(?;8)(?;q24)	RP11-149P24 RP11-17M8	137,212-137,352 137,773-137,919	8q24.22-8q24.23	Nein ~9
FRA7C	7p14.1	38,600-39,614	95156	t(6;7)(q22;p14)	RP11-643O8 RP11-175P8	28,337-28,560 32,459-32,460	7p15	Nein ~10

Tab. 3.4: Auflistung von FS (mit Angabe der molekularzytogenetischen Kartierung) und der bearbeiteten Tumorzelllinien/Patientensuspension [mit molekularzytogenetisch ermittelten Bp (in Mbp) und Bp-BACs] sowie Angabe der Übereinstimmung zw. FS-Lokalisation und Neoplasie-assoziierten Bp mit Abstandsangabe in Mbp; +: Zytogenetische Chromosomenveränderungen der Zelllinien aus Veröffentlichungen: Granta-519 (Rudolph *et al.*, 2004; dick gedruckte Schrift: untersuchte Translokation), A-431 (Pedrazzini *et al.*, 2003), COLO 320 (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH), LNCaP (Weise *et al.*, 2003).

3.5 Datenbankanalyse der kartierten FS

Nach der Kartierung der FS erfolgte eine Datenbankanalyse hinsichtlich der in den fragilen Bereichen vorkommenden Gene, mit besonderem Augenmerk auf Neoplasie- und Krankheits-assoziierte Gene, sowie eine Repeat-Analyse (verwendete Datenbanken siehe 2.5).

3.5.1 Neoplasie-assoziierte Gene innerhalb der FS

Von allen kartierten FS, auch von solchen, bei denen nur eine Teilkartierung möglich war, erfolgte eine Datenbankanalyse. Hinsichtlich der in den kartierten FS-Regionen liegenden Gene ist ein Teil bereits in den Abb. 3.2.1.1b, 3.2.1.4b, 3.2.1.5b und 3.2.2.1b aufgeführt (FRA2H, FAR7J, FRA10F, FRA1A). Die Gen-Identifizierung fand mittels NCBI 36.3-Datenbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) statt. Eine vollständige Auflistung aller Gene in den bearbeiteten FS ist im Anhang unter 13A zu finden. Des Weiteren erfolgte eine Überprüfung hinsichtlich des Vorkommens von Neoplasie-assoziierten Genen in den kartierten FS-Regionen mittels diverser Datenbanken (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, <http://waldman.ucsf.edu/GENES/completechroms.html>, <http://atlasgeneticsoncology.org/index.html>, <http://genome.ucsc.edu/>). In einem Großteil der FS (24 von 33) fanden sich in dem zytogenetisch kartierten Bereich Neoplasie-assoziierte Gene. Von den insgesamt hier aufgeführten in den zytogenetischen Sub-Banden lokalisierten Neoplasie-assoziierten Genen (60) lagen molekularzytogenetisch 27 in den fragilen Regionen. Tab. 3.5.1 zeigt die identifizierten Tumor-assoziierten Gene innerhalb von in dieser Arbeit charakterisierten FS auf, im Vergleich auf zytogenetischer und molekularzytogenetischer Ebene (ausführliche Benennung der Gene im Anhang unter 14A).

Tab. 3.5.1: Fortsetzung und Legende auf der nachfolgenden Seite.

FS	Zytogenetische Lage	Mb-Bereich Start-Stop	Neoplasie-assoziierte Gene	im zytogenetischen FS-Bereich	im molekularzytogenetischen FS-Bereich
FRA1A	1p36.22-1p36.21	12,112-14,890	CLCN6, MTHFR CASP9 PRDM2 ¹	x x x	- - x
FRA1E	1p21.3	95,578-98,197	CDC14A	x	-
FRA1F	1q21.1-1q21.2	146,154-148,888	CHD1L, ARNT AF1q, <i>BCL9</i> <i>MCL1</i>	x x x	- - x
FRA1K	1q31.2-1q31.3	190,843-192,577	TPR CDC73 ¹	x x	- x
FRA2E	2p13; neu: 2p14	67,154-...	-	-	-
FRA2L	2p11.2-2q11.2	89,234-97,284	IGK	x	-
FRA2R	2p11.2-2q11.2	89,562-98,197	-	-	-
FRA2A	2q11.2	97,244-101,985	(L)AF4(=AFF3)	x	x
FRA2B	2q13	...-112,356	<i>IL1B</i> <i>MERTK</i>	x x	- (x)
FRA2F	2q21.3	136,522-139,494	CXCR4 ¹	-	-
FRA2H	2q32.1	183,433-189,305	<i>DIRC1</i> <i>PMS1</i>	x x	(x) -
FRA2J	2q37.3	233,994-241,221	MYEOV2 ¹ CMKOR1(CXCR7) ¹	x x	x x
FRA4D	4p15.1	31,774-32,138	-	-	-
FRA4I	4q21.22-4q21.23	84,003-86,220	<i>MLL2</i>	x	-
FRA4F	4q22.1-4q22.3	88,364-94,011	SPP1 ¹	x	x
FRA4C	4q31.1	144,127-148,075	-	-	-

FS	Zytogenetische Lage	Mb-Bereich Start-Stop	Neoplasie-assozierte Gene	im zytogenetischen FS-Bereich	im molekularzytogenetischen FS-Bereich
FRA5E	5p15.1-5p14.1	18,466-25,444	-	-	-
FRA5D	5q15	93,747-98,229	-	-	-
FRA5G	5q35.1-5q35.2	171,047-171,955	NPM1, <i>NSD1</i> , TLX3	x	-
FRA6G	6q15; neu: 6q16	...-93,297	BACH2, EPHA7	x	-
FRA7B	7p22.2-7p22.1	3,527-5,845	<i>ACTB</i> <i>PMS2</i>	x x	x -
FRA7C	7p14.2	38,560-39,614	RALA, POU6F2 ¹	x	x
FRA7J	7q11.23	67,038-76,558	CLDN4, <i>SBDS</i> HIP1, POR , BCL7A ¹	x x	- x
FRA7F+K	7q22.3-7q31.1	106,822-111,830	DOCK4 ¹	x	x
FRA7M	7q34-7q35	139,131-144,234	<i>BRAF</i> , EPHA1 <i>CREB3L2</i> , <i>TRIM24</i>	x x	x -
FRA7I	7q36.1-7q36.2	151,567-153,902	<i>MLL3</i>	x	x
FRA9D	9q22.1 ;neu: 9q21.33	87,398-87,753	-	-	-
FRA10G	10q11.2	45,577-46,174	<i>ALOX5</i> , <i>RET</i>	x	-
FRA10F	10q26.1	126,244-128,967	FATS ³ FGFR2 ² , WDR11 ²	x x	x -
FRA13C	13q21.2	60,475-64,789	-	-	-
FRA14B	14q23.2-14q24.1	63,629-68,130	<i>RAB15</i> , <i>MAX</i> <i>ESR2</i> , <i>GPHN</i> , <i>FUT8</i>	x x	x x
FRA16C	16q22.1-16q22.3	68,592-72,036	CBFb, NQO1, <i>CDH1</i> HPR ¹	x x	- x
FRA18B	18q21.3	56,064-57,340	BCL2, <i>FVT1</i> CDH20 ¹	x x	- x

Tab. 3.5.1: Auflistung von FS (mit Angabe ihrer zytogenetischen Lage und Mbp-Bereich) und Neoplasie-assoziierter Gene, sowie ihrer molekularzytogenetischen Übereinstimmung (dick gedruckte Schrift: NCBI, kursiv: Atlas of Genetics & Cytogenetics in Oncology & Haematology, normale Schriftform: Waldman-Datenbank); 1: UCSC 2006-Datenbank; 2: Katoh, 2003; 3: Li *et al.*, in press; Klammer: an FS-Grenze liegend; ...: keine exakte Ausdehnung der FS bekannt.

Alle Gene wurden mit den oben genannten Datenbanken identifiziert, einzig das sog. FATS-Gen ist bisher noch nicht aufgeführt. Es ist ein Tumor-Supressor-Gen, welches von der Arbeitsgruppe um Wei-Wen Cai vom Baylor College of Medicine/Houston, zunächst in Mäusen, identifiziert wurde. Mit Hilfe dieser Arbeit war es möglich zu zeigen, dass dieses Gen innerhalb einer humanen FS, der FRA10F in 10q26, liegt. Dadurch bedingt leitet sich auch der Name des Gens ab: FATS steht für „Fragile sites assoziiertes Tumor-Supressor-Gen“. Die Veröffentlichung dieser Ergebnisse wird in nächster Zeit erfolgen.

3.5.2 Krankheits-assozierte Gene innerhalb der FS

Neben Neoplasie-assozierten Genen wurden auch solche identifiziert, welche in Verbindung zu sehen sind mit bestimmten Erkrankungen (NCBI 36.3, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>). Innerhalb der fragilen Region in 7q11.23 (FRA7J) liegen zahlreiche Gene, welche mit Erkrankungen wie Autismus (AUTS2-Gen), dem Wolf-Hirschhorn-Syndrom (WHS, WBS-Gen) und der Chorea Huntington (HIP-Gen) assoziiert sind. Das PRPF3-Gen ist innerhalb der FRA1F (1q21) lokalisiert, welches in Verbindung gebracht wird mit Retinitis pigmentosa und in der zytogenetischen Region von FRA7M in 7q34~35 sind die Gene TBXAS1 (Ghosal syndrome) und CLCN1 (Myotonia congenita) zu finden. In nachfolgender Tabelle (Tab. 3.5.2) sind alle FS aufgeführt, in deren Kartierungsbereich mögliche Krankheits-assozierte Gene, beim Auftreten von Mutationen,

liegen (Datenbank: UCSC 2006, <http://genome.ucsc.edu>). Eine ausführlichere Beschreibung der Gene ist im Anhang unter 15A zu finden.

FS	Molekularzytogenet. Lokalisation	Gen	Mögliche assoziierte Erkrankung durch Mutationen im Gen (UCSC 2006)
FRA1F	1q21.1-1q21.2	PRPF3	Retinitis pigmentosa-18
FRA2A	2q11.2	ZAP70 CNGA3	Selektive T-Zell-Defekte (Immundefizienz) Achromatopsie, Nachtblindheit
FRA2B	2q13	MERTK	Autosomal rezessive Retinitis pigmentosa
FRA2F	2q21.3-2q22.1	CXCR4	WHIM-Syndrom (Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektionen, Myelokathexis)
FRA2J	2q37.1-2q37.3	CXCR7 COL6A3 MLPH CAPN10	Protein ist ein Korezeptor für das HIV (human immunodeficiency)-Virus Bethlem Myopathy Griscelli Syndrom Typ 3 TYP2-Diabetes mellitus
FRA4F	4q22.1-4q22.2	DSPP DMP1 SNCA GRID	Dentinogenesis imperfecta-1 Autosomal rezessive Hypophosphatemia Parkinson Erkrankung Ataxia
FRA4C	4q31.21-4q31.22	OTUD4	Kürzere Transkript-Varianten des Proteins nur in HIV-1-Infizierten Zellen nachgewiesen
FRA5D	5q15-5q21.1	PCSK1	Adipositas
FRA7B	7p22.2-7p22.1	SDK1 ACTG1 ACTB	Protein nimmt eine Rolle bei der Podocyten-Dysfunktion bei HIV-assoziierter Nephropathie ein Dominant progressive Schwerhörigkeit Juvenile-onset Dystonie
FRA7C	7p14.1	POU6F2	Angeborene Neigung zur Entwicklung eines Wilms-Tumors Typ5
FRA7J	7q11.2-7q11.23	WBSCR ELN NCF1 POR HSPB1	Williams Beuren Syndrom SVAS (Supravalvuläre Aortenstenose); autosomal dominante Cutis laxa Chronische Granulomatose Amenorroe, Kongenitale adrenale Hyperplasie, Antley-Bixler-Syndrom Charcot-Marie-Tooth Typ2 (CMT2F), Distale hereditäre motorische Neuropathie (dHMN)
FRA7F+K	7q22.3-7q31.1	SLC26A4 DLD NRCAM	Pendred Syndrom E3-deficient maple syrup urine disease (MSUD) Allelvarianten: Autismus
FRA7M	7q34-7q35	BRAF PRSS1 CLCN1	Cardio-Fazio-Cutanes-Syndrom (CFC-Syndrom) Hereditäre Pankreatitis Rezessive generalisierte Myotonia congenita (Becker), Dominante Myotonie (Thomsen)
FRA10F	10q26.13-10q26.2	MMP21 UROS	Asthma Kongenitale erythropoetische Porphyrie (Günther-Erkrankung)
FRA14B	14q23.2-14q24.1	MTHFD GPHN ZFYVE26	Schizophrenie Neurologisch bedingte Hyperplexie Autosomal rezessiver spastischer Paraplexie-15
FRA16C	16q22.1-16q22.3	TAT HP	Tyrosinämie Typ2 (Richner-Hanhart-Syndrom) Ahaptoglobulinämie/ Hypo- (Morbus Crohn, Anfälligkeit für Parkinson Erkrankung, u.a.)
FRA18B	18q21.32	MC4R	Autosomal dominante Adipositas

Aab. 3.5.2: Auflistung von FS mit zytogenetischer Lage und der Gene, welche bei Mutationen mit Krankheiten assoziiert sein können (nach UCSC 2006).

Des Weiteren liegen einige der neu beschriebenen Mikrodeletionssyndrome im Bereich von FS (FRA1B, FRA1F, FRA1H, FRA2A, FRA2J, FRA5G, FRA7J, FRA7G, FRA11E, FRA11F, FRA11G, FRAXB) (siehe Anhang 16A).

3.5.3 Repeatanalyse

Eine Analyse der Repeat-Häufigkeiten in den kartierten FS-Regionen erfolgte mit dem RepeatMasker open-3.2.5 (<http://www.repeatmasker.org/>). In Tab. 3.5.3 ist eine Zusammenfassung der Repeatanalyse aller bearbeiteten FS, einschließlich ihres GC-Gehaltes und des Gehaltes an Repeatsequenzen (LINE: long interspersed elements; SINE: short interspersed elements; LTR: Retrotransposons) in % aufgeführt. Im Anhang unter 17A sind die vollständigen Repeatanalysen der einzelnen bearbeiteten FS dargestellt.

Tab. 3.5.3: Fortsetzung und Legende auf der nachfolgenden Seite.

FS	Molekularzytogenet. Lokalisation	Mbp: Start/Stop	Größe in Mbp	GC-Gehalt in %	Repeat-Gehalt in %		
					LINEs	SINEs	LTRs
FRA1A	1p36.22-1p36.21	12,112-14,890	2,778	44,98	14,40	19,23	10,48
FRA1E	1p21.3	95,578-98,197	2,619	36,67	25,30	7,56	9,05
FRA1F	1q21.1-1q21.2	146,154-148,888	2,734	42,54	12,79	17,40	8,43
FRA1K	1q31.2-1q31.3	190,843-192,577	1,735	36,42	25,16	8,48	10,70
FRA2L*	2p11.2-2q11.2	89,240-97,284	8,045	43,75	8,42	6,11	4,60
FRA2A*	2q11.2	97,244-101,985	4,741	42,61	21,61	14,13	8,34
FRA2F	2q21.3-2q22.1	136,522-139,494	2,972	38,69	23,51	8,23	10,48
FRA2H	2q32.1-2q32.2	183,433-189,305	5,872	35,61	28,16	6,73	12,35
FRA2J	2q37.1-2q37.3	233,994-141,221	7,227	46,72	16,07	10,14	8,40
FRA4D	4p15.1	31,774-32,138	0,364	34,66	17,32	6,55	12,24
FRA4I	4q21	84,003-86,220	2,214	38,92	21,42	14,66	9,49
FRA4F	4q22.1-4q22.2	88,364-94,011	5,647	36,92	24,13	9,95	12,03
FRA4C	4q31.21-4q31.22	144,127-148,075	3,948	38,32	26,68	9,14	9,55
FRA5E	5p15.1-5p14.1	18,466-25,444	6,978	35,27	22,54	7,1	14,54
FRA5D	5q15-5q21.1	93,747-98,229	4,313	37,78	24,74	8,51	8,48
FRA5G*	5q35.1-5q35.2	171,047-171,955	0,908	45,41	16,31	24,34	8,88
FRA6I	6p11.2-6p11.1	57,807-58,574	0,767	37,91	24,46	7,42	9,97
FRA7B	7p22.2-7p22.1	3,527-5,845	2,318	47,75	13,86	26,74	7,23
FRA7C	7p14.1	38,560-39,614	1,054	39,55	16,37	10,57	5,73
FRA7J	7q11.2-7q11.23	67,038-76,558	9,520	45,43	12,04	30,33	7,34
FRA7F+K	7q22.3-7q31.1	106,822-111,830	5,008	37,78	24,74	8,51	8,48
FRA7M	7q34-7q35	139,131-144,234	5,103	41,73	20,36	13,66	8,16
FRA7I	7q36.1-7q36.2	151,567-153,902	2,335	42,54	19,06	16,09	10,26
FRA9D	9q21.33	87,398-87,753	0,355	38,56	24,84	18,42	6,68
FRA10G	10q11.21-10q11.22	45,577-46,174	0,597	41,63	14,61	10,06	7,18
FRA10F	10q26.13-10q26.2	126,244-128,539	2,295	44,26	18,65	13,18	5,45
FRA13C	13q21.2-13q21.32	60,475-64,789	4,314	34,49	25,01	5,73	14,25

FS	Molekularzytogenet. Lokalisation	Mbp: Start/Stopp	Größe in Mbp	GC- Gehalt in %	Repeat-Gehalt in %		
					LINEs	SINEs	LTRs
FRA14B	14q23.2-14q24.2	63,629-68,130	4,501	41,22	19,93	16,21	7,39
FRA16C	16q22.1-16q22.3	68,592-72,036	3,444	43,86	16,55	21,33	5,44
FRA18B	18q21.32	56,064-57,340	1,276	35,56	24,05	7,29	8,67
Durchschnitt aller FS				40,25	20,10	12,79	9,01

Tab. 3.5.3: Zusammenstellung aller kartierten bzw. teilkartierten FS (*: als rFS zytogenetisch beschrieben), ihrer molekularzytogenetischer Lage mit Mbp-Ausdehnung und Größe und dem Ergebnis ihrer Repeat-Analyse (GC-Gehalt, LINEs, SINEs, LTRs).

Im Ergebnis der Sequenzanalyse ist ersichtlich, dass der GC-Gehalt der einzelnen FS sehr große Unterschiede aufweist. Die FS mit den höchsten GC-Werten sind FRA2J, FRA7B, FRA7J mit durchschnittlich 46-47% und die mit dem niedrigsten Gehalt FRA1E und FRA18B mit ca. 36-37%. Auch der Repeat-Gehalt weist kein einheitliches Muster auf. Große Unterschiede liegen z.B. in den LINEs-Sequenzen vor, von ca. 12% in FRA7J bis 28% in FRA2H. Die FS mit dem niedrigsten SINE-Gehalt ist FRA13C mit 5,7%, dem gegenüber stehen ~30% innerhalb der FRA7J. Berechnet man den Durchschnitt der einzelnen GC- und Repeat-%-Gehalte aller FS, erhält man Werte, die dem Durchschnittsgehalt des Genoms entsprechen (siehe Diskussion 4.4.1.3.1). Eine Übersicht der Sequenzanalyse aller bisher kartierten FS befindet sich im Anhang unter 17A.

4 Diskussion

Die Diskussion ist im Wesentlichen in 4 Abschnitte gegliedert. Zunächst sollen die Vor- und Nachteile der Bruchpunktkartierung m.H. von BACs aufgezeigt werden, gefolgt von Ausführungen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung und der zytogenetischen bzw. molekularzytogenetischen Lagebestimmung der FS. Im 3. Teil werden die Kartierungsergebnisse der FS und die Verbindung zur *Hominoiden*-Karyotypevolution und Neoplasie-assoziierten Bruchpunkten diskutiert werden, und im letzten Abschnitt werden die Ergebnisse der Datenbankanalysen erläutert.

4.1 Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH) und „Bacterial artificial chromosomes“ (BACs)

Zur Kartierung von zytogenetischen Bruchpunkten eignet sich die Technik der *in situ* Hybridisierung (Pardue und Gall, 1969) und deren Weiterentwicklung zur Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (Pinkel *et al.*, 1986). Die Anwendung der FISH-Methode im Rahmen dieser Fragestellung bedurfte einiger Veränderungen im Protokoll (Liehr, 2009). Zunächst wurde der eigentlichen Pepsinvorbehandlung ein Postfixations-Schritt vorangestellt (siehe Material und Methoden 2.4.1.2.1), wodurch eine bessere Bänderung der Chromosomen erreicht wurde (Liehr *et al.*, 2002a). Die weitere Veränderung war in der Vorgehensweise begründet, dass der gleiche OT möglichst häufig hybridisiert werden sollte (bis zu 4x), um den Zeitaufwand des Absuchens des OTs nach Chromosomenbrüchen zu minimieren. Es erfolgte mit jedem neuen BAC-Hybridisierungsschritt eine längere Denaturierungszeit des OT bis max. 5 min (siehe Material und Methoden 2.4.1.3).

Auf der Grundlage des „Human Genome Projects“ und der damit verbundenen vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms ist die Markierung und anschließende Hybridisierung von single-copy-Sequenzen, welche in BACs (Shizuya *et al.*, 1992) kloniert wurden (siehe 2.4), möglich. Diese Technik erlaubt es, spezifische Abschnitte bzw. Sequenzbereiche von Chromosomen zu markieren und dadurch zu identifizieren. Frühere Kartierungen erfolgten bspw. durch das Klonieren von Virus-Integrationsstellen und m.H. von Cosmiden (Mishmar *et al.*, 1998). Dieser Ansatz war vielversprechend, da bekannt ist, dass verschiedene virale Genom-Integrationsstellen in FS-Regionen liegen (Popescu und DiPaolo, 1989; Wilke *et al.*, 1996). Cosmide haben den Vorteil, dass 40-50 kbp große DNA-Fragmente durch das Vorhandensein der *COS-site* in die Bakterien-DNA eingeschleust werden können, welche sich nach Ligation wie ein Plasmid verhalten (Mühlhardt, 2002). Damit sind Cosmide sehr viel kleiner als BACs und somit ermöglichen sie eine genauere Sequenzzuordnung bei Kartierungen. Ein Nachteil, besonders bei Kartierungen von Bereichen mit mehreren Mbp-Ausdehnung, ist aber der sehr viel größere Zeitaufwand. Zudem sind Cosmide aufgrund ihrer Größe als zuverlässige FISH-Sonde schwierig handhabbar. Fragile Chromosomenbereiche (FS) sind dadurch gekennzeichnet, dass es in einem bestimmten Sequenzbereich immer wieder zu Bruchereignissen kommt (Sutherland, 1977). Die Kartierung von fragilen Bereichen der Chromosomen erfolgt durch Annäherung jeweils von proximal und distal zum Chromosomenbruch m.H. von BACs, um diese Bruchregion einzugrenzen (Hellman *et al.*, 2002; Rozier *et al.*, 2004 u.a.). Wird kein Chromosomenbruch mehr proximal oder distal zur jeweiligen BAC-Sequenz identifiziert, so kann die dazwischen liegende Sequenz als fragile Region bezeichnet werden und die flankierenden BACs stellen die äußere Begrenzung dar. Ein Interpretations-Problem, welches bei der Auswertung der BAC-Hybridisierung auftritt, ist durch die z.T. große Ausdehnung der FS begründet. Sawinska *et al.*, 2007 veröffentlichten Ergebnisse, bei denen die BAC-Hybridisierungen

eindeutig die Grenzen der FS aufzeigten und die BACs proximal oder distal hybridisierten, wobei die Größe der kartierten FS mit ca. 0.4 Mbp relativ klein ist (FRA9G). Andere Veröffentlichungen, z.B. durch Callahan und Mitarbeiter am Bsp. der FRA9E (~9,5 Mbp), zeigen, dass die BACs, je nachdem in welchem Sequenzbereich sich der Chromosomenbruch im Verhältnis zur BAC-Lage befindet, widersprüchliche Kartierungs-Ergebnisse aufweisen (Callahan *et al.*, 2003). So kann der gleiche BAC proximal oder auch distal zur FS hybridisieren, was auch in den Hybridisierungen dieser Arbeit beobachtet wurde. Weitere Interpretationsprobleme können durch ungewöhnliche Chromatin-Organisation entstehen (Hellman *et al.*, 2002). Die möglichen Schwierigkeiten bei der Auswertung der Kartierungsergebnisse haben zur Folge, dass bei einer FS-Ausdehnung von mehreren Mbp eine statistische Absicherung essentiell ist (wenn möglich mindestens 5 Hybridisierungen pro BAC im Bp-Bereich). Erhält man bei der Kartierung von FS ein BAC-Spaltsignal, dann liegt der Chromosomenbruch einer FS direkt in der BAC-Sequenz. Bei einer Bruchpunktbestimmung, wie bspw. bei Translokationen oder Inversionen, wird im Idealfall ein solches Spaltsignal erhalten. Dies deutet darauf hin, dass innerhalb der BAC-Sequenz ein Bruchereignis stattgefunden hat. Aufgrund der Größe der BACs, bis ~250 kbp, ist eine exakte Sequenzbestimmung der FS nicht 100%-ig möglich. Diese Methode erlaubt trotzdem eine Gen-Identifizierung und FS-Charakterisierung m.H. diverser Datenbanken (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>; <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?org=human>; <http://projects.tcag.ca/variation/>). Ein gewisses Problem, Bezug nehmend auf die anschließende Datenbankanalyse, stellt die teilweise unterschiedliche Kartierung der BACs in den einzelnen Datenbanken dar (Bsp.: RP11-106J23 in 16q22.2: 68,544,071-68,734,616 Mbp (UCSC 2006); 68,592,296-68,734,640 (NCBI 36.3)). In dieser Arbeit wurde, bis auf wenige Ausnahmen, für die Ermittlung der BAC-Sequenz die NCBI-36.3-Datenbank verwendet. Ein weiterer Diskussionspunkt Bezug nehmend auf die BAC-Größe ist das Nicht-detektieren von möglicherweise vorkommenden Mikro-Deletionen innerhalb der FS-Region. Es ist bekannt, dass homozygote Deletionen innerhalb von FS, nachgewiesen z.B. bei FRA3B in den FHIT-Genen, in verschiedenen Tumoren vorliegen (Ong *et al.*, 1997; Corbin *et al.*, 2002). Trotzdem ist bisher auffallend wenig bekannt über Deletionen innerhalb von Aph-induzierten FS. Durkin konnte m.H. eines somatischen Mensch-Maus-Hybridzell-Modellsystems zeigen, dass bei hohen Aph-Konzentrationen (0,6 μM) eine höhere Frequenz von Deletionen von im Durchschnitt 400 kbp beobachtet wurde als bei 0,3 μM (Durkin *et al.*, 2008). Zudem wiesen die Klone mit Mikro-Deletionen eine signifikant reduzierte Frequenz zur Ausbildung von Chromosomenbrüchen in MPP auf. Im Rahmen dieser Arbeit konnte keine Mikro-Deletion in den untersuchten FS-Regionen anhand von BACs detektiert werden. Dies kann an den teilweise geringen Expressionshäufigkeiten der FS liegen, an der Größe der BACs, an der verwendeten geringen Aph-Konzentration oder an der von Durkin beschriebenen reduzierten FS-Expression bei Vorhandensein von Mikro-Deletionen. Zur Klärung der Frage des Vorhandenseins von Deletionen in fragilen chromosomalen Bereichen wurde eine Chromatid-Mikrosezierung von der den Chromatidbruch (4q31: FRA4C und 2q32: FRA2H) umgebenden Region durchgeführt (modifiziert nach Rubtsov *et al.*, 1998; siehe Material und Methoden 2.2.2.1). Aufgrund der geringen DNA-Ausgangsmenge musste eine Amplifizierung mittels DOP-PCR bzw. m.H. des „Whole Genome Amplification Kit“ der Fa. QIAGEN durchgeführt werden. Eine anschließende aCGH mittels 100k-BAC-array-Chip (Baylor College of Medicine/Houston) und SNP-Chip 100K der Fa. Affimetrix war nicht erfolgreich (Ergebnisse nicht gezeigt). Der Grund könnte in der geringen DNA-Ausgangsmenge nach Mikrosezierung liegen.

Abschließend ist zu sagen, dass die Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung momentan die Methode der Wahl bei der Kartierung von FS ist, was durch zahlreiche Veröffentlichungen der letzten Jahre belegt wurde (Rozier *et al.*, 2004; Hormozian *et al.*, 2007; Curatolo *et al.*, 2007 u.a.). Mögliche andere Methoden, wie bspw. die aCGH-Technologie oder die

Sequenzierung zum Nachweis möglicher Deletionen im fragilen Bereich, sind nur bei vorangegangener exakter Kartierung Erfolg versprechend. Zudem muss die Frequenz der Deletion hoch sein, d.h. oberhalb der Nachweisgrenzen der verwendeten Methode.

4.2 Häufigkeitsverteilung der FS

Eine gebräuchliche Einteilung der FS hinsichtlich ihres Vorkommens in der Population und ihrer Induzierbarkeit ist in „rare“ FS (rFS) und „common“ FS (cFS). Selbst innerhalb der rFS unterscheiden sich die Häufigkeitsverteilungen in unterschiedlichen Populationsgruppen teilweise sehr stark (Bhasin, 2005). cFS werden als normaler Bestandteil der Chromosomenstruktur und in jedem Individuum vorkommend beschrieben (Glover *et al.*, 1984; Craig-Holmes *et al.*, 1987). Trotzdem unterscheiden sich die cFS sehr stark hinsichtlich ihres Vorkommens in der Population und in Abhängigkeit ihrer Induzierbarkeit (Kuwano *et al.*, 1988; Hecht *et al.*, 1988; Simonic und Gericke, 1996; Denison *et al.*, 2003). Die mit Abstand am häufigsten expremierten FS sind FRA16D (16q23.2) und FRA3B (3p14.2), was auch an den in dieser Arbeit untersuchten 3 Suspensionen (I_A, II_A, III_A) gezeigt werden konnte. Selbst innerhalb der 3 Suspensionen sind die Expressions-Häufigkeiten dieser FS ähnlich. Dagegen werden andere, ebenfalls als cFS bezeichnete fragile chromosomale Regionen auch nach Induktion mit den entsprechenden Chemikalien nicht in allen Individuen expremiert (Sutherland *et al.*, 1998). In dieser Arbeit betraf das z.B. die FRA9G (Sawinska *et al.*, 2007), welche in Suspension I_A nicht expremiert wurde, in II_A mit 0,042% und in III_A mit 0,068%. Weitere FS sind in Tab. 3.1.1.3b im Ergebnisteil aufgeführt. Ein Beispiel für die große Expressionsvariabilität kann an der FRA10F gezeigt werden – in I_A mit einer Häufigkeit von 0,190%, in II_A mit 0,166% und in III_A mit 0,571% ca. dreifach so hoch expremiert. Ob allerdings der kaukasisch-asiatische Ursprung der Suspension III_A (I_A, II_A: kaukasisch) eine Rolle bei der Expressionshäufigkeit spielt oder individuelle Eigenschaften mit für die erhöhte FS-Expression im Vergleich zu den anderen 2 Suspensionen in Frage kommen, kann nicht geklärt werden aus Mangel an Vergleichsindividuen. Einige Autoren diskutieren auch eine individuelle Variabilität der FS-Expression durch eventuell vorhandene DNA-Polymorphismen (Hecht und Sutherland, 1985; Austin *et al.*, 1992). Wenig ist bekannt über Unterschiede der Expressionshäufigkeit zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen (Takahashi *et al.*, 1988b). Im Anhang (5A-7A) sind die Expressionshäufigkeiten der FS in den 3 untersuchten Individuen (I_A, II_A, III_A) dargestellt. Daraus ersichtlich sind individuelle Unterschiede. Ein Vergleich mit Literaturdaten gestaltet sich schwierig, da beachtet werden muss, dass bei Häufigkeitsangaben oft mehrere Individuen zusammengefasst werden bzw. unterschiedliche Aph-Konzentrationen vorliegen können oder aber eine bestimmte Patientengruppe untersucht wurde.

Aufgrund der großen Expressionsunterschiede innerhalb der cFS befürworten einige Autoren die Einteilung in „high-frequency fragile sites“ (HFFS) und „low-frequency fragile sites“ (LFFS) in Abhängigkeit ihres Vorkommens in über 50% oder unter 50% der Bevölkerung (Hecht, 1986; McAllister und Greenbaum, 1997; Denison *et al.*, 2003). Individuelle Expressionsunterschiede der FS wurden auch in anderen Säugetieren, wie z.B. der Maus, beobachtet (McAllister und Greenbaum, 1997), ebenso wie eine Zelltyp-abhängige Verteilung und Häufigkeit der FS (Kuwano *et al.*, 1990; Murano *et al.*, 1989). Im Rahmen dieser Arbeit werden Regionen in Aph-induzierten humanen Lymphozytensuspensionen dann als fragil bezeichnet und mit in die Nomenklatur aufgenommen, wenn sie mindestens zweimal in einer Suspension oder mindestens einmal in verschiedenen Suspensionen aufgetreten sind, unabhängig von ihrer absoluten Häufigkeit (siehe Abb. 3.1.1.2b im Ergebnisteil und Anhang 4A). Nachfolgend sind in Tab. 4.2.a 4 FS aufgeführt, welche nur in einem Individuum identifiziert wurden, aber mindestens 2x, und nicht in der NCBI 36.3 aufgeführt sind.

FS	Zytogenetische Lage	Suspension			Referenz
		I _A	II _A	III _A	
FRA2Q	2p14	-	-	x	Eigene Daten
FRA11K	11p12	-	-	x	Eigene Daten
FRA13H	13q31	-	x	-	Kuwano <i>et al.</i> , 1988
FRA16H	16q13	-	-	x	Eigene Daten

Tab. 4.2a: Auflistung der FS, welche mindestens 2x identifiziert wurden, aber nur in einer der drei untersuchten Suspensionen und der Status der Veröffentlichung.

Auffallend ist hierbei, dass wiederum die Suspension III_A sich abhebt von den anderen beiden Suspensionen hinsichtlich des Vorkommens von FS. Dies betrifft auch einige andere fragile Regionen, z.B. 1p36, 2p16 u.a. (siehe Anhang 4A-7A). Diese Ergebnisse zeigen, dass individuelle Unterschiede vorliegen. Zudem lassen sie die Vermutung zu, dass hinsichtlich der Häufigkeit in unterschiedlichen ethnischen Gruppen eine relativ große Varianz besteht. 1988 wurde eine veränderte Expressionshäufigkeit der FS in 10q25 zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen beschrieben (Takahashi *et al.*, 1988b).

Durch die Auswertung von ~25.000 MPP sind 232 verschiedene FS identifiziert worden. In der NCBI 36.3 aufgeführt sind derzeit 129 FS, wobei zum Teil den gleichen zytogenetischen Regionen je nach Art der Induzierbarkeit namentlich mehrere FS zugeordnet sind. In dieser Arbeit sind 67 neue Chromosomenbrüche durch Aph-Induzierung beschrieben, welche in ihrer Expressionshäufigkeit stark variieren von 0,008% (1p13) bis 0,231% (3p26) (siehe Anhang 4A). Die bisher veröffentlichten Aph-induzierten FS liegen in dieser Arbeit mit ihren Häufigkeiten zwischen 0,041% (1p21.2) und 11,471% (3p14), wodurch deutlich wird, dass die neu beschriebenen FS in ihrer Gesamtheit eine niedrigere Expressionrate aufweisen und vermutlich deshalb noch nicht beschrieben wurden. Des Weiteren sind 52 identifiziert, welche bereits durch verschiedene Autoren beschrieben wurden, aber nicht in der NCBI 36.3 veröffentlicht sind (Kuwano *et al.*, 1988; Borgaonkar, 1994; Simonic und Gericke, 1996). Zudem sind nicht alle in den letzten Jahren kartierten und publizierten FS in der NCBI 36.3 aufgeführt. Dies betrifft nicht nur die Veröffentlichungen von 2007 (Fechter *et al.* 2007b, Helmrich *et al.*, Sawinska *et al.*, Debacker *et al.*, 2007b), sondern auch ältere Beschreibungen von 2004 (Rozier *et al.*), 1996 (Schuffenhauer *et al.*, Simonic und Gericke), 1994 (Borgaonkar, 1994) bzw. 1988 (Kuwano *et al.*, 1988). Die meisten der neu identifizierten Chromosomenbrüche konnten in allen 3 Suspensionen nachgewiesen werden (Anhang 4A-7A, Ausnahmen sind in Tab. 3.1.1.3b aufgeführt), was ihre Berechtigung als FS bezeichnet zu werden unterstreicht.

Innerhalb der FS existiert die Einteilung der rFS in Folat-sensitive, DistamycinA- und BrdU-induzierbare rFS und innerhalb der cFS sind die Aph-induzierbaren die größte Gruppe, gefolgt von BrdU- und 5-Azacytidine induzierbaren FS. In dieser Arbeit wurden Chromosomenbrüche ausschließlich mit Aph induziert. Trotzdem war es möglich, laut NCBI 36.3 alle beschriebenen FS des 5-Azacytidin-Typs, des BrdU-Typs, des Folsäure-Typs und des Distamycin A-Typs zu identifizieren, welche nicht in zytogenetisch gleichen Banden von Aph-induzierbaren FS lagen, wodurch diese Einteilung hinfällig wird. Innerhalb zytogenetischer Banden, wo cFS und rFS zusammen lokalisiert sind, kann keine Aussage hinsichtlich der Unterscheidbarkeit getroffen werden bzw. ob es sich um die gleiche FS handelt.

In Tab. 4.2.b sind die in dieser Arbeit identifizierten FS-Typen (nach NCBI 36.3) und die nicht in dieser Datenbank aufgeführten fragilen Regionen hinsichtlich ihres Vorkommens in den Suspensionen I_A, II_A und III_A aufgelistet.

Suspension	I _A	II _A	III _A
Art der FS/Veröffentlichung			
NCBI 36.3			
- Aph-Typ	x	x	x
- BrdU-Typ	x	x	x
- 5-Azacytidin-Typ	x	x	x
- Folsäure-Typ	x	(x)	(x)
- Distamycin A-Typ	x	x	x
Borgaonkar, 1994	(x)	(x)	(x)
Simonc und Gericke, 1996	x	x	(x)
Schuffenhauer, 1996 (FRA2L)	-	x	x
Rozier, <i>et al.</i> , 2004	x	x	x
2007 publiziert	x	x	x
bisher nicht beschriebene FS	(x)	(x)	(x)

Tab. 4.2b: FS-Typen (nach Induktion) in NCBI 36.3, veröffentlichte und bisher nicht in die NCBI aufgenommene FS und neu in dieser Arbeit identifizierte FS bezüglich ihres Vorkommens in den Suspensionen I_A, II_A, III_A; Klammer: nicht jede FS des beschriebenen Typs konnte in der jeweiligen Suspension identifiziert werden.

In nachfolgender Abb. 4.2 sind 2 Beispiele von FS dargestellt, welche nicht als Aph-Typ eingestuft, jedoch mit Aph induzierbar sind.

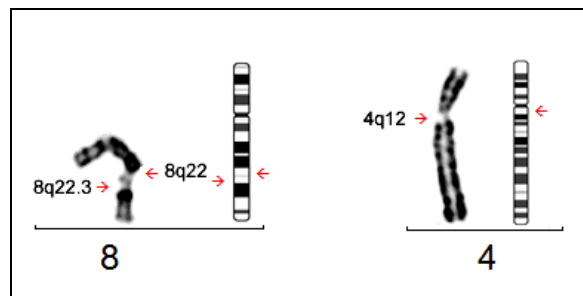


Abb. 4.2: Bsp. von FS vom Folsäure-Typ und BrdU-Typ nach Aph-Induzierung an humanen Lymphozyten (von li. nach re.): FS vom Folsäure-Typ in 8q22.3 (FRA8A) (gleichzeitige FS-Expression in 8q22.1 – FRA8B, Aph-Typ). FRA4B in 4q12 als Bsp. für einen BrdU-Typ.

In nachfolgender Tabelle 4.2c sind Bsp. für nicht als Aph-Typ beschriebene FS aufgeführt, im Vergleich mit Häufigkeitsangaben aus der Literatur.

FS	Zytogenetische Bande	Häufigkeiten nach Aph-Induzierung (%) n = 25000	Häufigkeiten nach Literaturangabe (%)			
			Manjunatha <i>et al.</i> , 2002 n = 100	Takahashi <i>et al.</i> , 1988b n = ?	Rao <i>et al.</i> , 1988 n = 800	Tastemir <i>et al.</i> , 2006 n = 1443
FRA1Q	1q32	0,098				1,68
FRA2A	2q11.2	0,089	1,0			
FRA5J	5q12	0,040			0,4	
FRA10C	10q21	0,089				1,01
FRA17A	17p12	0,049		0,1		
FRAXK	Xq26	0,009				0,33

Tab. 4.2c: Auflistung einzelner FS mit zytogenetischer Bandenzuordnung, welche nicht dem Aph-Typ zugeordnet werden, aber dennoch mit Aph induzierbar sind, mit Angabe ihrer Expressionshäufigkeit im Vergleich mit Häufigkeitsangaben aus der Literatur (Manjunatha *et al.*, 2002: 5-Fluorodeoxyuridin (FUdR)-Induzierung; Takahashi *et al.*, 1988b: Distamycin A-Induzierung; Rao *et al.*, 1988: FUdR-Induzierung; Tastemir *et al.*, 2006: Induzierung m.H. von Folsäure-freiem Medium); n: Anzahl ausgewerteter MPP.

Wie aus Tab. 4.2c ersichtlich, bestehen Unterschiede in den FS-Expressionshäufigkeiten in Abhängigkeit der Induzierung und vermutlich auch bedingt durch die Anzahl untersuchter

MPP. Allerdings kann nicht eindeutig gesagt werden, dass nicht als Aph-Typ beschriebene FS nach Induzierung mit Aph immer eine sehr viel geringere Häufigkeit zeigen, auch aufgrund weniger vergleichbarer Daten. Probleme beim Vergleich mit Literaturdaten entstehen bei unterschiedlichen Induzierungsmethoden bzw. den angewendeten Konzentrationen, sowie der häufigen Untersuchung von Patientengruppen und weniger von gesunden Probanden.

Des Weiteren wurden in dieser Arbeit bspw. die FS in 4p12 und 6q25 (beide nicht in der NCBI 36.3 aufgeführt) mit Aph induziert und in 2 bzw. 3 der untersuchten Suspensionen (I_A, II_A, III_A) aufgezeigt. Hecht induzierte FS mit verschiedenen Chemikalien (FUdR, BrdU, Aph, 5-Azacytidin) und konnte eine FS-Expression in 4p12 und 6q25 nur mittels BrdU bzw. FUdR, nicht aber durch Einwirkung von Aph, nachweisen (allerdings war die Anzahl an ausgewerteten MPP kleiner als in dieser Arbeit) (Hecht *et al.*, 1988). Eine Erklärung wäre eine geringere Aph-Konzentration bei der Induzierung und/oder ein Nicht-Detektieren aufgrund der geringen Expressionshäufigkeit.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass FS unabhängig von der primären Art ihrer Induzierbarkeit in Aph-behandelten Suspensionen vorkommen können und somit auch unabhängig von ihrer Einteilung in rFS und cFS. Die bestehende Einteilung der FS sollte dahingehend überdacht werden, ob nicht unabhängig von ihrer Induzierbarkeit die Gruppeneinteilung nur in Abhängigkeit der Häufigkeitsverteilung erfolgen sollte, ähnlich wie Hecht bereits 1986 vorgeschlagen hat, aber unter Berücksichtigung ethnischer Unterschiede und der absoluten Expressionshäufigkeiten. Es wäre dann auch möglich, eine Doppelbenennung von FS in der gleichen zytogenetischen Bande zu vermeiden und diese als 1 fragile Region mit 2 Kernbruchregionen (chromosomale Bereiche, in welchen es statistisch gesehen zu häufigeren Chromosomenbrüchen kommt als in den umgebenden Regionen) zu bezeichnen. Voraussetzung wäre natürlich die vorherige Überprüfung der molekularzytogenetischen Kartierung.

4.2.1 Vergleich der Häufigkeiten von FS in verschiedenen Bandenstadien

Erstmals wurde in dieser Arbeit die FS-Häufigkeit in verschiedenen Bandenstadien (300-350, 400-500, 550-650, >650; Abb. 4.2.1) untersucht (ISCN 2005).

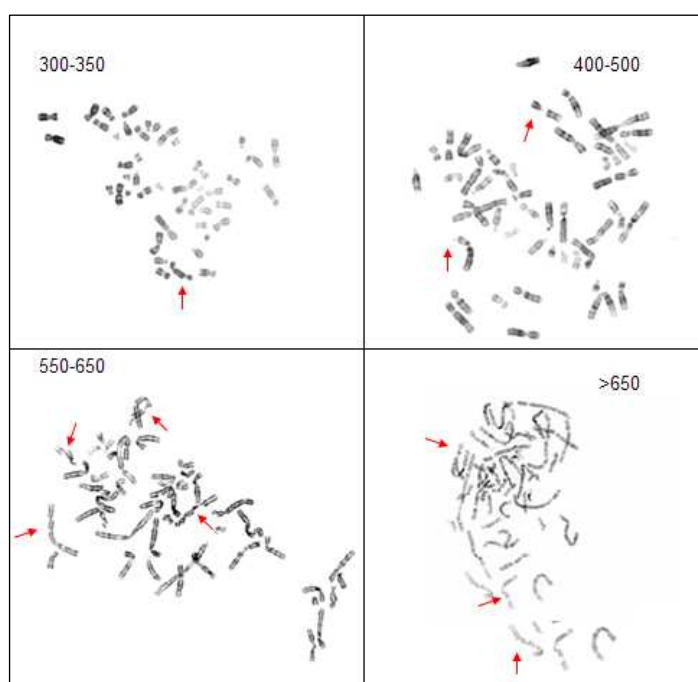


Abb. 4.2.1: Darstellung der Bandenstadien 300-350, 400-450, 550-650 und >650 im invertierten DAPI. Pfeile markieren Bsp. für Chromosomenbrüche.

Die meisten MPP sind in den Bandenstadien 400-500 und 550-650 beurteilt worden, aufgrund der Häufigkeit und der guten Erkennbarkeit der chromosomalen Banden bzw. Bruchereignisse. Im Bandenstadium 300-350 wurden, im Vergleich zu den anderen Bandenstadien, nur wenige Bruchereignisse (1-3) pro MPP beobachtet (siehe Tab. 3.1.1.1.). Dies kann an der geringen Chromosomengröße liegen, wodurch die FS evtl. nicht sichtbar werden, oder aber, dass sie nicht expremiert werden. Allerdings wurde ein Großteil der veröffentlichten FS und wenige neu Beschriebene, wenn auch in einer wesentlich geringeren Häufigkeit, in diesem geringen Bandenstadium nachgewiesen (siehe Anhang 4A). Die Ursache für die geringere Häufigkeitsverteilung kann aber auch in der Tatsache begründet sein, dass die Auswertbarkeit und Bandenzuordnung erschwert war und somit die anderen Bandenstadien bevorzugt wurden. Insgesamt sprechen die Ergebnisse aber dafür, dass die Chromosomenbrüche zwar vorhanden, aufgrund der geringen Auflösung jedoch nicht sichtbar sind. Ein Großteil der neu identifizierten FS wurde in den Bandenstadien 400-500 und 550-650 entdeckt, was aber auch in der hohen Anzahl an analysierten MPP begründet sein kann. Im Bandenstadium >650 war auffallend, dass zwar im Durchschnitt die Bruchrate/MPP etwas höher war als im Bandenstadium 550-650 (Abb.3.1.1.1b), aber zusätzlich noch viele MPP mit mehr als 12 Chromosomenbrüchen vorlagen (MPP ohne Bruchereignis wurden nicht mit in die Wertung einbezogen). Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Bruchrate innerhalb der einzelnen Bandenstadien zwischen den untersuchten Suspensionen I_A, II_A, III_A annähernd identisch ist. Die Expressionshäufigkeit der FS in den 3 Suspensionen innerhalb der Bandenstadien ist, unter Vorbehalt individueller Unterschiede, ähnlich (Abb. 3.1.1.3a, Anhang 5A-7A). Ausnahmen hiervon sind unter Kapitel 3.1.1.3 beschrieben.

Im Ergebnis lässt sich sagen, dass mit höheren Bandenstadium die Anzahl der sichtbaren Chromosomenbrüche zunimmt. Fraglich ist, ob das mit einer höheren FS-Expression in Verbindung zu bringen ist oder aber durch die höhere Bandenaufspaltung die Chromosomenbrüche erst sichtbar werden. Über den Einfluss der Chromatinstruktur auf die FS-Expression ist wenig bekannt. Einige Autoren postulieren, dass eine ungewöhnliche Chromatinstruktur bzw. Fehler in der Chromatinkondensation mit für die FS-Ausbildung verantwortlich ist (Wang, 2006). Eine Möglichkeit dieser Frage nachzugehen wäre bspw. der Nachweis einer veränderten Histonmodifikation mittels „Immunofluorescence“ im Bereich einer FS.

4.3 Zytogenetische und molekularzytogenetische Lagebestimmung

Seit Beginn der ersten Beschreibung von chromosomalen Bruchregionen in den 60-er Jahren (Dekaban, 1965) stellt die Zytogenetik die Hauptmethode bei der Identifizierung der FS dar. In den folgenden 2 Jahrzehnten wurde ein Großteil der heute bekannten und in der NCBI 36.3 gelisteten FS identifiziert (u.a. von Magenis *et al.*, 1970; Sutherland, 1977; Sutherland, 1979a, b, c; Sutherland *et al.*, 1980; Schmid *et al.*, 1980). Die Basis der zytogenetischen FS-Kartierung bildete die GTG-Bänderung. Bänderungsverfahren erfuhren in den letzten Jahrzehnten einen großen qualitativen Aufschwung, auch bedingt durch qualitativ hochwertigere Chemikalien und eine verbesserte Mikroskoptechnik. In dieser Arbeit wurden nicht auf der GTG-Bänderungsebene, sondern methodisch bedingt mittels invertierten DAPI die Chromosomenbanden beurteilt und die FS-Kartierung vorgenommen. Die DAPI-Färbung bewirkt eine der GTG-Färbung ähnliche Bandenabfolge (Heng und Tsui, 1993) und ist in der molekularen Zytogenetik ein Standardverfahren zur Chromosomengegenfärbung als Voraussetzung für den Einsatz im Fluoreszenz-mikroskopischen Bereich. Unabdingbar für die molekularzytogenetische Kartierung von FS war die Entwicklung der Methode der

Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung in den 80-er Jahren. Bereits 1991 wurde die FRAXA in Xq27, assoziiert mit der Ausprägung des FRAX-Syndroms, durch die Verwendung von YACs molekular charakterisiert (Kremer *et al.*, 1991). In den nächsten Jahren erfolgte die Kartierung noch weiterer, hauptsächlich als rFS eingruppiertes FS (Knight *et al.*, 1993; Jones *et al.*, 1995 u.a.), aber erst mit dem Abschluss des „Human Genome Projects“ und der Möglichkeit der Genom-weiten Abdeckung der humanen Sequenz unter Verwendung von BACs erfolgte ab 2003/2004 explosionsartig ein Anstieg der FS-Kartierungen bzw. Charakterisierungen.

Dass die zytogenetisch sichtbare Bandenzuordnung nicht immer der molekularzytogenetischen Kartierung entspricht, soll anhand der fragilen Region 1p22~p21 aufgezeigt werden. In dieser chromosomalen Region sind 3 FS aufgeführt – FRA1D in 1p22, FRA1E und FRA1M in 1p21. FRA1D ist in der NCBI 36.3 und in zahlreichen Veröffentlichungen, z.B. Tedeschi *et al.*, 1992, aufgeführt. FRA1E ist ebenfalls in der NCBI 36.3 gelistet und wurde 2007 kartiert als in 1p21.2 liegend (Hormozian *et al.*, 2007). FRA1M wurde 1991 von Baker und Sutherland als Folat-sensitive FS in 1p21.3 veröffentlicht (NCBI 36.3; Baker und Sutherland, 1991). In dieser Arbeit wurde der Großteil der zytogenetisch ausgewerteten FS (~3,3%) im Bereich von 1p22.1~21.3 am Übergang von einer GTG-hellen zu einer GTG-dunklen Bande gesehen. Dagegen konnte ein Chromosomenbruch in 1p22 nur in 0,009% der ausgewerteten MPP nachgewiesen werden, und dann in 1p22.3 liegend. Dies steht im deutlichen Widerspruch zu den Häufigkeitsangaben, die z.B. bei Tedeschi *et al.*, 1992 mit 1,90% angegeben werden. Hier liegt die Vermutung nah, dass aufgrund der Lage am Übergang einer GTG-hellen zu einer GTG-dunklen Bande und aufgrund der Beobachtung, dass Chromosomenbrüche sich als helle Bereiche darstellen, es hier zu einer fehlerhaften Kartierung kam und es sich bei der in 1p22 (FRA1D) lokalisierten FS eigentlich um eine in 1p21.3 liegende handelt. Das Bandenstadium spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung der Lage von fragilen Regionen. So wurde im Bandenstadium 300-350 die FRA1E in 1p22 gesehen und erst in höheren Bandenstadien (550->650) eindeutig in 1p21.3. Hier ist der Effekt der Bandenaufspaltung nicht außer Acht zu lassen (Lehrer *et al.*, 2004). In dieser Veröffentlichung wird mit der Methode des MCB gezeigt, dass eine Bandenaufspaltung nur aus GTG-dunklen Banden und nie aus GTG-hellen Banden in Abhängigkeit vom Bandenstadium erfolgt. Dies könnte ebenfalls eine mögliche Erklärung für eine widersprüchliche zytogenetische und molekularzytogenetische Kartierung sein. Des Weiteren ist die Lokalisation der FRA1E, von Hormozian und Mitarbeitern als in 1p21.2 beschrieben (Hormozian *et al.*, 2007), nach Datenbankauswertung nun in 1p21.3. Dadurch ist eine Abgrenzung zu FRA1M (1p21.3) nicht möglich, da auch Folat-sensitive FS m.H. von Aph induzierbar sind (siehe Tab. 4A). Es wird die Hypothese aufgestellt, dass FRA1M und FRA1E in 1p21.3 ein und dieselbe fragile Region sind und häufig Chromosomenbrüche, welche zytogenetisch in 1p22 (FRA1D) gesehen wurden, molekularzytogenetisch in 1p21.3 liegen. Es wird empfohlen, FRA1D nur für Bruchereignisse zu verwenden, welche in 1p22.3 auftreten. Nicht nur die FS in 1p21.3 liegt zytogenetisch an der Grenze zwischen GTG-hellen und GTG-dunklen Banden, sondern noch zahlreiche andere fragile Regionen (8,6%) (Tab. 4.3). Auch bei diesen könnte es sich nach molekularzytogenetischer Kartierung herausstellen, dass die FS in der Nachbarbande lokalisiert ist.

Tab. 4.3: Fortsetzung und Legende auf der nachfolgenden Seite.

FS	Zytogenetische Lage	DAPI/GTG-Bande		am Übergang zur DAPI/GTG-Bande	DAPI/GTG-Bande	
		hell	dunkel		hell	dunkel
FRA1E	1p21.3	-	x	1p22	x	-
FRA1P	1q23	x	-	1q24	-	x
FRA2N	2p22	-	x	2p23	x	-
FRA2O	2p21	x	-	2p22	-	x

FS	Zytogenetische Lage	DAPI/GTG-Bande		am Übergang zur GTG-Bande	DAPI/GTG-Bande	
		hell	dunkel		hell	dunkel
FRA2Q	2p14	-	x	2p15	x	-
FRA2T	2q24.1	-	x	2p24.2	x	-
FRA3F	3p25	x	-	3p26	-	x
FRA3K	3q12	x	-	3q11.2	-	x
FRA3P	3q28	-	x	3q29	x	-
FRA4H	4p12	x	-	4p13	-	x
FRA4L	4q34	-	x	4q35	x	-
FRA5O	5q33.1	x	-	5q32	-	x
FRA6M	6q25	x	-	6q24.3	-	x
FRA10I	10p12	-	x	10p13	x	x
FRA11J	11p15.3	x	-	11p15.4	-	x
FRA11L	11p11.2	x	-	11p12	-	x
FRA15D	15q15	x	-	15q21.1	-	x
FRA17E	17q25	x	-	17q24.3	-	x
FRA18E	18q11.2	x	-	18q12.1	-	x
FRA21B	21q22.1	x	-	21q21.3	-	x

Tab. 4.3: Auflistung der FS, welche zytogenetisch an der Grenze von GTG-hellen zu GTG-dunklen Banden lokalisiert sind mit Benennung der Nachbarbande.

4.3.1 Erstellung einer „fragilen Karte“

Auf Grundlage der in dieser Arbeit erfolgten zytogenetischen Kartierung von FS an Aph-induzierten Lymphozyten sowie anhand von Literaturdaten wurde es möglich, eine „fragile Karte“ des gesamten Genoms zu erstellen (Ergebnisse, Abb. 3.1.1.2.b). In Abb. 3.1.1.2b sind alle bisher beschriebenen FS mit ihrer zytogenetischen Lage aufgeführt. Um eine einheitliche und vollständige Benennung zu erreichen, wurden alle bisher nicht mit Buchstaben versehenen FS weiterführend benannt. Somit erfuhren erstmals alle chromosomalen FS-Regionen eine einheitliche Bezeichnung. Es kann gezeigt werden, dass in allen Chromosomen, auch in Chromosom 21, wo bisher in der NCBI 36.3 keine FS beschrieben wurde, fragile Regionen vorliegen. Das Y Chromosom wurde in der vorliegenden Arbeit in die Untersuchungen nicht mit einbezogen, da alle 3 verwendeten Suspensionen weiblichen Ursprungs waren (I_A, II_A, III_A). Es wird auch in der Diskussion weitestgehend nicht bewertet. Wie in den Ergebnissen aufgezeigt (3.1.1.2), sind im Chromosom 2 die meisten FS (21) identifiziert worden, aber der Abstand von fragilen Regionen zueinander (in Mbp) ist laut statistischer Berechnung im Chromosom 16 am geringsten. Somit besitzt das Chromosom 16, statistisch gesehen, den höchsten Grad an Fragilität, gefolgt von Chromosom 2. Allerdings ist zu beachten, dass in Chromosom 2 (2p11~q11.2) zwei verschieden induzierbare FS beschrieben sind (Folsäure- und Aph-Typ) und in Chromosom 16 in der Region 16q22.1 ebenfalls jeweils eine FS vom Aph- und Distamycin A-Typ. Die rFS vom Distamycin A-Typ in 16q22.1 (FRA16B) wurde 1997 als eine amplifizierte AT-reiche Minisatellit-Repeat-Sequenz beschrieben (Yu *et al.*, 1997). Die exakte Kartierung aus der Veröffentlichung erfolgte m.H. von YACs und kann nicht mehr exakt nachvollzogen werden. Dadurch ist ein direkter Sequenzvergleich mit der Aph-induzierten und der in dieser Arbeit kartierten FS nicht möglich und es können keine Aussagen über evtl. vorliegende Sequenzüberlappungen getroffen werden.

Die Chromosomen mit der geringsten Anzahl an FS in Bezug auf ihre Mbp-Ausdehnung sind die Chromosomen 19, 21, 22 und vermutlich das Y Chromosom. Das Chromosom 19 ist das Gen-dichteste Chromosom. Es kann nur spekuliert werden, warum gerade diese Chromosomen eine relativ geringe Fragilität aufweisen. Zum einen wäre es denkbar, dass Chromosomenbrüche aufgrund der Größe der genannten Chromosomen oder der teilweise

hellen Banden nach GTG-Bänderung (oder invertierten DAPI) schlechter gesehen werden, oder aber es existieren nur wenige fragile Regionen. In diesem Fall könnte man es als eine Art „Schutzmechanismus“ vor Ereignissen betrachten, welche in Verbindung zu FS gesehen werden, wie z.B. Schwester-Chromatid-Austausch (Glover und Stein, 1987; Lukusa *et al.*, 1991), intrachromosomaler Genamplifikation (Coquelle *et al.*, 1997), Plasmidintegration (Rassool *et al.*, 1991) oder auch verschiedenen Translokations- und Deletionsereignisse (Wang *et al.*, 1997; Krummel *et al.*, 2000; Arlt *et al.*, 2002).

Bezug nehmend auf die zytogenetische Lage der FS ist, wie in 3.1.1.2 aufgezeigt, die Mehrheit der fragilen Regionen in DAPI-hellen Banden (GTG-hellen Banden) lokalisiert (~66%). Es wird aber vermutet, dass dieser Anteil höher sein könnte aufgrund der schon erläuterten Bandenaufspaltungsproblematik (siehe 4.3). Die Feststellung, dass FS zum Großteil in GTG-hellen Banden zu finden sind, wurde schon in früheren Untersuchungen beobachtet (Hecht, 1988; Wilke *et al.*, 1996) und führte zu der Vermutung, dass sie assoziiert sind mit aktiven Genregionen und dass sie dadurch bedingt spät replizierend sind.

Bei genauerer Betrachtung der „fragilen Karte“ des Genoms (Abb. 3.1.1.2b) ist ersichtlich, dass es in einigen chromosomalen Bereichen auf zytogenetischer Ebene zu einer Anhäufung von FS kommt. Solch eine „cluster“-Bildung stellt sich in den chromosomalen Bereichen von 1p21, 2p16-2p14, 2p11.2-2q11.2, 3q28-3q29, 4q33-4q35, 5q12-5q13, 7q22-7q31, 9q32-9q34, 12q24, 16q21-16q22, 16q23-16q24 und Xq27-Xq28 dar, wobei nicht ausgeschlossen ist, dass nach molekularzytogenetischer Kartierung weitere „cluster“ hinzukommen. Es wird postuliert, dass fragile Bereiche eine größere Ausdehnung haben könnten als bisher angenommen, so dass Kern-Bruchregionen existieren, bei denen es statistisch gesehen häufiger zu Chromosomenbruchereignissen kommt als in den umgebenden Regionen. Dies würde ein komplett neues FS-Benennungs- bzw. Beschriftungssystem erforderlich machen. Voraussetzung für eine Verifizierung wäre die molekularzytogenetische Kartierung möglichst aller FS. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass es in der Literatur gegensätzliche Lagebeschreibungen von FRAXC gibt. In der NCBI 36.3 und in zahlreichen Veröffentlichungen (z.B. Lukusa und Fryns, 2008) wird die Lage in Xq22.1 angegeben, andere Autoren wie z.B. McAvoy (McAvoy *et al.*, 2008) geben eine Lokalisation in Xp21 an. Wodurch diese unterschiedlichen Angaben entstanden sind, ist nicht bekannt. In dieser Arbeit wurde die Lokalisation in Anlehnung an die NCBI 36.3 und zahlreiche andere Datenbanken in Xq22 angegeben, auch durch den Umstand bedingt, dass kein Bruchereignis in Xp21 identifiziert worden ist.

4.4 Kartierung von chromosomalen Bruchregionen (cFS) an Aph-induzierten Lymphozytensuspensionen (I_A, II_A, III_A)

Wie bereits unter 4.1 erwähnt, ist die Methode der Wahl für die Kartierung der FS die Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung m.H. von BACs, wie an zahlreichen Veröffentlichungen gezeigt wurde (Rozier *et al.*, 2004; Hormozian *et al.*, 2007; Curatolo *et al.*, 2007; Fechter *et al.*, 2007b u.a). 21 cFS und 9 rFS sind bisher kartiert und charakterisiert (Stand Okt. 2008; siehe 1.3). In dieser Arbeit wurden insgesamt 21 FS hinsichtlich ihrer molekularzytogenetischen Lage beurteilt. Von 5 FS – FRA2H, FRA2J, FRA4C, FRA7J und FRA10F – war eine exakte Kartierung durch die Verwendung von BACs möglich und von 16 konnte die Lage soweit eingegrenzt werden, dass entweder der distale und/oder proximale Bp bestimmbar war (siehe Tab. 3.2). Von weiteren 17 FS wurde die Lage dahin gehend überprüft, ob evolutionär konservierte Bp in dem Bereich der FS liegen (siehe 3.3.1). Aufgrund der sehr geringen Häufigkeit der Expression von 13 dieser FS waren keine Bp-

Eingrenzungen bzw. -Bestimmungen möglich, so dass nur Einzelhybridisierungsergebnisse vorliegen. Von 4 der 17 erwähnten FS wurde ebenfalls nur der evolutionäre Aspekt beleuchtet, da einige von diesen während der vorliegenden Arbeit von anderen Arbeitsgruppen kartiert wurden (FRA11F, Reshmi *et al.*, 2007; FRA11E, Bester *et al.*, 2007; FRA6E, Denison *et al.*, 2003; FRA7E, Zlotorynski *et al.*, 2003). Bei der FS-Kartierung wurde bewusst auf eine Trennung der BAC-Hybridisierungsergebnisse zwischen den 3 untersuchten Suspensionen (I_A, II_A, III_A) verzichtet, um mögliche individuelle Unterschiede einfließen zu lassen.

Die Kartierung der FRA9E zeigte, dass individuell geringfügige Veränderungen der proximalen oder distalen Grenzen vorkommen können, aber insgesamt die Ausdehnung ähnlich zu sein scheint, welches an 3 Individuen gezeigt wurde (Callahan *et al.*, 2003). Dies wurde auch in dieser Arbeit beobachtet. In den Literaturquellen der meisten kartierten FS ist häufig nicht eindeutig aufgeführt, an wie vielen Personensuspensionen die Kartierungsarbeiten vorgenommen wurden.

Probleme bei der Interpretation der Ergebnisse treten besonders bei ausgedehnten fragilen Regionen von mehreren Mbp auf (siehe auch 4.1). Bedingt durch die große Ausdehnung kann es innerhalb einer solchen Region zur gleichzeitigen Entstehung von 2 Chromosomenbrüchen durch die Einwirkung von Aph kommen (Abb. 4.4a). Ein Modell zur FS-Entstehung unter Einwirkung von niedrigen Dosen von Aph besagt, dass FS Regionen unreplizierte, einzelsträngige DNA sind, welche durch eine verzögerte oder gestoppte Replikation entstehen und die Zellzyklus-Kontrollpunkte unterlaufen können (Glover *et al.*, 2005).

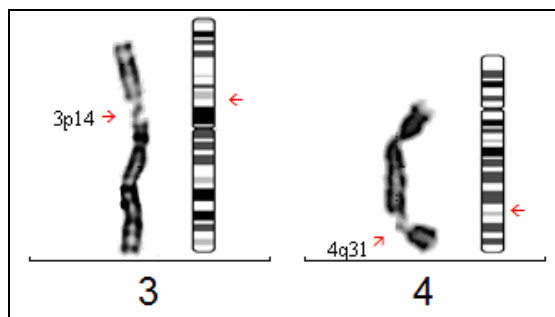


Abb. 4.4a: Darstellung von jeweils Zwei-Bruchereignissen innerhalb einer fragilen Region (von li. nach re.): FRA3B in 3p14 mit Chromosomenbrüchen in 3p14.3 und 3p14.1. Chromosomenbrüche innerhalb von FRA4C (4q31) in 4q31.1 und 4q31.3.

Solche Phänomene, wie in Abb. 4.4a gezeigt, weisen eindeutig auf eine Größe der fragilen Region von mehreren Mbp, vermutlich mit 2 Kern-Bruchregionen. Kern-Bruchregionen werden definiert als Regionen, in welchen es gehäuft zu Bruchereignissen kommt und umgebenden Regionen, in welchen Chromosomenbrüche seltener vorkommen. So scheint es in 7q21 (FRA7E) Chromosomenbrüche in 7q21.1 und 7q21.2~21.3 zu geben, was die widersprüchlichen Hybridisierungsergebnisse erklären würde. Diese FS wurde 2003 veröffentlicht mit einer Lagekartierung von 81,119-81,710 Mbp (Zlotorynski *et al.*, 2003). Auch in dieser Arbeit hybridisierte ein BAC aus diesem Sequenzbereich innerhalb der FS in 7q21.1, ebenso zeigte aber auch der BAC RP11-380G21 (97,363-97,410 Mbp) Hybridisierungssignale in einem Chromosomenbruch in 7q21.2. Bereits zytogenetisch ist eine Unterscheidung der Lage von Einzel-Chromosomenbrüchen möglich (Abb. 4.4b).

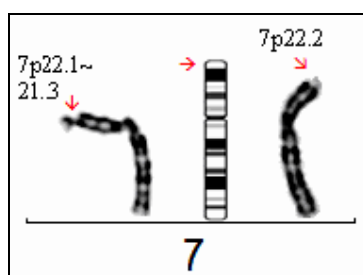


Abb. 4.4.b: Bsp. für die variable FS-Expression von FRA7B in 7p22 (von li. nach re.): Chromosomenbruch im Bereich von 7p22.1~21.3 und in 7p22.2.

FRA1A in 1p36 wurde mit einer Ausdehnung von ~2,778 Mbp in dieser Arbeit neu kartiert und ist ebenfalls ein Beispiel für eine FS mit einer „Kernbruchzone“. In der Regel traten die Chromosomenbrüche in 1p36.2 auf, teilweise aber auch in 1p36.3, was durch z.T. divergierende BAC-Hybridisierungsergebnisse belegt wird und auf eine möglicherweise größere Ausdehnung der FRA1A hinweist.

Die in dieser Arbeit mit der größten Mbp-Ausdehnung identifizierte cFS ist in 7q11.23 lokalisiert (FRA7J) mit 9,520 Mbp. Es konnte gezeigt werden, dass Mbp-Ausdehnungen von cFS von ~10 Mbp (Curatolo *et al.*, 2007; Fechter *et al.*, 2007b; Callahan *et al.*, 2003) keine Einzelfälle sind. Ein Problem, welches bei der Interpretation der Kartierung der FS in 7q36 (FRA7I) auftrat war die Tatsache, dass bereits 2002 durch Ciullo und Mitarbeiter die FRA7I mit in 7q35 liegend kartiert wurde (Ciullo *et al.*, 2002). Diese Untersuchung erfolgte aber größtenteils an einer Fibrosarcoma-Zelllinie und konnte an normalen humanen Aph-induzierten Lymphozyten aufgrund der geringen Expression nur an 3 Chromosomenbrüchen gezeigt werden. In dieser Arbeit wurde kein Bruch in 7q35 (nur in 7q34 und 7q36) nachgewiesen, was die Vermutung zulässt, dass der von 2002 kartierte Chromosomenbruch eventuell Zelllinien-spezifisch war und nicht der eigentlichen FRA7I, in dieser Arbeit in 7q36 lokalisiert, entspricht. Insgesamt, d.h. mit den in der Literatur Veröffentlichten, ist eine molekularzytogenetische Kartierung (auch Teilkartierung) von 40 cFS erfolgt (siehe Anhang 18A). Die Mehrzahl der untersuchten cFS (17) haben eine Mbp-Ausdehnung von ~2-5 Mbp, 11 cFS sind < als ~2 Mbp, 8 besitzen eine Größe zwischen ~5 und ~9 Mbp und 4 wurden mit einer Ausdehnung von mehr als 9 Mbp identifiziert. Die durchschnittliche Größe einer fragilen Region kann mit ~4,243 Mbp angegeben werden, unter Einbeziehung aller kartierten FS. Eine große FS-Ausdehnung bedingt variable BAC-Hybridisierungsergebnisse, so dass es nicht selten ist, dass ein BAC proximal und distal zum Chromosomenbruch hybridisiert (Bsp.: RP11-149P14, FRA1A).

4.4.1 CFS, evolutionär konservierte und Neoplasie-assoziierte chromosomale Bruchpunkte

Ist die chromosomale Evolution erklärbar durch ein besseres Verständnis der Dynamik der Säugetiergenomorganisation? Nadeau und Taylor postulierten 1984 ein „random breakage“-Model der genomischen Evolution unter der Annahme, dass chromosomale Bereiche zwischen Spezies konserviert sind und dass chromosomale Veränderungen innerhalb des Genoms zufällig geschehen (Nadeau und Taylor, 1984). Das Vorhandensein einer großen Anzahl von hoch konservierten chromosomalen Sequenzen zwischen den Arten wurde in zahlreichen Arbeiten bestätigt (Nadeau und Sankoff, 1998; Schoen, 2000; Carbone *et al.*, 2006). Bei vergleichenden Genomanalysen innerhalb der *Hominoidae* konnten viele konservierte Chromosomensequenzen nachgewiesen werden (Dutrillaux, 1979). Genetische Unterschiede innerhalb der *Hominidae* schließen zytogenetische Umbauten, Unterschiede in der Art und Anzahl der repetitiven DNA bzw. Transposons, das Vorhandensein und die Verteilung von endogenen Retroviren, die Anwesenheit und der Gehalt von Polymorphismen, spezifische Gen-Inaktivierungsereignisse, Gensequenzunterschiede, „Single nucleotide polymorphism“ (SNP) und auch Genexpressionsunterschiede ein (Gagneux und Varki, 2001). Die nachgewiesenen größeren und kleineren chromosomalen strukturellen Veränderungen, wie z.B. Translokationen, Inversionen, Deletionen oder auch Insertionen zwischen dem Menschen und den Menschenaffen (Mrasek *et al.*, 2001, 2003; Weise *et al.*, 2005, 2007; Feuk *et al.*, 2005; Newman *et al.*, 2005; Schmidt *et al.*, 2005; Carbone *et al.*, 2006; Gross *et al.*, 2006) widersprachen der 2. Annahme des „random breakage“-Models. Vielmehr wird auf der Basis neuerer Arbeiten die Hypothese des „fragile breakage“-Models bevorzugt (Pevzner und Tesler, 2003; Peng *et al.*, 2006). Dieses favorisiert die Annahme, dass das Genom von

Säugetern ein Mosaik aus fragilen Regionen mit einer hohen Neigung zu Chromosomenrearrangements und aus stabilen Regionen mit einer geringen Neigung zu chromosomalen Veränderungen darstellt. Diese These wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit gestützt, wie die nachfolgenden Ausführungen belegen werden. CFS werden, neben den Primaten (Smeets *et al.*, 1990), in unterschiedlichen Säugetiergruppen expremiert, wie z.B. in *Rodentia* (Robinson und Elder, 1987), *Carnivora* (Stone *et al.*, 1993), *Cetartiodactyla* (Rodriguez *et al.*, 2002) und *Ruminantia* (Nicodemo *et al.*, 2008). Ein bestehender Zusammenhang zwischen cFS und evolutionär konservierter Bp wurde z.T. auf zytogenetischer Ebene nachgewiesen (Miro *et al.*, 1987; Ruiz-Herrera *et al.*, 2002, 2005a, 2006; Robinson *et al.*, 2006). Die Vermutung liegt nah, dass mehr als 80% der evolutionären Bruchpunkte in Chromosomenbanden lokalisiert sind, die FS expremieren und/oder „Intrachromosomal telomeric sequences“ (ITS) enthalten (Ruiz-Herrera *et al.*, 2005a). An diesem Punkt setzte die vorliegende Arbeit an. Sie hatte zum Ziel, die zytogenetische Übereinstimmung von evolutionär konservierten Bp mit der Lokalisation der FS auf molekularzytogenetischer Ebene zu prüfen, da dieser Beweis innerhalb der *Hominidae* noch weitestgehend aussteht. Existiert ein sequenzbasierender Zusammenhang zwischen der FS-Expression und der Ursache für chromosomale Umbauten während der Evolution der *Hominoidae* und warum? Ist die Fragilität mit Sequenzeigenschaften erklärbar?

Zu Beginn dieser Arbeit waren 11 cFS exakt kartiert (siehe Anhang 18A). Auf der Grundlage neuer Veröffentlichungen aus dem Jahr 2005 (Weise *et al.*, 2005; Feuk *et al.*, 2005; Newman *et al.*, 2005; Schmidt *et al.*, 2005) wurden zunächst gezielt evolutionäre Mikro- und Makrorearrangements ausgewählt, welche zytogenetisch im Bereich noch nicht kartierter FS lagen. Die 2. Vermutung, dass fragile Regionen verantwortlich sind für die Entstehung Neoplasie-assoziiierter Bp (Yunis und Soreng, 1984; Jones *et al.*, 1995 u.a.) und somit indirekt auch eine Verbindung zu evolutionären Bp besteht, wurde ebenfalls überprüft. In Tab. 4.4.1 ist beispielhaft die zytogenetische Übereinstimmung von Neoplasie-assoziierten Bruchpunkten bzw. Erkrankungen, FS und evolutionär fixierter Bp aufgezeigt.

Tab. 4.4.1: Fortsetzung und Legende auf der nachfolgenden Seite.

lfd. Nr.	Chr. Bande	Neoplasie-assoziierte Bruchpunkte/ Erkrankungen (Mitelman Datenbank)	“fragile sites” (NCBI-Datenbank)	Evolutionär fixierte Bruchpunkte (1= Newman <i>et al.</i> , 2005; 2= Schmidt <i>et al.</i> , 2005, 3= Feuk <i>et al.</i> , 2005; 4= Mrasek <i>et al.</i> , 2003, 5= Yunis und Prakash, 1982; 6= Kehrer-Sawatzki <i>et al.</i> , 2005b; 7= Gross <i>et al.</i> , 2006; 8= Müller <i>et al.</i> , 2004; 9= Weise <i>et al.</i> , 2005; 10=UCSC 2006)
1	1p36	t(1;3)(p36;q21) in MDS, ANLL	FRA1A	Deletionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu HLA (4;9)
2	1p22	t(1;8)(p22-p32;q22) in AML, NHL	FRA1D	Mikrorearrangements in PTR und Pan (10)
3	2p13	t(2;14)(p13;q32) in ALL, CLL del(2)(p13) in AdenoCA	FRA2E	Deletionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
4	2p11	t(2;14)(p11;q32) in ALL t(2;18)(p11;q21) in Follicular Lymphoma	FRA2B	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu GGO (2) Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
5	2q21	t(2;14)(q21;q32), Z.B. in B-Cell-Lymphoma	FRA2F	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (3) Bruchpunkt zwischen HSA und HLA (4)
6	2q31	del(2)(q31), z.B. in AML, CLL	FRA2G	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
7	2q32	del(2)(q32), z.B. in AML, Burkitt Lymphom	FRA2H	Deletions- u. Insertionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
8	2q37	add, t(2;13)/ z.B. AML, AdenoCA, Alveolar Rhabdomyosarkom	FRA2J c-fra2q37.3	terminales Heterochromatin bei GGO 11 (5) Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
9	4p15	del(4)(p15), z.B. in CLL, AML, Osteosarkoma	FRA4D	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (3) Deletionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
10	4q21	t(4;11)(q21;q23), z.B. in ALL, AML t(4;9;22)(q21;q34;q11) in CML	FRA4I	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (6)
11	4q22	del(4)(q22) in in AdenoCA	FRA4F	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (3) Insertionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)

lfd. Nr.	Chr. Bande	Neoplasie-assoziierte Bruchpunkte/ Erkrankungen (Mitelman Datenbank)	“fragile sites” (NCBI-Datenbank)	Evolutionär fixierte Bruchpunkte (1= Newman <i>et al.</i> , 2005; 2= Schmidt <i>et al.</i> , 2005, 3= Feuk <i>et al.</i> , 2005; 4= Mrasek <i>et al.</i> , 2003, 5= Yunis und Prakash, 1982; 6= Kehrer-Sawatzki <i>et al.</i> , 2005b; 7= Gross <i>et al.</i> , 2006; 8= Müller <i>et al.</i> , 2004; 9= Weise <i>et al.</i> , 2005)
12	4q31	t(4;9;22)(q31;q34;q11) in CML del(4)(q31), z.B. in AML, AML, in AdenoCA	FRA4C	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (3); Deletionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
13	5p14	add(5)(p14), z.B. in ALL, AML, in AdenoCA	FRA5E	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1;3)
14	5q15	del(5)(q15), z.B. in AML, ALL del(5)(q15q33), z.B. in MDS, Refrakt. Anämie	FRA5D	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (7)
15	5q35	t(2;5)(p23;q35) in Anaplastic large cell lymphoma	FRA5G	Insertionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
16	6p11	t(6;9;22)(p11;q34;q11) in CML der(3)t(3;6)(p11;p11) in AdenoCA	FRA6I	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1;3)
17	7p22	add, t(7;22)/ z.B. ALL, MM, CML	FRA7B	terminales Heterochromatin bei PTR und GGO (5); Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (8)
18	7p14	del(7)(p14) in ALL	FRA7C	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (3); Insertionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
19	7q11.2	del(7)(q11) in ALL	FRA7J	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PPY/ GGO (8)
20	7q21	del(7)(q21), z.B. in AML, ALL, AdenoCA	FRA7E	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu GGO (8)
21	7q22	add, del, t(7;22)/z.B. AML, ALL, AdenoCA, MDS, Leiomyom	FRA7F	terminales Heterochromatin bei PTR und GGO (5); Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu GGO (8); interkalares Heterochromatin PPA (7)
22	7q34	inv(7)(p15q34), z.B. in ALL, AdenoCA	FRA7M	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (3)
23	7q36	t(7;12)(q36;p13) in AML t(7;9;22)(q36;q34;q11) in CML	FRA7I	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (3); Deletionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
24	9q22	t(7;9;22)(q36;q34;q11), z.B. AML, MDS	FRA9D	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (3)
25	10q11.2	inv(10)(q11q21) in AdenoCA	FRA10G	Deletions- und Insertionsbruchpunkt HSA im Vgl. zu PTR (1)
26	10q26	t(10;22)(q26;q11) in CML add(10)(q26), z.B. in AdenoCA, CLL, CML	FRA10F	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR; (3); Insertionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)
27	11q14	t(10;11)(p13;q14), z.B. in ALL, AML, CLL	FRA11F	Inversions- und Insertionsbruchpunkt HSA im Vgl. zu PTR (1)
28	16q22	inv(16)(p13q22), z.B. in AML, CML del(16)(q22), z.B. in AML, AdenoCA	FRA16B	Inversionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR; (3); Insertionsbruchpunkt bei HSA im Vgl. zu PTR (1)

Tab. 4.4.1: Gegenüberstellung zytogenetische Bande, Neoplasie-assoziiertes Bp/Erkrankungen, FS und evol. Bp. Abkürzungen: CML: Chronisch myeloische Leukämie, AML: Akute myeloische Leukämie, CA: Karzinom, ALL: Akute lymphatische Leukämie, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, CLL: Chronisch lymphatische Leukämie, HSA: *Homo sapiens*, PTR: *Pan troglodytes*, GGO: *Gorilla gorilla*, PPA: *Pan paniscus*, PPY: *Pongo pygmaeus*.

Die vermutete Verbindung zwischen FS und chromosomalen Veränderungen in Leukämien wurde in den 80-er Jahren durch einen Vergleich der Lage in den Chromosomenbanden erhärtet (Hecht, 1984). Aber es gab auch kritische Stimmen, welche die auf der zytogenetischen Ebene getroffene Aussage anzweifelten. So war und ist es bspw. nicht erklärbar, warum viele strukturelle Veränderungen, welche in Leukämien und soliden Tumoren gefunden werden, nicht in einer fragilen Chromosomenbande liegen. Neuere Beobachtungen deuten auf einen anderen möglichen Zusammenhang zwischen Leukämien bzw. Tumoren und fragilen Chromosomenabschnitten. Es wurde der Nachweis erbracht, dass in FS-Regionen Deletionen von Tumorsuppressor-Genen und Amplifikationen von Proto-Oncogenen vorlagen (Jones *et al.*, 1995; Paige *et al.*, 2000; Coquelle *et al.*, 1997; Hellman *et al.*, 2002; Li *et al.*, in press).

Ein endgültiger, Sequenz-basierender Beweis für das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer Kolokalisation von FS und Neoplasie-assoziiertes Bp scheiterte bis dato an der Kartierung einer ausreichenden Anzahl von FS. Daher war ein Bestandteil dieser Arbeit die

molekularzytogenetische Überprüfung von Neoplasie-assoziierten Bp auf der Basis der zuvor kartierten FS, um evtl. Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang für die Entstehung von Chromosomenbrüchen zu erhalten.

4.4.1.1 Vergleich evolutionär konservierter Bp und FS

Ein Vergleich der in dieser Arbeit kartierten- bzw. teilkartierten FS mit evolutionären Bp von Makro- und Mikrorearrangements zeigt eine Übereinstimmung von ~75% (siehe Tab. 3.3.1). Von den insgesamt 9 untersuchten evolutionären Makrorearrangements (Weise *et al.*, 2005; Schmidt *et al.*, 2005; Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2005b; Gross *et al.*, 2006; Müller *et al.*, 2004) zeigen 7 eine Übereinstimmung mit FS, lediglich die evolutionären Bp in 7q22 und in 7p22 liegen proximal zu FRA7K/F bzw. FRA7B. Von den 27 untersuchten evolutionären Mikrorearrangements (Newman *et al.*, 2005; 7: Feuk *et al.*, 2005; UCSC-Datenbank, März 2006) weisen 20 eine Übereinstimmung mit den in diesen Regionen liegenden FS auf. Die molekularzytogenetische Analyse der FS FRA1F, FRA2E, FRA5G (rFS) und FRA7I war aufgrund der geringen Expression dieser FS nur mit BAC-Einzelhybridisierungen möglich, so dass die Aussage der Nicht-Übereinstimmung mit einem evolutionären Bp mit den hier getesteten BACs zwar stimmt, aber nach exakter Kartierung nicht ein endgültiges Ergebnis sein muss. Die verbleibenden FS mit Einzelhybridisierungen zeigen eine Übereinstimmung mit evolutionären Mikrorearrangements. Zahlreiche andere evolutionär konservierte Mikrorearrangements der *Hominoidae*, welche nicht mit den hier verwendeten BAC-Sonden abgedeckt wurden, liegen im Bereich der in Tab. 3.3.1 aufgelisteten FS. Zusätzliche evolutionären Bp in fragilen chromosomalen Bereichen sind im Anhang unter 19A aufgelistet. In Tab. 4.4.1.1 sind die kartierten, veröffentlichten FS mit der Angabe ihrer evolutionären Bp-Übereinstimmung oder Nicht-Übereinstimmung aufgeführt – ebenso die in dieser Arbeit untersuchten FS, welche mit den verwendeten, einen evolutionären Bp markierenden BAC keine Übereinstimmung aufwiesen, in deren Bereich aber andere evolutionäre Bp liegen.

Tab. 4.4.1.1: Fortsetzung und Legende auf der nachfolgenden Seite.

FS	Zytogenet. Bande	Mb start-stop	Referenz	Evolutionärer Bp Mbp start-stop	Referenz
FRA1E	1p21.3	95,578-98,197	eigene Daten	97,524-97,530	UCSC 2006
FRA1F	1q21	146,154-148,888	eigene Daten	120,396-146,234	Szamalek <i>et al.</i> , 2006b
FRA1H	1q41-q42	214,175-224,809	Curatolo <i>et al.</i> , 2007	222,143-222,295	UCSC 2006
FRA2G	2q24-q31	169,207-170,180	Limongi <i>et al.</i> , 2003	170,018-170,033	UCSC 2006
FRA3B	3p14	59,701-63,862	Becker <i>et al.</i> , 2002	61,760-61,770	UCSC 2006
FRA6H	6p22-p21	27,912-37,262	Fechter <i>et al.</i> , 2007b	30,069-30,383	UCSC 2006
FRA6F	6q21	111,685-12,526	Morelli <i>et al.</i> , 2002	112,030-112,042	UCSC 2006
FRA6E	6q25-q26	160,097-63,638	Denison <i>et al.</i> , 2003	162,246-162,287	UCSC 2006
FRA7B	7p22.2-p22.1	3,527-5,845	eigene Daten	~5,800-6,600	Szamalek <i>et al.</i> , 2006a
FRA7E	7q21	80,295-84,727	Zlotorynski <i>et al.</i> , 2003	80,747-80,782	UCSC 2006
FRA7K	7q31	110,439-110,892	Helmrich <i>et al.</i> , 2007	-	-
FRA7G	7q31	112,017-116,226	Hellman <i>et al.</i> , 2002	115,742-115,808	UCSC 2006
FRA7H	7q32	129,964-130,384	Mishmar <i>et al.</i> , 1998	-	-
FRA7I ?	7q35	144,399-145,782	Ciullo <i>et al.</i> , 2002	145,340-145,373	UCSC 2006
FRA8C	8q24	124,257-128,490	Ferber <i>et al.</i> , 2003	-	-
FRA9G	9p22	17,136-17,489	Sawinska <i>et al.</i> , 2007	17,236-17,253	UCSC 2006
FRA9E	9q32	108,394-118,081	Callahan <i>et al.</i> , 2003	117,779-117,840	UCSC 2006

FS	Zytogenet. Bande	Mb start-stop	Referenz	Evolutionärer Bp Mbp start-stop	Referenz
FRA10D	10q22	79,688-79,845	Thorland <i>et al.</i> , 2003	75,794-80,931	UCSC 2006
FRA10E	10q25	112,963-113,137	Zlotorynski <i>et al.</i> , 2003	-	-
FRA11E	11p13	31,922-33,985	Bester <i>et al.</i> , 2007	33,351-33,384	UCSC 2006
FRA11F	11q14	83,932-91,370	Reshmi <i>et al.</i> , 2007	89,308-89,470	UCSC 2006
FRA11G	11q23	113,120-117,669	Fechter <i>et al.</i> , 2007a	116,485-116,507	UCSC 2006
FRA13A	13q13	34,444-35,081	Savelyeva <i>et al.</i> , 2006	34,795-34,809	UCSC 2006
FRA13E	13q22	72,184-75,284	Fechter <i>et al.</i> , 2007b	73,664-73,683 75,705-75,766	UCSC 2006 UCSC 2006
FRA14	14q23	63,629-68,130	eigene Daten	65,509-65,534	UCSC 2006
FRA16D	16q23	75,947-77,682	Mangelsdorf <i>et al.</i> , 2000	76,639-76,655	UCSC 2006
FRA18A	18q12	32,376-32,553	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004	-	-
FRA18C	18q22	65,506-65,661	Debacker <i>et al.</i> , 2007b	65,151-65,163	UCSC 2006
FRA18B	Xp22.3	6,605-7,435	Arlt <i>et al.</i> , 2002	7,028-7,042	UCSC 2006

Tab. 4.4.1.1: Auflistung der veröffentlichten FS und einiger in dieser Arbeit kartierter FS (welche mit den in dieser Arbeit verwendeten BACs keine Übereinstimmung mit evolutionären Bp aufwiesen) mit zytogenetischer Bandenzuordnung, Mbp-Ausdehnung und Referenzangabe und deren Vergleich mit evolutionär konservierten Bp (Mikrorearrangements) in Mbp und Referenz. Kursiv-Schrift: nicht exakt im FS-Bereich, sondern in angrenzenden Regionen.

Unter Einbeziehung der bereits veröffentlichten kartierten FS und der eigenen Daten kann auf molekularzytogenetischer Ebene eine Übereinstimmung mit evolutionär konservierten Bp in einer Größenordnung von ~76,2% angenommen werden. Einschränkend ist zu sagen, dass in dieser Untersuchung nur evolutionäre Bp der *Hominidae* berücksichtigt wurden. Ein Vergleich von humanen FS mit evolutionären Bp von anderen Primatenarten zeigte aber ebenfalls eine Korrelation (Ruiz-Herrera *et al.*, 2005b). Nicht alle beurteilten evolutionären Bp weisen eine molekularzytogenetische Übereinstimmung mit FS auf (Tab. 4.4.1.1, FRA7K, FRA7H, FRA10E und FRA18A). Ebenfalls identifiziert wurden evolutionäre Bp, welche nicht direkt in einem fragilen chromosomalen Bereich liegen, sondern nah angrenzend (siehe Tab. 4.4.1.1, FRA10D und FRA13E). Dies deutet darauf hin, dass FS zwar „hotspots“ für evolutionäre chromosomale Rearrangements darstellen, aber die Fragilität nur ein Mechanismus von Vielen ist, welcher chromosomale Umbauten während der Evolution begünstigt. So wird z.B. eine Spezies-spezifische Heterochromatin-Verteilung im Zusammenhang mit der Artbildung diskutiert (Rieseberg und Livingstone, 2003; Mrasek *et al.*, 2001), wie auch Genduplikationen (Zhang, 2003) u.a. Mechanismen.

Erläuterungen hinsichtlich des Zusammenhanges von Sequenzeigenschaften der fragilen Regionen und evolutionären Bp erfolgen in Abschnitt 4.4.1.3.1.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit der vorliegenden Arbeit auf molekularzytogenetischer Ebene der Nachweis der Kolo-kalisation von FS und evolutionären Bp, welcher auf zytogenetischer Ebene schon in den 80-er Jahren beschrieben wurde, erbracht ist. Gegenteilige Annahmen beruhen auf den Studien verschiedener mathematischer Modelle (Peng *et al.*, 2006). In den folgenden Jahren wird aufgrund neuer FS-Kartierungsdaten eine größere Anzahl an Bp-Überprüfungen möglich sein, auch im Vergleich mit anderen *Mammalia*-Spezies.

4.4.1.2 Vergleich Neoplasie-assoziiertes Bp und FS

Nach der Kartierung der FS erfolgte auf molekularzytogenetischer Ebene ein Vergleich mit Neoplasie-assoziierten Bp in verschiedenen Zelllinien und einem Patienten. Wie bereits erwähnt und in Tab. 4.4.1 aufgeführt, liegen zahlreiche Bp von Leukämien zytogenetisch in der gleichen Chromosomenbande wie evolutionäre Bp und FS. Insgesamt wurden 8 Bp in 5 Zelllinien und einem Patienten untersucht mit dem Ergebnis, dass 6 der untersuchten Translokations-Bp molekularzytogenetisch nicht mit FS übereinstimmen und 2 Bp fraglich sind. Der Abstand der Neoplasie-assoziierten Bp von den molekularzytogenetisch kartierten FS beträgt ~0,6 Mbp im Bereich von 1p36 (FRA1A) bis ~10 Mbp in 7p14~15 (FRA7C). Einschränkend ist anzumerken, dass der Bp in der Patientensuspension 95156 zytogenetisch in der Chromosomenbande 7p14 bestimmt wurde, aber nach BAC-Hybridisierung in 7p15 liegt. In der chromosomalen Bande 7p15 ist in der Literatur keine FS beschrieben und auch in dieser Arbeit wurde kein Chromosomenbruch in der Region beobachtet. Die meisten Studien haben sich bei ihren Untersuchungen hinsichtlich der Korrelation FS und Leukämien/Tumoren auf die FRA3B und FRA16D aufgrund ihrer guten Charakterisierung, ihrer hohen Expressionsrate und dem Vorhandensein von Tumorsuppressorgenen fokussiert (Ong *et al.*, 1997; Wang *et al.*, 1999; Guler *et al.*, 2005; Pluciennik *et al.*, 2006; Sbrana *et al.*, 2006 u.a.). Innerhalb beider FS sind homozygote Deletionen beschrieben, die zu einer Inaktivierung der FHIT-Gene (FRA3B) bzw. der WWOX-Gene (FRA16D) in verschiedenen Tumoren führen (Corbin *et al.*, 2002; Mangelsdorf *et al.*, 2000). Deletionsbruchpunkte innerhalb von FS in Tumorzellen scheinen ein relativ häufiges Ereignis zu sein, wogegen nur relativ wenige Translokationen mit FS-Involvierung auf DNA-Ebene beschrieben sind. Auf der molekularzytogenetischen Ebene z.B. liegt der Bp der Translokation t(8;14)(q24;q32), häufig vorkommend bei Burkitt Lymphom (BL), nicht innerhalb der FRA8C (Ferber *et al.*, 2003), aber der Translokations-Bp bei Zervix-Karzinom (HeLa-Zelllinie) in 8q24 (der(22)t(8;22)(q24;p11)). In nachfolgender Tab. 4.4.1.2 sind einige Literaturdaten hinsichtlich Neoplasie-assoziiertes Bp (weitere bei Strefford *et al.*, 2007) im Vergleich mit molekularzytogenetisch kartierten FS aufgeführt. Diese Daten, zusammen mit den in dieser Arbeit Erhobenen, weisen auf keinen direkten Zusammenhang von fragilen chromosomalen Regionen und Neoplasie-assoziiertes Bp hin. Einige Autoren vermuten, dass die relativ geringe Anzahl an berichteten Translokationen, in welche FS involviert sind, den Prozess der biologischen Selektion in Tumorzellen reflektieren (Arlt *et al.*, 2006).

Tab. 4.4.1.2: Fortsetzung und Legende auf der nachfolgenden Seite.

FS	Mbp start - stop	Erkrankung	Translokation/ Inversion	Mbp start - stop (Gen)	Referenz	Kolokalisation
FRA2L	89,240-97,284	B-Zell-Lymphom	t(2;8)(p11.2q24)	88,978 (IGK)	Einerson <i>et al.</i> , 2006	nein
FRA2A	97,244-101,985	Lymphom ALL	t(2;18)(q11.2; q21.33) t(2;21)(q11;q22)	99,710-100,089 (AFF3) 99,530-100,125 (LAF4)	Impera <i>et al.</i> , 2008 Chinen <i>et al.</i> , 2008	ja
FRA3B	59,701-63,862	Adeno-carcinom	t(3;16)(p14;?)	59,710-61,212 (FHIT)	Fang <i>et al.</i> , 2001	ja
FRA4I	84,003-86,360	ALL LBL	t(4;11)(q21;q23) t(4;11)(q21;p15)	88,185-88,275 (AF4) 99,402-99,587 (RAP1GDS1)	Aplan, 2006	nein nein

FS	Mbp start - stop	Erkrankung	Translokation/ Inversion	Mbp start - stopp (Gen)	Referenz	Kolokalisation
FRA5G	171,047-71,955	PTL	t(2;5)(p23;q35) t(5;14)(q35;q32)	170,747-170,770 (NPM) 170,669-170,672 (HOX11L2)	Mitelman <i>et al.</i> , 2005 Aplan, 2006	nein nein
FRA6H	27,912-37,262	ESS	der(7)t(6;7)(p21;p15)	33,487-33,492 (PHF1)	Micci <i>et al.</i> , 2006	ja
FRA7C	38,560-39,614	ALL	t(7;14)(p14;q32)	38,266-38,280 (TRG)	Mitelman <i>et al.</i> , 2005	nein
FRA7I	151,567-153,902	Kindl. Leukämie	der(7)t(7;12)(q22;p13)del(7)(q22q36)	146,490-147,944 (HLXB9, C7orf3)	Tosi <i>et al.</i> , 2003	nein
FRA7B	3,527-5,845	AML	t(7;21)(p22;q22)	6,111-6,161 (USP42)	Paulsson <i>et al.</i> , 2006	nein
FRA8C	124,237-128,490	Cervix-karzinom	der(22)t(8;22)(q24;p11)	128,292-128,317	Ferber <i>et al.</i> , 2004	ja
FRA9D	87,398-87,753	MDS	t(9;12)(q22;p12)	92,630-92,698 (Syk)	Kuno <i>et al.</i> , 2001	nein
FRA9G	17,136-17,489	AML	t(9;11)(p22;q23)	20,353-20,613 (AF9)	Meyer <i>et al.</i> , 2006	nein
FRA11F	83,932-91,370	AML	t(10;11)(p13;q14)	85,363-85,396 (CALM)	Sindt <i>et al.</i> , 2006	ja
FRA16D	76,161-77,682	MM	?t(16;?)(q23;?)	76,691-77,804	Ried <i>et al.</i> , 2000	ja
FRA16C	68,592-72,036	AML	inv(16)(p13;q22)	65,621-65,692	Aplan, 2006	nein

Abb. 4.4.1.2: Auflistung einiger FS mit Mbp-Angabe im Vergleich mit Beispielen bei bestimmten Erkrankungen vorkommenden chromosomalen Veränderungen (Translokation, Inversion) mit Mbp- und Gen-Angabe und einer Beurteilung hinsichtlich der molekularzytogenetischen Übereinstimmung von Neoplasie-assoziierten Bp und FS (fett gedruckt: Chromosomenbereich von Interesse). ALL: Akute Lymphatische Leukämie; PTL: Peripheres T-Zell-Lymphom; AML: Akute Myeloische Leukämie; ESS: Endometriales Stromasarkom; MM: Multiples Myelom; LBL: Lymphoblastisches T-Zell-Lymphom; MDS: Myelodysplastisches Syndrom.

Als eine Form der Tumorinstabilität sind intrachromosomale Amplifikationen von großen genomischen Regionen, welche Onkogene beinhalten, beschrieben. Amplifikationen in Verbindung mit Überexpression von Onkogenen sind für verschiedenen Neoplasien veröffentlicht und scheinen eine wichtige Rolle bei der Tumor-Progression zu spielen (Brison, 1993). Amplifikationen durch wiederholte Bruchereignisse innerhalb von FS über den „Breakage-fusion-bridge“-Mechanismus (siehe Einleitung 1.3.2.3) wurden für die MET-Onkogene im Bereich der FRA7G (7q31.2) in humanen Magenkarzinomen beschrieben (Hellman *et al.*, 2002). Eine der ersten Beschreibungen hinsichtlich homozygoter Deletionen in Tumor-Zelllinien erfolgte im Jahr 2000 in Verbindung mit FRA16D (Mangelsdorf *et al.*, 2000). Mittels aCGH sind in den letzten Jahren viele Amplifikationen und Deletionen in Tumor-Zelllinien nachgewiesen worden (Heidenblad *et al.*, 2004; Tonon *et al.*, 2005; Rozeman *et al.*, 2006; Myllykangas *et al.*, 2007; Myllykangas und Knuutila, 2006; Nakashima *et al.*, 2005; Nymark *et al.*, 2006). Nach Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen oder in dieser Arbeit kartierten fragilen Regionen liegt ein Teil dieser chromosomalen Veränderungen im Bereich von FS. So sind bspw. häufige Mikrodeletionen im Bereich von 7q22.3-7q31.1 (FRA7F+K; 106,822-111,830 Mbp) mit einer Größe von ~2,9

Mbp (104,299-107,091 Mbp) beim Gebärmutter-Leiomyom beschrieben (Vanharanta *et al.*, 2007). Biallelische Deletionen innerhalb der FRA2G in 2q31 wurden in verschiedenen Tumor-Zelllinien nachgewiesen (Limongi *et al.*, 2005). CFS-assoziierte homozygote Deletionen scheinen stabil und frühe Ereignisse in der Tumorgenese zu sein und ein Mechanismus für Geninaktivierung, gezeigt an WWOX-Gen in FRA16D (O'Keefe und Richards, 2005). Deletionen an FS in Tumorzellen könnten einen Hinweis auf Replikationsstress darstellen. Eine interessante Beobachtung in Bezug auf Deletionen in Tumor-Zelllinien im Grenzbereich zu FRAXB (Xp22) stellten Arlt und Mitarbeiter fest (Arlt *et al.*, 2002). Die nachgewiesene Deletion in den Tumorzellen verhinderte nach Behandlung der Zellen mit Aph die Ausbildung von Chromosomenbrüchen in Xp22 und war somit in der Lage, die Fragilität in dieser Chromosomenbande auszuschalten. Amplifikationen sind im Bereich von FRA7M (7q34-7q35) beschrieben. In dieser FS liegt das sog. BRAF-Gen (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), welches in Thyroid-Tumoren amplifiziert ist (Ciampi *et al.*, 2005). Amplifikationen in Pankreas-Karzinom-Zelllinien liegen innerhalb fragiler Regionen von 4p15 (FRA4D), 6p21 (FRA6H), 7q21 (FRA7E), 7q22.3 (FRA7F+K), 11q14 (FRA11F) und 8q24 (FRA8C) (Heidenblad *et al.*, 2004). Eine statistische Überprüfung der Lage von Amplifikations-, „hot spots“ und FS zeigte keine signifikante Übereinstimmung (Myllykangas und Knuutila, 2006), allerdings verweisen die Autoren selbst auf eine mangelhafte Interpretationsfähigkeit ihrer Ergebnisse und dass exakte Kartierungsergebnisse von FS Voraussetzung für eine genaue Einschätzung der Ergebnisse sind.

Insgesamt lassen die in dieser Arbeit erhobenen Daten und die nach Literaturrecherche gewonnenen Erkenntnisse den Schluss zu, dass chromosomale fragile Regionen nicht hauptsächlich über Translokationen die Tumorprogression beeinflussen, sondern über molekulare Mechanismen wie Mikrodeletionen oder Amplifikationen indirekt Einfluss nehmen auf Onkogene bzw. Tumorsuppressorgene. FS sind nur ein Baustein, welche chromosomale Instabilität begünstigen (siehe Abb. 4.4.1.2).

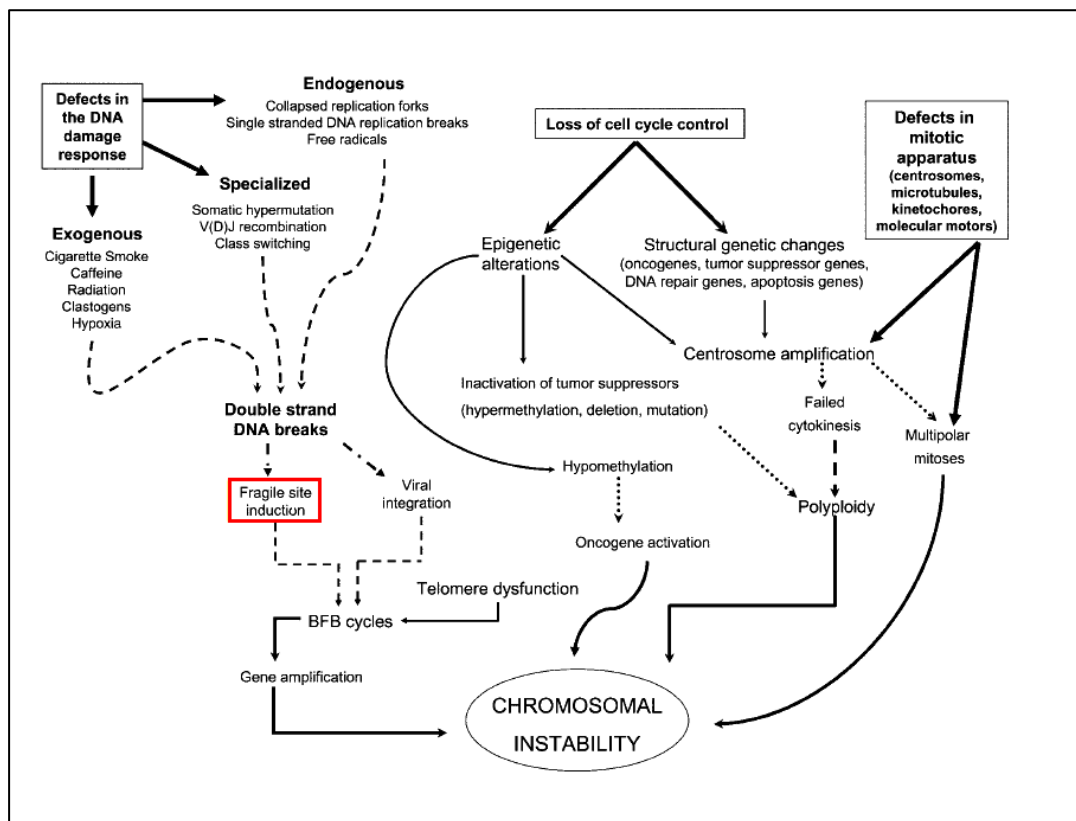


Abb. 4.4.1.2: Nach Reshmi und Collin, 2005: Ursachen chromosomaler Instabilität.

Zusätzlich zu Amplifikationen, Deletions- und Translokations-Bp sind cFS assoziiert mit viralen Integrationen in Tumorzellen wie z.B. dem humanen Papillomavirus (HPV; Popescu und DiPaolo, 1989; Wilke *et al.*, 1996; Yu *et al.*, 2005) oder dem Hepatitis B-Virus (HBV; Feitelson und Lee, 2007). Die meisten der Beobachtungen bezüglich einer Virus-Integration in FS-Regionen wurden auf zytogenetischer Ebene gemacht, ein Sequenz-basierender Beweis steht noch aus. HBV-Integration kann die Genexpression durch Förderung der genetischen Instabilität (LOH: „Loss of Heterozygoty“; Amplifikation) und/oder durch veränderte Expression der regulatorischen Gene wie z.B. micro RNAs (miRNAs) verändern. Veränderte Expression von miRNAs, welche oft innerhalb oder in der näheren Umgebung von FS liegen, sind in vielen Tumorarten nachgewiesen worden (Calin *et al.*, 2004). Eine Korrelation war bisher aufgrund mangelnder Kartierungsergebnisse von FS auf die zytogenetische Ebene beschränkt. Die von Feitelson (Feitelson und Lee, 2007) identifizierten HBV-Integrationsstellen, welche in Zusammenhang gebracht wurden mit FS, zeigten unter Berücksichtigung der Kartierungsdaten dieser Arbeit eine Übereinstimmung von 3 der 7 beurteilbaren chromosomalen Regionen (FRA7J, FRA4F, FRA1H). FRA10F, FRA5E, FRA1A und FRA18B sind nach Vergleich mit den hier vorliegenden bzw. nach veröffentlichten Kartierungsarbeiten keine bevorzugten HBV-Integrationsstellen, 17 weitere FS konnten aufgrund fehlender Kartierungen nicht beurteilt werden. In Zusammenhang mit der HBV-Integration in dem Bereich von FRA1H in 1q41-1q42.12 ist das CHML-Gen betroffen, welches für das Zell-Überleben eine wichtige Rolle einnimmt (Murakami *et al.*, 2005). In der Integrationsregion 7q11.23 (FRA7J) liegt das NCF1-Gen (Neutrophil cytosolic factor 1), eine NADPH-Oxidase. Mutationen innerhalb des Gens sind assoziiert mit chronischer Granulomatose (OMNIM-Datenbank). HBV-Integration im GRID-Gen (Human glutamate receptor delta-2) sind ebenfalls veröffentlicht (Murakami *et al.*, 2005) und liegen innerhalb der FRA4F in 4q22.3. Insgesamt wird in der Literatur eine große zytogenetische Übereinstimmung von cFS und HBV-Virus-Integration beschrieben. Nach Vergleich dieser mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit scheint es aber keinen direkten Zusammenhang von HBV-Integration, FS und Tumorprogression zu geben. Einige Autoren argumentieren, dass beim Leberkarzinom verschiedene Tumorsuppressorgene, welche im Bereich von FS liegen, deletiert sind und dass diese ein Bsp. darstellen für einen sog. „hit-and-run“-Mechanismus der genetischen Instabilität (Feitelson und Lee, 2007), wodurch nur wenige Integrationsereignisse in FS persistieren würden.

Bezug nehmend auf HPV-Infektionen sind diese bspw. im hohen Maße assoziiert mit der Ausbildung von Cervix-Karzinomen (Wentzensen *et al.*, 2002; Ferber *et al.*, 2003; Thorland *et al.*, 2003). Bei diesen sind ca. 25% der HPV18-Integrationsstellen im distalen Bereich von FRA8C (8q24) lokalisiert (Ferber *et al.*, 2004). Des Weiteren wurden von der gleichen Arbeitsgruppe Integrationsstellen von HPV18 innerhalb des FHIT-Gens (FRA3B) identifiziert und nach Vergleich der in dieser Arbeit kartierten FS konnten noch Integrationsbereiche innerhalb von FRA5D und FRA7F+K verzeichnet werden. Eine Zerstörung bzw. Beeinflussung der Gen-Expression wurde durch die HPV18-Integration nachgewiesen, davon betroffen war z.B. das FHIT-Gen in 3p14. Nach der im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Kartierung der FRA5E in 5p15-5p14 kann eine Übereinstimmung der FS mit der HPV33-Integrationsstelle in der UT-DEC-1-Zelllinie (Peitsaro *et al.*, 2002) nachgewiesen werden, welcher bisher unklar war. In der Literatur wird ein hoher Übereinstimmungsgrad von HPV-Integration innerhalb von FS angenommen (Ferber *et al.*, 2003; Thorland *et al.*, 2003), wobei diese Vermutung größtenteils auf zytogenetischer Übereinstimmung beruht bzw. auf Einzelhybridisierungen von BACs. Insgesamt fehlen statistisch gesicherte Daten, auch aufgrund fehlender FS-Kartierungen. Die Auflistung von Wentzensen und Mitarbeiter zeigte insgesamt das Vorkommen von 192 individuellen HPV-Integrationsereignissen, wobei 72 zytogenetisch in 38 verschiedenen FS lokalisiert waren (Wentzensen *et al.*, 2004). Nach Vergleich mit den in dieser Arbeit molekularzytogenetisch

kartierten und mit bereits veröffentlichten FS konnten 6 innerhalb von FS liegend lokalisiert werden (11 Integrationsstellen lagen molekularzytogenetisch außerhalb von FS-Regionen und ein Großteil konnte aufgrund fehlender FS-Kartierungsergebnisse nicht beurteilt werden). Im Rahmen dieser Arbeit wird die Vermutung geäußert, dass zwar viele Virus-Integrationsstellen zytogenetisch in Bereichen von FS zu liegen, jedoch auf Sequenzebene ist im Vergleich mit bisher kartierten cFS momentan kein signifikanter Anteil innerhalb von FS nachweisbar (ähnlich wie bei Tumor-Bp).

4.4.1.3 Charakteristika von cFS

FS sind chromosomale Regionen, welche normalerweise (ohne Replikationsstress) stabil in kultivierten Zellen sind. So konnten in den in dieser Arbeit verwendeten Kontrollsuspensionen (I_N, II_N, III_N) ohne Einwirkung von Aph keine Chromosomenbrüche beobachtet werden. Basierend auf der Aph-Inhibierung der DNA-Polymerasen (Glover *et al.*, 1984) werden Bruchereignisse in Form von cFS als Konsequenz einer Teil-Inhibierung der DNA-Replikation verstanden. Die molekulare Basis für die verzögerte bzw. gestoppte Replikation als Folge von Replikationsstress ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. Im Gegensatz zu rFS konnten bei cFS keine Repeat-Expansionen nachgewiesen werden, was aber eine Sequenz-basierende Fragilität dieser FS nicht ausschließt.

4.4.1.3.1 Sequenzeigenschaften

DNA-Flexibilität

Zahlreiche bisher kartierte FS weisen sog. „flexibility peaks“ auf – Regionen mit einer höheren DNA-Flexibilität als die umgebenden, nicht fragilen Bereiche (Mishmar *et al.*, 1998; Ried *et al.*, 2000; Limongi *et al.*, 2003 u.a). Diese flexiblen Sequenzen sind zusammengesetzt aus unterbrochenen AT-Nukleotid-Abfolgen und zeigen Ähnlichkeit zu AT-reichen Minisatelliten-repeats, welche ein Merkmal von rFS sind (Zlotorynski *et al.*, 2003). In dieser Arbeit wurde auf eine Analyse hinsichtlich der DNA-Flexibilität verzichtet, da das Programm FlexStab (Mishmar *et al.*, 1998) nicht mehr kostenfrei zugänglich ist. Es ist aber zu vermuten, dass aufgrund des ermittelten GC-/AT-Gehaltes (siehe Tab. 4.4.1.3.1a; Anhang 17A, 18A) einige in dieser Arbeit untersuchte FS ebenfalls „flexibility peaks“ aufweisen könnten. Ergebnisse, welche keine erhöhte Flexibilität an cFS in Mensch und Maus zeigen, wurden von Helmrich und Mitarbeitern veröffentlicht (Helmrich *et al.*, 2006). Somit scheint die erhöhte DNA-Flexibilität kein allgemeines Merkmal von cFS zu sein.

Nukleinbasen-und Repeat-Gehalt

Die meisten der bisher kartierten bzw. charakterisierten FS sind mit einem relativ hohen Anteil an AT-reichen Sequenzen beschrieben (z.B. Arlt *et al.*, 2002; Ried *et al.*, 2000; Hormozian *et al.*, 2007). AT-reiche Regionen gehen spezifische Interaktionen mit Nukleosomen ein (Fox, 1992). Nach erfolgter Sequenzanalyse (RepeatMasker open-3.2.5) der im Rahmen dieser Arbeit kartierten bzw. teilkartierten FS kann ein signifikant niedrigerer GC-Gehalt (< 37%), im Vergleich zu den Durchschnittswerten des menschlichen Genoms (41%; International Human Sequencing Consortium“ (Nature, 2001)), bei 8 im Rahmen dieser Arbeit untersuchten FS nachgewiesen werden (siehe Tab. 4.4.1.3.1a). Ein GC-Gehalt von 37-39% ist bei 7 FS feststellbar (siehe Anhang 18A). In nachfolgender Tabelle sind alle bisher kartierten/teilkartierten FS (aus Veröffentlichungen bzw. im Rahmen dieser Arbeit kartiert) aufgeführt, welche einen GC-Gehalt unter 37% aufweisen (teilweise wurden die in den Veröffentlichungen aufgeführten Werte verwendet).

FS	molekularzytogenetische Lokalisation	GC-Gehalt in % (Repeat Masker open-3.2.5)	Referenz
FRA1E	1p21.3	36,67 (35,4-Literaturdaten)	diese Arbeit, (Hormozian <i>et al.</i> , 2007)
FRA1K	1q31.2-1q31.3	36,42	diese Arbeit
FRA2G	2q32.1-2q32.2	35,61	diese Arbeit
FRA4D	4p15.1	34,66	diese Arbeit
FRA4F	4q22.1-4q22.2	36,92 (36,27)	diese Arbeit, (Rozier <i>et al.</i> , 2004)
FRA5E	5p15.1-5p14.1	35,27	diese Arbeit
FRA7E	7q21.11	35,23	Zlotorynski <i>et al.</i> , 2003
FRA7K	7q31.1	35,58	Helmrich <i>et al.</i> , 2007
FRA7G	7q31.1-7q31.2	36,29	Hellman <i>et al.</i> , 2002
FRA7I?	7q35	36,07	Ciullo <i>et al.</i> , 2002
FRA9G	9p22.2	36,20 (Literaturdaten)	Sawinska <i>et al.</i> , 2007
FRA13A	13q13.2-13q13.3	34,81 (Literaturdaten)	Savelyeva <i>et al.</i> , 2006
FRA13C	13q21.2-13q21.32	34,49	diese Arbeit
FRA18B	18q21.32	36,56	diese Arbeit
FRA18C	18q22.2	36,48	Debacker <i>et al.</i> , 2007b

Tab. 4.4.1.3.1a: Angabe bisher kartierter bzw. teilkartierter FS (aus Veröffentlichungen und dieser Arbeit) mit einem GC-Gehalt unter 37% mit Angabe der molekularzytogenetischen Lokalisation, GC-Gehalt und Referenz. ?: unklar, ob wirklich FRA7I kartiert wurde (siehe 4.4).

Einen signifikant erhöhten GC-Gehalt (> 44%) gegenüber dem ermittelten Durchschnittswert des menschlichen Genoms haben FRA1A (1p36), FRA2J (2q37), FRA5G (rFS, 5q35), FRA7B (7p22), FRA7J (7q11.23), FRA10F (10q26) und die veröffentlichte FS FRA11G (11q23.3). Diese erhöhten Werte sind aber größtenteils mit der Telomer-nahen Lage der FS erklärbar. CFS mit einem erhöhten GC-Gehalt und mit geringer DNA-Flexibilität wurden ebenfalls von Tsantoulis *et al.*, 2008, beschrieben. Die Repeat-Analysen der untersuchten FS zeigen ebenfalls große Unterschiede, so dass ein bestimmtes Repeat-Motiv nicht für die FS-Eigenschaften verantwortlich sein kann. Bspw. weisen einige cFS wie FRA2H, FRA4D, FRA13A+C sehr niedrige SINE-Sequenzen auf (zwischen 5 und 7%), andere sind durch einen hohen Gehalt (FRA7B, FRA7J) gekennzeichnet mit bis zu 30% (siehe Anhang 17A und 18A). Nach Vergleich mit den Werten aus der Sequenzanalyse des menschlichen Genoms, herausgegeben vom „International Human Genome Sequencing Consortium“ (2001), ergeben sich nach der Sequenzanalyse aller in dieser Arbeit kartierten bzw. teilkartierten FS im Durchschnitt keine signifikanten Abweichungen vom dem GC- bzw. Repeat-Gehalt, so dass ein erhöhter AT-Gehalt nicht als Merkmal aller FS angenommen werden kann. In nachfolgender Tab. 4.4.1.3.1b sind die GC- und Repeat-Durchschnittswerte (in %) von allen in dieser Arbeit kartierten/teilkartierten FS aufgezeigt im Vergleich mit den Durchschnittswerten des menschlichen Genoms (nach „International Human Sequencing Consortium“ (Nature, 2001)).

GC-Gehalt/ Repeat-Gehalt in %	GC-Gehalt	LINEs	SINEs	LTR
Durchschnitt aller in dieser Arbeit kartierten/teilkartierten FS	40,25	20,10	12,79	9,01
nach „International Human Sequencing Consortium“ (Nature, 2001)	41,00	20,42	13,14	8,29

Tab. 4.4.1.3.1b: Vergleich der GC- und Repeat-Durchschnittswerte in % von allen in dieser Arbeit kartierten bzw. teilkartierten FS mit den ermittelten Durchschnittswerten des menschlichen Genoms (Nature, 2001).

Die große Variationsbreite in der Repeatelement-Zusammensetzung innerhalb der bisher kartierten und charakterisierten FS (siehe Tab. 3.5.3) unterstützt nicht die These einer DNA-

vermittelten Instabilität in den fragilen chromosomalen Regionen.

Segmentale Duplikationen (SD)

Ein weiteres Merkmal unseres genetischen Materials sind „Segmentale Duplikationen“ (SD), welche sich in den letzten 35 Millionen Jahren der Evolution herausgebildet haben (Samonte und Eichler, 2002) und ca. 5% der genomischen Sequenz ausmachen. SD unterlagen großen strukturellen Veränderungen während eines relativ kurzen evolutionären Zeitraums. Sie sind gekennzeichnet durch große, nahezu identische Kopien genomischer DNA mit einer Größe zwischen 1 und > 200 kbp, enthalten „high-copy number repeats“ und sind hauptsächlich angereichert in Perizentromer- und Subtelomerregionen. Dies konnte auch bei einem Großteil der hier untersuchten FS festgestellt werden wie z.B. bei FAR1A (1p36), FRA1F (1q21), FRA2L (2p11.2), FRA2B (2q13), FRA6I (6p11-6q11), FRA7J (7q11.23), FRA7M (7q34), FRA7I (7q36) und FRA10G (10q11.2) (siehe Anhang 18A). Viele von diesen duplizierten DNA-Bereichen sind in Regionen von chromosomaler und/oder evolutionärer Instabilität lokalisiert, welches ihre mögliche Funktion in dem Prozess der chromosomalen Rearrangements und Duplikationen vermuten lässt und ihre Rolle bei der Erzeugung von neuen Fusionsgenen bzw. der Unterbrechung von Gensequenzen während der chromosomalen Primatenevolution (Samonte und Eichler, 2002; Stankiewicz *et al.*, 2004). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass hoch homologe Sequenzen prädisponiert sind für homologe, ungleiche Rekombination, welche zu Deletionen, Duplikationen, parazentrischen Inversionen und möglicherweise Translokationen führen können. So ist bspw. das Williams-Beuren-Syndrom mit Rearrangements in Verbindung mit SD beschrieben (Osborne *et al.*, 2001), was auch durch den hohen Gehalt an SD innerhalb der FRA7J, welche in diesem chromosomalen Bereich lokalisiert ist, aufgezeigt wird (siehe Anhang 18A). Es wird vermutet, dass aufgrund der hohen Sequenzidentität die SD einen evolutionären Ursprung haben und dass sie Zielstellen sein könnten für chromosomale Rearrangements und somit zur Speziation beitragen könnten (Eichler, 2001; Samonte und Eichler, 2002). Diese Vermutung wird auch durch andere Autoren gestützt, allerdings wiesen diese auch eine hohe *de novo*-Rate von SD zwischen dem Schimpansen und dem Menschen nach (Cheng *et al.*, 2005). Ein hoher Gehalt an SD im Bereich evolutionärer Bp, die oft invertierte Chromosomensegmente flankieren, wurden von Murphy und Mitarbeitern nachgewiesen (Murphy *et al.*, 2005). Wiederholte Duplikations-getriebene Transposition von DNA während der *Hominoiden*-Evolution wurde für SD aus dem Bereich des humanen Chromosoms 16p13 (LCR16a) beschrieben (Johnson *et al.*, 2006). In diesem Bereich ist FRA16A lokalisiert – aufgrund fehlender Sequenzierungsdaten ist aber kein Sequenz-basierender Vergleich möglich. Neue Untersuchungen an Chromosom 3 zeigen eine Übereinstimmung von SD in Tumor-Bp (TBSDs: „tumor break-prone segmental duplications“) und SD in evolutionären Bp (Darai-Ramqvist *et al.*, 2008). Die Autoren erklären die Instabilität dieser Regionen mit einer verzögerten Replikation durch ungewöhnliche Strukturen wie z.B. SDs, Satelliten-DNA oder Aktivierung retroviraler Elemente während der Evolution und in den Tumor-Zellen. Allerdings liegen die nachgewiesenen SD nicht im Bereich der kartierten und sehr häufig vorkommenden FRA3B in 3p14.2. Im Zusammenhang mit SD sind „olfactory receptor gene cluster“ (OR) beschrieben, welche nach Sequenzanalyse der kartierten FS ebenfalls nur in einer geringen Anzahl (7) nachgewiesen wurden. Ob es einen Zusammenhang zwischen FS, SD und evolutionären Bp gibt und SD eventuell die Fragilität chromosomaler Bereiche beeinflussen können, kann aufgrund unzureichender Datenmengen nicht geklärt werden. Es ist aber anzumerken, dass ein Großteil der bisher kartierten FS keinen oder nur einen geringen Anteil an SD aufweist. Eine Ausnahme bildet ein Großteil der parazentrischen und Telomer-nahen FS, was aber wiederum der durchschnittlichen Verteilung der SD im Genom entspricht.

Intrachromosomale Telomersequenzen (ITS)

Mehr als 80% der evolutionären Bp der *Catharrhini* (Altwelt-Affen) und *Platyrrhini* (Neuwelt-Affen) sind in chromosomalen Banden lokalisiert, welche FS epremieren oder intrachromosomale Telomersequenzen (ITS) enthalten (Ruiz-Herrera *et al.*, 2005a). ITS (Untergruppe der SD) sind definiert als Hexanucleotid-Sequenz (TTAGGG)_n, welche nicht nur in den Telomeren der Vertebraten vorkommt, sondern auch in Nicht-Telomer-Bereichen und könnten somit eine alternative Region für Telomerbildung innerhalb von Chromosomen infolge von intrachromosomalen Rearrangements darstellen (Meyne *et al.*, 1990). Bei Fokussierung auf intrachromosomale Reorganisation können ITS als instabile Bereiche, in denen Chromosomenbrüche für Inversionen vorkommen können, betrachtet werden (Ruiz-Herrera *et al.*, 2005a). Nergadze und Mitarbeiter stellten die Hypothese auf, dass Primaten-ITS Relikte von ursprünglichen Brüchen innerhalb von FS sind, eher als FS selbst, und dass humane ITS während der Evolution durch Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB) über NHEJ („non-homologous end -joining“) entstanden sind (Nergadze *et al.*, 2004; Azzalin *et al.*, 2001).

Bezug nehmend auf die in diese Arbeit erhobenen Daten und nach Sequenzanalyse aller bisher kartierten FS kann kein Sequenz-basierender Zusammenhang zwischen ITS und FS festgestellt werden. Lediglich 3 der kartierten bzw. teilkartierten FS, welche nicht Telomernah liegen, weisen ITS-Sequenzen innerhalb der fragilen Region auf (FRA1H in 1q42; FRA3B in 3p14; FRA7E in 7q21) (siehe Anhang 18A) und sind Bereiche evolutionärer Mikrorearrangements (Tab. 4.4.1.1).

„copy number variation“ (CNV)

Durch Sequenzvergleiche verschiedener Individuen hat sich in den letzten Jahren herausgestellt, dass CNV innerhalb des humanen Genoms ein weit verbreitetes Phänomen sind (Iafrate *et al.*, 2004; Conrad *et al.*, 2006; Redon *et al.*, 2006). Sie sind definiert als Duplikationen, Deletionen oder Insertionen von mehreren kbp, liegen in variabler Kopiezahl vor, können die Gendosis direkt beeinflussen, sind involviert in phenotypische Diversität und scheinen einen prädisponierenden Charakter für verschiedene komplexe Erkrankungen zu haben (Aitman *et al.*, 2006). Nach Sequenzanalyse der FS zeigt sich in allen bisher kartierten/teilkartierten cFS, einschließlich der bereits Veröffentlichten, ein Vorkommen von CNVs (siehe Anhang 18A). CNVs werden als instabile „hot spots“ angesehen, welche entlang des humanen Genoms, aber auch des Schimpansengenoms, verteilt sind und teilweise an den gleichen chromosomalen Regionen, aber in unterschiedlicher Kopiezahl vorkommen (Perry *et al.*, 2006). Sie werden teilweise als Ergebnis einer häufigen Nicht-allelischen homologen Rekombination von ancestralen SD vermutet. Einen möglichen Einfluss von CNV auf die FS-Expression bzw. Fragilität chromosomaler Regionen ist bisher nicht untersucht worden.

Insgesamt kann an den in dieser Arbeit untersuchten FS-Sequenzeigenschaften kein alleiniges Merkmal für die Fragilität in bestimmten chromosomalen Regionen verantwortlich gemacht werden. Die Hypothese, dass cFS-Sequenzen schon von sich aus instabil sind, ergaben Untersuchungen durch Integration der FRA3B-Sequenz in primär nicht fragile Regionen des Genoms (Ragland *et al.*, 2008), ein alleiniges Sequenzmotiv für die Fragilität konnte aber ebenfalls nicht identifiziert werden. Ein Beweis für eine alleinige Sequenz-basierende Fragilität, ohne bspw. den Einfluß von Chromatinorganisation oder der umgebenden Sequenzen, konnten diese Ergebnisse nicht erbringen.

4.4.1.3.2 Gene in FS und mögliche assoziierte Erkrankungen

Aufgrund der z.T. sehr großen Ausdehnung von FS bis zu mehreren Mbp liegen innerhalb einiger bisher kartierter FS zahlreiche große Gene. Die bekanntesten FS-Gene sind das FHIT-Gen in 3p14 (FRA3B) lokalisiert mit einer Größe von ~1,50 Mbp und das WWOX-Gen in 16q23 (FRA16D) mit ~1,11 Mbp. Beide wurden als Tumorsuppressorgene identifiziert (Bednarek *et al.*, 2001; Sard *et al.*, 1999). Innerhalb der FRA6E (6q26) liegt das PARK2-Gen (1,37 Mbp) und in 4q22 (FRA4F) das GRID-Gen (1,47 Mbp), in welchen Mutationen und Translokationen beim Menschen und in der Maus nachgewiesen wurden (Rozier *et al.*, 2004). Das Parkin-Gen wurde zuerst als Mutations-target bei Patienten mit autosomal rezessiver juveniler Parkinson-Erkrankung identifiziert (Kitada *et al.*, 1998) und ist involviert in die Neurodegeneration. In weiteren FS liegen ebenfalls große Gene, so in FRA7I (CNTNAP2; 2,3 Mbp), FRAXC (DMD; 2,09 Mbp), FRA2F (LRP1B; 1,9 Mbp), FRA10D (CTNNA3; 1,78 Mbp), FRA1B (DAB1; 1,55 Mbp) und in FRAXC (IL1RAPL1; 1,36 Mbp) (Smith *et al.*, 2006). Innerhalb von FS liegend werden noch weitere große Gene vermutet, so z.B. in FRA2F, FRA7J oder in FRA7I. Aufgrund der in dieser Arbeit erfolgten Kartierung dieser FS kann die Annahme nicht bestätigt werden. In keiner der hier untersuchten FS wurde ein Gen mit einer Ausdehnung > 1Mbp identifiziert, mit Ausnahme des schon bekannten GRID-Gens in FRA4F.

Wie in Tabelle 3.5.1 aufgezeigt, liegen zahlreiche Neoplasie-assoziierte Gene innerhalb der in dieser Arbeit untersuchten FS. In FRA2A ist dies z.B. das AFF3-Gen (auch bezeichnet als (L)AF4-Gen), ein zellulärer Transkriptionsfaktor, welcher in Lymphgeweben expremiert wird, u.a. mit Funktionen in der Onkogenese (Ma und Staudt, 1996; nähere Erläuterungen zum Gen im Anhang 15A). Dieses Gen ist in Translokationen involviert, welche bei der kindlichen ALL und beim follikulären Lymphom beschrieben sind (Ma und Staudt, 1996; Chinen *et al.*, 2008; siehe auch Tab. 4.4.1.2) und stellt somit eine der relativ wenigen Translokations-Bp innerhalb von FS dar. Interessanterweise ist genau in diesem Genbereich auch eine Mikrodeletion identifiziert worden (Steichen-Gersdorf *et al.*, 2008; siehe Tab. Anhang 16A), was ebenfalls die Bedeutung dieser fragilen Region unterstreicht. Zahlreiche Untersuchungen zeigten zudem, dass in FS liegende Gene in verschiedenen Tumoren einen unterschiedlich starken Expressionsverlust aufweisen (Pluciennik *et al.*, 2006; Soderberg *et al.*, 2008) und häufig auch Funktionen in der zellulären Stress-Antwort besitzen (Durkin *et al.*, 2008). Ein unterschiedlicher Expressionsgrad ist auch von Genen beschrieben, welche in den hier kartierten FS-Bereichen liegen (UCSC 2006-Datenbank). Dies trifft z.B. auf die Gene CXCR4 (FRA2F), MYEOV2 (FRA2J), EPHA1 (FRA7M), FUT8 (FRA14B) zu. Andere Gene können durch Mutationen Neoplasie-assoziiert sein (MGAT4A in FRA2A, DIRC1 in FRA2H, SPP1 in FRA4F, POU6F2 in FRA7C, POR in FRA7J, DOCK in FRA7F+K, BRAF in FRA7M). Von einigen Genen wiederum werden Funktionen als Tumor-Suppressor angenommen, wie z.B. CDH20 im Bereich von FRA18B, BCCIP zusammen mit BRCA2 in FRA10F oder CDC37 in FRA1K liegend. In veröffentlichten FS sind ebenfalls Gene mit Tumorsuppressor-Funktion beschrieben, z.B. in FRA3B, FRA16D oder FRA7G (Huebner *et al.*, 1998; Bednarek *et al.*, 2001; Tatarelli *et al.*, 2000). Die genauen Funktionen von zahlreichen Genen sind oft noch nicht bekannt, so dass sich die Zahl der Neoplasie-assoziierten Gene innerhalb von FS, auch auf der Grundlage zusätzlicher Kartierungsdaten, erhöhen kann.

In diesem Zusammenhang wurde ein neues Tumorsuppressorgen, das sog. FATS, identifiziert. FATS steht für „Fragile sites associated tumor suppressor gene“, die Namensgebung erfolgte auf der Grundlage der Kartierungsdaten dieser Arbeit. Das Gen ist innerhalb der FRA10F in 10q26 lokalisiert und wurde von der Arbeitsgruppe um Wei-Wen Cai vom „Baylor College of Medicine“/Houston zunächst in der Maus identifiziert (Li *et al.*, in press). Die DNA-Sequenz des Gens ist zwischen Maus und Mensch hoch konserviert, so dass die homologe Region des Maus-Chromosoms 7 dem Chromosomenabschnitt 10q26.13-10q26.2 des Menschen

entspricht. Die Sequenzanalyse offenbart eine AT-reiche Sequenz mit Ähnlichkeiten zu AT-reichen Minisatelliten-repeats von rFS. Die Expression der mRNA des Gens ist in den durch ionisierende Strahlung induzierten Maus-Lymphomen erniedrigt, was auf eine Tumorsupprimierende Wirkung von FATS hinweist. Untersuchungen zeigten weiterhin Mikrodeletionen innerhalb des FATS-Gens in humanen Brust- und Lungenkrebs und erniedrigte FATS-Expression auch in verschiedenen humanen Tumoren. Knockdown des Gens führt zu einer Hypersensitivität für DNA-Schäden und zu einer gestörten Zellzykluskontrolle. Somit scheint das innerhalb einer FS liegende Tumor-Supressor-Gen aktiv die Zellzyklus-Kontrolle mit zu beeinflussen.

Auch in dieser Arbeit wurden Gene innerhalb von FS liegend identifiziert, welche wichtige Funktionen innerhalb der Zelle besitzen, wie die nachfolgende Tabelle (Tab. 4.4.1.3.2) zeigt.

Tab. 4.4.1.3.2: Fortsetzung und Legende auf der nachfolgenden Seite.

FS	Gen	Funktionen der codierenden Proteine innerhalb der Zelle	
		Zellzyklus, Apoptose, Zellproliferation u.ä.	andere Funkt.
FRA1F	H2B MCL1	Transkriptionsregulation, DNA-Reparatur, Chromosomenstabilität Apoptose	- -
FRA2L	IgA DUSP2 NCAPH ARIDA5A	- Zellproliferation, -differenzierung Chromosomenkondensation Gewebe-spezifische Genexpression, Zellwachstumsregulation	Immunregulation - - -
FRA2A	ACTR1B ZAP70 MGAT4A MAP4K4 CXCR4	Spindelapparat-Bildung, Chromosomenbewegung u.a. Signaltransduktion Regulation in der Verfügbarkeit von Serum-Proteinen Aktivierung von MAPK8/JNK; Einfluss auf TNF- α -Signalweg -	- - - - Immunregulation
FRA2H	TFPI	-	Blutgerinnung
FRA2J	RAB17 HDAC4	Trans-zellulärer Transport Zellzyklus-Progression, Transkriptionale Regulation	- -
FRA4F	DSPP PKD2 SNCA TMSL3 GRID	- Zell-Zell/matrix-Interaktionen Präsynaptische Signalleitung - Neurotransmitter-rezeptor	Dentin-Bestandt. - - Zytoskelett -
FRA4C	ANAPC10 SMAD1 POU4F2	Bestandteil des „Anaphase promoting“-Komplexes Signaltransduktion, Zellwachstum, Apoptose Kontrolle der Zellidentität	- Immunregulation -
FRA5D	CHD1	Chromatinstruktur	-
FRA7B	SDK1 SLC29A ACTG1	Zelladhäsion (Neuronen) Plasmamembranprotein (Neuronen) Zellbeweglichkeit, -struktur (gilt auch für ACTB-Gen in FRA7B)	- - -
FRA7C	AMPH POU6F2	Zytoplasmatische Oberfläche von synaptischen Vesikeln Transkriptionsfaktor	- -
FRA7J	FKBP36 BAZ1B ELN POR HSPB1 YWHAG	- Chromatin-abhängige Transkriptionsregulation Bestandteil von elastischen Fasern (Elastin) Signaltransduktion Stress-Resistenz, Actin-Organisation Signaltransduktion (RAF1)	Immunregulation - - - - -
FRA7F+K	LAMB1 NRCAM DOCK4	Zelladhäsion, Migration, Signaltransduktion, u.a. Neuron-Neuron-Adhäsion, Zellkommunikation Regulation von Zellkontakten	- - -
FRA7I	XRCC2	Chromosomenstabilität, DNA-Reperatur	-

FS	Gen	Funktionen der codierenden Proteine innerhalb der Zelle	
		Zellzyklus, Apoptose, Zellproliferation u.ä.	andere Funkt.
FRA7M	TBXAS1 BRAF CASP2 CLCN1	- Signaltransduktion (MAP Kinase/ERK), Zellteilung u.a. Apoptose -	Lipid-Synthese, Blutgerinnung - - Erregbarkeit der Muskeln
FRA10F	MMP21 UROS BCCIP	Embryogenese, Lymphozytenreifung - Homologe Rekombination bei DNA-Reparatur, Zellzyklus	- Hb-Biosynthese -
FRA14B	RAD51L1	Homologe Rekombination bei DNA-Reparatur, Apoptose	-
FRA16C	SF3B3	Chromatinmodifikation, Transkription, DNA-Reparatur	-

Tab. 4.4.1.3.2: Auflistung von FS, die Gene mit Zellfunktionen beinhalten (nach UCSC 2006-Datenbank).
Abkürzung Hb: Hämoglobin.

Wie aus der Tabelle 4.4.1.3.2 ersichtlich, besitzen zahlreiche in FS liegende Gene wichtige regulatorische Funktionen innerhalb des Organismus wie z.B. in der Signaltransduktion, bei der Zellproliferation und Differenzierung, bei der Apoptose, der Chromosomenkondensation, innerhalb des Immunsystems und auch in der DNA-Reparatur. Die große Funktionsbreite der Gene suggeriert eine mögliche ausgedehnte Beeinflussung der Fragilität auf viele Bereiche der Zelle bzw. des gesamten Organismus.

Da bei Veränderungen innerhalb einiger Gene (z.B. durch Mutationen), welche in dieser Arbeit als in FS liegend identifiziert wurden, Erkrankungen beschrieben sind (siehe Tab. 3.5.2), könnte man postulieren, dass diese auch mit einer Ursache in der Fragilität haben könnten. Die Vermutung liegt begründet in der höheren Anfälligkeit der fragilen Regionen für Bruchereignisse bzw. DNA-Veränderungen. Eine Verbindung zwischen FS und Erkrankungen werden seit langem diskutiert und wurden mit der Klonierung und Charakterisierung von FRAXA mit dem FMR1-Gen 1991 (Verkerk *et al.*, 1991) und FRAXE 1994 (Knight *et al.*, 1994) bestätigt. Beide rFS sind mit mentaler Retardierung assoziiert und durch eine repeat-Expansion (CCG) gekennzeichnet. Das Fragile X-Syndrom (FRAXA, Xq27.3) ist die bekannteste Erkrankung in Verbindung mit FS und ist charakterisiert durch eine typische Klinik (moderate bis schwere mentale Retardierung, verlängertes Gesicht mit prominenten Ohren) in Verbindung mit Verhaltensauffälligkeiten (Hyperaktivität, autistische Züge). Weitere mit mentaler Retardierung assoziierte rFS sind FRA11B (Jacobsen Syndrom) und FRA12A. CFS, welche eindeutig in Verbindung zu bringen sind mit isoliert vorkommender mentaler Retardierung, sind bisher nicht beschrieben und es konnte auch kein Zusammenhang mit den hier untersuchten FS anhand der Gene festgestellt werden. Dagegen sind neuropsychiatrische Erkrankungen in Verbindung mit FS bekannt und Studien an psychiatrischen Patienten zeigen eine erhöhte FS-Expressionsrate innerhalb dieser Patientengruppe (im Vergleich zur Kontrollgruppe) an (Tastemir *et al.*, 2006). Innerhalb FRA13A sind die Gene NBEA, MAB21L1, DCAMKL1 und MADH9 lokalisiert. Deletionen des NBEA-Gens sind bei Autisten beschrieben (Castermans *et al.*, 2003) und Veränderungen in den anderen Genen stehen in Verbindung mit neuronalen und psychiatrischen Erkrankungen (Potter, 1997; Margolis *et al.*, 1999; Matsumoto *et al.*, 1999). Der Bp einer reziproken Translokation t(9;11)(p24;q23) innerhalb der kartierten FRA11G geht mit einer Zerstörung des DIBD1-Gens einher und kann in Verbindung gebracht werden mit Schizophrenie und dem Gilles de la Tourette-Syndrom (Gericke, 2006). Anzumerken ist, dass in Patienten mit diesem Syndrom eine erhöhte FS-Expression beobachtet wurde (Gericke *et al.*, 1996). Des Weiteren werden Veränderungen innerhalb des PARK2-Gens in FRA6E bei Patienten mit autosomal rezessiver juveniler Parkinsonerkrankung beschrieben (Savelyeva *et al.*, 2006). Ein „6q terminal deletion syndrom“ in direktem Kontext zu FRA6E, verbunden

mit einer Deletion im fragilen Bereich, wurde von Bertini beschrieben (Bertini *et al.*, 2006), neben dem schon aufgezeigten Zusammenhang zu autosomal rezessiver juveniler Parkinson-Erkrankung. Innerhalb der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten FRA4F (4q22) liegt das SNCA-Gen, welches ebenfalls durch Mutationen oder Duplikationen zu dem Krankheitsbild des Parkinson führt (Polymeropoulos *et al.*, 1997; Nishioka *et al.*, 2006). Mit Schizophrenie, aber auch mit erhöhtem Risiko für Magenkrebs gehen Veränderungen im MTHFD-Gen, welches innerhalb der im Rahmen dieser Arbeit kartierten FRA14B liegt (Tab. 3.5.2), einher (Kempisty *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007). Ebenfalls in FRA14B ist das ZFYVE26-Gen lokalisiert. Mutationen in diesem Gen sind verbunden mit „Autosomal rezessiver spastischer Paraplexie-15“, einer ebenfalls neurodegenerativen Erkrankung (Hanein *et al.*, 2008).

Innerhalb der hier kartierten FRA7J (Größe ~9,5 Mbp) in 7q11.23 liegen zahlreiche bekannte Gene, u.a. die WBSCR-Gene für das Williams-Beuren-Syndrom (WBS), das Elastin-Gen (ELN), das NCF1-Gen und das HSPB1-Gen (Tab. 3.5.2). Es ist bekannt, dass Deletionen in den WBS-Genen zur Ausprägung des Krankheitsbildes führen (Meng *et al.*, 1998; Peoples *et al.*, 2000; Osborne und Mervis, 2007). Vergleichende Untersuchungen der Region 7q11.23 in Mensch und Maus offenbarten einen evolutionären Bp im Bereich von „low copy repeats“ (LCR). Die evolutionäre Konserviertheit dieser Region kann durch die Tatsache unterstützt werden, dass ein evolutionärer Bp der *Hominidae* ebenfalls in dieser fragilen Region 7q11.23 nachgewiesen wurde. Neben Deletionen existieren auch Translokationen, in der dieser Bereich involviert ist (Portera *et al.*, 2006), was wiederum seine Anfälligkeit für chromosomale Veränderungen unterstreicht. Die „Supravalvuläre Aortenstenose“ (SVAS) ist verursacht durch Mutationen im ELN-Gen. Veränderungen im NCF1-Gen sind assoziiert mit „Chronischer Granulomatose“, einer Autoimmunerkrankung (Shamsian *et al.*, 2008). Ein weiteres interessantes Gen ist das HSPB1-Gen, verantwortlich für „Charcot-Marie-Tooth Diseases, Axonal, Type 2F“ (CMT2F). Diese Erkrankung ist eine angeborene Neuropathie, in der Klinik sehr heterogen und Mutationen in zahlreichen Genen wurden identifiziert, u.a. im HSPB1-Gen, auch bekannt unter dem Namen HSP27 (Tang *et al.*, 2005).

Ein Gen, welches über den RAS/ERK-Signalweg Einfluss nimmt auf Zelldifferenzierung, Proliferation und Apoptose, ist das BRAF-Gen innerhalb FRA7M in 7q34-7q35 liegend. Das „Cardio-Fazio-Cutane Syndrom“ (C-F-S) ist gekennzeichnet durch „gain-off-function“ Mutationen im BRAF-, KRAS-, MEK1- und MEK2-Gen, alle involviert in den RAS/ERK-Signalweg (Niihori *et al.*, 2006; Roberts *et al.*, 2006). Mentale Retardierungen sind im Zusammenhang mit WBS und C-F-S beschrieben und könnten erstmalig einen indirekten Zusammenhang zu cFS aufzeigen. In Tab. 16A im Anhang sind alle bekannten 140 Mikrodeletions-/Mikroduplikations-Syndrome (Stand Oktober 2008) aufgeführt (wobei einige Syndrome in der gleichen zytogenetischen Bande lokalisiert sind). Davon liegen 92 Bp im zytogenetischen Bereich von FS (teilweise von in dieser Arbeit neu Identifizierten und bereits veröffentlichten FS) und molekularzytogenetisch ist eine Übereinstimmung von 13 FS mit den Mikrodeletionssyndromen zu verzeichnen. Einschränkend ist zu sagen, dass aufgrund fehlender Kartierung nicht von allen FS ein Vergleich auf molekularzytogenetischer Ebene möglich war, so dass die Anzahl an Übereinstimmungen möglicherweise höher ist. Eine Veröffentlichung hinsichtlich balancierter chromosomaler Rearrangements in Fällen von Infertilität (Manvelyan *et al.*, 2008) zeigt ebenfalls, allerdings auf zytogenetischer Ebene, einen hohen Grad an Bp-Übereinstimmung mit fragilen Regionen (~61%, unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Arbeit). Eine Überprüfung auf molekularzytogenetischer Ebene erfolgte bisher nicht, wäre aber ein möglicher Ansatzpunkt, ob eine direkte Assoziation zu FS gegeben ist – auch im Hinblick auf evtl. vorhandene Mikrodeletionen im Bp-Bereich. In diesem Zusammenhang ist im November diesen Jahres eine Veröffentlichung erschienen, welche Mikrodeletionen und eine Mikroduplikation im Bereich von 5q35 bei Patienten mit konstitutionellen Aberrationen und klinischen Auffälligkeiten beschreibt (Buysse *et al.*, 2008). In diesem chromosomalen Bereich ist FRA5G lokalisiert, welche im Rahmen dieser

Arbeit nicht vollständig kartiert werden konnte. Trotzdem kann gesagt werden, dass die Mikrorearrangements vermutlich innerhalb der FRA5G zu finden sind. Wie aus diesen Daten und aus den in Tab. 3.5.2 aufgeführten Ergebnissen hervorgeht, liegen noch zahlreiche andere Gene, die in Verbindung gebracht werden mit diversen Erkrankungen, im molekularzytogenetischen Bereich von FS. Anhand dieser Erhebung kann postuliert werden, dass cFS neben ihrem Einfluss auf Evolution und Tumorprogression auch indirekt die Ausbildung verschiedener Krankheitsbilder in einem stärkeren Maße beeinflussen als bisher angenommen. Dies geschieht aber weniger über interchromosomale Veränderungen, als vielmehr über Mikrodeletionen, Amplifikationen oder der Begünstigung der Ausprägung von Mutationen innerhalb der Gene (ähnlich wie bei Tumor-assoziierten Veränderungen). Bspw. wurde die Möglichkeit einer Genduplikation durch FS-Aktivierung anhand der PIP-Gene (FRA7I) bereits gezeigt (Ciullo *et al.*, 2002).

4.5 Chromosomenbruchsyndrome

Es sind zahlreiche Erkrankungen bekannt, deren Ursache in einem fehlerhaften DNA-Reparaturmechanismus liegen, welcher dann wiederum zu einer gesteigerten Chromosomeninstabilität führt. Beispiele für solche Erkrankungen sind Ataxie Telangiectasie (AT), Bloom Syndrom, Nijmegen Breakage Syndrom, Rothmund-Thompson Syndrom, Xeroderma pigmentosa, Werner-Syndrom und die Fanconi Anämie (FA), welche alle unter dem Begriff „Chromosomenbruchsyndrome“ zusammengefasst werden und die durch ein erhöhtes Malignitätsrisiko gekennzeichnet sind (German, 1969; Neveling *et al.*, 2007).

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde eine medizinische Doktorarbeit (Frau Christiane Schoder) zu Chromosomenveränderungen bei der Fanconie Anämie, einer autosomal rezessiven Erkrankung (Schroeder *et al.*, 1976) betreut. Ziel war die molekularzytogenetische Überprüfung der Kolo-kalisation von FS mit Bruchereignissen, welche bei der FA auftreten. Hierzu erfolgte die Untersuchung an einem Großteil der im Rahmen der Promotionsarbeit neu kartierten FS, indem die molekularzytogenetisch identifizierten Bp-BACs der FS auf die FA-Patientensuspension hybridisiert wurden (Induzierung erfolgte mit Mitomycin C). Im Endergebnis zeigten die Untersuchungen eine nahezu 90%-ige molekularzytogenetische Übereinstimmung von induzierten Chromosomenbrüchen in FA-Suspensionen mit FS, was einen gemeinsamen molekularen Mechanismus bestätigt. Ein wesentlicher Unterschied war in den Häufigkeitsverteilungen der Chromosomenbrüche zu beobachten. Die am häufigsten Aph-induzierten FS FRA3B und FRA16D (Durkin und Glover, 2007), welche auch in dieser Arbeit mit der höchsten Expressionsrate beobachtbar waren, kamen in den FA-Suspensionen nur selten vor. Wohingegen andere Chromosomenbrüche, wie in 1q21 (FRA1J) eine höhere Expressionsrate in den FA-Suspensionen (3%), als in den Aph-Induzierten aufwiesen (in dieser Arbeit mit 0,12%). Dies kann evtl. mit der andersartigen Methode der Bruch-Induzierbarkeit in Verbindung gebracht werden. Aph ist ein Polymeraseinhibitor (siehe 1.3.2), wogegen Mitomycin C eine DNA-Doppelstrang-vernetzende Substanz ist. Es ist zudem zu beachten, dass in FA-Zellen zusätzlich noch ein DNA-Reparatur-Defekt vorliegt. Anzumerken ist, dass nicht alle identifizierten Brüche FS entsprachen, aber ein Großteil zeigte eine Übereinstimmung, auch mit denen in dieser Arbeit neu identifizierten FS. Ein weiterer Unterschied betraf die Häufigkeit des Auftretens von Reunionsfiguren – in Aph-induzierten Suspensionen sehr selten, in den FA-Suspensionen relativ häufig. Reunionsfiguren entstehen infolge einer gestörten Chromosomenbruch-Reparatur (Patel und Joenje, 2007). Dies ist möglicherweise mit unterschiedlichen Eigenschaften der Chromosomenbrüche oder mit Abweichungen innerhalb des DNA-Reparatur-Mechanismus erklärbar. Insgesamt scheint aber der gleiche Mechanismus, der für die FS-Stabilität verantwortlich ist (siehe 4.6), auch bei der

FA von Bedeutung zu sein (Arlt *et al.*, 2004; Schwartz *et al.*, 2005; Patel und Joenje, 2001; Howlett *et al.*, 2005).

Der molekularzytogenetische Beweis, dass Chromosomenbrüche in einem Chromosomenbruchsyndrom FS entsprechen, unterstreicht deren klinische Bedeutung und die Assoziation mit Neoplasien.

4.6 Fragilität – warum sind chromosomale Bereiche fragil?

Wenig ist bekannt über den zellulären Mechanismus, welcher die cFS-Stabilität kontrolliert. Späte Replikation scheint ein Merkmal von rare und common FS zu sein, als erstes entdeckt an der rFS FRAXA (Fragiles X-Syndrom) (Hansen *et al.*, 1993). Für die rFS ist eine mögliche Erklärung die Bildung von Sekundärstrukturen, vermittelt durch die CGG- und AT-repeats, welche den Ablauf an der Replikationsgabel behindern (Hewett *et al.*, 1998). Die Zugabe von Aph führt bei cFS zu einer weiteren signifikanten Verzögerung in der Replikation, u.a. nachgewiesen bei FRA3B (Le Beau *et al.*, 1998). Zum momentanen Zeitpunkt wird ein Modell favorisiert, bei dem davon ausgegangen wird, dass cFS die Replikation in der S-Phase des Zellzyklus initiieren können, aber keine vollständige Replikation erfolgt und somit die chromosomalen Brüche in den Metaphasezellen das Resultat von unreplizierter DNA sind (Palakodeti *et al.*, 2004). Da auch andere Regionen innerhalb des Genoms spät replizierend sind, kann dies nicht als alleinige Ursache für Fragilität angesehen werden.

Ein weiteres Untersuchungsfeld hinsichtlich der Fragilität ist der Zellzyklus bzw. die Zellzykluskontrolle. Zellen antworten auf DNA-Schäden mit einer verzögerten Zellteilung, um Reparaturprozesse zu ermöglichen. Eine zentrale Bedeutung haben hierbei die ATM- und ATR-Kinase in Antwort auf Replikationsstress und DNA-Schäden (Glover *et al.*, 2005). ATM wird primär aktiviert bei DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB), wohingegen ein ATR-Signalweg als Antwort auf verzögerte Replikation, u.a. verursacht durch Aph oder ionisierende Strahlung, angeschaltet wird. Es zeigte sich, dass ATR-defiziente Zellen nach Aph-Induktion eine signifikant höhere Rate an Chromosomenbrüchen aufwiesen als die Kontrollgruppe (Casper *et al.*, 2002), wodurch gezeigt ist, dass ATR für die Erhaltung der FS-Stabilität während der normalen Zellteilung nötig ist. Nach dem Nachweis des Einflusses des ATR-Signalweges auf die FS-Expression wurden nun auch Proteine untersucht, die modifizierend auf diese wirken. Zum einen ist das BRCA1, wichtig für die Erhaltung der FS-Stabilität über den G2/M Kontrollpunkt (Arlt *et al.*, 2004), zum anderen SMC1. SMC1 spielt eine wichtige Rolle bei der Chromosomenkondensation, Schwesterchromatid-Kohäsion und DNA-Reparatur und ist ein Ziel der ATM-Phosphorylierung als Antwort auf Aph-Einwirkung (Musio *et al.*, 2005). Der genaue Einfluß von SMC1 auf die Fragilität ist noch nicht geklärt. Ein weiterer wichtiger Pfeiler bei der Erhaltung der FS-Stabilität scheint der FA-Signalweg zu sein, unter Einbeziehung des FANCD2-Proteins (Howlett *et al.*, 2005). Durkin und Mitarbeiter zeigten, dass CHK1 und CHK2 ebenfalls durch niedrige Dosen Aph aktiviert werden und fanden einen signifikanten Effekt von CHK1-Defizienz auf FS-Brüche (Durkin *et al.*, 2006). Eine Störung der „lagging“-Strang-Synthese könnte zur Bildung von unreplizierten Regionen und Sequenz-spezifischen Sekundärstrukturen führen. Eine Inhibierung der „leading“-Strang-Synthese infolge von Replikationsstress führt zu einer Beeinflussung der Vorgänge an der Replikationsgabel, in deren Ergebnis unreplizierte Einzelstrang-DNA die ATP-Signalkaskade aktivieren.

DSB können an FS vorkommen, entweder direkt oder als DNA-Reparatur-Konsequenz infolge gestörter Replikation. Homologe Rekombination (HR) spielt eine große Rolle in Antwort auf DSB und verzögerter oder inhibierter Replikationsgabel während der S- und G2-Phase des Zellzyklus. Aph-induzierter Replikationsstress führt zur Aktivierung von Rad41 und DNA-Phosphokinasen (PKcs), den Komponenten von HR und NHEJ (DSB-

Reparatursignalwege; Schwartz *et al.*, 2005). Neue Untersuchungen zeigen den Einfluss der Werner-Syndrom-Helicase (WRN) auf die FS-Stabilität (Pirzio *et al.*, 2008). Das Gen agiert zusammen mit ATR im Zellzyklus und ein Funktionsverlust, speziell der Helicaseaktivität, führt zu FS-Instabilität mit und ohne Aph-Einwirkung, nachgewiesen an Patienten mit Werner-Syndrom.

Aufgrund der Tatsache, dass FS in Metaphaseplatten sichtbar werden, müssen viele Läsionen in der Lage sein, die Zellzykluskontrollpunkte zu umgehen, was letztendlich in eine unvollständige Replikation mündet. Deletionen und Translokationen an FS könnten das Resultat sein von DNA-DSB, verursacht z.B. durch Brüche an Einzelstrang-Regionen. Dadurch könnten Deletionen, die in den Tumorzellen nachgewiesen worden sind, durch Veränderungen in den Zellzykluskontrollpunkten oder/und gestörter Reparaturprozesse entstanden sein (Glover *et al.*, 2005).

Es ist aber auch vorstellbar, dass FS nützliche Funktionen haben. So könnten sie durch ihre späte Replikation ein Signal für die Zelle darstellen, dass die Replikation beendet ist (Arlt *et al.*, 2006). Es existieren aber auch Veröffentlichungen, in denen die Fragilität der cFS-Sequenzen nicht in Zusammenhang gebracht werden mit einer späten Replikation (Ragland *et al.*, 2008). Allgemein sind epigenetische Einflüsse, in Verbindung mit einer verzögerten Replikation und nachfolgenden Chromatinveränderungen, ebenfalls Diskussionspunkte in der Literatur (Poot *et al.*, 2005).

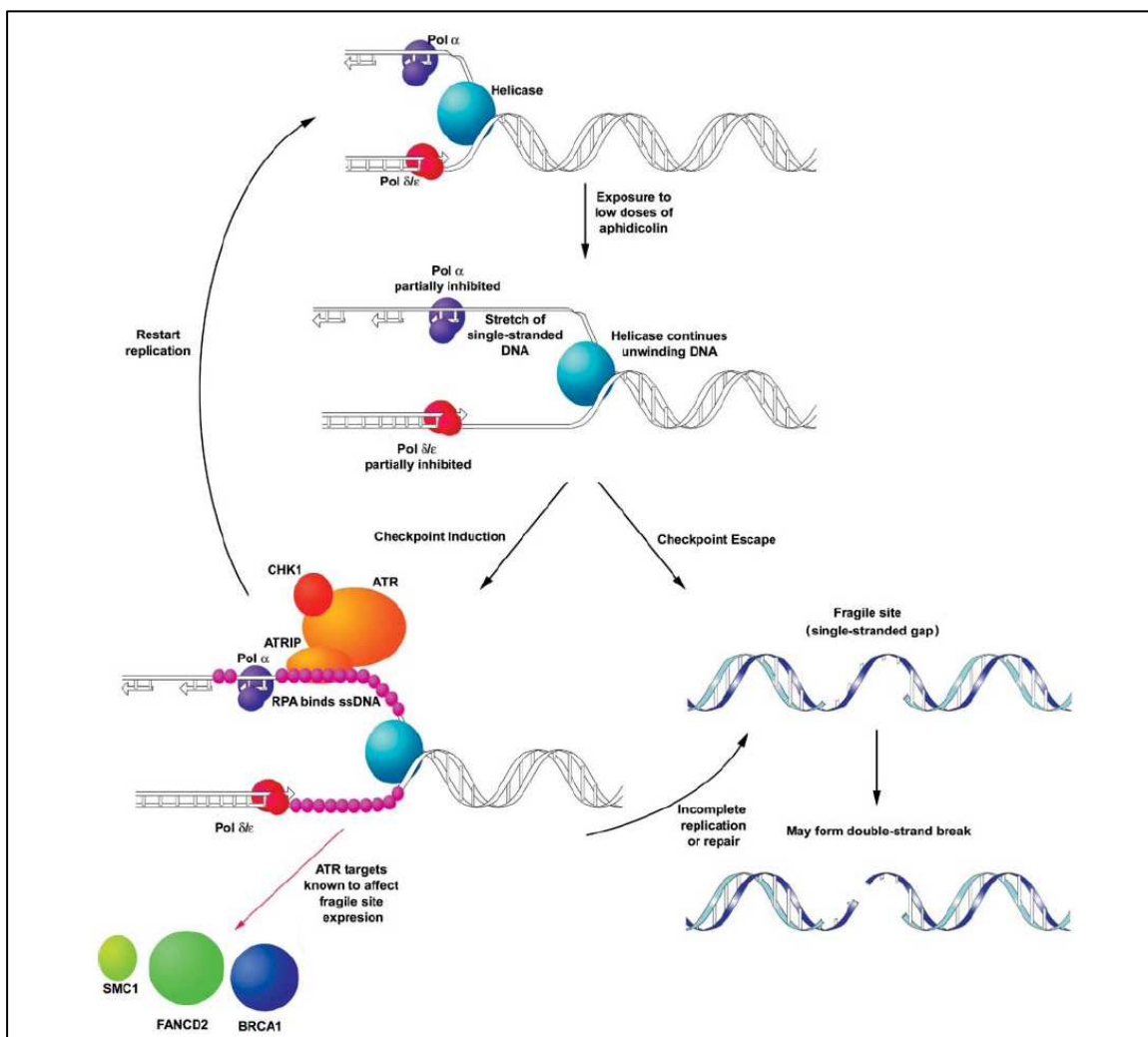


Abb. 4.6: Instabilitätsmodell für cFS (nach Glover *et al.*, 2005).

4.7 Ausblick

FS gewinnen eine immer größere Bedeutung in der Erforschung von Krankheiten, wie auch in der Evolutionsbiologie. Es wurde gezeigt, dass in der FS-Expression individuelle Unterschiede existieren. Ist dies in Verbindung zu bringen mit individuellen DNA-Polymorphismen in dem FS-Bereich? Gibt es eine angeborene Prävalenz für die Ausprägung bestimmter Chromosomenbrüche, welche über Generationen nachvollziehbar ist? Sind populationsspezifisch statistisch nachweisbare Expressionsunterschiede erkennbar? Diese und ähnliche Fragen sind von essentieller Bedeutung für das Verständnis der Fragilität. Eine Möglichkeit des Nachweises individueller DNA-Polymorphismen in den FS-Regionen könnte mit der Hybridisierung spezifischer BACs (im Bereich von CNV innerhalb der FS) auf Aph-induzierte Suspension durch Vergleich der Signalintensitäten erreicht werden. Populationsspezifische Unterschiede in der Lage bzw. Ausdehnung der FS könnten durch vergleichende BAC-Hybridisierungen aus den Bp-Regionen geklärt werden. Aufgrund von Kartierungsarbeiten der letzten Jahre sind einige FS gut charakterisiert. Die molekularzytogenetische Kartierung erfolgt aber bisher größtenteils mit BACs, wodurch eine Bestimmung der FS-Grenzen bis auf ca. 100 kbp genau möglich ist. Limitierend ist hier die BAC-Größe. Der nachfolgende Schritt wäre nun eine Subklonierung der BACs, wodurch eine Kartierung bis auf Basenpaar-Niveau möglich wäre. Eventuell könnte ein spezifisches Sequenzmotiv für die Fragilität verantwortlich gemacht werden. Ein großes Problem bei der molekularzytogenetischen Kartierung ist die häufig sehr niedrige Expressionsrate der FS, was eine breit angelegte FS-Charakterisierung zum momentanen Zeitpunkt fast unmöglich macht. Hier könnten technische Verbesserungen, wie z.B. der Metaphase-suchenden bzw. auswertenden Programme (z.B. Metafer/ISIS-Programm der Fa. MetaSystems) große Abhilfe schaffen. Eine andere Möglichkeit wäre eine Kartierung an der Suspension von z.B. Fanconi-Patienten, in denen die Häufigkeitsverteilungen der FS im Verhältnis zu Aph-induzierter Normalsuspension verändert sind. Anschließend müsste eine Bp-Überprüfung an Aph-induzierter Suspension erfolgen. Anhand der bisher charakterisierten FS im Vergleich mit Neoplasie-assoziierten Bp konnte gezeigt werden, dass interchromosomale Rearrangements (Translokationen) relativ selten sind, dagegen scheinen evolutionäre Bp häufiger in fragilen Regionen zu liegen. Eine Assoziation von Genamplifikationen bzw. -deletionen in verschiedenen Tumoren konnte aber nachgewiesen werden. Eine spannende Frage in diesem Zusammenhang ist, ob FS im Interphasekern nachzuweisen sind, bzw. ob mögliche Deletionen/Amplifikationen in den FS-Bereichen sichtbar werden. Ein Ansatzpunkt hierfür wäre die Hybridisierung von BACs aus der am stärksten exprimierten FS in 3p14 auf Zellkerne (Interphase-FISH). Der Fokus auf die Histone bzw. Histonveränderungen könnte ebenfalls interessante Hinweise über die Ursachen der Fragilität liefern. Elektronenmikroskopische bildgebende Verfahren, wie z.B. das Rasterelektronenmikroskop (REM) oder das „Atomic force microscope“ (AFM), wären aufgrund ihres Auflösungsvermögens von 0,1-10 nm (Lichtmikroskop ca. 200 nm) in der Lage, eine exakte Darstellung eines Chromosomenbruches aufzuzeigen und ein mögliches Vorhandensein eines DNA-Fadens in der FS-Region darzustellen. Aufgrund der Tatsache, dass innerhalb vieler kartierter FS Krankheits-assoziierte Gene liegen, werden in Zukunft auch auf diesem Forschungsfeld die Aktivitäten, besonders auf molekularer Ebene, erhöht werden. Die zentrale Frage, wie und ob die Fragilität Einfluss nimmt auf die Entstehung von Erkrankungen, wie z.B. für neurodegenerative Erkrankungen identifiziert, wird intensiv untersucht werden müssen, bspw. über Protein-chip-array. Bei der Beantwortung der Fragen – Warum sind chromosomale Bereiche fragil? Wie ist ihr zellregulatorischer Einfluss und sind sie mit verantwortlich für die Ausprägung zahlreicher Erkrankungen? Wie ist ihr evolutionärer Aspekt, auch in Nicht-Primatenarten, zu werten? – stehen wir erst am Anfang.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die zytogenetisch bestehende chromosomale Kolokalisation von „Fragile sites“ (FS), evolutionär konservierten Bp und Neoplasie-assoziierten Bp mit Hilfe molekularzytogenetischer Methoden zu überprüfen.

Neben der Beantwortung der eigentlichen Fragestellung erfolgte die Beurteilung der FS-Expressionsrate in unterschiedlichen Individuen und Bandenstadien. Es konnte gezeigt werden, dass die FS-Häufigkeit zwischen den Individuen schwankt, was besonders auf die Niedrig-Expriemierten zutrifft, aber kaum auf die FS mit einer hohen Expressionsrate. In dem Bandenstadium 300-350 wurden nur wenige Chromosomenbrüche pro Metaphaseplatte identifiziert, in den anderen Bandenstadien signifikant mehr FS. Anhand der Beurteilung aller expremierter FS konnten, neben den in der NCBI-Datenbank aufgeführten, 61 neue und bereits in diversen Veröffentlichungen aufgeführte FS nachgewiesen werden. Dies ermöglichte erstmals die Erstellung einer „Fragilen Karte“ von Aph-induzierten FS des gesamten Genoms, einschließlich einer einheitlichen Benennung.

Bei der vergleichenden molekularzytogenetische Analyse von fragilen Bereichen des Genoms mit bereits auf molekular bzw. molekularzytogenetischer Ebene identifizierten evolutionären und z.T. Neoplasie-assoziierten Bruchpunkten stellte die Kartierung und Charakterisierung von Aph-induzierten FS den zentralen Bestandteil dieser Arbeit dar. Es erfolgte in dieser Arbeit eine vollständige Kartierung von 5 FS, von weiteren 15 war eine proximale oder distale Bp-Bestimmung möglich und an 14 FS erfolgten Einzel-BAC-Hybridisierungen. Somit erhöht sich die Zahl der vollständig kartierten cFS, einschließlich mit den schon Veröffentlichten, auf 26. Es konnte gezeigt werden, dass evolutionär konservierte Bruchpunkte zu einem hohen Anteil innerhalb von fragilen Bereichen des Genoms liegen, im Gegensatz zu Neoplasie-assoziierten chromosomalen Veränderungen (Translokationen, Inversionen). Damit konnte auf molekularzytogenetischer Ebene nachgewiesen werden, dass evolutionär konservierte Bp innerhalb oder im Grenzbereich fragiler chromosomaler Regionen lokalisiert sind. Die nachfolgende Datenbankanalyse konnte die bestehende Vermutung eines hohen AT-Gehaltes als Merkmal aller cFS-Regionen nicht bestätigen. Es zeigte sich ein sehr heterogenes Bild, auch im Bezug auf die Repeat-Analyse. So konnte keine Sequenzeigenschaft ermittelt werden, die für die Fragilität verantwortlich gemacht werden könnte (gilt auch unter Einbeziehung der bereits veröffentlichten FS). Eine Überprüfung der FS hinsichtlich der in ihnen liegenden Gene zeigte zahlreiche Neoplasie-assoziierte Gene. Die Literaturrecherche offenbarte, dass in einem Großteil der Gene in Tumoren/Leukämien ein veränderter Expressionsgrad vorliegt und auch zahlreiche Mutationen beschrieben sind. Dies lässt die These zu, dass fragile Bereiche weniger über interchromosomale Veränderungen, wie Translokationen, als eher über Mikroarrangements die Tumorprogression beeinflussen. Des Weiteren wurden zahlreiche Krankheits-assoziierte Gene in cFS aufgezeigt, in einem bisher nicht vermuteten Ausmaß.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine allein Sequenz-basierende Ursache für die Fragilität unwahrscheinlich ist. Vielmehr scheint es ein komplexes Gefüge unter Einbeziehung der Chromosomenintegrität, zellulärer Mechanismen, der DNA-Sequenz und vermutlich noch zahlreicher unbekannter Komponenten zu sein. Der Einfluss von FS ist nicht auf evolutionäre Prozesse oder Neoplasie-assoziierte Veränderungen beschränkt, sondern dehnt sich auch auf regulatorische Bereiche und die Ausprägung bestimmter Erkrankungen aus, wie die innerhalb fragiler Regionen liegenden Gene zeigen.

6 Literaturverzeichnis

Aitman TJ, Dong R, Vyse TJ, Norsworthy PJ, Johnson MD, Smith J, Mangion J, Robertson-Lowe C, Marshall AJ, Petretto E, Hodges MD, Bhangal G, Patel SG, Sheehan-Rooney K, Duda M, Cook PR, Evans DJ, Domin J, Flint J, Boyle JJ, Pusey CD, Cook HT.

Copy number polymorphism in Fcgr3 predisposes to glomerulonephritis in rats and humans. *Nature*. 2006 Feb 16;439(7078):851-855.

Aldred MA, Aftimos S, Hall C, Waters KS, Thakker RV, Trembath RC, Brueton L.

Constitutional deletion of chromosome 20q in two patients affected with albright hereditary osteodystrophy. *Am J Med Genet*. 2002 Nov 22;113(2):167-172.

Amiel J, Rio M, de Pontual L, Redon R, Malan V, Boddaert N, Plouin P, Carter NP, Lyonnet S, Munnich A, Colleaux L.

Mutations in TCF4, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt-Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet*. 2007 May;80(5):988-993.

Aplan PD.

Causes of oncogenic chromosomal translocation. *Trends Genet*. 2006 Jan;22(1):46-55.

Arlt MF, Miller DE, Beer DG, Glover TW.

Molecular characterization of FRAXB and comparative common fragile site instability in cancer cells. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002 Jan;33(1):82-92.

Arlt MF, Casper AM, Glover TW.

Common fragile sites. *Cytogenet Genome Res*. 2003;100(1-4):92-100.

Arlt MF, Xu B, Durkin SG, Casper AM, Kastan MB, Glover TW.

BRCA1 is required for common-fragile-site stability via its G2/M checkpoint function. *Mol Cell Biol*. 2004 Aug;24(15):6701-6709.

Arlt MF, Durkin SG, Ragland RL, Glover TW.

Common fragile sites as targets for chromosome rearrangements. *DNA Repair (Amst)*. 2006 Sep 8;5(9-10):1126-1135.

Arrighi FE, Hsu TE: Localisation of heterochromatin in human chromosomes. *Cytogenet* 1971;10:81-86.

Austin MJ, Collins JM, Corey LA, Nance WE, Neale MC, Schieken RM, Brown JA.

Aphidicolin-inducible common fragile-site expression: results from a population survey of twins. *Am J Hum Genet*. 1992 Jan;50(1):76-83.

Azzalin CM, Nergadze SG, Giulotto E.

Human intrachromosomal telomeric-like repeats: sequence organization and mechanisms of origin. *Chromosoma*. 2001 May;110(2):75-82.

Baker E, Sutherland GR.

A new folate sensitive fragile site at 1p21.3. *J Med Genet*. 1991 May;28(5):356-357.

Bates GP, Wainwright BJ, Williamson R, Brown SD.

Microdissection of and microcloning from the short arm of human chromosome 2. *Mol Cell Biol*. 1986 Nov;6(11):3826-3830.

Bayreuther, Kl.

Der Chromosomenbestand des Ehrlich-Ascites-Tumors der Maus. *Naturforsch*. 1952;76:554-557.

Becker NA, Thorland EC, Denison SR, Phillips LA, Smith DI.

Evidence that instability within the FRA3B region extends four megabases. *Oncogene*. 2002 Dec 12;21(57):8713-8722.

Bednarek AK, Keck-Waggoner CL, Daniel RL, Laflin KJ, Bergsagel PL, Kiguchi K, Brenner AJ, Aldaz CM.

WWOX, the FRA16D gene, behaves as a suppressor of tumor growth. *Cancer Res*. 2001 Nov 15;61(22):8068-8073.

Bertini V, De Vito G, Costa R, Simi P, Valetto A.

Isolated 6q terminal deletions: an emerging new syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006 Jan 1;140(1):74-81.

Bester AC, Schwartz M, Schmidt M, Garrigue A, Haccin-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M, Ben-Porat N, Kalle CV, Fischer A, Kerem B.

Fragile sites are preferential targets for integrations of MLV vectors in gene therapy. *Gene Ther*. 2007 Feb;14(3):282.

Bhasin MK.

Human Population Cytogenetics. *Int J Hum Genet*. 2005;5(2):83-152. Review.

Bohlander SK, Espinosa R 3rd, Le Beau MM, Rowley JD, Díaz MO.

A method for the rapid sequence-independent amplification of microdissected chromosomal material. *Genomics*. 1992 Aug;13(4):1322-1324.

Bongers EM, de Wijs IJ, Marcelis C, Hoefsloot LH, Knoers NV.

Identification of entire LMX1B gene deletions in nail patella syndrome: evidence for haploinsufficiency as the main pathogenic mechanism underlying dominant inheritance in man. *Eur J Hum Genet*. 2008 Oct;16(10):1240-1244.

Boveri M.

Ueber Mitosen bei einseitiger Chromosomenbindung. *Jenaische Zeitschr Naturw*. 1903;37:401-446.

Borgaonkar DS.

Chromosomal variation in Man, 7th Edition 1994.

Breckpot J, Takiyama Y, Thienpont B, Van Vooren S, Vermeesch JR, Ortibus E, Devriendt K.

A novel genomic disorder: a deletion of the SACS gene leading to spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Eur J Hum Genet*. 2008 Sep;16(9):1050-1054.

Brison O.

Gene amplification and tumor progression. *Biochim Biophys Acta*. 1993 May 25;1155(1):25-41. Review.

Büttel I, Fechter A, Schwab M.

Common fragile sites and cancer: targeted cloning by insertional mutagenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1028:14-27.

Buyse K, Crepel A, Menten B, Pattyn F, Antonacci F, Veltman JA, Larsen LA, Tümer Z, de Klein A, van de Laar I, Devriendt K, Mortier G, Speleman F.

Mapping of 5q35 chromosomal rearrangements within a genomically unstable region. *J Med Genet*. 2008 Oct;45(10):672-678.

Byrnes JJ.

Structural and functional properties of DNA polymerase delta from rabbit bone marrow. *Mol Cell Biochem*. 1984 Apr;62(1):13-24. Review.

Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, Shimizu M, Rattan S, Bullrich F, Negrini M, Croce CM.

Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 2;101(9):2999-3004.

Callahan G, Denison SR, Phillips LA, Shridhar V, Smith DI.

Characterization of the common fragile site FRA9E and its potential role in ovarian cancer. *Oncogene*. 2003 Jan 30;22(4):590-601.

Carbone L, Vessere GM, ten Hallers BF, Zhu B, Osoegawa K, Mootnick A, Kofler A, Wienberg J, Rogers J, Humphray S, Scott C, Harris RA, Milosavljevic A, de Jong PJ.

A high-resolution map of synteny disruptions in gibbon and human genomes. *PLoS Genet*. 2006 Dec 29;2(12):e223.

Casper AM, Nghiem P, Arlt MF, Glover TW.

ATR regulates fragile site stability. *Cell*. 2002 Dec 13;111(6):779-789.

Casper AM, Durkin SG, Arlt MF, Glover TW.

Chromosomal instability at common fragile sites in Seckel syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004 Oct;75(4):654-660.

Caspersson T, Zech L, Johanson C:

Analysis of the human metaphase chromosome set by aid of DNA binding fluorescent agents. *Exp. Cell Res.* 1970;62:490-492.

Castermans D, Wilquet V, Parthoens E, Huysmans C, Steyaert J, Swinnen L, Fryns JP, Van de Ven W, Devriendt K.

The neurobeachin gene is disrupted by a translocation in a patient with idiopathic autism. *J Med Genet.* 2003 May;40(5):352-356.

Chandler KE, de Die-Smulders CE, Engelen JJ, Schrandt JJ.

Severe feeding problems and congenital laryngostenosis in a patient with 3q23 deletion. *Eur J Pediatr.* 1997 Aug;156(8):636-638.

Chaudhuri J.

On the origin and nature of achromatic lesions. *Chromosome Today* 3 1972:147-151.

Cheng CH, Kuchta RD.

DNA polymerase epsilon: aphidicolin inhibition and the relationship between polymerase and exonuclease activity. *Biochemistry.* 1993 Aug 24;32(33):8568-8574.

Cheng Z, Ventura M, She X, Khaitovich P, Graves T, Osoegawa K, Church D, DeJong P, Wilson RK, Paabo S, Rocchi M, Eichler EE.

A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications. *Nature.* 2005 Sep 1;437(7055):88-93.

Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, Taniwaki M.

Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. *Oncogene.* 2008 Apr 3;27(15):2249-2256.

Chudoba I, Plesch A, Lorch T, Lemke J, Claussen U, Senger G.

High resolution multicolor- banding: a new technique for refined FISH analysis of human chromosomes. *Cytogenet Cell Genet.* 1999;84:156-160.

Ciampi R, Zhu Z, Nikiforov YE.

BRAF copy number gains in thyroid tumors detected by fluorescence in situ hybridization. *Endocr Pathol.* 2005;16(2):99-105.

Ciullo M, Debily MA, Rozier L, Autiero M, Billault A, Mayau V, El Marhomy S, Guardiola J, Bernheim A, Coullin P, Piatier-Tonneau D, Debatisse M.

Initiation of the breakage-fusion-bridge mechanism through common fragile site activation in human breast cancer cells: the model of PIP gene duplication from a break at FRA7I. *Hum Mol Genet.* 2002 Nov 1;11(23):2887-2894.

Claussen U, Michel S, Mühlig P, Westermann M, Grummt UW, Kromeyer-Hauschild K, Liehr T.

Demystifying chromosome preparation and the implications for the concept of chromosome condensation during mitosis. *Cytogenet Genome Res.* 2002;98(2-3):136-146.

Cody JD, Sebold C, Malik A, Heard P, Carter E, Crandall A, Soileau B, Semrud-Clikeman M, Cody CM, Hardies LJ, Li J, Lancaster J, Fox PT, Stratton RF, Perry B, Hale DE.

Recurrent interstitial deletions of proximal 18q: a new syndrome involving expressive speech delay. *Am J Med Genet A.* 2007 Jun 1;143A(11):1181-1190.

Coffee B, Ikeda M, Budimirovic DB, Hjelm LN, Kaufmann WE, Warren ST.

Mosaic FMR1 deletion causes fragile X syndrome and can lead to molecular misdiagnosis: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2008 May 15;146A(10):1358-67. Review.

Cohen O, Cans C, Cuillel M, Gilardi JL, Roth H, Mermet MA, Jalbert P, Demongeot J.

Cartographic study: breakpoints in 1574 families carrying human reciprocal translocations. *Hum Genet.* 1996 May;97(5):659-667.

Conrad DF, Andrews TD, Carter NP, Hurles ME, Pritchard JK.

A high-resolution survey of deletion polymorphism in the human genome. *Nat Genet.* 2006 Jan;38(1):75-81.

Coquelle A, Pipiras E, Toledo F, Buttin G, Debatisse M.

Expression of fragile sites triggers intrachromosomal mammalian gene amplification and sets boundaries to early amplicons. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):215-225.

Corbin S, Neilly ME, Espinosa R 3rd, Davis EM, McKeithan TW, Le Beau MM.

Identification of unstable sequences within the common fragile site at 3p14.2: implications for the mechanism of deletions within fragile histidine triad gene/common fragile site at 3p14.2 in tumors. *Cancer Res*. 2002 Jun 15;62(12):3477-3484.

Craig-Holmes AP, Strong LC, Goodacre A, Pathak S.

Variation in the expression of aphidicolin-induced fragile sites in human lymphocyte cultures. *Hum Genet*. 1987 Jun;76(2):134-137.

Croce CM, Nowell PC.

Molecular basis of human B cell neoplasia. *Blood*. 1985 Jan;65(1):1-7. Review.

Curatolo A, Limongi ZM, Pelliccia F, Rocchi A.

Molecular characterization of the human common fragile site FRA1H. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007 May;46(5):487-493.

Darai-Ramqvist E, Sandlund A, Müller S, Klein G, Imreh S, Kost-Alimova M.

Segmental duplications and evolutionary plasticity at tumor chromosome break-prone regions. *Genome Res*. 2008 Mar;18(3):370-379.

Darwin, C.

The Origin of Species by Means of Natural Selection, first edn, 1859;John Murray, London.

Debacker K, Kooy RF.

Fragile sites and human disease. *Hum Mol Genet*. 2007a Oct 15;16 Spec No. 2:R150-158.

Debacker K, Winnepenninckx B, Ben-Porat N, FitzPatrick D, Van Luijk R, Scheers S, Kerem B, Frank Kooy R.

FRA18C: a new aphidicolin-inducible fragile site on chromosome 18q22, possibly associated with in vivo chromosome breakage. *J Med Genet*. 2007b May;44(5):347-352.

de Braekeleer M.

Fragile sites and chromosomal structural rearrangements in human leukemia and cancer. *Anticancer Res*. 1987 May-Jun;7(3 Pt B):417-422.

de Braekeleer M, Smith B, Lin CC.

Fragile sites and structural rearrangements in cancer. *Hum Genet*. 1985;69(2):112-116.

Dekaban A.

Persisting clone of cells with an abnormal chromosome in a woman previously irradiated. *J Nucl Med*. 1965 Oct;6(10):740-746.

Denison SR, Callahan G, Becker NA, Phillips LA, Smith DI.

Characterization of FRA6E and its potential role in autosomal recessive juvenile parkinsonism and ovarian cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003 Sep;38(1):40-52.

Durkin SG, Glover TW.

Chromosome fragile sites. *Annu Rev Genet*. 2007;41:169-192. Review.

Durkin SG, Arlt MF, Howlett NG, Glover TW.

Depletion of CHK1, but not CHK2, induces chromosomal instability and breaks at common fragile sites. *Oncogene*. 2006 Jul 27;25(32):4381-4388.

Durkin SG, Ragland RL, Arlt MF, Mülle JG, Warren ST, Glover TW.

Replication stress induces tumor-like microdeletions in FHIT/FRA3B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 8;105(1):246-251.

Dutrillaux B.

Chromosomal evolution in primates: tentative phylogeny from *Microcebus murinus* (Prosimian) to man. *Hum Genet*. 1979 May 10;48(3):251-314. Review.

Dutrillaux B, Lejeune J.

Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. *LR Acad. Sci. Paris*, 1971;272:2638-2640.

Egeli U, Ozkan L, Tunca B, Kahraman S, Cecener G, Ergul E, Engin K.

The relationship between genetic susceptibility to head and neck cancer with the expression of common fragile sites. *Head Neck*. 2000 Sep;22(6):591-598.

Eichler EE.

Recent duplication, domain accretion and the dynamic mutation of the human genome. *Trends Genet*. 2001 Nov;17(11):661-669. Review.

Einerson RR, Law ME, Blair HE, Kurtin PJ, McClure RF, Ketterling RP, Flynn HC, Dogan A, Remstein ED.

Novel FISH probes designed to detect IGK-MYC and IGL-MYC rearrangements in B-cell lineage malignancy identify a new breakpoint cluster region designated BVR2. *Leukemia*. 2006 Oct;20(10):1790-1799.

Faivre L, Cormier-Daire V, Lapierre JM, Colleaux L, Jacquemont S, Geneviève D, Saunier P, Munnich A, Turleau C, Romana S, Prieur M, De Blois MC, Vekemans M.

Deletion of the SIM1 gene (6q16.2) in a patient with a Prader-Willi-like phenotype. *J Med Genet*. 2002 Aug;39(8):594-596.

Fanconi G.

Familiäre, infantile perniziosaähnliche Anämie. *Jahrbuch Kinderheilk*. 1927;117:257-280.

Fang JM, Arlt MF, Burgess AC, Dagenais SL, Beer DG, Glover TW.

Translocation breakpoints in FHIT and FRA3B in both homologs of chromosome 3 in an esophageal adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001 Mar;30(3):292-298.

Fechter A, Buettel I, Kuehnel E, Savelyeva L, Schwab M.

Common fragile site FRA11G and rare fragile site FRA11B at 11q23.3 encompass distinct genomic regions. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007a Jan;46(1):98-106.

Fechter A, Buettel I, Kuehnel E, Schwab M, Savelyeva L.

Cloning of genetically tagged chromosome break sequences reveals new fragile sites at 6p21 and 13q22. *Int J Cancer*. 2007b Jun 1;120(11):2359-2367.

Feely MG, Boehm AK, Bridge RS, Krallman PA, Neff JR, Nelson M, Bridge JA.

Cytogenetic and molecular cytogenetic evidence of recurrent 8q24.1 loss in osteochondroma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002 Sep;137(2):102-107.

Feitelson MA, Lee J.

Hepatitis B virus integration, fragile sites, and hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett*. 2007 Jul 18;252(2):157-170.

Ferber MJ, Thorland EC, Brink AA, Rapp AK, Phillips LA, McGovern R, Gostout BS, Cheung TH, Chung TK, Fu WY, Smith DI.

Preferential integration of human papillomavirus type 18 near the c-myc locus in cervical carcinoma. *Oncogene*. 2003 Oct 16;22(46):7233-7242.

Ferber MJ, Eilers P, Schuurung E, Fenton JA, Fleuren GJ, Kenter G, Szuhai K, Smith DI, Raap AK, Brink AA.

Positioning of cervical carcinoma and Burkitt lymphoma translocation breakpoints with respect to the human papillomavirus integration cluster in FRA8C at 8q24.13. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004 Oct 1;154(1):1-9

Feuk L, MacDonald JR, Tang T, Carson AR, Li M, Rao G, Khaja R, Scherer SW.

Discovery of human inversion polymorphisms by comparative analysis of human and chimpanzee DNA sequence assemblies. *PLoS Genet*. 2005 Oct;1(4):e56.

Flemming, W.

Beitraege zur Kenntnis der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen II. *Arch. Mikr. Anat*. 1880;18:151-259.

Ford CE, Jones KW, Polani PE, DE Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*. 1959 Apr 4;1(7075):711-713.**Fox KR.**

Wrapping of genomic polydA.polydT tracts around nucleosome core particles. *Nucleic Acids Res*. 1992 Mar 25;20(6):1235-1242.

Froyen G, Corbett M, Vandewalle J, Jarvela I, Lawrence O, Meldrum C, Bauters M, Govaerts K, Vandeleur L, Van Esch H, Chelly J, Sanlaville D, van Bokhoven H, Ropers HH, Laumonnier F, Ranieri E, Schwartz CE, Abidi F, Tarpey PS, Futreal PA, Whibley A, Raymond FL, Stratton MR, Fryns JP, Scott R, Peippo M, Sipponen M, Partington M, Mowat D, Field M, Hackett A, Marynen P, Turner G, Géczy J. Submicroscopic duplications of the hydroxysteroid dehydrogenase HSD17B10 and the E3 ubiquitin ligase HUWE1 are associated with mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2008 Feb;82(2):432-443.

Fujiyama A, Watanabe H, Toyoda A, Taylor TD, Itoh T, Tsai SF, Park HS, Yaspo ML, Lehrach H, Chen Z, Fu G, Saitou N, Osoegawa K, de Jong PJ, Suto Y, Hattori M, Sakaki Y. Construction and analysis of a human-chimpanzee comparative clone map. *Science.* 2002 Jan 4;295(5552):131-134.

Gagneux P, Varki A.

Genetic differences between humans and great apes. *Mol Phylogenet Evol.* 2001 Jan;18(1):2-13. Review.

Gallego MI, Zimonjic DB, Popescu NC, DiPaolo JA, Lazo PA.

Integration site of human papillomavirus type-18 DNA in chromosome band 8q22.1 of C4-I cervical carcinoma: DNase I hypersensitivity and methylation of cellular flanking sequences. *Genes Chromosomes Cancer.* 1994 Jan;9(1):28-32.

Gee H.

Palaeontology. Return to the planet of the apes. *Nature.* 2001 Jul 12;412(6843):131-132.

Gerhard DS, Kawasaki ES, Bancroft FC, Szabo P.

Localization of a unique gene by direct hybridization in situ. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981 Jun;78(6):3755-3759.

Gericke GS.

Chromosomal fragility, structural rearrangements and mobile element activity may reflect dynamic epigenetic mechanisms of importance in neurobehavioural genetics. *Med Hypotheses.* 2006;66(2):276-285. Review.

Gericke GS, Simonic I, Cloete E, Becker PJ.

Increased expression of aphidicolin-induced common fragile sites in Tourette syndrome: the key to understand the genetics of comorbid phenotypes? *Am J Med Genet.* 1996 Feb 16;67(1):25-30.

German J.

Chromosomal Breakage Syndromes. *Birth Def. Art. Ser.* 1969;5:117-131.

Glover TW, Stein CK.

Induction of sister chromatid exchanges at common fragile sites. *Am J Hum Genet.* 1987 Nov;41(5):882-890.

Glover TW, Stein CK.

Chromosome breakage and recombination at fragile sites. *Am J Hum Genet.* 1988 Sep;43(3):265-273.

Glover TW, Berger C, Coyle J, Echo B.

DNA polymerase alpha inhibition by aphidicolin induces gaps and breaks at common fragile sites in human chromosomes. *Hum Genet.* 1984;67(2):136-142.

Glover TW, Arlt MF, Casper AM, Durkin SG.

Mechanisms of common fragile site instability. *Hum Mol Genet.* 2005 Oct 15;14(2):197-205.

Goidts V, Szamalek JM, Hameister H, Kehrer-Sawatzki H.

Segmental duplication associated with the human-specific inversion of chromosome 18: a further example of the impact of segmental duplications on karyotype and genome evolution in primates. *Hum Genet.* 2004 Jul;115(2):116-122.

Gray JE.

Outline of an attempt at the disposition of the Mammalia into tribes and families with a list of the genera apparently appertaining to each tribe. *Annals of Philosophy* 1825;10:337-344.

Grisart B, Rack K, Vidrequin S, Hilbert P, Deltenre P, Verellen-Dumoulin C, Destrée A.

NF1 microduplication first clinical report: association with mild mental retardation, early onset of baldness and dental enamel hypoplasia? *Eur J Hum Genet.* 2008 Mar;16(3):305-311.

Gross M, Starke H, Trifonov V, Claussen U, Liehr T, Weise A.

A molecular cytogenetic study of chromosome evolution in chimpanzee. *Cytogenet Genome Res.* 2006;112(1-2):67-75.

Guler G, Uner A, Guler N, Han SY, Iliopoulos D, McCue P, Huebner K.

Concordant loss of fragile gene expression early in breast cancer development. *Pathol Int.* 2005 Aug;55(8):471-478.

Hanahan D, Weinberg RA.

The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):57-70. Review.

Handt O, Sutherland GR, Richards RI.

Fragile sites and minisatellite repeat instability. *Mol Genet Metab.* 2000 Jun;70(2):99-105. Review.

Hanein S, Martin E, Boukhris A, Byrne P, Goizet C, Hamri A, Benomar A, Lossos A, Denora P, Fernandez J, Elleuch N, Forlani S, Durr A, Feki I, Hutchinson M, Santorelli FM, Mhiri C, Brice A, Stevanin G.

Identification of the SPG15 gene, encoding spastizin, as a frequent cause of complicated autosomal-recessive spastic paraplegia, including Kjellin syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008 Apr;82(4):992-1002.

Hansen RS, Canfield TK, Lamb MM, Gartler SM, Laird CD.

Association of fragile X syndrome with delayed replication of the FMR1 gene. *Cell.* 1993 Jul 2;73(7):1403-1409.

Harper ME, Saunders GF.

Localization of single copy DNA sequences of G-banded human chromosomes by in situ hybridization. *Chromosoma.* 1981;83(3):431-439.

Hecht F.

Rare, polymorphic, and common fragile sites: a classification. *Hum Genet.* 1986 Oct;74(2):207-208.

Hecht F.

Fragile sites, cancer chromosome breakpoints, and oncogenes all cluster in light G bands. *Cancer Genet Cytogenet.* 1988 Mar;31(1):17-24.

Hecht F, Sutherland GR.

Fragile sites and cancer breakpoints. *Cancer Genet Cytogenet.* 1984 Jun;12(2):179-181.

Hecht F, Sutherland GR.

Detection of fragile sites on human chromosomes. *Clin Genet.* 1985 Jul;28(1):95-96.

Hecht F, Tajara EH, Lockwood D, Sandberg AA, Hecht BK.

New common fragile sites. *Cancer Genet Cytogenet.* 1988 Jul 1;33(1):1-9.

Heidenblad M, Schoenmakers EF, Jonson T, Gorunova L, Veltman JA, van Kessel AG, Höglund M.

Genome-wide array-based comparative genomic hybridization reveals multiple amplification targets and novel homozygous deletions in pancreatic carcinoma cell lines. *Cancer Res.* 2004 May 1;64(9):3052-3059.

Hellman A, Rahat A, Scherer SW, Darvasi A, Tsui LC, Kerem B.

Replication delay along FRA7H, a common fragile site on human chromosome 7, leads to chromosomal instability. *Mol Cell Biol.* 2000 Jun;20(12):4420-4427.

Hellman A, Zlotorynski E, Scherer SW, Cheung J, Vincent JB, Smith DI, Trakhtenbrot L, Kerem B.

A role for common fragile site induction in amplification of human oncogenes. *Cancer Cell.* 2002 Feb;1(1):89-97.

Helmrich A, Stout-Weider K, Hermann K, Schrock E, Heiden T.

Common fragile sites are conserved features of human and mouse chromosomes and relate to large active genes. *Genome Res.* 2006 Oct;16(10):1222-1230.

Helmrich A, Stout-Weider K, Matthaei A, Hermann K, Heiden T, Schrock E.

Identification of the human/mouse syntenic common fragile site FRA7K/Fra12C1--relation of FRA7K and other human common fragile sites on chromosome 7 to evolutionary breakpoints. *Int J Cancer.* 2007 Jan 1;120(1):48-54.

Heng HH, Tsui LC.

Modes of DAPI banding and simultaneous in situ hybridization. *Chromosoma.* 1993 May;102(5):325-332.

Hewett DR, Handt O, Hobson L, Mangelsdorf M, Eyre HJ, Baker E, Sutherland GR, Schuffenhauer S, Mao JI, Richards RI.

FRA10B structure reveals common elements in repeat expansion and chromosomal fragile site genesis. *Mol Cell*. 1998 May;1(6):773-781.

Hormozian F, Schmitt JG, Sagulenko E, Schwab M, Savelyeva L.

FRA1E common fragile site breaks map within a 370kilobase pair region and disrupt the dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD). *Cancer Lett*. 2007 Feb 8;246(1-2):82-91.

Howlett NG, Taniguchi T, Durkin SG, D'Andrea AD, Glover TW.

The Fanconi anemia pathway is required for the DNA replication stress response and for the regulation of common fragile site stability. *Hum Mol Genet*. 2005 Mar 1;14(5):693-701.

Hsu TC.

Mammalian chromosomes in vitro.I. The Karyotype of men. *J.Hered*. 1952;43:167-172.

Huebner K, Croce CM.

FRA3B and other common fragile sites: the weakest links. *Nat Rev Cancer*. 2001 Dec;1(3):214-221.

Huebner K, Garrison PN, Barnes LD, Croce CM.

The role of the FHIT/FRA3B locus in cancer. *Annu Rev Genet*. 1998;32:7-31. Review.

Huxley TH.

1863 Evidence as to Man's Place in Nature.

Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, Scherer SW, Lee C.

Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet*. 2004 Sep;36(9):949-951.

Impera L, Albano F, Lo Cunsolo C, Funes S, Iuzzolino P, Laveder F, Panagopoulos I, Rocchi M, Storlazzi CT.

A novel fusion 5'AFF3/3'BCL2 originated from a t(2;18)(q11.2;q21.33) translocation in follicular lymphoma. *Oncogene*. 2008 Oct 23;27(47):6187-6190.

International Human Sequencing Consortium.

Initial sequencing and analysis of the human genom. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):860-921.

ISCN 2005. LG Shaffer and N. Tommerup.

An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2005).

Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959 Jan 31;183(4657):302-303.

Johnson D, Horsley SW, Moloney DM, Oldridge M, Twigg SR, Walsh S, Barrow M, Njølstad PR, Kunz J, Ashworth GJ, Wall SA, Kearney L, Wilkie AO.

A comprehensive screen for TWIST mutations in patients with craniosynostosis identifies a new microdeletion syndrome of chromosome band 7p21.1. *Am J Hum Genet*. 1998 Nov;63(5):1282-93.

Johnson ME; National Institute of Health Intramural Sequencing Center Comparative Sequencing Program; Cheng Z, Morrison VA, Scherer S, Ventura M, Gibbs RA, Green ED, Eichler EE.

Recurrent duplication-driven transposition of DNA during hominoid evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Nov 21;103(47):17626-17631.

Jones C, Slijepcevic P, Marsh S, Baker E, Langdon WY, Richards RI, Tunnacliffe A.

Physical linkage of the fragile site FRA11B and a Jacobsen syndrome chromosome deletion breakpoint in 11q23.3. *Hum Mol Genet*. 1994 Dec;3(12):2123-30.

Jones C, Penny L, Mattina T, Yu S, Baker E, Voullaire L, Langdon WY, Sutherland GR, Richards RI, Tunnacliffe A.

Association of a chromosome deletion syndrome with a fragile site within the proto-oncogene CBL2. *Nature*. 1995 Jul 13;376(6536):145-149.

Karadeniz NN, Tunca Y, Imirzalioglu N.

New heritable fragile site at 15q13 in both members of a nonconsanguineous couple. *Am J Med Genet A*. 2003 Apr 30;118A(3):290-292.

Katoh M.

FGFR2 and WDR11 are neighboring oncogene and tumor suppressor gene on human chromosome 10q26. *Int J Oncol.* 2003 May;22(5):1155-1159.

Kehrer-Sawatzki H, Szamalek JM, Tänzer S, Platzer M, Hameister H.

Molecular characterization of the pericentric inversion of chimpanzee chromosome 11 homologous to human chromosome 9. *Genomics.* 2005a May;85(5):542-550.

Kehrer-Sawatzki H, Sandig C, Chuzhanova N, Goidts V, Szamalek JM, Tänzer S, Müller S, Platzer M, Cooper DN, Hameister H.

Breakpoint analysis of the pericentric inversion distinguishing human chromosome 4 from the homologous chromosome in the chimpanzee (*Pan troglodytes*). *Hum Mutat.* 2005b Jan;25(1):45-55.

Kempisty B, Sikora J, Lianeri M, Szczepankiewicz A, Czerski P, Hauser J, Jagodzinski PP.

MTHFD 1958G>A and MTR 2756A>G polymorphisms are associated with bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2007 Jun;17(3):177-181.

Kirchhoff M, Bisgaard AM, Bryndorf T, Gerdes T.

MLPA analysis for a panel of syndromes with mental retardation reveals imbalances in 5.8% of patients with mental retardation and dysmorphic features, including duplications of the Sotos syndrome and Williams-Beuren syndrome regions. *Eur J Med Genet.* 2007 Jan-Feb;50(1):33-42.

Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N.

Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 1998 Apr 9;392(6676):605-608.

Klopocki E, Ott CE, Benatar N, Ullmann R, Mundlos S, Lehmann K.

A microduplication of the long range SHH limb regulator (ZRS) is associated with triphalangeal thumb-polysyndactyly syndrome. *J Med Genet.* 2008 Jun;45(6):370-375.

Knight SJ, Flannery AV, Hirst MC, Campbell L, Christodoulou Z, Phelps SR, Pointon J, Middleton-Price HR, Barnicoat A, Pembrey ME, et al.

Trinucleotide repeat amplification and hypermethylation of a CpG island in FRAXE mental retardation. *Cell.* 1993 Jul 16;74(1):127-134.

Knight SJ, Voelckel MA, Hirst MC, Flannery AV, Moncla A, Davies KE.

Triplet repeat expansion at the FRAXE locus and X-linked mild mental handicap. *Am J Hum Genet.* 1994 Jul;55(1):81-86.

Koolen DA, Herbergs J, Veltman JA, Pfundt R, van Bokhoven H, Stroink H, Sistermans EA, Brunner HG, Geurts van Kessel A, de Vries BB.

Holoprosencephaly and preaxial polydactyly associated with a 1.24 Mb duplication encompassing FBXW11 at 5q35.1. *J Hum Genet.* 2006;51(8):721-726.

Koundrioukoff S, Polo S, Almouzni G.

Interplay between chromatin and cell cycle checkpoints in the context of ATR/ATM-dependent checkpoints. *DNA Repair (Amst).* 2004 Aug-Sep;3(8-9):969-978. Review.

Kozlowski P, Roberts P, Dabora S, Franz D, Bissler J, Northrup H, Au KS, Lazarus R, Domanska-Pakiela D, Kotulska K, Jozwiak S, Kwiatkowski DJ.

Identification of 54 large deletions/duplications in TSC1 and TSC2 using MLPA, and genotype-phenotype correlations. *Hum Genet.* 2007 May;121(3-4):389-400.

Kremer EJ, Yu S, Pritchard M, Nagaraja R, Heitz D, Lynch M, Baker E, Hyland VJ, Little RD, Wada M, et al.

Isolation of a human DNA sequence which spans the fragile X. *Am J Hum Genet.* 1991 Sep;49(3):656-661.

Krummel KA, Roberts LR, Kawakami M, Glover TW, Smith DI.

The characterization of the common fragile site FRA16D and its involvement in multiple myeloma translocations. *Genomics.* 2000 Oct 1;69(1):37-46.

Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, Conrad DF, Brune C, Badner JA, Gilliam TC, Nowak NJ, Cook EH Jr, Dobyns WB, Christian SL.

Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. *Hum Mol Genet.* 2008 Feb 15;17(4):628-638.

Kuno Y, Abe A, Emi N, Iida M, Yokozawa T, Towatari M, Tanimoto M, Saito H.

Constitutive kinase activation of the TEL-Syk fusion gene in myelodysplastic syndrome with t(9;12)(q22;p12). *Blood*. 2001 Feb 15;97(4):1050-1055.

Kuwano A, Sugio Y, Murano I, Kajii T.

Common fragile sites induced by folate deprivation, BrdU and aphidicolin: their frequency and distribution in Japanese individuals. *Jinrui Idengaku Zasshi*. 1988 Sep;33(3):355-364.

Kuwano A, Murano I, Kajii T.

Cell type-dependent difference in the distribution and frequency of excess thymidine-induced common fragile sites: T lymphocytes and skin fibroblasts. *Hum Genet*. 1990 May;84(6):527-531.

Lalani SR, Thakuria JV, Cox GF, Wang X, Bi W, Bray MS, Shaw C, Cheung SW, Chinault AC, Boggs BA, Ou Z, Brundage EK, Lupski JR, Gentile J, Waisbren S, Pursley A, Ma L, Khajavi M, Zapata G, Friedman R, Kim JJ, Towbin JA, Stankiewicz P, Schnittger S, Hansmann I, Ai T, Sood S, Wehrens XH, Martin JF, Belmont JW, Potocki L.

20p12.3 microdeletion predisposes to Wolff-Parkinson-White syndrome with variable neurocognitive deficits. *J Med Genet*. 2008 Nov 26.

Langer PR, Waldrop AA, Ward DC.

Enzymatic synthesis of biotin- labeled polynucleotides: Novel nucleic acid affinity probes. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1981;78:6633- 6637.

Lazo PA, DiPaolo JA, Popescu NC.

Amplification of the integrated viral transforming genes of human papillomavirus 18 and its 5'-flanking cellular sequence located near the myc protooncogene in HeLa cells. *Cancer Res*. 1989 Aug 1;49(15):4305-4310.

Le Beau MM.

Chromosomal fragile sites and cancer-specific rearrangements. *Blood*. 1986 Apr;67(4):849-858. Review.

Le Beau MM, Rassool FV, Neilly ME, Espinosa R 3rd, Glover TW, Smith DI, McKeithan TW.

Replication of a common fragile site, FRA3B, occurs late in S phase and is delayed further upon induction: implications for the mechanism of fragile site induction. *Hum Mol Genet*. 1998 Apr;7(4):755-761.

Lee JA, Lupski JR.

Genomic rearrangements and gene copy-number alterations as a cause of nervous system disorders. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):103-121. Review.

Lehrer H, Weise A, Michel S, Starke H, Mrasek K, Heller A, Kuechler A, Claussen U, Liehr T.

The hierarchically organized splitting of chromosome bands into sub-bands analyzed by multicolor banding (MCB). *Cytogenet Genome Res*. 2004;105(1):25-28.

Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bull Acad Natl Med*. 1959 Apr 7-14;143(11-12):256-265.

Lejuene J, La Fourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin, R: Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5. *C.R. Acad.Sci. (Paris)* 1963;257:3098-3102.

Lengauer C, Green ED, Cremer T.

Fluorescence in situ hybridization of YAC clones after Alu-PCR amplification. *Genomics*. 1992 Jul;13(3):826-828.

Lengauer C, Speicher MR, Popp S, Jauch A, Taniwaki M, Nagaraja R, Riethmann H, Donis- Keller H, D'Urso M, Schlessinger D, Cremer T: Chromosomal bar codes produced by multicolor fluorescence in situ hybridization with multiple YAC clones and whole chromosome painting probes. *Hum Mol Genet* 1993;2:505-512.

Li WH, Saunders MA.

News and views: the chimpanzee and us. *Nature*. 2005 Sep 1;437(7055):50-51.

Li Z, Zhang Q, Mao JH, Weise A, Mrasek K, Liehr T, Zhang Z, Lu KH, Liu J, Ho L, Balmain A, Cai WW.

Identification of a Tumor Suppressor Gene, FATS, within Human Common Fragile Site FRA10F. in press.

Liehr T. und Rautenstrauss B.

Regional localization of rat peripheral myelin protein 22 (Pmp22) gene to chromosome 10q22 by FISH. *Mamm. Genome* 1995;6:489.

Lichter P, Cremer T, Borden J, Mannelidis L, Ward DC.

Delination of individual human chromosomes in metaphase and interphase cells in situ suppression hybridization using recombinant DNA libraries. *Hum Genet* 1988;224-346.

Liehr T.

Fluorescence In Situ Hybridisation. 2009 Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Liehr T, Claussen U.

Current developments in human molecular cytogenetic techniques. *Curr Mol Med*. 2002 May;2(3):283-297. Review.

Liehr T, Heller A, Starke H, Claussen U.

High quality CGH slides irrespective of used lymphocyte suspension. Technical Tips Online Internet: (<http://www.elsevier.com/locate/tto>) TTO 2002a,1:138, T02436.

Liehr T, Weise A, Heller A, Starke H, Mrasek K, Kuechler A, Weier HU, Claussen U.

Multicolor chromosome banding (MCB) with YAC/BAC-based probes and region-specific microdissection DNA libraries. *Cytogenet Genome Res*. 2002b;97(1-2):43-50.

Liehr T, Nietzel A, Starke H, Heller A, Weise A, Kuechler A, Senger G, Ebner S, Martin T, Stumm M, Wegner R, Tönnies H, Hoppe C, Claussen U, Von Eggeling F.

Characterization of Small Marker Chromosomes (SMC) by Recently Developed Molecular Cytogenetic Approaches. *J Assoc Genet Technol*. 2003;29(1):5-10.

Limongi MZ, Pelliccia F, Rocchi A.

Characterization of the human common fragile site FRA2G. *Genomics*. 2003 Feb;81(2):93-97.

Limongi ZM, Curatolo A, Pelliccia F, Rocchi A.

Biallelic deletion and loss of expression analysis of genes at FRA2G common fragile site in tumor-derived cell lines. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005 Sep;161(2):181-186.

Ludes-Meyers JH, Bednarek AK, Popescu NC, Bedford M, Aldaz CM.

WWOX, the common chromosomal fragile site, FRA16D, cancer gene. *Cytogenet Genome Res*. 2003;100(1-4):101-110.

Lugtenberg D, Yntema HG, Banning MJ, Oudakker AR, Firth HV, Willatt L, Raynaud M, Kleefstra T, Fryns JP, Ropers HH, Chelly J, Moraine C, Gecz J, van Reeuwijk J, Nabuurs SB, de Vries BB, Hamel BC, de Brouwer AP, van Bokhoven H.

ZNF674: a new kruppel-associated box-containing zinc-finger gene involved in nonsyndromic X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2006 Feb;78(2):265-278.

Lukusa T, Fryns JP.

Human chromosome fragility. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Jan;1779(1):3-16.

Lukusa T, Meulepas E, Fryns JP, Van den Berghe H, Cassiman JJ.

Spontaneous" FRA16B is a hot spot for sister chromatid exchanges. *Hum Genet*. 1991 Sep;87(5):583-586.

Ma C, Staudt LM.

LAF-4 encodes a lymphoid nuclear protein with transactivation potential that is homologous to AF-4, the gene fused to MLL in t(4;11) leukemias. *Blood*. 1996 Jan 15;87(2):734-745.

Mackay DJ, Temple IK, Shield JP, Robinson DO.

Bisulphite sequencing of the transient neonatal diabetes mellitus DMR facilitates a novel diagnostic test but reveals no methylation anomalies in patients of unknown aetiology. *Hum Genet*. 2005 Mar;116(4):255-261.

Magenis RE, Hecht F, Lovrien EW.

Heritable fragile site on chromosome 16: probable localization of haptoglobin locus in man. *Science*. 1970 Oct 2;170(953):85-87.

Malcolm S, Barton P, Murphy CS, Ferguson-Smith MA.

Chromosomal localization of a single copy gene by in situ hybridization: human beta globin genes on the short arm of chromosome 11. *Ann Hum Genet*. 1981;45:135-141.

Mangelsdorf M, Ried K, Woollatt E, Dayan S, Eyre H, Finnis M, Hobson L, Nancarrow J, Venter D, Baker E, Richards RI.

Chromosomal fragile site FRA16D and DNA instability in cancer. *Cancer Res*. 2000 Mar 15;60(6):1683-1689.

Manjunatha KR, Chetan GK, Arathi R, Bhaskara Rao GV, Latha P, Padma S, Venkatesh HN, Srinath S, Girimaji SR, Sheshadri S.

Frequency, association and Genetic implications of chromosomal fragile sites in mental retardation. *IJHG* 2002;2(1):33-39.

Manvelyan M, Riegel M, Santos M, Fuster C, Pellestor F, Mazaurik ML, Schulze B, Polityko A, Tittelbach H, Reising-Ackermann G, Belitz B, Hehr U, Kelbova C, Volleth M, Gödde E, Anderson J, Küpferling P, Köhler S, Duba HC, Dufke A, Aktas D, Martin T, Schreyer I, Ewers E, Reich D, Mrasek K, Weise A, Liehr T.

Thirty-two new cases with small supernumerary marker chromosomes detected in connection with fertility problems: detailed molecular cytogenetic characterization and review of the literature. *Int J Mol Med*. 2008 Jun;21(6):705-714.

Margolis RL, McInnis MG, Rosenblatt A, Ross CA.

Trinucleotide repeat expansion and neuropsychiatric disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Nov;56(11):1019-1031. Review.

Massin N, Pêcheux C, Eloit C, Bensimon JL, Galey J, Kuttenn F, Hardelin JP, Dodé C, Touraine P.

X chromosome-linked Kallmann syndrome: clinical heterogeneity in three siblings carrying an intragenic deletion of the KAL-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2003-2008.

Matsumoto N, Pilz DT, Ledbetter DH.

Genomic structure, chromosomal mapping, and expression pattern of human DCAMKL1 (KIAA0369), a homologue of DCX (XLIS). *Genomics*. 1999 Mar 1;56(2):179-183.

Matsuyama A, Shiraishi T, Trapasso F, Kuroki T, Alder H, Mori M, Huebner K, Croce CM.

Fragile site orthologs FHIT/FRA3B and Fhit/Fra14A2: evolutionarily conserved but highly recombinogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Dec 9;100(25):14988-14993.

McAllister BF, Greenbaum IF.

How common are common fragile sites: variation of aphidicolin-induced chromosomal fragile sites in a population of the deer mouse (*Peromyscus maniculatus*). *Hum Genet*. 1997 Aug;100(2):182-188.

McAvoy S, Zhu Y, Perez DS, James CD, Smith DI.

Disabled-1 is a large common fragile site gene, inactivated in multiple cancers. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008 Feb;47(2):165-174.

Mefford HC, Clauin S, Sharp AJ, Moller RS, Ullmann R, Kapur R, Pinkel D, Cooper GM, Ventura M, Ropers HH, Tommerup N, Eichler EE, Bellanne-Chantelot C.

Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2007 Nov;81(5):1057-1069.

Mendel G.

Versuche über Pflanzenhybriden. *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines in Brünn*. Bd. IV. 1866;3-47.

Meng X, Lu X, Li Z, Green ED, Massa H, Trask BJ, Morris CA, Keating MT.

Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel genes. *Hum Genet*. 1998 Nov;103(5):590-599.

Meyer C, Schneider B, Jakob S, Strehl S, Attarbaschi A, Schnittger S, Schoch C, Jansen MW, van Dongen JJ, den Boer ML, Pieters R, Ennas MG, Angelucci E, Koehl U, Greil J, Griesinger F, Zur Stadt U, Eckert C, Szczepanski T, Niggli FK, Schafer BW, Kempinski H, Brady HJ, Zuna J, Trka J, Nigro LL, Biondi A, Delabesse E, Macintyre E, Stanulla M, Schrappe M, Haas OA, Burmeister T, Dingermann T, Klingebiel T, Marschalek R.

The MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia*. 2006 May;20(5):777-784.

Meyne J, Baker RJ, Hobart HH, Hsu TC, Ryder OA, Ward OG, Wiley JE, Wurster-Hill DH, Yates TL, Moyzis RK.

Distribution of non-telomeric sites of the (TTAGGG)_n telomeric sequence in vertebrate chromosomes. *Chromosoma*. 1990 Apr;99(1):3-10.

Micci F, Panagopoulos I, Bjerkehagen B, Heim S.

Consistent rearrangement of chromosomal band 6p21 with generation of fusion genes JAZF1/PHF1 and EPC1/PHF1 in endometrial stromal sarcoma. *Cancer Res*. 2006 Jan 1;66(1):107-112.

Miro R, Clemente IC, Fuster C, Egozcue J.

Fragile sites, chromosome evolution, and human neoplasia. *Hum Genet.* 1987 Apr;75(4):345-349.

Mishmar D, Rahat A, Scherer SW, Nyakatura G, Hinzmann B, Kohwi Y, Mandel-Gutfroind Y, Lee JR, Drescher B, Sas DE, Margalit H, Platzer M, Weiss A, Tsui LC, Rosenthal A, Kerem B.

Molecular characterization of a common fragile site (FRA7H) on human chromosome 7 by the cloning of a simian virus 40 integration site. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jul 7;95(14):8141-8146.

Mitelman F, Mertens F, Johansson B.

Prevalence estimates of recurrent balanced cytogenetic aberrations and gene fusions in unselected patients with neoplastic disorders. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005 Aug;43(4):350-366.

Moorehead PS, Nowell PC, Mellman WJ.

Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res.* 1960;20:613-616.

Morelli C, Karayianni E, Magnanini C, Mungall AJ, Thorland E, Negrini M, Smith DI, Barbanti-Brodano G.

Cloning and characterization of the common fragile site FRA6F harboring a replicative senescence gene and frequently deleted in human tumors. *Oncogene.* 2002 Oct 17;21(47):7266-7276.

Mrasek K, Heller A, Rubtsov N, Trifonov V, Starke H, Rocchi M, Claussen U, Liehr T.

Reconstruction of the female Gorilla gorilla karyotype using 25-color FISH and multicolor banding (MCB). *Cytogenet Cell Genet.* 2001;93(3-4):242-248.

Mrasek K, Heller A, Rubtsov N, Trifonov V, Starke H, Claussen U, Liehr T.

Detailed *Hylobates lar* karyotype defined by 25-color FISH and multicolor banding. *Int J Mol Med.* 2003 Aug;12(2):139-146.

Mühlhardt C.

Der Experimentator. Molekularbiologie/Genomics. Spektrum Akademischer Verlag 2002 (3. Auflage).

Müller S, O'Brien PC, Ferguson-Smith MA, Wienberg J.

Cross-species colour segmenting: a novel tool in human karyotype analysis. *Cytometry* 1998;33:445-452.

Müller S, Finelli P, Neusser M, Wienberg J.

The evolutionary history of human chromosome 7. *Genomics.* 2004 Sep;84(3):458-467.

Mulatinho M, Llerena J, Leren TP, Rao PN, Quintero-Rivera F.

Deletion (1)(p32.2-p32.3) detected by array-CGH in a patient with developmental delay/mental retardation, dysmorphic features and low cholesterol: A new microdeletion syndrome? *Am J Med Genet A.* 2008 Sep 1;146A(17):2284-2290.

Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H.

Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1986;51(1):263-273.

Mullis KB, Faloona FA.

Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol.* 1987;155:335-350.

Murakami Y, Saigo K, Takashima H, Minami M, Okanoue T, Bréchet C, Paterlini-Bréchet P.

Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut.* 2005 Aug;54(8):1162-1168.

Murano I, Kuwano A, Kajii T.

Fibroblast-specific common fragile sites induced by aphidicolin. *Hum Genet.* 1989 Aug;83(1):45-48.

Muroya K, Okuyama T, Goishi K, Ogiso Y, Fukuda S, Kameyama J, Sato H, Suzuki Y, Terasaki H, Gomyo H, Wakui K, Fukushima Y, Ogata T.

Sex-determining gene(s) on distal 9p: clinical and molecular studies in six cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3094-3100.

- Murphy WJ, Larkin DM, Everts-van der Wind A, Bourque G, Tesler G, Auvil L, Beaver JE, Chowdhary BP, Galibert F, Gatzke L, Hitte C, Meyers SN, Milan D, Ostrander EA, Pape G, Parker HG, Raudsepp T, Rogatcheva MB, Schook LB, Skow LC, Welge M, Womack JE, O'Brien SJ, Pevzner PA, Lewin HA.** Dynamics of mammalian chromosome evolution inferred from multispecies comparative maps. *Science*. 2005 Jul 22;309(5734):613-617.
- Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Récan D, Meindl A, Bardoni B, Guioli S, Zehetner G, Rabl W, et al.** Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature*. 1994 Dec 15;372(6507):672-676.
- Musio A, Montagna C, Mariani T, Tilenni M, Focarelli ML, Brait L, Indino E, Benedetti PA, Chessa L, Albertini A, Ried T, Vezzoni P.** SMC1 involvement in fragile site expression. *Hum Mol Genet*. 2005 Feb 15;14(4):525-533.
- Mylykangas S, Knuutila S.** Manifestation, mechanisms and mysteries of gene amplifications. *Cancer Lett*. 2006 Jan 28;232(1):79-89.
- Mylykangas S, Bohling T, Knuutila S.** Specificity, selection and significance of gene amplifications in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2007 Feb;17(1):42-55.
- Nadeau JH, Taylor BA.** Lengths of chromosomal segments conserved since divergence of man and mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984 Feb;81(3):814-818.
- Nadeau JH, Sankoff D.** Counting on comparative maps. *Trends Genet*. 1998 Dec;14(12):495-501. Review.
- Nadel Y, Weisman-Shomer P, Fry M.** The fragile X syndrome single strand d(CGG)_n nucleotide repeats readily fold back to form unimolecular hairpin structures. *J Biol Chem*. 1995 Dec 1;270(48):28970-28977.
- Nakashima Y, Tagawa H, Suzuki R, Karnan S, Karube K, Ohshima K, Muta K, Nawata H, Morishima Y, Nakamura S, Seto M.** Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of natural killer cell lymphoma/leukemia: different genomic alteration patterns of aggressive NK-cell leukemia and extranodal Nk/T-cell lymphoma, nasal type. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005 Nov;44(3):247-255.
- Nancarrow JK, Kremer E, Holman K, Eyre H, Doggett NA, Le Paslier D, Callen DF, Sutherland GR, Richards RI.** Implications of FRA16A structure for the mechanism of chromosomal fragile site genesis. *Science*. 1994 Jun 24;264(5167):1938-1941.
- Nederlof PM, Robinson D, Abuknesha R, Wiegant J, Hopman A, Tanke HJ, Raap AK:** Three-color fluorescence in situ hybridization for the simultaneous detection of multiple nucleic acid sequences. *Cytometry* 1989;10:20-27.
- Neitzel H.** A routine method for the establishment of permanent growing lymphoblastoid cell lines. *Hum Genet*. 1986 Aug;73(4):320-326.
- Nergadze SG, Rocchi M, Azzalin CM, Mondello C, Giulotto E.** Insertion of telomeric repeats at intrachromosomal break sites during primate evolution. *Genome Res*. 2004 Sep;14(9):1704-1710.
- Neveling K, Bechtold A, Hoehn H.** Genetic instability syndromes with progeroid features. *Z Gerontol Geriatr*. 2007 Oct;40(5):339-348. Review.
- Newman TL, Tuzun E, Morrison VA, Hayden KE, Ventura M, McGrath SD, Rocchi M, Eichler EE.** A genome-wide survey of structural variation between human and chimpanzee. *Genome Res*. 2005 Oct;15(10):1344-1356.

Nicodemo D, Coppola G, Pauciullo A, Cosenza G, Ramunno L, Ciotola F, Peretti V, Di Meo GP, Iannuzzi L, Rubes J, Di Bernardino D.

Chromosomal expression and localization of aphidicolin-induced fragile sites in the standard karyotype of river buffalo (*Bubalus bubalis*). *Cytogenet Genome Res.* 2008;120(1-2):178-182.

Nietzel A, Rocchi M, Starke H, Heller A, Fiedler W, Wlodarska I, Loncarevic IF, Beensen V, Claussen U, Liehr T.

A new multicolor-FISH approach for the characterization of marker chromosomes: centromere-specific multicolor-FISH (cenM-FISH). *Hum Genet.* 2001 Mar;108(3):199-204.

Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Hennekam RC, Gillessen-Kaesbach G, Wiczorek D, Kavamura MI, Kurosawa K, Ohashi H, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, Kaname T, Naritomi K, Baumann C, Matsumoto N, Kato K, Kure S, Matsubara Y.

Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet.* 2006 Mar;38(3):294-296.

Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, Singleton AB, Yoshino H, Imai H, Kitami T, Sato K, Kuroda R, Tomiyama H, Mizoguchi K, Murata M, Toda T, Imoto I, Inazawa J, Mizuno Y, Hattori N.

Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2006 Feb;59(2):298-309.

Nymark P, Wikman H, Ruosaari S, Hollmén J, Vanhala E, Karjalainen A, Anttila S, Knuutila S.

Identification of specific gene copy number changes in asbestos-related lung cancer. *Cancer Res.* 2006 Jun 1;66(11):5737-5743.

O'Keefe LV, Richards RI.

Common chromosomal fragile sites and cancer: focus on FRA16D. *Cancer Lett.* 2006 Jan 28;232(1):37-44. Review.

Ong ST, Fong KM, Bader SA, Minna JD, Le Beau MM, McKeithan TW, Rassool FV.

Precise localization of the FHIT gene to the common fragile site at 3p14.2 (FRA3B) and characterization of homozygous deletions within FRA3B that affect FHIT transcription in tumor cell lines. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997 Sep;20(1):16-23.

Osborne LR, Mervis CB.

Rearrangements of the Williams-Beuren syndrome locus: molecular basis and implications for speech and language development. *Expert Rev Mol Med.* 2007 Jun 13;9(15):1-16. Review.

Osborne LR, Li M, Pober B, Chitayat D, Bodurtha J, Mandel A, Costa T, Grebe T, Cox S, Tsui LC, Scherer SW.

A 1.5 million-base pair inversion polymorphism in families with Williams-Beuren syndrome. *Nat Genet.* 2001 Nov;29(3):321-325.

Pätau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP.

Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet.* 1960 Apr 9;1(7128):790-793.

Paige AJ, Taylor KJ, Stewart A, Sgouros JG, Gabra H, Sellar GC, Smyth JF, Porteous DJ, Watson JE.

A 700-kb physical map of a region of 16q23.2 homozygously deleted in multiple cancers and spanning the common fragile site FRA16D. *Cancer Res.* 2000 Mar 15;60(6):1690-1697.

Painter TS.

Studies in mammalian spermatogenesis II. The spermatogenesis of man. *Journal of Experimental Zoology* 1923;37:291.

Palakodeti A, Han Y, Jiang Y, Le Beau MM.

The role of late/slow replication of the FRA16D in common fragile site induction. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004 Jan;39(1):71-76.

Pardue ML, Gall JG.

Molecular hybridization of radioactive DNA to the DNA of cytological preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1969 Oct;64(2):600-604.

Parrish JE, Oostra BA, Verkerk AJ, Richards CS, Reynolds J, Spikes AS, Shaffer LG, Nelson DL.

Isolation of a GCC repeat showing expansion in FRAXF, a fragile site distal to FRAXA and FRAXE. *Nat Genet.* 1994 Nov;8(3):229-235.

Patel KJ, Joenje H.

Fanconi anemia and DNA replication repair. *DNA Repair (Amst)*. 2007 Jul 1;6(7):885-890. Review.

Paulsson K, Bekassy AN, Olofsson T, Mitelman F, Johansson B, Panagopoulos I.

A novel and cytogenetically cryptic t(7;21)(p22;q22) in acute myeloid leukemia results in fusion of RUNX1 with the ubiquitin-specific protease gene USP42. *Leukemia*. 2006 Feb;20(2):224-229.

Pedrazzini E, Mamaev N, Yakovleva T, Sukhikh T, Salido M, Solé F, Prat E, Camps J, Miró R, Slavutsky I.

Genomic rearrangements involving rDNA and centromeric heterochromatin in vulvar epidermoid carcinoma cell line A-431. *Cancer Genet Cytogenet*. 2003 May;143(1):50-58.

Peitsaro P, Hietanen S, Johansson B, Lakkala T, Syrjänen S.

Single copy heterozygote integration of HPV 33 in chromosomal band 5p14 is found in an epithelial cell clone with selective growth advantage. *Carcinogenesis*. 2002 Jun;23(6):1057-1064.

Peng Q, Pevzner PA, Tesler G.

The fragile breakage versus random breakage models of chromosome evolution. *PLoS Comput Biol*. 2006 Feb;2(2):e14.

Peoples R, Franke Y, Wang YK, Pérez-Jurado L, Paperna T, Cisco M, Francke U.

A physical map, including a BAC/PAC clone contig, of the Williams-Beuren syndrome--deletion region at 7q11.23. *Am J Hum Genet*. 2000 Jan;66(1):47-68.

Perry GH, Tchinda J, McGrath SD, Zhang J, Picker SR, Caceres AM, Iafrate AJ, Tyler-Smith C, Scherer SW, Eichler EE, Stone AC, Lee C.

Hotspots for copy number variation in chimpanzees and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 23;103(21):8006-8011.

Pevzner P, Tesler G.

Human and mouse genomic sequences reveal extensive breakpoint reuse in mammalian evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jun 24;100(13):7672-7677.

Pinkel D, Straume T, Gray JW.

Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 May;83(9):2934-2938.

Pirzio LM, Pichierri P, Bignami M, Franchitto A.

Werner syndrome helicase activity is essential in maintaining fragile site stability. *J Cell Biol*. 2008 Jan 28;180(2):305-314.

Pluciennik E, Kusinska R, Potemski P, Kubiak R, Kordek R, Bednarek AK.

WWOX--the FRA16D cancer gene: expression correlation with breast cancer progression and prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Mar;32(2):153-157.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL.

Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997 Jun 27;276(5321):2045-2047.

Poot RA, Bozhenok L, van den Berg DL, Hawkes N, Varga-Weisz PD.

Chromatin remodeling by WSTF-ISWI at the replication site: opening a window of opportunity for epigenetic inheritance? *Cell Cycle*. 2005 Apr;4(4):543-546.

Popescu NC, DiPaolo JA.

Preferential sites for viral integration on mammalian genome. *Cancer Genet Cytogenet*. 1989 Oct 15;42(2):157-171. Review.

Popescu NC, DiPaolo JA, Amsbaugh SC.

Integration sites of human papillomavirus 18 DNA sequences on HeLa cell chromosomes. *Cytogenet Cell Genet*. 1987;44(1):58-62.

Portera G, Venturin M, Patrizi A, Martinoli E, Riva P, Dalpra L.

Characterisation of a non-recurrent familial translocation t(7;9)(q11.23;p24.3) points to a recurrent involvement of the Williams-Beuren syndrome region in chromosomal rearrangements. *J Hum Genet*. 2006;51(1):68-75.

Potter NT.

Meiotic instability associated with the CAGR1 trinucleotide repeat at 13q13. *J Med Genet.* 1997 May;34(5):411-413.

Pramparo T, Mattina T, Gimelli S, Liehr T, Zuffardi O.

Narrowing the deleted region associated with the 15q21 syndrome. *Eur J Med Genet.* 2005 Jul-Sep;48(3):346-352.

Ragland RL, Glynn MW, Arlt MF, Glover TW.

Stably transfected common fragile site sequences exhibit instability at ectopic sites. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008 Oct;47(10):860-872.

Rao PN, Heerema NA, Palmer CG.

Fragile sites induced by FUDR, caffeine, and aphidicolin. Their frequency, distribution, and analysis. *Hum Genet.* 1988 Jan;78(1):21-26.

Rassool FV, McKeithan TW, Neilly ME, van Melle E, Espinosa R 3rd, Le Beau MM.

Preferential integration of marker DNA into the chromosomal fragile site at 3p14: an approach to cloning fragile sites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 Aug 1;88(15):6657-6661.

Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, González JR, Gratacòs M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME.

Global variation in copy number in the human genome. *Nature.* 2006 Nov 23;444(7118):444-454.

Reshmi SC, Gollin SM.

Chromosomal instability in oral cancer cells. *J Dent Res.* 2005 Feb;84(2):107-117. Review.

Reshmi SC, Huang X, Schopp DW, Black RC, Saunders WS, Smith DI, Gollin SM.

Relationship between FRA11F and 11q13 gene amplification in oral cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007 Feb;46(2):143-154.

Richter D, Conley ME, Rohrer J, Myers LA, Zahradka K, Kelečić J, Sertić J, Stavljenić-Rukavina A.

A contiguous deletion syndrome of X-linked agammaglobulinemia and sensorineural deafness. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001 Apr;12(2):107-111.

Ried K, Finnis M, Hobson L, Mangelsdorf M, Dayan S, Nancarrow JK, Woollatt E, Kremmidiotis G, Gardner A, Venter D, Baker E, Richards RI.

Common chromosomal fragile site FRA16D sequence: identification of the FOR gene spanning FRA16D and homozygous deletions and translocation breakpoints in cancer cells. *Hum Mol Genet.* 2000 Jul 1;9(11):1651-1663.

Rieseberg LH, Livingstone K.

Evolution. Chromosomal speciation in primates. *Science.* 2003 Apr 11;300(5617):267-268.

Rigby PW, Dieckmann M, Rhodes C, Berg P.

Labeling deoxyribonucleic acid to high activity in vitro by nick translation with DNA polymerase I. *J Mol Biol.* 1977 Jun 15;113(1):237-251.

Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, Young T, Neri G.

The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet.* 2006 Nov;43(11):833-842. Review.

Robinson TJ, Elder FF.

Multiple common fragile sites are expressed in the genome of the laboratory rat. *Chromosoma.* 1987;96(1):45-49.

Robinson TJ, Ruiz-Herrera A, Froenicke L.

Dissecting the mammalian genome--new insights into chromosomal evolution. *Trends Genet.* 2006 Jun;22(6):297-301.

Rodriguez V, Llambí S, Postiglioni A, Guevara K, Rincón G, Fernández G, Mernies B, Arruga MV.

Localisation of aphidicolin-induced break points in Holstein-Friesian cattle (*Bos taurus*) using RBG-banding. *Genet Sel Evol.* 2002 Nov-Dec;34(6):649-656.

Rozeman LB, Szuhai K, Schrage YM, Rosenberg C, Tanke HJ, Taminiu AH, Cleton-Jansen AM, Bovee JV, Hogendoorn PC.

Array-comparative genomic hybridization of central chondrosarcoma: identification of ribosomal protein S6 and cyclin-dependent kinase 4 as candidate target genes for genomic aberrations. *Cancer*. 2006 Jul 15;107(2):380-388.

Rozier L, El-Achkar E, Apiou F, Debatisse M.

Characterization of a conserved aphidicolin-sensitive common fragile site at human 4q22 and mouse 6C1: possible association with an inherited disease and cancer. *Oncogene*. 2004 Sep 9;23(41):6872-6880.

Rubtsov N, Senger G, Kuzcera H, Neumann A, Kelbova C, Junker K, Beensen V, Claussen U.

Interstitial deletion of chromosome 6q: precise definition of the breakpoints by microdissection, DNA amplification, and reverse painting. *Hum Genet*. 1996 Jun;97(6):705-709.

Rubtsov NB, Pliusnina EV, Serdiukova NA, Astakhova NM, Biltueva LS, Kuznetsov SB, Grafodatskii AS, Zhdanova NS.

A new approach to the analysis of complex chromosomal rearrangements in cell hybrids. *Genetika*. 1998 Feb;34(2):240-247. Russian.

Rudolph C, Steinemann D, Von Neuhoff N, Gadzicki D, Ripperger T, Drexler HG, Mrasek K, Liehr T, Claussen U, Emura M, Schrock E, Schlegelberger B.

Molecular cytogenetic characterization of the mantle cell lymphoma cell line GRANTA-519. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004 Sep;153(2):144-150.

Ruiz-Herrera A, Ponsa M, Garcia F, Egozcue J, Garcia M.

Fragile sites in human and *Macaca fascicularis* chromosomes are breakpoints in chromosome evolution. *Chromosome Res*. 2002;10(1):33-44.

Ruiz-Herrera A, Garcia F, Fronicke L, Ponsa M, Egozcue J, Caldes MG, Stanyon R.

Conservation of aphidicolin-induced fragile sites in Papionini (Primates) species and humans. *Chromosome Res*. 2004;12(7):683-690.

Ruiz-Herrera A, Garcia F, Giulotto E, Attolini C, Egozcue J, Ponsa M, Garcia M.

Evolutionary breakpoints are co-localized with fragile sites and intrachromosomal telomeric sequences in primates. *Cytogenet Genome Res*. 2005a;108(1-3):234-247.

Ruiz-Herrera A, Garcia F, Mora L, Egozcue J, Ponsa M, Garcia M.

Evolutionary conserved chromosomal segments in the human karyotype are bounded by unstable chromosome bands. *Cytogenet Genome Res*. 2005b;108(1-3):161-174.

Ruiz-Herrera A, Castresana J, Robinson TJ.

Is mammalian chromosomal evolution driven by regions of genome fragility? *Genome Biol*. 2006;7(12):115.

Russo S, Finelli P, Recalcati MP, Ferraiuolo S, Cogliati F, Dalla Bernardina B, Tibiletti MG, Agosti M, Sala M, Bonati MT, Larizza L.

Molecular and genomic characterisation of cryptic chromosomal alterations leading to paternal duplication of the 11p15.5 Beckwith-Wiedemann region. *J Med Genet*. 2006 Aug;43(8):e39.

Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA.

Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988 Jan 29;239(4839):487-491.

Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T.

Molecular Cloning Band 3, 2. Auflage. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

Samonte RV, Eichler EE.

Segmental duplications and the evolution of the primate genome. *Nat Rev Genet*. 2002 Jan;3(1):65-72. Review.

Sarafidou T, Kahl C, Martinez-Garay I, Mangelsdorf M, Gesk S, Baker E, Kokkinaki M, Talley P, Maltby EL, French L, Harder L, Hinzmann B, Nobile C, Richkind K, Finnis M, Deloukas P, Sutherland GR, Kutsche K, Moschonas NK, Siebert R, Gécz J; European Collaborative Consortium for the Study of ADLTE.

Folate-sensitive fragile site FRA10A is due to an expansion of a CGG repeat in a novel gene, FRA10AC1, encoding a nuclear protein. *Genomics*. 2004 Jul;84(1):69-81.

Sard L, Accornero P, Torielli S, Delia D, Bunone G, Campiglio M, Colombo MP, Gramegna M, Croce CM, Pierotti MA, Sozzi G.

The tumor-suppressor gene FHIT is involved in the regulation of apoptosis and in cell cycle control. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul 20;96(15):8489-8492.

Sawinska M, Schmitt JG, Sagulenko E, Westermann F, Schwab M, Savelyeva L.

Novel aphidicolin-inducible common fragile site FRA9G maps to 9p22.2, within the C9orf39 gene. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007 Nov;46(11):991-999.

Savelyeva L, Sagulenko E, Schmitt JG, Schwab M.

The neurobeachin gene spans the common fragile site FRA13A. *Hum Genet*. 2006 Jan;118(5):551-558.

Sbrana I, Veroni F, Nieri M, Puliti A, Barale R.

Chromosomal fragile sites FRA3B and FRA16D show correlated expression and association with failure of apoptosis in lymphocytes from patients with thyroid cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 May;45(5):429-436.

Schlessinger D.

Yeast artificial chromosomes: tools for mapping and analysis of complex genomes. *Trends Genet*. 1990 Aug;6(8):248:255-258. Review.

Schmid M, Klett C, Niederhofer A.

Demonstration of a heritable fragile site in human chromosome 16 with distamycin A. *Cytogenet Cell Genet*. 1980;28(1-2):87-94.

Schmid M, Ott G, Haaf T, Scheres JM.

Evolutionary conservation of fragile sites induced by 5-azacytidine and 5-azadeoxycytidine in man, gorilla, and chimpanzee. *Hum Genet*. 1985;71(4):342-350.

Schmidt S, Claussen U, Liehr T, Weise A.

Evolution versus constitution: differences in chromosomal inversion. *Hum Genet*. 2005 Jul;117(2-3):213-219.

Schneider A.

Untersuchungen über Plathelminthen. 14. Bericht der Oberhessischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, Gießen 1873.

Schoen DJ.

Comparative genomics, marker density and statistical analysis of chromosome rearrangements. *Genetics*. 2000 Feb;154(2):943-952.

Schröck E, du Manoir S, Veldman T, Schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA, Ledbetter DH, Bar-Am I, Soenksen D, Garini Y, Ried T.

Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. *Science* 1996;273: 494-497.

Schroeder TM, Anshütz F, Knopp A.

Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie. *Humangenetik* 1964;1:194-196.

Schroeder TM, Tilgen D, Krüger J, Vogel F.

Formal genetics of Fanconi's anemia. *Hum Genet*. 1976 Jun 29;32(3):257-288.

Schuffenhauer S, Lederer G, Murken J.

A heritable folate-sensitive fragile site on chromosome 2p 11.2 (FRA2L). *Chromosome Res*. 1996 Apr;4(3):252-254.

Schwartz M, Zlotorynski E, Goldberg M, Ozeri E, Rahat A, le Sage C, Chen BP, Chen DJ, Agami R, Kerem B.

Homologous recombination and nonhomologous end-joining repair pathways regulate fragile site stability. *Genes Dev*. 2005 Nov 15;19(22):2715-2726.

Schwartz M, Zlotorynski E, Kerem B.

The molecular basis of common and rare fragile sites. *Cancer Lett*. 2006 Jan 28;232(1):13-26.

Seabright M.

A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet*. 1971 Oct 30;2(7731):971-972.

Senger G, Chudoba I, Friedrich U, Tommerup N, Claussen U, Brøndum-Nielsen K.

Prenatal diagnosis of a half-cryptic translocation using chromosome microdissection. *Prenat Diagn.* 1997 Apr;17(4):369-374.

Shaffer L.G. und Tommerup N., 2005:

ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature / Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature: G and R-bands. *Cytogenetic & Genome Research.*

Shamsian BS, Mansouri D, Pourpak Z, Rezaei N, Chavoshzadeh Z, Jadali F, Gharib A, Alavi S, Eghbali A, Arzanian MT.

Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease, IgA Deficiency and Refractory Autoimmune Thrombocytopenia Responding to Anti-CD20 Monoclonal Antibody. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2008 Sep;7(3):181-184.

Sheaff R, Ilsley D, Kuchta R.

Mechanism of DNA polymerase alpha inhibition by aphidicolin. *Biochemistry.* 1991 Sep 3;30(35):8590-8597.

Shizuya H., Birren B., Kim U.J., Mancino V., Slepak T., Tachiiri Y., Smon M.

Cloning and stable maintenance of 300-kilobase-pair fragments of human DNA I in *Escherichia coli* using a F-factor based Vector. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:8794-9797.

Shuster MI, Han L, Le Beau MM, Davis E, Sawicki M, Lese CM, Park NH, Colicelli J, Gollin SM.

A consistent pattern of RIN1 rearrangements in oral squamous cell carcinoma cell lines supports a breakage-fusion-bridge cycle model for 11q13 amplification. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000 Jun;28(2):153-163.

Simonic I, Gericke GS.

The enigma of common fragile sites. *Hum Genet.* 1996 Apr;97(4):524-531.

Simovich MJ, Bland SD, Peiffer DA, Gunderson KL, Cheung SW, Yatsenko SA, Shinawi M.

Delineation of the proximal 3q microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008 Jul 1;146A(13):1729-1735. Review.

Sindt A, Deau B, Brahim W, Staal A, Visanica S, Villarese P, Rault JP, Macintyre E, Delabesse E.

Acute monocytic leukemia with coexpression of minor BCR-ABL1 and PICALM-MLLT10 fusion genes along with overexpression of HOXA9. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006 Jun;45(6):575-582.

Slavotinek A, Lee SS, Davis R, Shrit A, Leppig KA, Rhim J, Jasnosz K, Albertson D, Pinkel D.

Fryns syndrome phenotype caused by chromosome microdeletions at 15q26.2 and 8p23.1. *J Med Genet.* 2005 Sep;42(9):730-736.

Slavotinek AM.

Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet.* 2008 Aug;124(1):1-17. Review.

Smeets DF, van de Klundert FA.

Common fragile sites in man and three closely related primate species. *Cytogenet Cell Genet* 1990;53:8-14.

Smeets DF, Scheres JM, Hustinx TW.

The most common fragile site in man is 3p14. *Hum Genet.* 1986 Mar;72(3):215-220.

Smith DI, Huang H, Wang L.

Common fragile sites and cancer. *Int J Oncol.* 1998 Jan;12(1):187-196. Review.

Smith DI, Zhu Y, McAvoy S, Kuhn R.

Common fragile sites, extremely large genes, neural development and cancer. *Cancer Lett.* 2006 Jan 28;232(1):48-57. Review.

Soderberg C, Perez DS, Ukpo OC, Liang X, O'Reilly AG, Moore EJ, Kademani D, Smith DI.

Differential loss of expression of common fragile site genes between oral tongue and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Cytogenet Genome Res.* 2008;121(3-4):201-210.

Solomon NM, Nouri S, Warne GL, Lagerström-Fermér M, Forrest SM, Thomas PQ.

Increased gene dosage at Xq26-q27 is associated with X-linked hypopituitarism. *Genomics.* 2002 Apr;79(4):553-559.

Speicher MR, Ballard SG, Ward DC.

Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. *Nature Genet* 1996;12:368-375.

Spurbeck JL, Zinsmeister AR, Meyer KJ, Jalal SM.

Dynamics of chromosome spreading. *Am J Med Genet*. 1996 Feb 2;61(4):387-393.

Stanczak CM, Chen Z, Zhang YH, Nelson SF, McCabe ER.

Deletion mapping in Xp21 for patients with complex glycerol kinase deficiency using SNP mapping arrays. *Hum Mutat*. 2007 Mar;28(3):235-242.

Stankiewicz P, Shaw CJ, Withers M, Inoue K, Lupski JR.

Serial segmental duplications during primate evolution result in complex human genome architecture. *Genome Res*. 2004 Nov;14(11):2209-2220.

Starke H, Nietzel A, Weise A, Heller A, Mrasek K, Belitz B, Kelbova C, Volleth M, Albrecht B, Mitulla B, Trappe R, Bartels I, Adolph S, Dufke A, Singer S, Stumm M, Wegner RD, Seidel J, Schmidt A, Kuechler A, Schreyer I, Claussen U, von Eggeling F, Liehr T.

Small supernumerary marker chromosomes (SMCs): genotype-phenotype correlation and classification. *Hum Genet*. 2003 Dec;114(1):51-67.

Steichen-Gersdorf E, Gassner I, Superti-Furga A, Ullmann R, Stricker S, Klopocki E, Mundlos S.

Triangular tibia with fibular aplasia associated with a microdeletion on 2q11.2 encompassing LAF4. *Clin Genet*. 2008 Dec;74(6):560-565.

Stein CK, Glover TW, Palmer JL, Glisson BS.

Direct correlation between FRA3B expression and cigarette smoking. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002 Jul;34(3):333-340.

Stone DM, Jacky PB, Hancock DD, Prieur DJ.

Chromosomal fragile site expression in dogs: I. Breed specific differences. *Am J Med Genet*. 1991 Aug 1;40(2):214-222.

Stone DM, Stephens KE, Doles J.

Folate-sensitive and aphidicolin-inducible fragile sites are expressed in the genome of the domestic cat. *Cancer Genet Cytogenet*. 1993 Feb;65(2):130-134.

Strachan T and Read AP.

Molekulare Humangenetik. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag. 1996.

Strefford JC, Worley H, Barber K, Wright S, Stewart AR, Robinson HM, Bettney G, van Delft FW, Atherton MG, Davies T, Griffiths M, Hing S, Ross FM, Talley P, Saha V, Moorman AV, Harrison CJ.

Genome complexity in acute lymphoblastic leukemia is revealed by array-based comparative genomic hybridization. *Oncogene*. 2007 Jun 21;26(29):4306-4318.

Sutherland GR.

Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science*. 1977 Jul 15;197(4300):265-266.

Sutherland GR.

Heritable fragile sites on human chromosomes II. Distribution, phenotypic effects, and cytogenetics. *Am J Hum Genet*. 1979a Mar;31(2):136-148.

Sutherland GR.

Heritable fragile sites on human chromosomes I. Factors affecting expression in lymphocyte culture. *Am J Hum Genet*. 1979b Mar;31(2):125-135.

Sutherland GR.

Heritable fragile sites on human chromosomes. III. Detection of fra(X)(q27) in males with X-linked mental retardation and in their female relatives. *Hum Genet*. 1979c;53(1):23-27.

Sutherland GR.

Heritable fragile sites on human chromosomes. VII. Children homozygous for the BrdU-requiring fra(10)(q25) are phenotypically normal. *Am J Hum Genet*. 1981 Nov;33(6):946-949.

Sutherland GR, Baker E.

The clinical significance of fragile sites on human chromosomes. *Clin Genet.* 2000 Sep;58(3):157-161.

Sutherland GR, Baker E, Seshadri RS.

Heritable fragile sites on human chromosomes. V. A new class of fragile site requiring BrdU for expression. *Am J Hum Genet.* 1980 Jul;32(4):542-548.

Sutherland GR, Baker E, Richards RI.

Fragile sites still breaking. *Trends Genet.* 1998 Dec;14(12):501-506. Review.

Sutton WS.

The chromosome inheritance. *Biol Bull* 1903;4:231-248.

Szamalek JM, Cooper DN, Schempp W, Minich P, Kohn M, Hoegel J, Goidts V, Hameister H, Kehrer-Sawatzki H.

Polymorphic micro-inversions contribute to the genomic variability of humans and chimpanzees. *Hum Genet.* 2006a Mar;119(1-2):103-112.

Szamalek JM, Goidts V, Cooper DN, Hameister H, Kehrer-Sawatzki H.

Characterization of the human lineage-specific pericentric inversion that distinguishes human chromosome 1 from the homologous chromosomes of the great apes. *Hum Genet.* 2006b Aug;120(1):126-138.

Takahashi E, Kaneko Y, Ishihara T, Minamihisamatsu M, Murata M, Hori T.

A new rare distamycin A-inducible fragile site, fra(11) (p15.1), found in two acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) patients with t(7;11)(p15-p13;p15). *Hum Genet.* 1988a Oct;80(2):124-126.

Takahashi E, Hori T, Murata M.

Population cytogenetics of rare fragile sites in Japan. *Hum Genet.* 1988b Feb;78(2):121-126.

Tang B, Liu X, Zhao G, Luo W, Xia K, Pan Q, Cai F, Hu Z, Zhang C, Chen B, Zhang F, Shen L, Zhang R, Jiang H.

Mutation analysis of the small heat shock protein 27 gene in Chinese patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Neurol.* 2005 Aug;62(8):1201-1207.

Tastemir D, Demirhan O, Sertdemir Y.

Chromosomal fragile site expression in Turkish psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 2006 Nov 15;144(2-3):197-203.

Tatarelli C, Linnenbach A, Mimori K, Croce CM.

Characterization of the human TESTIN gene localized in the FRA7G region at 7q31.2. *Genomics.* 2000 Aug 15;68(1):1-12.

Tedeschi B, Vernole P, Sanna ML, Nicoletti B.

Population cytogenetics of aphidicolin-induced fragile sites. *Hum Genet.* 1992 Jul;89(5):543-547.

Telenius H, Carter NP, Bebb CE, Nordenskjöld M, Ponder BA, Tunnacliffe A.

Degenerate oligonucleotide-primed PCR: general amplification of target DNA by a single degenerate primer. *Genomics.* 1992 Jul;13(3):718-725.

Tentler D, Gustavsson P, Elinder G, Eklöf O, Gordon L, Mandel A, Dahl N.

A microdeletion in 19q13.2 associated with mental retardation, skeletal malformations, and Diamond-Blackfan anaemia suggests a novel contiguous gene syndrome. *J Med Genet.* 2000 Feb;37(2):128-131.

Thorland EC, Myers SL, Persing DH, Sarkar G, McGovern RM, Gostout BS, Smith DI.

Human papillomavirus type 16 integrations in cervical tumors frequently occur in common fragile sites. *Cancer Res.* 2000 Nov 1;60(21):5916-5921.

Thorland EC, Myers SL, Gostout BS, Smith DI.

Common fragile sites are preferential targets for HPV16 integrations in cervical tumors. *Oncogene.* 2003 Feb 27;22(8):1225-1237.

Tjio JH und Levan A.

The chromosome number in man. *Hereditas* 1956;42:1-6.

Tosi S, Hughes J, Scherer SW, Nakabayashi K, Harbott J, Haas OA, Cazzaniga G, Biondi A, Kempski H, Kearney L.

Heterogeneity of the 7q36 breakpoints in the t(7;12) involving ETV6 in infant leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003 Oct;38(2):191-200.

Tonon G, Wong KK, Maulik G, Brennan C, Feng B, Zhang Y, Khattry DB, Protopopov A, You MJ, Aguirre AJ, Martin ES, Yang Z, Ji H, Chin L, Depinho RA.

High-resolution genomic profiles of human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 5;102(27):9625-9630.

Tsantoulis PK, Kotsinas A, Sfrikakis PP, Evangelou K, Sideridou M, Levy B, Mo L, Kittas C, Wu XR, Papavassiliou AG, Gorgoulis VG.

Oncogene-induced replication stress preferentially targets common fragile sites in preneoplastic lesions. A genome-wide study. *Oncogene*. 2008 May 22;27(23):3256-3264.

Tunca B, Egeli U, Zorluoğlu A, Yilmazlar T, Yerci O, Kizil A.

The expression of fragile sites in lymphocytes of patients with rectum cancer and their first-degree relatives. *Cancer Lett*. 2000 May 1;152(2):201-209.

Tunca B, Cecener G, Gebitekin C, Egeli U, Ediz B, Ercan I.

Investigation of genetic susceptibility to non-small cell lung cancer by fragile site expression. *Teratog Carcinog Mutagen*. 2002;22(3):205-215.

Ullmann R, Turner G, Kirchhoff M, Chen W, Tonge B, Rosenberg C, Field M, Vianna-Morgante AM, Christie L, Krepischi-Santos AC, Banna L, Brereton AV, Hill A, Bisgaard AM, Müller I, Hultschig C, Erdogan F, Wiczorek G, Ropers HH.

Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation. *Hum Mutat*. 2007 Jul;28(7):674-682.

Usdin K, Woodford KJ.

CGG repeats associated with DNA instability and chromosome fragility form structures that block DNA synthesis in vitro. *Nucleic Acids Res*. 1995 Oct 25;23(20):4202-4209.

van Bon BW, Koolen DA, Borgatti R, Magee A, Garcia-Minaur S, Rooms L, Reardon W, Zollino M, Bonaglia MC, De Gregori M, Novara F, Grasso R, Ciccone R, van Duyvenvoorde HA, Aalbers AM, Guerrini R, Fazzi E, Nillesen WM, McCullough S, Kant SG, Marcelis CL, Pfundt R, de Leeuw N, Smeets D, Sistermans EA, Wit JM, Hamel BC, Brunner HG, Kooy F, Zuffardi O, de Vries BB.

Clinical and molecular characteristics of 1qter microdeletion syndrome: delineating a critical region for corpus callosum agenesis/hypogenesis. *J Med Genet*. 2008 Jun;45(6):346-354.

van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G, Harding B, Beetz R, Bilous RW, Holdaway I, Shaw NJ, Fryns JP, Van de Ven W, Thakker RV, Devriendt K.

GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature*. 2000 Jul 27;406(6794):419-22.

Vanharanta S, Wortham NC, Langford C, El-Bahrawy M, van der Spuy Z, Sjöberg J, Lehtonen R, Karhu A, Tomlinson IP, Aaltonen LA.

Definition of a minimal region of deletion of chromosome 7 in uterine leiomyomas by tiling-path microarray CGH and mutation analysis of known genes in this region. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007 May;46(5):451-458.

Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang FP, et al.

Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991 May 31;65(5):905-914.

Verma RS und Babu A.

Human chromosomes: Principles and techniques. 2nd ed. McGraw-Hill, Inc 1994.

Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BB, Janssen IM, van der Vliet WA, Huys EH, de Jong PJ, Hamel BC, Schoenmakers EF, Brunner HG, Veltman JA, van Kessel AG.

Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet*. 2004 Sep;36(9):955-957.

von Linné.

Systema naturae per Regna Tria naturae, Secundum Classes, Ordines, Genera, Species, cum Characteribus, Differentiis, Synonymis, Locis. Holmiae, Impensis direct, Laurentii Salvii 1758.

Waldeyer W.

Über Karyogenese und ihre Beziehung zu den Befruchtungsvorgängen. Arch Mikrosk Anat. 1888;32:1-22.

Wang YH.

Chromatin structure of human chromosomal fragile sites. Cancer Lett. 2006 Jan 28;232(1):70-78.

Wang L, Paradee W, Mullins C, Shridhar R, Rosati R, Wilke CM, Glover TW, Smith DI.

Aphidicolin-induced FRA3B breakpoints cluster in two distinct regions. Genomics. 1997 May 1;41(3):485-488.

Wang L, Darling J, Zhang JS, Huang H, Liu W, Smith DI.

Allele-specific late replication and fragility of the most active common fragile site, FRA3B. Hum Mol Genet. 1999 Mar;8(3):431-437.

Wang L, Ke Q, Chen W, Wang J, Tan Y, Zhou Y, Hua Z, Ding W, Niu J, Shen J, Zhang Z, Wang X, Xu Y, Shen H.

Polymorphisms of MTHFD, plasma homocysteine levels, and risk of gastric cancer in a high-risk Chinese population. Clin Cancer Res. 2007 Apr 15;13(8):2526-2532.

Weise A, Heller A, Starke H, Mrasek K, Kuechler A, Pool-Zobel BL, Claussen U, Liehr T.

Multitude multicolor chromosome banding (mMCB) - a comprehensive one-step multicolor FISH banding method. Cytogenet Genome Res. 2003;103(1-2):34-39.

Weise A, Starke H, Mrasek K, Claussen U, Liehr T.

New insights into the evolution of chromosome 1. Cytogenet Genome Res. 2005;108(1-3):217-222.

Weise A, Gross M, Schmidt S, Reichelt F, Claussen U, Liehr T. New aspects of chromosomal evolution in the gorilla and the orangutan. Int J Mol Med. 2007 Mar;19(3):437-43.

Weise A, Mrasek K, Fickelscher I, Claussen U, Cheung SW, Cai WW, Liehr T, Kosyakova N.

Molecular definition of high-resolution multicolor banding probes: first within the human DNA sequence anchored FISH banding probe set. J Histochem Cytochem. 2008 May;56(5):487-493.

Wentzensen N, Ridder R, Klaes R, Vinokurova S, Schaefer U, Doeberitz MK.

Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions. Oncogene. 2002 Jan 17;21(3):419-426.

Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M.

Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. Cancer Res. 2004 Jun 1;64(11):3878-3884. Review.

Wilke CM, Hall BK, Hoge A, Paradee W, Smith DI, Glover TW.

FRA3B extends over a broad region and contains a spontaneous HPV16 integration site: direct evidence for the coincidence of viral integration sites and fragile sites. Hum Mol Genet. 1996 Feb;5(2):187-195.

Wilkie AO, Tang Z, Elanko N, Walsh S, Twigg SR, Hurst JA, Wall SA, Chrzanowska KH, Maxson RE Jr.

Functional haploinsufficiency of the human homeobox gene MSX2 causes defects in skull ossification. Nat Genet. 2000 Apr;24(4):387-390.

Wimplinger I, Rauch A, Orth U, Schwarzer U, Trautmann U, Kutsche K.

Mother and daughter with a terminal Xp deletion: implication of chromosomal mosaicism and X-inactivation in the high clinical variability of the microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome. Eur J Med Genet. 2007 Nov-Dec;50(6):421-431.

Winnepenninckx B, Debacker K, Ramsay J, Smeets D, Smits A, FitzPatrick DR, Kooy RF.

CGG-repeat expansion in the DIP2B gene is associated with the fragile site FRA12A on chromosome 12q13.1. Am J Hum Genet. 2007 Feb;80(2):221-231.

Wong FK, Koillinen H, Rautio J, Teh BT, Ranta R, Karsten A, Larson O, Linder-Aronson S, Huggare J, Larsson C, Kere J.

Genetic heterogeneity and exclusion of a modifying locus at 17p11.2-p11.1 in Finnish families with van der Woude syndrome. J Med Genet. 2001 Mar;38(3):198-202.

Yu S, Mangelsdorf M, Hewett D, Hobson L, Baker E, Eyre HJ, Lapsys N, Le Paslier D, Doggett NA, Sutherland GR, Richards RI.

Human chromosomal fragile site FRA16B is an amplified AT-rich minisatellite repeat. Cell. 1997 Feb 7;88(3):367-374.

Yu T, Ferber MJ, Cheung TH, Chung TK, Wong YF, Smith DI.

The role of viral integration in the development of cervical cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 Apr 1;158(1):27-34.

Yuan ZR, Kohsaka T, Ikegaya T, Suzuki T, Okano S, Abe J, Kobayashi N, Yamada M.

Mutational analysis of the Jagged 1 gene in Alagille syndrome families. *Hum Mol Genet.* 1998 Sep;7(9):1363-1369.

Yunis JJ.

Recurrent chromosomal defects are found in most patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1984 Feb;11(2):125-137.

Yunis JJ, Prakash O.

The origin of man: a chromosomal pictorial legacy. *Science.* 1982 Mar 19;215(4539):1525-1530.

Yunis JJ, Soreng AL.

Constitutive fragile sites and cancer. *Science.* 1984 Dec 7;226(4679):1199-1204.

Zamani AG, Durakbasi-Dursun HG, Acar A.

A new heritable fragile site at 15q13 in a three-generation family. *Cytogenet Genome Res.* 2007;116(4):252-255.

Zernahle K.

Stabilität und Variabilität des menschlichen Karyotyps. *Biol Rundsch.* 1983;21:39-48.

Zhang J.

Evolution by gene duplication: an update. *TRENDS in Ecology and Evolution.* 2003 June;18(6):292-298.

Zhang Y, Malekpour M, Al-Madani N, Kahrizi K, Zanganeh M, Lohr NJ, Mohseni M, Mojahedi F, Daneshi A, Najmabadi H, Smith RJ.

Sensorineural deafness and male infertility: a contiguous gene deletion syndrome. *J Med Genet.* 2007 Apr;44(4):233-240.

Zhao S, Shetty J, Hou L, Delcher A, Zhu B, Osoegawa K, de Jong P, Nierman WC, Strausberg RL, Fraser CM.

Human, mouse, and rat genome large-scale rearrangements: stability versus speciation. *Genome Res.* 2004 Oct;14(10A):1851-1860.

Zhu Y, McAvoy S, Kuhn R, Smith DI.

RORA, a large common fragile site gene, is involved in cellular stress response. *Oncogene.* 2006 May 11;25(20):2901-2908.

Zimonjic DB, Druck T, Ohta M, Kastury K, Croce CM, Popescu NC, Huebner K.

Positions of chromosome 3p14.2 fragile sites (FRA3B) within the FHIT gene. *Cancer Res.* 1997 Mar 15;57(6):1166-1170.

Zlotorynski E, Rahat A, Skaug J, Ben-Porat N, Ozeri E, Hershberg R, Levi A, Scherer SW, Margalit H, Kerem B.

Molecular basis for expression of common and rare fragile sites. *Mol Cell Biol.* 2003 Oct;23(20):7143-7151.

Zneimer SM, Schneider NR, Richards CS.

In situ hybridization shows direct evidence of skewed X inactivation in one of monozygotic twin females manifesting Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet.* 1993 Mar 1;45(5):601-605.

7 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Aqua ad.	Aqua ad iniectabilia (Braun)
Aqua dest.	destilliertes Wasser
Aph	Aphidicolin
BAC	bacterial artificial chromosome
bio	Biotin-16-dUTP
bp	Basenpaar
Bp	Bruchpunkt
BrdU	Bromdesoxy-Uridin
BS	Bandenstadium
bspw.	beispielsweise
C	Cytosin
°C	Grad Celsius
CCD-Kamera	<i>charge-coupled device</i> -Kamera (= gekühlter, ladungsgekoppelter Bildungssensor)
cen/cep	Zentromer
cFS	common fragile sites
CNV	copy number variation
Cy 5	Cyanin 5
DAPI	4',6'-Diamidino-2-phenylindol
DEAC	Diethylaminocoumarin-5-dUTP
dig	Digoxigenin-11-dUTP
DMSO	Dimethylsulfoxid ((CH ₃) ₂ SO)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
DOP	degenerierter Oligonukleotid-Primer
DOP-PCR	Polymerase-Kettenreaktion mit degenerierten Oligonukleotid-Primern
DS	Dextransulfat
<i>E. coli</i>	<i>Eschericia coli</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure (Dinatriumsalz)
EtOH	Ethanol
eBp	evolutionär konservierter Bruchpunkt
FISH	Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
FHIT	fragile histidine triad gene
FKS	Fötales Kälber Serum
FS	<i>fragile sites</i>
GTG-Bänderung	Giemsa Bänderung (G-bands by Trypsin using Giemsa)
g	Gramm
h	Stunde
H ₂ O	Wasser
HCL	Salzsäure
ISCN	International system for Human Cytogenetic Nomenclature
INDEL	I nsertionen und D eletionen
ITS	interstitial telomer sequences
k.a.	keine Angabe
kbp	Kilo Basepaare
KH	Kreuzhybridisierung
LB-Medium	Luria-Bertani-Medium
LCR	<i>low-copy-repeat</i>
LINE	long interspersed repetitive element
LTR	long terminal repeat
Mbp	Megabasenpaare
MCB	Multicolor-Bänderung
mg	Miligramm
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
m.H.	mit Hilfe
Midi	microdissection, Mikrosezierung oder Mikrosezierungsbank

min	Minute
ml	Mililiter
µl	Mikroliter
nm	Nanometer
OT	Objektträger (Einzahl)
OTs	Objektträger (Mehrzahl)
OR	<i>open reading (frame)</i>
p	kurzer Arm eines Chromosoms
PBS	<i>phosphate buffered saline</i> (Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung)
pcp	<i>partial chromosome painting</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> (Polymerase-Kettenreaktion)
PHA	Phytohämagglutinin
q	langer Arm eines Chromosoms
rFS	rare fragile sites
RPMI-1640	Wachstumsmedium
RT	Raumtemperatur
SA	Strept-Avidin
SD	segmentale Duplikationen
SDS	Natriumdodecylsulfat
SINE	short interspersed elements
SO	Spectrum Orange-dUTP
SSC	Natriumchlorid-Tri-Natriumcitrat
SSCT	sodium saline citrat tween 20
Tab.	Tabelle
<i>Taq</i> -Polymerase	<i>Thermus aquaticus</i> DNA-Polymerase
TR	Texas Red-12-dUTP
Tris	Tris(hydroxymethyl)aminomethan (Puffer)
tRNA	Transferribonukleinsäure
u.a.	unter anderem
ü.N.	über Nacht
u.s.w.	und so weiter
UV	Ultraviolett
wcp	whole chromosome painting
YAC	yeast artificial chromosome
z.T.	zum Teil

Erläuterungen zu nachfolgenden Tabellen und Grafiken

1A:	Auflistung aller BACs, welche in dieser Arbeit Verwendung fanden, mit Angabe der Start- und Stop-Mbp, der zytogenetischen Lokalisation, der verwendeten Hapten-Markierung und der Qualität	XXIX- XLII
2A:	Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten MPP in verschiedenen Bandenstadien, sowie der Anzahl der Brüche pro MPP	XLIII
3A:	Darstellung der Bruchrate in den MPP in verschiedenen Bandenstadien zur Gesamtzahl an MPP in dem jeweiligen Bandenstadium (in %) für die Suspensionen II _A und III _A	XLIV
4A:	Gesamtaufistung aller FS mit zytogenetischer Lokalisation, mit Angabe der Häufigkeiten in verschiedenen Bandenstadien (300-350, 400-500, 550-650, >650), den 3 untersuchten Suspensionen I _A , II _A , III _A und der Gesamthäufigkeit der FS-Expression in %	XLV-LIV
5A:	Tabelle aller identifizierter FS (mit zytogenetischer Lokalisation) in unterschiedlichen Bandenstadien (300-350, 400-500, 550-650, >650), einschließlich des prozentualen Anteils der Suspension I _A	LV-LIX
6A:	Tabelle aller identifizierter FS (mit zytogenetischer Lokalisation) in unterschiedlichen Bandenstadien (300-350, 400-500, 550-650, >650), einschließlich des prozentualen Anteils der Suspension II _A	LX-LXIV
7A:	Tabelle aller identifizierter FS (mit zytogenetischer Lokalisation) in unterschiedlichen Bandenstadien (300-350, 400-500, 550-650, >650), einschließlich des prozentualen Anteils der Suspension III _A	LXV-LXIX
8A:	Vergleich der Suspensionen (I _A , II _A , III _A) hinsichtlich des Vorkommens von FS in den Chromosomen 1-22,X in verschiedenen Bandenstadien und Angabe des %-Anteils zueinander	LXX-LXXXVI
9A:	Einzelhybridisierungsergebnisse der BACs aller bearbeiteten FS mit Angabe der Lage distal, distaler Bp, innerhalb, proximaler BP, proximal zum Chromosomenbruch bzw. Spaltsignal	LXXVII-LXXXVI
10A:	BAC-Hybridisierungsergebnisse von FRA4C von Suspension I _A und III _A im Vergleich	LXXXVII
11A:	Grafische Darstellung der Ausdehnung der bearbeiteten FS: mittels eines Ausschnittes aus der NCBI 36.3: (gestrichelt: mögliche größere Ausdehnung); von li. nach re.: Ideogramm des humanen Chromosoms mit zytogenetischer Bandenzuordnung; Ausdehnung der FS als rote Linie dargestellt; Ideogramm mit Angabe der zytogenetischen Subbande, Mbp-Ausdehnung mit Anzeige der Bp-BACs; Ausschnitt an zytogenetischen Genen in der beschriebenen FS-Region mit Angabe der zytogenetischen Lage	LXXXVIII-XCV
12A:	Gesamtheit der Gene in den bearbeiteten FS-Regionen (mit Mbp-Angabe, zytogenet. Lage)	XCVI-CXXXVIII
13A:	Gene im Bp-bereich der Tumor-ZL/Patientensuspension (mit Mbp-Angabe, zytogenet. Lage)	CXXXIX-CXXXIII
14A:	Benennung der Neoplasie-assoziierten Gene aus Tab. 3.5.1 im Ergebnisteil	CXXXIV
15A:	Ausführliche Beschreibung möglicherweise Krankheits-assoziierten Gene in FS-Bereich (UCSC)	CXXXV-CXLVII
16A:	Auflistung Mikrodeletions /-duplikationssyndrome (Stand 10/2008) mit Referenzangabe und zytogenetischer bzw. molekularzytogenetischer Vergleich mit FS-Lokalisationen, ebenfalls mit Referenzangabe; rot: Molekularzytogenetische Übereinstimmung von FS und Syndrom ...	CXLVIII-CLII
17A:	Darstellung der vollständigen Sequenzanalyse aller in dieser Arbeit untersuchten FS (einschließlich der exakt Kartierten aus Veröffentlichungen)	CLIII-CLXXX
18A:	Auflistung aller bisher molekularzytogenetisch beschriebenen FS mit Angabe der zytogenetischen und molekular- Lage, der FS-Ausdehnung, dem Vorhandensein von ITS/OR, CNV/INDEL, gap, SD, GC-Gehalt, Repeat-Analyse (siehe Abkürzungsverzeichnis) und Referenz. dunkelblau: exakt kartiert; helblau: teilkartiert; weiß: Kartierungen beruhen auf Einzelhybridisierungen	CLXXXI-CLXXXV
19A:	Zusätzliche evolutionäre Bp (welche nicht im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden) in Bereichen von FS (nach UCSC 2006)	CLXXXVI-CXCII

1A Gesamttabelle aller verwendeter BAC's

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
44642088	44862577	AL353801.13	10q11.2	RP11-285G1	dig ++
44990687	45157159	AL512324.14	10q11.2	RP11-432I13	bio +(+)
45356706	45535898	AL445201.14	10q11.2	RP11-358L16	dig ++(+)
45544340	45576860	AL731535.6	10q11.2	RP11-534N5	dig ++
45576861	45746970	AC012044.15	10q11.2	RP11-175I17	dig +++
45896971	45941121	AL831769.8	10q11.2	RP11-343H22	bio ++
46004351	46174280	AL450334.15	10q11.2	RP11-556L1	bio ++ / +++
46487307	46562342	AL390716.27	10q11.2	RP11-314P12	dig (+)
53912334	54101583	AC074327.6	10q11.2	RP11-556E13	dig ++
58489425	58571632	AC026393.11	10q11.2	RP11-308N23	dig ++
121577828	121765053	AC027672.12	10q26.11	RP11-198M6	dig ++(+)
122469430	122626379	AL391425.25	10q26.12	RP11-323P17	bio* ++(+)
123214091	123388488	AC009988.12	10q26.13	RP11-62L18	dig +
123388489	123408484	AC026395.11	10q26.13	RP11-45D20	bio ++
123642549	123764470	AL731566.7	10q26.13	RP11-500G22	dig ++(+)
123764471	123939147	AC063960.10	10q26.13	RP11-105F10	dig +++
123939148	124083531	AL135793.13	10q26.13	RP11-296H2	dig +++
124083532	124120437	BX842243.1	10q26.13	RP11-436O19	dig* ++(+)
124268654	124444805	AL603764.27	10q26.13	RP11-481L19	bio +(+)
124592597	124787891	AC073585.8	10q26.13	RP11-564D11	bio +/- dig +
124592597	124787891	AC073585.8	10q26.13	RP11-564D11	dig ++
124799045	124978916	AC012391.10	10q26.13	RP11-162A23	bio ++
124978917	125057758	AL589864.14	10q26.13	RP13-63P20	bio +++/ dig ++
125059753	125259149	AL160290.15	10q26.13	RP11-338O1	dig +++
125059753	125259149	AL160290.15	10q26.13	RP11-338O1	bio +(+)
125059753	125259149	AL160290.15	10q26.13	RP11-338O1	dig +/- dig(Nick):++(+)
125381493	125576300	AC009987.17	10q26.13	RP11-391M7	bio +(+)
125712219	125859462	AL683842.11	10q26.13	RP11-47G11	dig +/- dig(Nick):+(+)
125909463	126009423	AL606510.10	10q26.13	RP11-435D11	bio ++(+)/ dig+++
126009424	126190394	AL445237.16	10q26.13	RP13-238F13	dig +(+)
126243970	126364639	AL513190.13	10q26.13	RP11-12J10	dig ++
126373560	126566464	AC068896.9	10q26.13	RP11-464O2	-
127171872	127273359	AL805915.9	10q26.13	RP11-118H17	dig ++(+)
127445890	127599588	AL360176.22	10q26.2	RP11-124H7	bio ++
127776693	127882581	AC022015.6	10q26.2	RP11-153O5	bio ++
128076478	128246854	AQ418241.1	10q26.2	RP11-179O22	dig ++(+)
128411774	128539324	AL512272.15	10q26.2	RP11-310M21	bio ++(+)
128800515	128966887	AL390920.22	10q26.2	RP11-384P18	bio ++
12935086	130095129	AL390763.13	10q26.2	RP11-264E18	bio ++
31922313	32052548	AL035078.32	11p13	RP1-17K7	dig +(+)
33841462	33985492	AC132216.7	11p13	RP13-786C16	dig +(+)
34538621	34690046	AC087783.10	11p13	RP11-350D17	dig ++
34779198	34907142	AC107928.3	11p13	RP11-412L22	bio +(+)
34990031	35140463	AL356215.11	11p13	RP4-607I7	bio +
35146317	35275574	AL133330.14	11p13	RP1-68D18	dig ++
35275575	35410883	AC090625.5	11p13	RP4-683L5	dig ++
35410884	35517440	AL354921.12	11p13	RP5-840O13	bio +(+)
35657387	35811029	AC092767.1	11p13	RP11-115P8	bio ++
36670243	36852544	AC068281.3	11p13	RP11-194C13	dig ++

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
37673711	37747022	AC061997.12	11p12	RP11-324K6	dig +
38630151	38739753	AC027157.7	11p12	RP11-64I17	bio ++
39611607	39721347	AC027806.8	11p12	RP11-328C11	bio +/- dig +
41858282	42006659	AC104570.3	11p12	RP11-148I19	bio +/- dig +
86270178	86422826	AP001528.4	11q14.2	RP11-736K20	dig ++(+)
86422827	86596937	AP002967.2	11q14.2	RP11-648O15	bio ++
86666041	86836411	AP000811.4	11q14.2	RP11-777F6	bio ++(+)
86920457	87028461	AP001784.5	11q14.2	RP11-137O10	bio +(+)/ dig +(+)
87158646	87317430	AP000676.6	11q14.2	RP11-665E10	bio ++(+)
87317431	87363871	AP003388.2	11q14.2	RP11-768C19	bio ++
87490589	87560203	AP001642.4	11q14.2	RP11-685B24	bio +/- dig +(+)
87775950	87965442	AP003120.4	11q14.2	RP11-657K20	dig +(+)
87965443	88142619	AP006215.1	11q14.3	RP11-729P6	bio +(+)
87965443	88142619	AP006215.1	11q14.3	RP11-729P6	dig ++(+)
88202449	88337153	AP001828.5	11q14.3	RP11-243E18	dig ++
88548676	88679994	AP000720.4	11q14.3	RP11-796A5	bio ++
88680082	88847587	RP11-97D10	11q14.3	RP11-97D10	dig +(+)
88843206	89023814	RP11-643G5	11q14.3	RP11-643G5	bio +(+)
89156680	89232095	AP004833.2	11q14.3	RP11-358N4	bio ++
89213539	89446671	AC060830.7	11q14.3	RP11-529A4	dig ++(+)
89286313	89446995	AP004607.4	11q14.3	RP11-529A4	dig +++
89446996	89466693	AP000827.6	11q14.3	RP11-716D19	dig +
89573976	89737519	AP002364.4	11q14.3	RP11-121L10	dig +(+)
89573976	89737519	AP002364.4	11q14.3	RP11-121L10	bio +
45869747	45984270	AL138686.14	13q14.3	RP11-189B4	Bio (+)
58618242	58784577	AL159156.15	13q21.2	RP11-524F1	bio (+)
60474591	60620617	AL391838.9	13q21.2-31	RP11-307O11	dig +++
62267119	62426941	AC068977.3	13q21.31	RP11-809O8	dig ++
62681765	62844117	AQ377638.1	13q21.31	RP11-151G10	bio +(+)
63409676	63481486	AL391838.9	13q21.31	RP11-520F9	dig ++ [+]
64741934	64788659	AL139088.11	13q21.32	RP11-129M14	bio (+)
65400827	65415270	AL163543.7	13q21.32	RP11-424E21	dig +(+)
68205157	68256830	AL359072.12	13q21.33	RP11-370A2	dig +(+)
69221640	69315439	AL356384.9	13q21.33	RP11-436I5 ???	dig +
70276042	70440953	-	13q21.33	RP11-590I16	dig ++
63629431	63768476	AL355094.3	14q23.2	RP11-676P5	dig +++
63768477	63911296	AL161756.6	14q23.2	RP11-712C19	dig ++(+)
63791426	63974809	AQ283282.1 AQ283285.1	14q23.2	RP11-90M8	bio ++
63894891	64079836	AQ742882.1 AQ739766.1	14q23.2-23.3	RP11-1058L12	bio ++
65670471	65823545	AL157997.5	14q23	RP11-50H7	bio ++
67944394	68130025	AQ531281.1	14q24.1	RP11-350H11	bio (+)
68592296	68734640	AC009022.10	16q22.1	RP11-106J23	bio ++
69585833	69728695	AC138625.1	16q22.2	RP11-23E19	bio ++(+)
69728696	69863102	AC099495.2	16q22.2-q22.3	RP11-1145B23	dig +(+)
69793281	69959208	-	16q22.2-q22.3	RP11-157E19	dig ++
69991371	70168705	AC010547.9	16q22.3	RP11-510M2	dig ++(+)
71883293	72036034	AC009033.10	16q22.3	RP11-140I24	dig ++
73978305	74134472	AC009163.6	16q22.3	RP11-77K12	bio ++
71883293	72036034	AC009033.10	16q22.3	RP11-140I24	bio ++(+)
49051223	49212728	AC034268.4	17q22	RP11-312B18	bio +(+)

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
50115699	50268101	AC005951.1	17q22	RP11-372K20	bio ++
50654234	50836281	AC007638.8	17q22	RP11-515O17	dig +(++)
50836282	50970627	AC006269.13	17q22	RP11-515E23	dig ++(+)
51087410	51209447	AC009837.13	17q22	RP11-550K23	bio ++
51247162	51441477	AC090618.11	17q22	RP11-763E3	bio ++
51247162	51441477	AC090618.11	17q22	RP11-763E3	bio
51441478	51561906	AC011073.8	17q22	RP11-51E18	bio ++
51561907	51736563	AC006925.6	17q22	RP11-81I9	bio + / bio(Nick):+(++)
51736564	51905016	AC006600.4	17q22	RP11-502F1	dig +++
51736564	51905016	AC006600.4	17q22	RP11-502F1	bio ++(+)
51905017	52088162	AC015724.9	17q22	RP11-45J24	dig +++
52088163	52172785	AC005553.1	17q22	RP11-112J9	bio + (+)
52271252	52363266	AC015912.16	17q22	RP11-670E13	dig ++
56063594	56151591	AC090621.10	18q21.32	RP11-396N11	dig +(++)
56874759	57034661	AC007911.8	18q21.32	RP11-520K18	bio +(++)
57146745	57340442	-	18q21.33	RP11-15C15	dig ++(+)
88091971	88254874	AQ345064.1	1p22.3~q22.2	RP11-125P20	dig +(++)
105212353	105374552	AL591888.4	1p21.1	RP11-333H8	dig ++
105581703	105707417	AC114497.1	1p21.1	RP11-568G23	dig ++ / bio ++(+)
83496488	83678494	AC116099.2	1p31.1	RP11-338F23	dig ++
83741371	83901345	AC098654.2	1p31.1	RP11-475O6	dig +(++)
83963986	84107575	AL035706.10	1p31.1	RP5-836J3	dig ++(+)
83963986	84107575	AL035706.10	1p31.1	RP5-836J3	bio +(++)
89592805	89676513	AL691464.4	1p22.2	RP4-644F6	bio ++(+)
94639244	94733145	AC118469.2	1p21.3	RP11-366L18	bio +(++)
95507970	95508562	B76328.1	1p21.3	RP11-14O19	dig +(++)
95756204	95929262	AC096538.2 AQ374464.1	1p21.3	RP11-146P11	bio +
96868195	97055472	AL357150.7	1p21.3	RP11-122C9	dig +(++)
97224653	97345220	AC091608.2	1p21.3	RP11-97O14	bio ++
97522550	97580041	BX908805.1	1p21.3	RP11-526F14	bio ++
97580042	97592541	AL645494.6	1p21.3	RP11-295L3	bio +(++)
97776003	97894512	AL356457.25	1p21.3	RP11-145D11	dig ++
97894513	98003512	AC138135.2	1p21.3	RP11-128G13	dig (+)
98003513	98196760	AC114878.2	1p21.3	RP11-272L13	bio +(++)
98681330	98839801	B81782.1 B81781.1	1p21.3	RP11-17C2	dig +(++)
1117132	1227290	AL162741.44	1p36.33	RP5-902P8	bio + (+)
7061893	146992	Z97635.10	1p36.31~p36.23	RP3-438L4	bio +
7653186	7719107	AL359881.28	1p36.23	RP11-338N10	-
12353173	12405918	AL109757.14	1p36.22	RP4-636F13	dig ++
10964422	11158005	AQ813960.1 AQ792829.1	1p36.22	RP11-829B14	dig +
12112130	12285530	BZ749064.1 BZ749063.1	1p36.22	RP11-188F7	bio ++
12351173	12405918	AL109757.14	1p36.22	RP4-636F13	dig +(++)
12526801	12583490	AL645761.8	1p36.22	RP11-514N2	bio ++
12778691	12897788	AL022101.1	1p36.22	RP5-845O21	bio / dig + (+)
13117878	13302468	AL365443	1p36.21	RP11-219C24	dig ++(+)
13913016	13920200	AL583942.12	1p36.21	RP11-178K15	dig +++
14529066	14613810	AL359873.11	1p36.21	RP4-704D23	dig +(++)
14690901	14781334	AL358793.14	1p36.21	RP11-19M4	bio ++(+)
14781335	14889991	AL034395.6	1p36.21	RP1-243L18	dig ++
14812419	14958908	AL031732.8	1p36.21	RP3-410I8	bio ++

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
14958809	15064826	AL031293.1	1p36.21	RP5-864I18	bio ++
15123249	15241799	AL391215.12	1p36.21	RP11-408B19	dig +(++)
15452323	15479432	AL158174.8	1p36.21	RP4-560M15	bio +(++)
15655397	15735006	AL512883.5	1p36.21	RP11-265F14	dig +(++)
22594677	22667658	AL358788.17	1p36.12	RP11-466J21	bio ++
143999790	144166607	AL359093.9	1p36;1p12;q12	RP11-35B4	bio +(++)
143643010	143768403	AL590452.12	1q21.1	RP11-326G21	dig ++(+)
144479875	144524980	BX511042.2	1q21.1	RP11-300L20	bio ++
146153735	146204123	AL451043.14	1q21.1	RP11-301M17	dig +++
147955478	148102904	AQ481397	1q21.1~q21.2	RP11-241H1	bio +++
148711839	148888388	AL356356.17	1q21.2	RP11-54A4	bio +(++)
149918725	150080114	AL589765.19	1q21.3	RP11-98D18	dig ++
151954673	152104838	AL513523.33	1q21.3	RP11-216N14	bio +(++)
182836370	182874805	AL358152.9	1q25.3	RP5-768P8	dig +(++)
184238810	184252918	BX928748.3	1q31.1	RP11-465I11	bio ++(+)
187410219	187590897	AL365207.17	1q31.1	RP11-420O24	bio ++
190570491	190722346	AL390957.14	1q31.2	RP11-417A21	dig +
190842909	190890975	AL596119.5	1q31.2	RP11-258M18	bio +(+) / dig ++
190890976	191018664	AL136454.6	1q31.2	RP11-92K2	dig ++
191056084	191254289	AQ382720.1 AQ382731.1	1q31.2	RP11-139E24	dig ++
191209400	191357317	AL136370.4 AQ346313.1 AQ311854.1	1q31.2	RP11-101E13	bio ++
192436063	192576617	AL139214.20	1q31.3	RP11-166A4	dig ++
195654060	195710013	AL136322.24	1q31.3	RP11-75C23	bio + [+]
		laut NCBI:19qter !!	20p12.2	RP11-684P7	dig +++
6238815	6351388	AL158093.8	20p12.3	RP5-959I16	bio +(++)
7012315	7095026	AL096799.6	20p12.3	RP4-764O22	dig +(++)
88051653	88215054	-	2p11.2	RP11-21P18	dig +++
88939371	88940029	-	2p11.2	RP11-294I20	bio ++(+)/(++)
89239087	89411551	AC110080.2	2p11.2	RP11-421K23	dig ++
89561552	89770752	AC009958.3	2p11.2	RP11-316G9	dig +++
89561552	89770752	AC009958.3	2p11.2	RP11-316G9	bio +
89770753	89902281	AC073416.8	2p11.2	RP11-136K15	dig +/- bio +++
95675761	95861540	AC008268.3	2q11.1~q11.2	RP11-34G16	bio ++
95959565	96130285	AC013272.5	2q11.2	RP11-401C13	dig ++
95959565	96130285	AC013272.5	2q11.2	RP11-401C13	dig ++
97243822	97284347	AC099646.6	2q11.2	RP11-478P16	dig ++ / dig +++
97472514	97700939	AC017099.11	2q11.2	RP11-542D13	dig ++
98011952	98197249	AC018691.10	2q11.2	RP11-547F10	bio ++
98199301	98366481	AQ551788.1 AQ551795.1	2q11.2	RP11-411B19	bio ++(+)
101791258	101984765	AC005035.2	2q11.2	RP11-353P23	bio ++
161174902	161273963	AL391361.18	2p11	RP11-235G24	bio / dig ++
89902282	89958830	AC113612.3	2p11.2	RP11-433C18	dig ++(+)
65551107	65760103	AC007389.7	2p14	RP11-418H16	bio (+)
65586792	65745898	-	2p14	RP11-263L17	bio +(++)
65883199	66084038	AC009503.3	2p14	RP11-516K23	dig +(++)
66101767	66309661	AC074391.5	2p14	RP11-642G11	bio ++
66394108	66574569	AC092669.2	2p14	RP11-554F14	dig ++
66616316	66809418	AC007392.4	2p14	RP11-444B4	bio +(++)
66977870	67153990	AC007403.4	2p14	RP11-547F18	bio +(++)

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
67427456	67581865	AC023668.5	2p14	RP11-255117	bio ++
67736770	67930088	AC010987.9	2p14	RP11-553M15	dig +(++)
68161126	68357403	AC017083.7	2p14	RP11-474G23	dig +(++)
68478980	68599147	AC127383.4	2p14	RP11-1388F24	dig +++
68614457	68815517	AC105054.6	2p14	RP11-722112	bio ++
68860250	69022243	AC097495.3	2p14	RP11-304A15	dig ++
69176266	69370745	AC112230.5	2p14	RP11-85D18	dig +++
69386609	69547926	AC114772.5	2p14	RP11-427H3	bio +(++)
69635096	69825820	AC092431.7	2p14	RP11-7707	dig ++(+)
69829854	70035671	AC019206.4	2p14	RP11-401N16	bio ++(+)
70164290	70340284	AC016700.8	2p14	RP11-175A7	dig +(++)
70374522	70512358	AC022201.4	2p14~13.3	RP11-245N4	bio ++
70374522	70512358	AC022201.4	2p13.3	RP11-245N4	bio +(++)
70583656	70774208	AC005234.1	2p13.3	RP11-436H22	bio ++
70774209	70932466	AC007395.3	2p13.3	RP11-504O1	dig +(++)
70932467	71113937	AC007040.2	2p13.3	RP11-298H3	dig ++
71113938	71283193	AC007881.4	2p13.3	RP11-467P9	bio + / dig ++
73900542	74072200	AC073046.7	2p13.1	RP11-5115	dig / bio ++(+)
111100733	111267922	AC114776.3	2q13	RP11-480O8	dig (+)
111267923	111448357	AC096591.1	2q13	RP11-768F19	bio +(++)
112144590	112356454	AC093166.6	2q13	RP11-1429F20	bio / dig + [+]
135639323	135789225	AC017031.10	2q21.3	RP11-289K3	bio +(++)
136521764	136692044	AC068492.2	2q21.3~q22.1	RP11-809C23	dig ++
136692045	136826757	AC112255.4	2q22.1	RP11-1193F23	dig ++ / bio++
136875551	137085298	-	2q22.1	RP11-355113	bio +(++)
137055244	137203922	AC092786.3	2q22.1	RP11-116M1	dig ++
137181283	137283577	AC010100.13	2q22.1	RP11-442L5	bio ++
137283578	137463979	AC010873.12	2q22.1	RP11-112N16	dig ++
137366979	137538850	AC027600.2	2q22.1	RP11-414I8	bio ++(+)
138125168	138212379	AC016679.9	2q22.1	RP11-58C7	dig ++
138416538	138507725	AC093674.2	2q22.1	RP11-592G8	dig / bio +
138507726	138681077	AC069394.6	2q22.1	RP11-731F1	dig +(++)
138681078	138787788	AC097523.4	2q22.1	RP11-597P14	bio ++(+)/ dig ++(+)
138681078	138787788	AC097523.4	2q22.1	RP11-597P14	bio / dig +
139015530	139164566	AC092620.2	2q22.1	RP11-231E19	dig ++
139179363	139327182	AC092837.5	2q22.1	RP11-137J9	bio +(++)
139327183	139494056	AC023468.6	2q22.1	RP11-432O12	bio ++
139494057	139529619	AC109345.3	2q22.1	RP11-15D9	dig ++
140988941	141140259	AC108036.2	2q22.1	RP11-164E7	dig +(++)
168992011	169189944	AC019086.7	2q24.3	RP11-360H4	bio ++(+)
169206756	169395118	AC009475.5	2q24.3	RP11-285F23	dig ++(+)
169206756	169395118	AC009475.5	2q24.3	RP11-285F23	dig ++(+)
169823899	169935265	AC008178.3	2q31.1	RP11-551O2	dig +(++)
170266576	170440781	AC009967.8	2q31.1	RP11-401O19	bio ++
171080925	171260945	AC007277.2	2q31.1	RP11-244E6	dig ++
173168753	173325385	AC018712.5	2q31.1	RP11-343H10	dig ++
175049767	175231429	AC010894.10	2q31.1	RP11-483E17	bio +++
177052063	177205532	AQ372742.1	2q31.1	RP11-157E8	dig ++
178966384	179139011	AC009948.3	2q31.2~q31.3	RP11-65L3	bio +(++)
180331396	180481646	AC092642.2	2q31.2~q31.3	RP11-391P1	bio ++
181313658	181473443	AC104820.4	2q31.3	RP11-739A13	dig ++ [+]

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
181648066	181740276	AC068196.4	2q31.3	RP11-685J19	bio + [+]
181740277	181817088	AC107211.5	2q31.3	RP11-268N9	dig / bio + (+)
181817089	181987669	AC013473.8	2q31.3	RP11-504G5	bio +++
181987670	182174888	AC020595.7	2q31.3	RP11-358M9	dig ++
181987670	182174888	AC020595.7	2q31.3	RP11-358M9	bio ++(+)
182174889	182327194	AC013733.10	2q31.3	RP11-553I15	bio ++
182402972	182578483	AC009962.11	2q31.3	RP11-366L5	dig ++
182688341	182836554	AC011291.8	2q31.3~q32.1	RP11-67G7	bio +(+)
182954118	183143980	AC010888.12	2q32.1	RP11-418N16	bio ++
183145945	183309874	AC073951.5	2q32.1	RP11-38H6	bio ++
183145945	183309874	AC073951.5	2q32.1	RP11-38H6	dig* ++
183432595	183528538	AC108514.3	2q32.1	RP11-234L7	dig ++(+)
183528539	183720735	AC064871.6	2q32.1	RP11-598C21	bio +++
183528539	183720735	AC064871.6	2q32.1	RP11-598C21	dig +(+)
183754268	183954147	AC021851.5	2q32.1	RP11-438L19	dig ++
184076718	184266953	AC074182.6	2q32.1	RP11-553G13	bio ++(+)
184270555	184429688	AC079161.5	2q32.1	RP11-416B10	dig ++
184772234	184929569	AC020584.9	2q32.1	RP11-70G18	dig ++
184929570	185083839	AC096646.1	2q32.1	RP11-2F5	bio ++
185140061	185332568	AC096667.1	2q32.1	RP11-363K21	bio* ++/ dig +
185332569	185426984	AC112720.2	2q32.1	RP11-696L6	bio ++
185426985	185586296	AC010747.10	2q32.1	RP11-555H9	dig ++
185586297	185759890	AC023108.4	2q32.1	RP11-121I13	bio ++
185759891	185936292	AC009306.5	2q32.1	RP11-290K24	dig +(+)
185796102	186001223	-	2q32.1	RP11-29E4	dig +(+)
185936293	186078086	AC009315.5	2q32.1	RP11-466K9	bio +(+)
186322693	186424355	AC008174.2	2q32.1	RP11-400O18	dig +
186490013	186670227	AC097500.3	2q32.1	RP11-335G13	dig ++
186788458	186879568	AC093038.4	2q32.1	RP13-541C6	bio ++
186879569	187041024	AC017071.9	2q32.1	RP11-410E4	dig ++
187153995	187347629	AC017101.10	2q32.1	RP11-556A11	bio ++(+)
187412388	187617316	AC018735.12	2q32.1	RP11-372A6	dig +(+)
187617317	187718048	AC131954.1	2q32.1	RP11-761I13	bio ++
187718049	187774981	AC112699.3	2q32.1	RP11-725F20	dig +(+)
187774982	187920493	AC074020.4	2q32.1	RP11-341A4	dig + (+)
187774982	187920493	AC074020.4	2q32.1	RP11-341A4	bio +(+)
187920494	188112827	AC007319.2	2q32.1	RP11-432D12	dig +(+)
188197232	188357186	AC068718.6	2q32.1	RP11-123G24	dig +(+)
188416243	188597929	AC064864.4	2q32.1	RP11-407M6	bio ++
188950329	189055326	AC108493.6	2q32.1	RP11-174N13	Dig +++
189055327	189129091	AC125490.5	2q32.1~q32.2	RP11-710I20	bio +(+)
189141387	189305462	AC092598.2	2q32.2	RP11-114B11	bio +(+)
190280560	190364670	AC013468.12	2q32.2	RP11-455J20	dig ++
190818584	191002765	AC013698.3	2q32.2	RP11-22C10	bio +
233993547	234100957	AC019221.4	2q37.1	RP11-534J17	dig +(+)
234593055	234701565	AC006037.2	2q37.1	RP11-263G22	dig ++(+)
234593055	234701565	AC006037.2	2q37.1	RP11-263G22	bio ++
235279395	235394318	AC104394.4	2q37.1~q37.2	RP13-977E11	bio ++(+)
235394319	235625880	AC010148.13	2q37.2	RP11-367B19	dig ++ / +++
235625881	235757388	AC114814.5	2q37.2	RP11-1345D17	bio +++
235987110	236175494	AC012305.7	2q37.2	RP11-84G18	dig +(+)

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
236175495	236272863	AC073989.6	2q37.2	RP11-473L20	bio +(+)
236542633	236705639	AC019047.7	2q37.2	RP11-83N2	dig ++
237040070	237218852	AC079611.6	2q37.3	RP11-260J21	dig +(+)
237040070	237218852	AC079611.6	2q37.3	RP11-260J21	dig + / dig (Nick):+
237317584	237486246	AC011286.7	2q37.3	RP11-4H21	bio ++(+)
237609302	237685031	AC105760.3	2q37.3	RP11-346I14	bio ++(+)
237685032	237816335	AC107079.6	2q37.3	RP11-585E12	dig ++ [+]
237685032	237816335	AC107079.6	2q37.3	RP11-585E12	dig +++
240903986	241063385	AC110619.3	2q37.3	RP11-649N20	bio ++
241063386	241221496	AC124862.4	2q37.3	RP11-27M15	bio +(+)
31112360	31218105	AC020734.6	4p15.1	RP11-665I14	dig ++(+)
31129787	31286263	AQ635070.1	4p15.1	RP11-478O20	bio ++
31500912	31663999	AC097654.2	4p15.1	RP11-280K20	dig +(+)
31773679	31887013	AC093811.3	4p15.1	RP11-355H11	bio +(+)
32081735	32138109	AC108009.5	4p15.1	RP13-486L17	dig +(+)
32290384	32454342	AC116611.4	4p15.1	RP13-581D7	bio +
32527753	32671334	AC116630.4	4p15.1	RP11-395J1	dig ++
32671335	32839312	AC017013.8	4p15.1	RP11-141P6	bio +(+)
34578240	34723424	AC020589.4	4p15.1	RP11-143G24	bio ++ (+)
83262657	83346965	AC095049.3	4q21.22	RP11-263F19	bio ++
84002783	84188142	AC021105.13	4q21.22	RP11-163O17	bio +(+)
85470881	85518711	AC104063.3	4q21.23	RP11-42A4	dig ++
85690662	85871431	AC104082.3	4q21.23	RP11-570L13	bio ++
85871432	86026217	AC095046.3	4q21.23	RP11-147K21	dig +(+)
86036022	86219993	AC108021.3	4q21.23	RP11-8N8	bio +++
86431148	86591297	AC093877.3	4q21.23	RP11-637G19	bio ++(+)
86591298	86719281	AC115620.3	4q21.23	RP11-305K4	dig ++
86832208	87039723	AC097108.5	4q21.23~21.3	RP11-745K4	bio + / dig ++
88179571	88235234	AC093779.3	4q21.3	RP11-168E22	dig ++
88364167	88548368	AC108516.5	4q22.1	RP11-529H2	bio +(+)
88909478	89095101	AC093768.3	4q22.1	RP11-113G13	bio +(+)
90427214	90599408	AC093862.3	4q22.1	RP11-549C16	dig ++
90755173	90922656	AC097478.2	4q22.1	RP11-115D19	bio (+)
91642142	91753754	AC097524.2	4q22.1	RP11-604B8	dig +++
91753755	91900370	AC093729.2	4q22.1	RP11-11N6	dig +++
91900371	92106205	AC019188.6	4q22.1	RP11-309H6	dig +(+)
92106206	92209597	AC093793.2	4q22.1	RP11-272O16	bio ++
92365140	92528862	AC074124.4	4q22.1	RP11-763F8	bio ++ / dig ++
92531695	92683430	AC079301.6	4q22.1	RP11-184F13	dig ++(+)
92683431	92802446	AC110774.3	4q22.1	RP11-254A24	bio + / dig ++
93061821	93234746	AC093847.3	4q22.1	RP11-484F3	bio ++
93421437	93529296	AC112695.3	4q22.1	RP11-9B6	dig ++
93630849	93631363	-	4q22.1	RP11-44P19	dig ++
93729975	93902994	AC022317.8	4q22.1~22.2	RP11-104A24	dig ++
93902995	94010580	AC095059.3	4q22.2	RP11-428L21	bio +(+)
94662870	94836378	AC093733.2	4q22.2	RP11-16I17	bio +
97073538	97124201	AC095054.3	4q22.3	RP11-354C17	dig +
137882963	138014414	AC108491.4	4q28.3	RP11-138I17	bio: 9p13+(+)
137882963	138014414	AC108491.4	4q28.3	RP11-138I17	dig ++
138014415	138174314	AC096729.3	4q28.3	RP11-63M2	dig +(+)
138445740	138620766	AC097514.3	4q28.3	RP11-425J20	dig ++

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
142401187	142585401	AC097504.3	4q31.21	RP11-362F19	bio (+)
144127231	144293824	AC104596.4	4q31.21	RP11-54P19	dig +++
144367994	144531240	AC097658.2	4q31.21	RP11-364L4	dig ++
144531241	144667006	AC104685.2	4q31.21	RP11-58H15	dig ++
144681592	144875611	AC139713.1	4q31.21	RP11-481K16	bio +(+)
144975400	145022771	AC109812.5	4q31.21~31.22	RP13-578N3	bio ++
145022772	145192129	AC093890.3	4q31.22	RP11-673E1	bio ++ / +
145242164	145425678	AC107223.5	4q31.22	RP11-1289C17	bio ++
145425679	145542853	AC111001.4	4q31.22	RP13-933J18	dig ++
146173627	146360090	AC096757.3	4q31.22	RP11-543H9	bio ++(+)
146364474	146523298	AC079228.7	4q31.22	RP11-142A22	dig ++(+)
146558547	146722475	AC093796.3	4q31.22	RP11-301H24	dig +(+)
146722476	146848810	AC093864.3	4q31.22	RP11-557J10	dig ++
146848811	146929832	AC107212.5	4q31.22	RP11-292M9	bio ++
147087802	147231301	AC108206.3	4q31.22	RP11-203B7	dig ++
147231302	147393124	AC097372.3	4q31.22	RP11-6L6	bio ++
147393125	147555402	AC093863.3	4q31.22	RP11-552110	bio ++
20283584	20429523	AC094103.2	5p14.3	RP11-420O16	dig +++
20429524	20595578	AC109474.2	5p14.3	RP11-414I19	dig ++
20429524	20595578	AC109474.2	5p14.3	RP11-414I19	bio ++
20429524	20595578	AC109474.2	5p14.3	RP11-414I19	bio +
20707835	20867335	AC138938.2	5p14.3	RP11-697E23	bio +(+)
21134213	21243848	AC140172.3	5p14.3	RP11-811J10	dig +(+)
21134213	21243848	AC140172.3	5p14.3	RP11-811J10	dig +++
21243849	21371517	AC093274.4	5p14.3	RP11-374A4	bio +++
21243849	21371517	AC093274.4	5p14.3	RP11-374A4	bio ++(+)
21371518	21565392	AC138951.2	5p14.3	RP11-823P9	bio (+)
21371518	21565392	AC138951.2	5p14.3	RP11-823P9	bio ++
21565393	21748947	AC091946.5	5p14.3	RP11-360I2	dig +++
21565393	21748947	AC091946.5	5p14.3	RP11-360I2	dig ++
21907033	22021910	AC138940.3	5p14.3	RP11-704G19	dig + (+)
22309902	22468866	-	5p14.3	RP11-26L18	dig ++
22368600	22448402	AC093263.3	5p14.3	RP11-259G23	bio ++
22460426	22625067	-	5p14.3	RP11-44L10	Dig ++
22559073	22717913	-	5p14.3	RP11-8O18	bio ++
25205696	25333181	AC099499.2	5p14.1	RP11-192H6	bio +(+)
25333182	25444390	AC106754.3	5p14.1	RP11-184E9	dig ++
17433650	17583651	AC106774.2	5p15.1	RP11-321E2	bio ++
17465560	17588527	-	5p15.1	RP11-88L18	bio ++
18465884	18604727	AC113389.2	5p15.1~14.3	RP11-35A11	bio +
18465884	18604727	AC113389.2	5p15.1~14.3	RP11-35A11	dig +(+)
85861582	85988261	AC108110.3	5q14.3	RP11-265O6	bio ++
86078211	86254274	-	5q14.3	RP11-925D10	dig +++
86341428	86472399	AC109492.2	5q14.3	RP11-72L22	bio +
86641839	86810773	AQ610032.1	5q14.3	RP11-661M23	bio / dig + (+)
86840622	86874513	AC117524.2	5q14.3	RP11-114E19	dig ++
86913133	87114125	-	5q14.3	RP11-90C20	bio ++
87299067	87443969	AC114971.2	5q14.3	RP11-3H15	dig +(+)
87676680	87711395	AC114978.2	5q14.3	RP11-512I16	dig +
9364000	9364000	AQ564356.1	5q15	RP11-936K7	bio (+)
92977169	93178597	BH614817.1	5q15	RP11-519A9	bio +(+)

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
		BH634707.1			
93540086	93709268	-	5q15	RP11-39B14	bio ++
93746809	93916228	-	5q15	RP11-33A7	bio +(+) / dig +(+)
94432233	94581789	AQ267432.1	5q15	RP11-75K6	bio (+)
94530000	94660000	AC008471.7	5q15	CTC-366N20	dig ++
95408595	95531516	AC104123.2	5q15	RP11-417I14	bio + (+)
95531517	95652575	AC099509.2	5q15	RP11-254I22	dig ++(+)
95776539	95852946	AC108107.2	5q15	RP11-217L10	bio +(+)
95842118	96007448	AC021432.3	5q15	RP11-526D16	dig ++
95852947	95926487	AC104125.3	5q15	RP11-432G16	dig ++(+)
96187896	96277380	AC009126.2	5q15	RP11-496M2	dig +++
96710345	96857102	AC106748.3	5q15	RP11-155G15	dig ++
96885442	97034114	AC093258.2	5q15	RP11-1E3	bio ++
97034115	97155903	AC112203.2	5q15	RP11-72K17	bio +++
97209105	97350516	AC109480.3	5q15	RP11-455B3	bio ++
97460904	97575845	AC116347.2	5q21.1	RP11-274E7	dig ++
97862325	98042806	-	5q21.1	RP11-456O12	bio +(+)
98042953	98229344	-	5q21.1	RP11-384D8	dig ++(+)/(+)
98400158	98480296	AC117526.2	5q21.1	RP11-120B6	dig ++
98659430	98695076	AC092363.3	5q21.1	RP11-395N10	bio ++
98728966	98729568	-	5q21.1	RP11-102H6	dig ++(+)/(+)
98789690	98917493	AC114324.2	5q21.1	RP11-93O17	bio ++
98836841	99018981	AQ623998.1	5q21.1	RP11-954D2	dig ++,bio++
98917494	98932388	AC113384.2	5q21.1	RP11-346H15	bio +(+)
98954141	98954709	-	5q21.1	RP11-195A20	bio ++
99663844	99834078	AC113385.2	5q21.1	RP11-346J10	dig +
99850207	100001708	AC010382.4	5q21.1	CTD-2068C11	dig ++
100047236	100219423	AC117530.2	5q21.1	RP11-294P1	dig ++(+)
100269572	100270378	-	5q21.1	RP11-109H23	bio ++(+)
100407086	100613279	AC051636.3	5q21.1	RP11-679B13	dig ++
100615587	100788621	-	5q21.1	RP11-26N10	bio ++(+)
100715359	100890303	AC113395.2	5q21.1	RP11-418P19	bio* ++
100890110	101033643	AC022853.4	5q21.1	RP11-304B20	bio +(+)
100991087	101181927	AC022271.4	5q21.1	RP11-560F8	dig +++
101278304	101417426	-	5q21.1	RP11-1152B5	bio ++
101563993	101564903	-	5q21.1	RP11-1115G10	dig +(+)
171046969	171107625	AC022440.7	5q35.1	RP11-20O22	bio +++
171715788	171955339	AC011407.6	5q35.1	CTB-54I1	dig +++
173341964	173448145	AC113423.2	5q35.2	RP11-619L12	dig ++
173781621	173875516	AC108104.2	5q35.2	RP11-198P15	bio +(+)
173800867	173985901	AC026552.3	5q35.2	RP11-489P1	bio +(+)
173985900	174153222	AQ200704.1 AQ200708.1	5q35.2	RP11-47J7	dig ++(+)
174509436	174643724	AC008699.6	5q35.2	CTB-73D21	dig +++
175158863	175176805	AC010241.5	5q35.2	CTC-355H1	dig +
175524668	175685532	AC139493.3	5q35.2	RP11-844P9	bio +++
175853404	175892322	AC010316.7	5q35.2	CTB-87L24	bio ++
176797649	176987719	-	5q35.3	RP11-564G9	bio +(+)
179375746	179524360	AC122713.2	5q35.3	RP11-39H3	dig + (+)
57806570	58006226	AL512427.10	6p11.2	RP11-325M4	dig ++(+)
58058430	58195618	AL356672.9	6p11.2	RP11-452D24	bio ++

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
58447638	58574125	AL390237.9	6p11.1	RP11-278J20	bio ++(+)
58610220	58788603	AL445250.4	6p11.1	RP11-199A24	dig ++(+)/+
61938126	62024177	AL590544.7	6p11.1	RP5-1194O12	bio(Nick):+
62024178	62172068	AL356131.12	6q11.1	RP1-91N13	dig +/- bio ++
62370513	62474022	AL049544.4	6q11.1	RP1-240B8	dig ++
62539536	62639101	AL133459.9	6q11.1	RP3-522D12	bio (Nick):+
62639102	62725299	AL355347.16	6q11.1	RP11-506N21	bio +(++)
63766581	63875481	AL359675.10	6q11.1	RP11-767J14	dig ++
65208780	65383012	AL356454.15	6q12	RP11-458J24	dig / bio +
65383013	65499173	AL355357.13	6q12	RP11-69I22	dig +(++)
213636	346084	AL365272	6p25.3	RP11-328C17	dig +++
90373901	90514111	AL096678.8	6q15	RP1-122O8	bio +(++)
91251386	91352279	AL121964.16	6q15	RP1-154G14	dig / bio +(++)
91941360	92042846	AL449343.16	6q15	RP11-574F9	dig ++
93296791	93486060	AL359987.13	6q16.1	RP11-596A13	dig ++
94595580	94713810	AL391336.19	6q16.1	RP11-524K14	dig + (++)
94713811	94783870	AL592217.6	6q16.1	RP11-621E22	dig +(++)
94783871	94898446	AL356971.10	6q16.1	RP11-58A9	bio +(++)
95378458	95449411	AL513186.10	6q16.1	RP11-322D23	dig ++
95937265	96067374	AL731777.11	6q16.1	RP11-482L14	bio +(++)
96344114	96469450	AL390789.13	6q16.1	RP11-572N15	dig +(++)
96344114	96469450	AL390789.13	6q16.1	RP11-572N15	dig +
97092187	97184903	AL132776.11	6q16.1	RP3-393D12	bio +
160859306	160991056	AL596089.19	6q25.3~26	RP11-414A5	bio +(++)
161174902	161273963	AL391361.18	6q26	RP11-235G24	bio / dig ++
161174902	161273963	AL391361.18	6q26	RP11-235G24	dig ++(+)
161718437	161773070	AL445215.7	6q26	RP11-421L20	bio ++ / dig +++
163357878	163476865	AL137182.9	6q26	RP1-257A15	dig ++(+)
167115548	167268485	AL159163.40	6q27	RP11-514O12	dig+++
167434478	167535501	AL121935.17	6q27	RP11-517H2	bio ++(+)
167693647	167763926	AL592444.18	6q27	RP11-178P20	bio ++
44074966	44207748	-	7p13	RP11-808H7	dig ++
28266484	28410361	AC003074.3	7p15	RP4-596O9	dig ++
28337031	28559764	-	7p15	RP11-643O8	dig ++
28753261	28917493	AQ286608.1	7p15	RP11-88B20	dig +
29467570	29624461	AC007255.4	7p15	RP11-550A18	-
30620391	30747815	-	7p15	RP11-1143H19	bio +
31046534	31200389	AQ371792.1	7p15	RP11-143B19	bio +
31536482	31695336	AQ506254.1	7p15	RP11-313D21	dig +
32274992	32459562	AC018637.3	7p15	RP11-175P8	dig +++
33718642	33897263	AC008080.1	7p14	RP11-89N17	bio +
37482196	37597749	AC009530.5	7p14.2	RP11-302L6	bio +(++)
38185228	38356843	AC006033.2	7p14.1	RP11-121A8	dig* +
38559588	38588420	AC096581.1	7p14.1	RP11-623K16	bio ++
38597633	38785507	-	7p14.1	RP11-21G7	dig ++
38699087	38804777	AC004850.3	7p14.1	RP4-665C4	bio ++
38804778	38928673	AC005247.2	7p14.1	RP4-740L10	bio ++(+)
38928674	39035610	AC011292.3	7p14.1	RP11-69N1	dig +++
39035611	39178444	AC073345.11	7p14.1	RP11-630O5	bio ++(+)
39178445	39334631	AC092174.5	7p14.1	RP13-522B14	dig + +
39178445	39334631	AC092174.5	7p14.1	RP13-522B14	dig +++

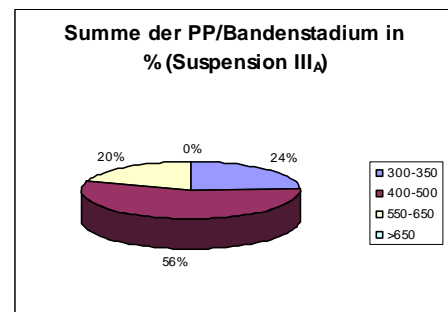
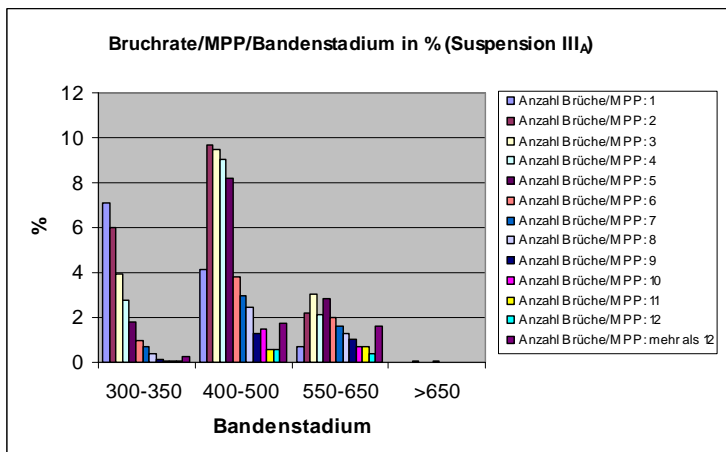
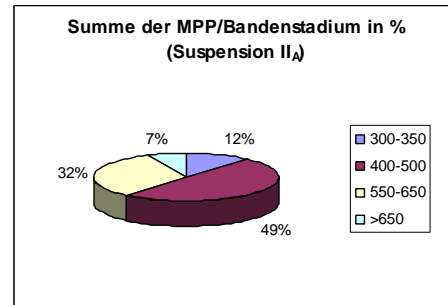
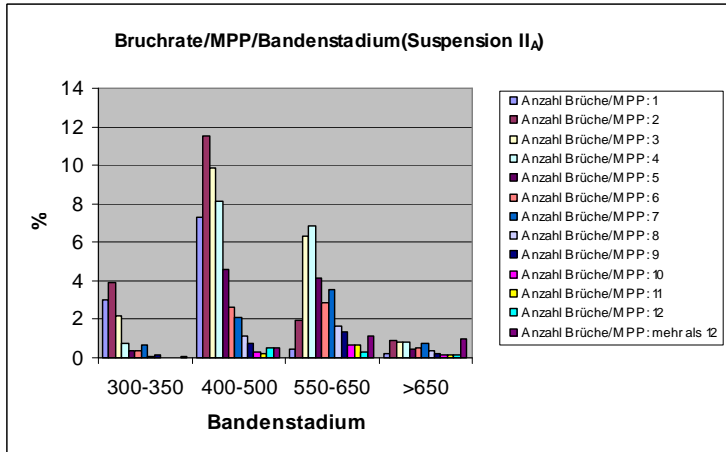
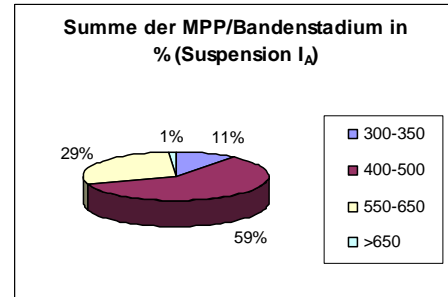
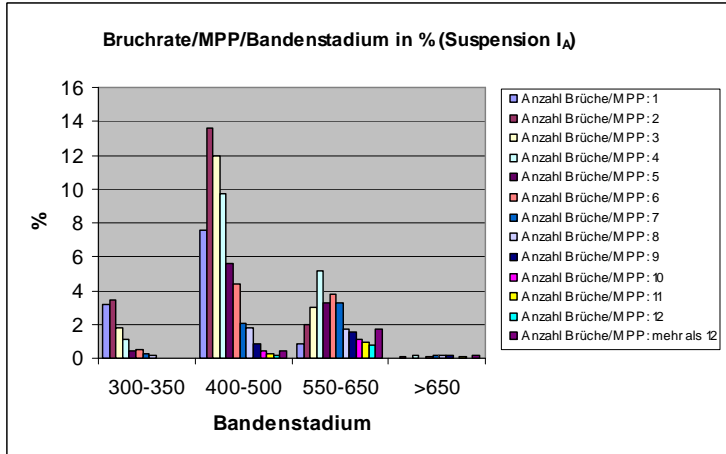
Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
39178445	39334631	AC092174.5	7p14.1	RP13-522B14	dig +++
39334632	39496098	AC005483.1	7p14.1	RP4-806A17	dig +(++)
39496099	39613662	AC011290.3	7p14.1	RP11-64I2	bio +(++)
39496099	39613662	AC011290.3	7p14.1	RP11-64I2	bio ++
39496099	39613662	AC011290.3	7p14.1	RP11-64I2	bio ++
40442823	40626764	AC004988.2	7p14.1	RP5-1178G13	dig +(++)
40643764	40644372	-	7p14.1	RP11-597H13	Bio (+)
41208833	41345287	AC004843.1	7p14.1	RP4-612F12	bio ++
42647635	42807132	AC027269.5	7p14.1	RP11-100C21	dig ++
3526556	3613402	AC079231.6	7p22.2	RP11-348A21	dig +(++)
3526556	3613402	AC079231.6	7p22	RP11-348A21	dig +++
4922919	5100308	AQ082164.1	7p22.1	RP11-54H10	bio ++(+)
4933257	5107654	AC092032.5	7p22.1	RP11-730B22	bio +++
5427168	5510299	AC092171.4	7p22.1	RP11-1275H24	dig ++
5704716	5845078	AC008167.5	7p22.1	RP11-172O13	bio ++
5845079	5969699	AC004983.3	7p22.1	RP5-1163J12	dig ++(+)
5881560	6054693	AQ615560.1 AQ615691.1	7p22.1	RP11-721P20	dig +++
5969700	6049509	AC005995.3	7p22.1	RP1-42M2	dig +(++)
6049510	6200436	AC004895.2	7p22.1	RP4-810E6	dig +(++)
6233987	6446613	AC009412.6	7p22.1	RP11-425P5	dig +
6233987	6446613	AC009412.6	7p22.1	RP11-425P5	bio ++
6581688	6620916	AC079742.6	7p22.1	CTD-2275G13	dig +(+)/+++
6620917	6792883	AC073343.6	7p22.1	RP11-611L7	bio +(++)
6872516	7088026	AQ505610.1	7p22.1	RP11-299B12	bio (+)
7176436	7292189	AC005532.2	7p22.1	RP4-733B9	dig +
7307412	7460417	AC006356.3	7p21.3	RP5-1111L2	dig ++(+)
7492851	7622677	AC004982.1	7p21.3	RP5-1159O4	bio (+)
65647490	65782333	AC006001.2	7q11.21	RP4-756H11	bio +(++)
67038294	67162936	AC092637.2	7q11.2	RP11-358M3	dig ++
67546008	67703979	AC069284.9	7q11.2	RP11-156A14	bio ++
69104871	69248748	AC006317.3	7q11.2	RP4-715F13	bio ++
70687209	70842912	AC073330.6	7q11.22	RP11-409J21	dig ++
71204869	71272715	AQ678844.1	7q11.22	RP4-635O5	bio +(++)
71741262	71741911	AQ678844.1	7q11.2	RP11-982E3	dig (+)
72025974	72128347	AQ374085	7q11.23	RP11-159N6	bio ++(+)/ dig ++(+)
71832689	71963124	AQ374085	7q11.23	RP11-159N6	dig (+)
71970679	72156415	AC005488.2	7q11.23	RP11-313P13	bio +(++)
72073657	74308553	AC105418.5	7q11.23	RP11-450O3	dig ++(+)
73335222	73458181	-	7q11.23	RP11-422O1	dig ++
73732788	74222988	AC004883.3	7q11.2	RP4-771P4	dig ++(+)
73732788	74200459	AC004883.3	7q11.23	RP4-771P4	bio ++
74066219	74254837	AC124781.4	7q11.23	RP11-219M8	dig ++(+)
74603661	74690693	AC118138.2	7q11.23	RP11-451K15	bio ++
74881545	75055352	-	7q11.23	RP11-1144P13	dig ++
75055521	75239510	-	7q11.23	RP11-845K6	dig ++
75227955	75334262	AC005102.1	7q11.23	CTA-356E1	dig ++(+)
75256729	75257159	-	7q11.23	RP11-1121N22	bio +(++)
75360764	75361345	-	7q11.23	RP11-812L15	bio +(++)
75382855	75560185	-	7q11.23	RP11-113H2	bio ++
75423511	75519609	AC006330.5	7q11.23	RP11-229D13	dig +++

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
75599390	75781738	-	7q11.23	RP11-103H19	bio +(+)
75599390	75781738	-	7q11.23	RP11-103H19	bio +(+)
75622230	75622856	-	7q11.23	RP11-977O17	dig ++
75670009	75822650	-	7q11.23	RP11-1123I12	dig ++
75805258	75806085	-	7q11.23	RP11-347O6	bio +
75818830	75968234	AC005522.2	7q11.23	RP5-1129E22	dig ++(+)
76027857	76319869	AQ461546.1	7q11.23	RP11-792O17	bio ++(+)
76396610	76558095	AQ550152.1	7q11.23	RP11-419A13	bio ++
76490656	76687315	AC007000.2	7q11.23	RP11-467H10	dig ++(+)
76490665	76687275	AQ630965.1	7q11.23	RP11-467H10	bio ++
76687316	76745661	AC098851.5	7q11.23	RP13-574L22	bio ++
76821089	76971420	AC004921.1	7q11.23	RP5-899E9	dig +++
76971221	77115186	AC006451.5	7q11.23	RP4-562A11	bio +(+)
80387900	80527955	AC004972.2	7q21.11	RP5-1136A10	dig +(+)
81356768	81501226	AC006145.2	7q21.11	RP4-560O14	bio (+)
81501227	81558313	AC008283.3	7q21.11	RP11-575G1	bio +(+)
85371138	85485764	AC004413.2	7q21.11	RP4-650P9	dig +(+)
96800895	96907086	AC007316.4	7q21.3	RP11-356B17	bio +(+)
96907129	97079365	-	7q21.3	RP11-104K7	bio ++(+)
97206171	97206774	-	7q21.3	RP11-756B4	dig +++
97362822	97410111	AC079781.7	7q21.3	RP11-380G21	dig ++
97642718	97757224	AC091654.4	7q21.3	RP11-177C9	bio ++
97779493	97933687	AC093799.2	7q21.3	RP11-307C18	bio ++
99507489	99640252	AC073842.5	7q22.1	RP11-506M12	dig ++
99925039	100036725	AC069281.6	7q22.1	RP11-44M6	bio +
101305935	101346478	AC092788.3	7q22.1	RP11-333G13	dig ++
102065130	102200407	AC105052.3	7q22.1	RP11-577H5	dig +(+)
102083629	102241299	AQ733310.1	7q22.1	RP11-1134K14	dig +(+)
106822201	106994710	CTB-20D2	7q22.3	CTB-20D2	dig ++
107059044	107059659	RP11-1143A13	7q22.3	RP11-1143A13	dig + / dig (Nick):+(+)
107093352	107094140	RP11-99B3	7q22.3	RP11-99B3	bio +
107093352	107094140	RP11-99B3	7q22.3	RP11-99B3	bio (+)
107126876	107307938	AQ488093.1	7q22.3	RP11-266C11	dig ++
107305452	107472899	-	7q31.1	RP11-77E2	bio ++
107429108	107433634	AC078853.9	7q31.1	RP11-443I10	dig ++(+)
108002467	108056449	AC005487.2	7q31.1	RP11-5N18	dig ++
108377134	108535824	-	7q31.1	RP11-136I10	bio +(+)
108538546	108687003	-	7q31.1	RP11-159I15	dig ++
108884648	109038857	AC073071.2	7q31.1	RP11-238I13	bio +
109038858	109192157	AC073387.4	7q31.1	RP11-10E6	bio ++
109192158	109316792	AC073139.6	7q31.1	RP11-718D16	bio +++ / dig +(+)
109469960	109643604	AC073114.2	7q31.1	RP11-570H18	dig ++
110439395	110632191	-	7q31.1	RP11-413B2	bio ++
110588244	110743349	-	7q31.1	RP11-109N17	dig ++ / bio ++
110866834	110973079	AC005166.1	7q31.1	RP5-905M6	bio +
110973080	111007307	AC092613.2	7q31.1	RP11-189E18	dig +(+)
111025120	111025535	-	7q31.1	RP11-814G12	dig (+)
111045088	111045679	-	7q31.1	RP11-605O24	bio ++
111157275	111310761	-	7q31.1	RP11-97O21	bio ++
111217172	111372623	-	7q31.1	RP11-642F15	bio +
111273231	111460746	-	7q31.1	RP11-382I12	dig (+)

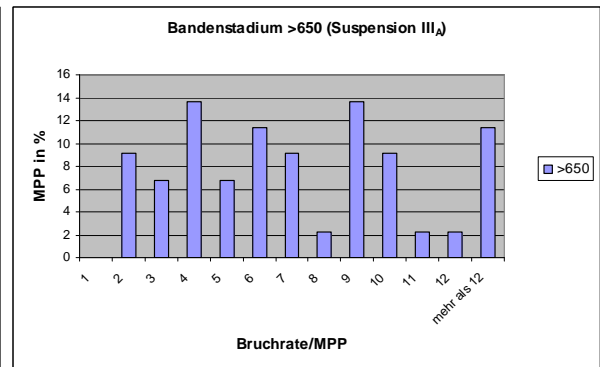
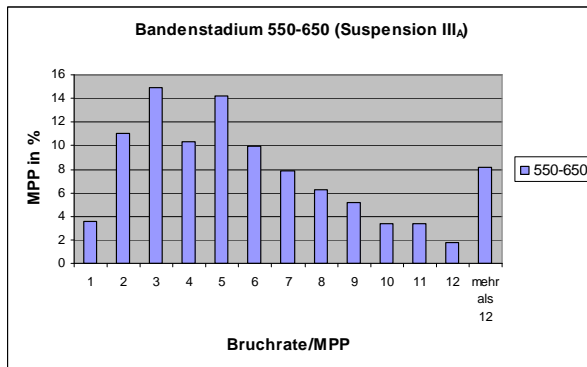
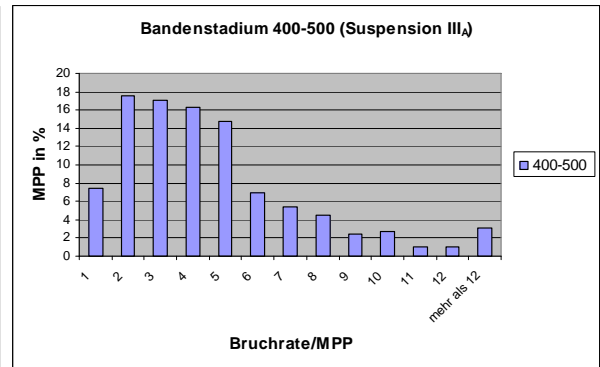
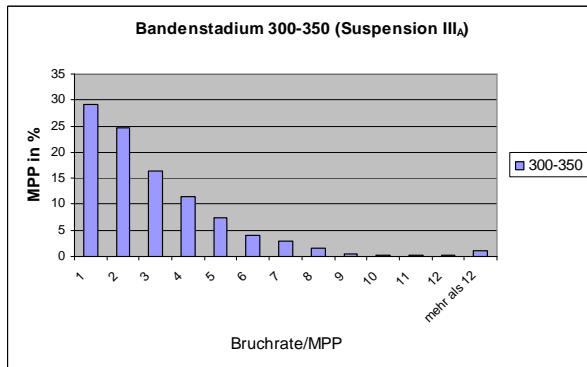
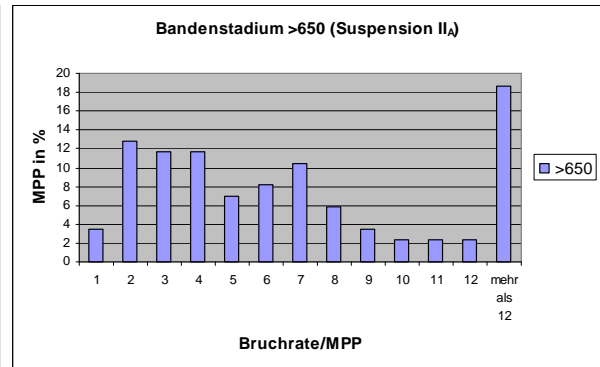
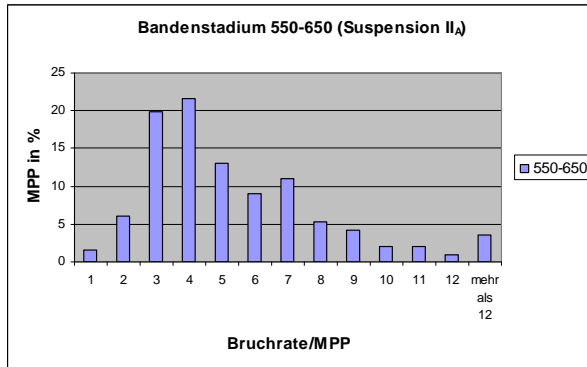
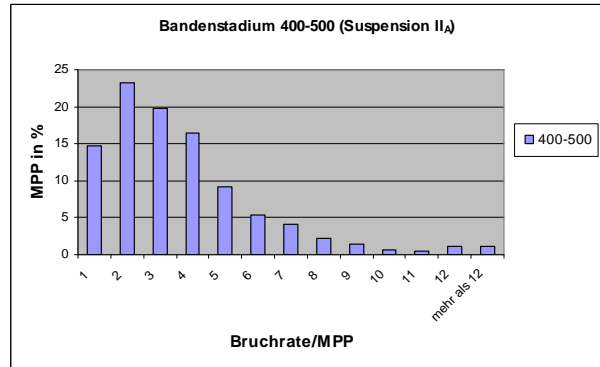
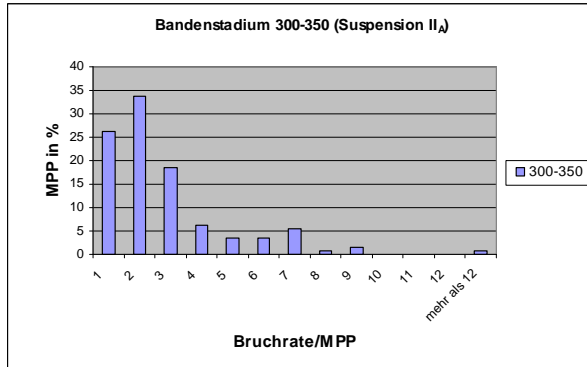
Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
111368455	111369349	-	7q31.1	RP11-1110E9	dig ++
111424246	111424916	-	7q31.1	RP11-807L7	dig +++
111424246	111424916	AQ523329.1	7q31.1	RP11-807L7	dig ++(+)
111426904	111594377	-	7q31.1	RP11-92J13	bio ++
111444696	111482842	AC087539.5	7q31.1	RP11-95C23	bio +(+)
111637981	111676127	AC087539.5	7q31.1	RP11-95C23	bio +(+)
111829456	111830134	-	7q31.1	RP11-274I17	dig ++
112279363	112435024	AC018464.9	7q31.1	RP11-328M22	bio (+)
139131004	139298793	AQ489006.1 AQ489009.1	7q34	RP11-265A15	dig ++(+)
140392201	140521623	AC006362.2	7q34	RP5-1173P7	bio ++
140802351	140911725	AC073878.7	7q34	RP11-744I24	bio ++
140911726	140979677	AC099547.4	7q34	RP11-237G17	bio ++
141204319	141375096	AC073647.9	7q34	RP11-707F14	bio ++ / dig ++(+)
141384390	141553757	AC091742.5	7q34	RP11-1220K2	bio ++(+)
142112512	142113217	-	7q34	RP11-453P21	dig (+)
141943447	142112367	-	7q34	RP11-453N21	dig ++
142124902	142316803	AQ343100.1	7q34	RP11-114L10	bio ++
142488747	142590533	AC093659.4	7q34	RP11-468M15	dig ++
142787852	142857896	AC092214.3	7q34	RP11-811J9	dig +++
142857897	143028830	AC073264.5	7q35	RP11-298A10	bio +++ / dig++
143102265	143209337	AC099548.6	7q35	RP11-307I2	bio +++
143246098	143373452	AC004853.1	7q35	RP4-669B10	dig / bio+++
143478408	143606241	AC004889.1	7q35	RP4-798C17	bio ++(+)
143478408	143606241	AC004889.1	7q35	RP4-798C17	bio ++
143606242	143672651	AC074386.6	7q35	RP11-464H1	bio ++ (+)
144027648	144143399	AC004743.1	7q35	RP4-807C15	dig / bio ++
144143400	144233517	AC074384.7	7q35	RP11-374N8	dig ++(+)
144233518	144359002	AC073310.7	7q35	RP11-49G5	bio ++(+)
148626419	148748977	AC004941.2	7q36.1	RP5-979P20	dig +++
149072728	149199088	AC004877.1	7q36.1	RP4-751H13	bio ++ (+)
149520443	149577796	AC006008.2	7q36.1	RP5-820A21	dig +++
149707947	149820949	AC073111.8	7q36.1	RP11-511P7	bio ++
150169754	150294430	AC006343.3	7q36.1	RP4-548K24	dig ++(+)
150533515	150569213	AC021097.5	7q36.1	RP4-548D19	bio ++(+)
151567450	151714055	AC104692.1	7q36.1	RP11-208G20	dig ++
151567450	151714055	AC104692.1	7q36.1	RP11-208G20	dig +++
152089700	152229649	AC072057.8	7q36.1	RP11-312C1	bio ++
152089700	152229649	AC072057.8	7q36.1	RP11-312C1	bio ++
153750370	153901567	AC024730.7	7q36.2	RP11-422E4	bio ++(+)
155193647	155346385	AC078834.5	7q36.3	RP11-69O3	dig ++(+)
120711366	120863874	AQ008993.1	8q24.1	RP11-22A24	bio ++
123525928	123697987	-	8q24.1	RP11-96B2	bio ++(+)
128118319	128291914	AC020688.7	8q24.1	RP11-255B23	bio ++
130571980	130578066	AC011652.8	8q24.1	RP11-17E16	dig ++
135975000	136155000	-	8q24.2	RP11-21H16	dig ++
136472355	136653421	AC040914.5	8q24.2	RP11-343P9	dig ++
137211742	137352264	AC023781.5	8q24.2	RP11-149P24	dig ++
137773472	137919464	B81866.1	8q24.2	RP11-17M8	bio ++
137806686	137979653	AC021621.9	8q24.2	RP11-356M23	dig +
84667734	84783005	AL359202.16	9q21.32	RP11-541F16	dig ++

Mbp-start	Mbp-stop	AC/AL	zytogenet. Lage	BAC	Markierung/Qualität
85292903	85375534	AL450026.10	9q21.32	RP11-439A18	dig ++
85375535	85544238	AL354920.21	9q21.32	RP11-522I20	bio ++
85793423	85821473	AL732446.4	9q21.32	RP11-346I8	dig +
86158135	86288330	AZ521547.1	9q21.33	RP11-133I2	bio +
86180525	86337480	AL157886.13	9q21.33	RP11-59M22	dig +(+)
87076588	87248611	AL583827.7	9q21.33	RP11-172F7	dig (+)
87397997	87570799	AL157882.5	9q21.33	RP11-202I11	bio +(+)
87570800	87752563	AL353743.22	9q21.33	RP11-213G2	dig +++
89708733	89914027	AL353572.13	9q22.1	RP11-350E12	dig ++
91979927	92182700	AL389888.8	9q22.2	RP11-389K14	bio +(+)
96924648	97106182	-	9q22.32	RP11-10K22	dig ++

2A Darstellung des prozentualen Anteils der analysierten MPP in verschiedenen Bandenstadien (300-350, 400-500, 550-650, >650) in allen 3 untersuchten Suspensionen.



3A Darstellung der Bruchrate in MPP in verschiedenen Bandenstadien zur Gesamtzahl an MPP in dem jeweiligen Bandenstadium in Prozent für die Suspension II_A und III_A.



4A Tabelle der FS-Häufigkeiten in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen I_A, II_A, III_A, einschließlich der Gesamthäufigkeiten der einzelnen FS.

cFS (Aph. induziert)	zytogenet. Lokalisation	Anzahl der cFS/Bandenstadium																Häufigk. insg. für alle BS	Häufigk. (%) pro Gesamt- anzahl an Brüchen
		BS 300-350			insg./ BS	BS 400-500			insg./ BS	BS 550-650			insg./ BS	BS >650			insg./ BS		
		III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS		
FRA1A	1p36	10	2	2	14	25	17	7	49	21	15	6	42	2	2	1	5	110	0,488
FRA1	1p34				0			1	1				0				0	1	0,004
FRA1B	1p32	25	5	1	31	81	55	38	174	51	37	26	114	7	5	5	17	336	1,491
FRA1C	1p31.2				0				0				0				0	0	0,000
FRA1L	1p31	9	3	1	13	18	28	8	54	8	20	9	37	2	1	1	4	108	0,479
FRA1D	1p22				0				0		1		1	1			1	2	0,009
FRA1M	1p21.3	55	7	13	75	178	118	75	371	73	116	83	272	10	12	11	33	751	3,333
FRA1E	1p21.2				0	5	2	1	8	2	3	1	6	1			1	15	0,067
FRA1N	1p13	2			2	8	1		9	1		1	2				0	13	0,058
FRA1O	1p11/q11	4	3	4	11	20	23	9	52	8	15	9	32		1	3	4	99	0,439
FRA1J	1q12	2			2	8	5	1	14	3	6		9		1	1	2	27	0,120
FRA1F	1q21		1		1	4	7	5	16	1	3	1	5				0	22	0,098
FRA1P	1q23	1		1	2	3			3	1		1	2		1		1	8	0,036
FRA1G	1q25.1	17	2	2	21	39	25	26	90	14	26	19	59	2	4	4	10	180	0,799
FRA1K	1q31	5			5	7	2	4	13	4	7	1	12		1		1	31	0,138
FRA1Q	1q32	1			1	9	5	4	18	1	2		3				0	22	0,098
FRA1R	1q41	2	2		4	3	4		7	4	1	1	6	1		1	2	19	0,084
FRA1H	1q42	1	1		2	6	3	1	10	9	5	1	15	1	1		2	29	0,129
FRA1S	1q43				0	1	1		2	1			1				0	3	0,013
FRA1I	1q44	16	10	2	28	84	97	52	233	39	115	74	228	2	9	18	29	518	2,299
FRA2M	2p25			2	2	7	4	1	12	2	6	3	11			1	1	26	0,115
FRA2C	2p24.2	19	7	4	30	65	99	25	189	24	50	27	101	8	7	6	21	341	1,513
FRA2N	2p22~23	1			1	7	5	2	14	3	4	2	9				0	24	0,107
FRA2O	2p21		1		1	1	1		2	1	3	1	5	1			1	9	0,040
FRA2D	2p16.2	38	11	6	55	158	93	27	278	53	80	39	172	4	6	9	19	524	2,325
FRA2P	2p15				0	4			4	2		2	4	3			3	11	0,049

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

4A Tabelle der FS-Häufigkeiten in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen I_A, II_A, III_A, einschließlich der Gesamthäufigkeiten der einzelnen FS.

cFS (Aph. induziert)	zytogenet. Lokalisation	Anzahl der cFS/Bandenstadium															Häufigk. insg. für alle BS	Häufigk. (%) pro Gesamt- anzahl an Brüchen	
		BS 300-350			insg./ BS	BS 400-500			insg./ BS	BS 550-650			insg./ BS	BS >650					insg./ BS
		III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A			BS
FRA2Q	2p14				0	4			4	2			2				0	6	0,027
FRA2E	2p13	3	2		5	14	11	5	30	5	6	5	16		1	1	2	53	0,235
FRA2L	2p11.2				0	3		4	7	1		4	5			1	1	13	0,058
FRA2R	2p11/2q11	3	2	2	7	11	6	2	19	6	5	2	13			1	1	40	0,178
FRA2A	2q11.2				0	11		4	15	1	4		5				0	20	0,089
FRA2B	2q13				0	4	3	3	10	1	1	3	5				0	15	0,067
FRA2	2q14.2~14.3				0				0			1	1				0	1	0,004
FRA2F	2q21.3	12	4	1	17	49	60	24	133	19	33	16	68		3	3	6	224	0,994
FRA2K	2q22.3	15	5	2	22	33	22	11	66	13	17	20	50	2		1	3	141	0,626
FRA2S	2q23	4		1	5	8	4	3	15	2	1		3				0	23	0,102
FRA2T	2q24	1			1	1	4		5		4	1	5			1	1	12	0,053
FRA2G	2q31	8	1	2	11	16	8	4	28	11	11	2	24	1	1	4	6	69	0,306
FRA2H	2q32.1	69	29	17	115	223	182	74	479	73	139	49	261	10	9	6	25	880	3,905
FRA2I	2q33	27	11	6	44	75	104	27	206	28	73	25	126	5	1	6	12	388	1,722
FRA2U	2q35		1	1	2	5	7		12	3	3	2	8			1	1	23	0,102
FRA2J	2q37.3	9	2	5	16	39	22	9	70	24	18	9	51	3	4	4	11	148	0,657
FRA3E	3p26	3		1	4	13	13	8	34	5	14	12	31	1	1		2	71	0,315
FRA3F	3p25	4	2	3	9	7	9	10	26	6	3	4	13	2	2	1	5	53	0,235
FRA3A	3p24.2	21	10	2	33	137	35	19	191	24	29	11	64	8	2	1	11	299	1,327
FRA3G	3p22				0				0		1	2	3	1			1	4	0,018
FRA3H	3p21	2	1		3		10	5	15	2	9	3	14			2	2	34	0,151
FRA3B	3p14.2	202	71	53	326	682	751	256	1689	289	544	233	1066	36	24	48	108	3189	14,153
FRA3I	3p13	2	1		3	11	7	4	22	4	5	3	12	1		1	2	39	0,173
FRA3J	3p/q11				0	1	5	3	9	4	3		7				0	16	0,071
FRA3K	3q12				0		1	2	3		1	1	2				0	5	0,022
FRA3L	3q13.3	6	1	4	11	13	28	12	53	14	24	6	44	1	2	2	5	113	0,501

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

4A Tabelle der FS-Häufigkeiten in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen I_A, II_A, III_A, einschließlich der Gesamthäufigkeiten der einzelnen FS.

cFS (Aph. induziert)	zytogenet. Lokalisation	Anzahl der cFS/Bandenstadium															Häufigk. insg. für alle BS	Häufigk. (%) pro Gesamt- anzahl an Brüchen	
		BS 300-350			insg./ BS	BS 400-500			insg./ BS	BS 550-650			insg./ BS	BS >650					insg./ BS
		III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A			BS
FRA3M	3q21				0	5			5	2	3		5				0	10	0,044
FRA3N	3q22				0	3	2	1	6	2	3		5	1			1	12	0,053
FRA3	3q23				0				0	1			1				0	1	0,004
FRA3D	3q25	3	3	2	8	43	15	10	68	12	22	9	43	2	1	1	4	123	0,546
FRA3O	3q26				0				0				0				0	0	0,000
FRA3C	3q27	12	8	4	24	50	45	14	109	24	45	24	93	5	4	4	13	239	1,061
FRA3P	3q28~29		1	1	2	3	1	1	5	2			2			1	1	10	0,044
FRA3Q	3q29				0	2		1	3		1		1				0	4	0,018
FRA4A	4p16.1	8	1	4	13	35	32	8	75	8	20	12	40	3	3	4	10	138	0,612
FRA4D	4p15	1	2		3	8	5		13	3	2	2	7		1	1	2	25	0,111
FRA4G	4p14				0			2	2	1		1	2				0	4	0,018
FRA4H	4p12	1			1	1	2		3		2		2				0	6	0,027
FRA4B	4q12	1	1		2	9	5	4	18	3	5	2	10	1		1	2	32	0,142
FRA4I	4q21	4	1	2	7	23	4	17	44	10	4	13	27		1	2	3	81	0,359
FRA4F	4q22	27	5	6	38	35	34	11	80	11	17	6	34	1	1		2	154	0,683
FRA4J	4q23				0				0				0				0	0	0,000
FRA4E	4q27	14	4	3	21	25	14	8	47	6	6	4	16		2		2	86	0,382
FRA4C	4q31.1	34	25	6	65	95	135	41	271	19	92	28	139	2	8	5	15	490	2,175
FRA4	4q32				0				0		1		1				0	1	0,004
FRA4K	4q33			1	1	3	1		4	3			3				0	8	0,036
FRA4L	4q34~35				0	1	1		2		3		3				0	5	0,022
FRA4M	4q35	1		1	2	2	1		3	1	1	1	3			1	1	9	0,040
FRA5H	5p15			2	2	8	7	2	17	3	6	1	10				0	29	0,129
FRA5E	5p14	7	3	1	11	6	22	6	34	4	7	4	15	1	3	2	6	66	0,293
FRA5A	5p13	2	2	1	5	13	8	6	27	1	7	3	11				0	43	0,191
FRA5I	5p11/5q11	7	2	1	10	19	11	7	37	9	12	6	27	1	1	1	3	77	0,342

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

4A Tabelle der FS-Häufigkeiten in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen I_A, II_A, III_A, einschließlich der Gesamthäufigkeiten der einzelnen FS.

cFS (Aph. induziert)	zytogenet. Lokalisation	Anzahl der cFS/Bandenstadium															Häufigk. insg. für alle BS	Häufigk. (%) pro Gesamt- anzahl an Brüchen	
		BS 300-350			insg./ BS	BS 400-500			insg./ BS	BS 550-650			insg./ BS	BS >650					insg./ BS
		III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A			BS
FRA5J	5q12				0	3	1	1	5	2		1	3			1	1	9	0,040
FRA5K	5q13		1		1		6	3	9		6	3	9				0	19	0,084
FRA5L	5q14				0	4	3	2	9	1	6	1	8		1		1	18	0,080
FRA5D	5q15	13	11	10	34	33	59	24	116	13	20	5	38				0	188	0,834
FRA5F	5q21	5	2	3	10	24	15	23	62	8	12	18	38	1	1	4	6	116	0,515
FRA5M	5q22				0	5	1	1	7	1		1	2				0	9	0,040
FRA5N	5q23			1	1	1	1		2	2	1		3	1			1	7	0,031
FRA5C	5q31.1	2	2	1	5	19	19	8	46	4	19	6	29	1	2	1	4	84	0,373
FRA5O	5q33				0			1	1		1	1	2			1	1	4	0,018
FRA5P	5q34				0	4	1	1	6	4	1		5				0	11	0,049
FRA5G	5q35	1	1		2	6	6	3	15	1	4	3	8		2		2	27	0,120
FRA6B	6p25.1	7	5	5	17	30	41	32	103	12	36	42	90	3	2	7	12	222	0,985
FRA6A	6p23				0				0		2		2				0	2	0,009
FRA6C	6p22.2				0	2	1	1	4	1	4	5	10				0	14	0,062
FRA6H	6p21.1	1			1	1	4	3	8	1	7	5	13				0	22	0,098
FRA6I	6p11/q11	1	2	1	4	7	4	4	15	6	7	2	15	1	1	1	3	37	0,164
FRA6D	6q13	2	1		3		1		1	1	2		3				0	7	0,031
FRA6G	6q15	3		2	5	5	3	2	10	2	3	4	9			2	2	26	0,115
FRA6J	6q16.3	3			3	9	2		11	3		2	5				0	19	0,084
FRA6F	6q21	15	7	2	24	30	27	11	68	7	22	7	36	8		1	9	137	0,608
FRA6K	6q22	1	2		3	8	8	7	23	4	8	10	22	2		2	4	52	0,231
FRA6L	6q23	1	1	2	4	10	8	2	20	4	1	1	6			1	1	31	0,138
FRA6M	6q25	1	1	2	4	6	4	4	14	2	4	1	7		2	1	3	28	0,124
FRA6E	6q26	50	21	5	76	155	153	19	327	56	128	25	209	10	4	10	24	636	2,823
FRA7B	7p22	3	2	1	6	41	21	8	70	16	30	37	83	3	3	15	21	180	0,799
FRA7L	7p21	2			2	3	1	1	5				0				0	7	0,031

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

4A Tabelle der FS-Häufigkeiten in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen I_A, II_A, III_A, einschließlich der Gesamthäufigkeiten der einzelnen FS.

cFS (Aph. induziert)	zytogenet. Lokalisation	Anzahl der cFS/Bandenstadium																Häufigk. insg. für alle BS	Häufigk. (%) pro Gesamt- anzahl an Brüchen
		BS 300-350			insg./ BS	BS 400-500			insg./ BS	BS 550-650			insg./ BS	BS >650			insg./ BS		
		III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS		
FRA7C	7p14.2	7	3	2	12	26	33	13	72	10	21	4	35	1	1	1	3	122	0,541
FRA7D	7p13	2	2		4	35	23	10	68	15	27	6	48		3	1	4	124	0,550
FRA7A	7p11.2	1			1	3	1		4	4		2	6		2		2	13	0,058
FRA7J	7q11(.23)	19	8	2	29	41	49	22	112	10	26	6	42	1		3	4	187	0,830
FRA7E	7q21.2	6	1	2	9	45	11	8	64	23	7	7	37	1	2		3	113	0,501
FRA7F	7q22	1		1	2	7	5	4	16	4	1	1	6				0	24	0,107
FRA7K+(F)	7q22~31.1	36	21	13	70	111	160	81	352	42	100	49	191	7	9	6	22	635	2,818
FRA7G	7q31.2	2		1	3	4	4		8	4	3	5	12		1	1	2	25	0,111
FRA7H	7q32.3	20	11	5	36	104	91	73	268	33	104	67	204	7	8	12	27	535	2,374
FRA7M	7q34	7	2	2	11	26	7	17	50	21	11	14	46	2		1	3	110	0,488
FRA7I	7q36	1			1	6	5	2	13	1	3	1	5				0	19	0,084
FRA8G	8p23	1			1	4	3		7	2	4	1	7				0	15	0,067
FRA8H	8p21			1	1	3	1	2	6	1	1		2				0	9	0,040
FRA8I	8p11/q11		1		1	8	5	9	22	4	7	3	14			4	4	41	0,182
FRA8F	8q13				0				0		1		1				0	1	0,004
FRA8J	8q21.3				0	3			3	2	2		4				0	7	0,031
FRA8B	8q22.1	20	1	1	22	52	27	30	109	23	34	14	71			6	6	208	0,923
FRA8A	8q22.3				0	2		1	3		1		1				0	4	0,018
FRA8C	8q24.1	9	3	3	15	28	30	20	78	23	27	23	73	4	2	8	14	180	0,799
FRA8D	8q24.3	3			3	10	2	4	16	3	8	8	19	2	1		3	41	0,182
FRA9H	9p24				0		2	1	3	2	2		4				0	7	0,031
FRA9G	9p22	1			1	4		1	5	2		1	3				0	9	0,040
FRA9A	9p21		1		1	4	7	3	14	2	5		7	1			1	23	0,102
FRA9I	9p13				0			1	1	1		1	2				0	3	0,013
FRA9F	9q12	6		2	8	13	22	11	46	14	18	9	41	4	2	1	7	102	0,453
FRA9J	9q13				0				0				0				0	0	0,000

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

4A Tabelle der FS-Häufigkeiten in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen I_A, II_A, III_A, einschließlich der Gesamthäufigkeiten der einzelnen FS.

cFS (Aph. induziert)	zytogenet. Lokalisation	Anzahl der cFS/Bandenstadium															Häufigk. insg. für alle BS	Häufigk. (%) pro Gesamt- anzahl an Brüchen	
		BS 300-350			insg./ BS	BS 400-500			insg./ BS	BS 550-650			insg./ BS	BS >650					insg./ BS
		III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A			BS
FRA9K	9q21	1	1		2	2	4	3	9	1	2	3	6				0	17	0,075
FRA9D	9q22.1	4	1	1	6	11	15	4	30	3	12	1	16				0	52	0,231
FRA9L	9q31	2			2	1		1	2	2	1	1	4				0	8	0,036
FRA9B	9q32	22	5	3	30	93	65	24	182	44	49	28	121	5		3	8	341	1,513
FRA9M	9q33	1			1	2		2	4		2	2	4				0	9	0,040
FRA9N	9q34		1	1	2	2	5	4	11	3	2	4	9		1		1	23	0,102
FRA10H	10p15	2	1	1	4	4	4	4	12	1	1	3	5			1	1	22	0,098
FRA10I	10p12~13	2	1	1	4	14	1	3	18	2	2		4	1			1	27	0,120
FRA10J	10p11.2	2			2	10	2	1	13	3	4	2	9				0	24	0,107
FRA10G	10q11.2		1		1	9	9	1	19	4	6	2	12				0	32	0,142
FRA10C	10q21				0	7	4	2	13	1	5		6			1	1	20	0,089
FRA10D	10q22.1	7	3	1	11	23	16	5	44	5	6	3	14				0	69	0,306
FRA10A	10q23.3	1		2	3	7	3	2	12	8	2	2	12			1	1	28	0,124
FRA10K	10q24.2	2			2	7	5		12	5	3		8				0	22	0,098
FRA10E	10q25.2			1	1	10	7	8	25	6	7	2	15			2	2	43	0,191
FRA10F	10q26.1	5	1	1	7	32	11	4	47	20	10	3	33	2	1	2	5	92	0,408
FRA11J	11p15.3~p15.4	1			1	1	3		4	1	1	1	3				0	8	0,036
FRA11C	11p15.1	6	5		11	23	25	13	61	10	22	3	35	2	1	5	8	115	0,510
FRA11D	11p14.2	17	5	1	23	53	40	13	106	22	34	14	70	4	1	5	10	209	0,928
FRA11E	11p13	6	3	4	13	28	32	7	67	17	29	8	54		3	3	6	140	0,621
FRA11K	11p12				0	2			2				0				0	2	0,009
FRA11L	11p11.2				0	2	1	1	4		1	1	2				0	6	0,027
FRA11M	11p11/q11	1		1	2	8	7	2	17	7	3	2	12	2		2	4	35	0,155
FRA11H	11q13.3		1	1	2	2	7		9	2	2	2	6				0	17	0,075
FRA11F	11q14.2	24	12	9	45	122	64	30	216	38	55	31	124	7	6	1	14	399	1,771
FRA11N	11q21				0	1	5	1	7	1	8		9		1		1	17	0,075

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

4A Tabelle der FS-Häufigkeiten in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen I_A, II_A, III_A, einschließlich der Gesamthäufigkeiten der einzelnen FS.

cFS (Aph. induziert)	zytogenet. Lokalisation	Anzahl der cFS/Bandenstadium															Häufigk. insg. für alle BS	Häufigk. (%) pro Gesamt- anzahl an Brüchen	
		BS 300-350			insg./ BS	BS 400-500			insg./ BS	BS 550-650			insg./ BS	BS >650					insg./ BS
		III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A			BS
FRA11O	11q22	1			1	3		1	4	2	2		4				0	9	0,040
FRA11G	11q23.3	1	1	1	3	4	5		9	4	2	2	8	1	1		2	22	0,098
FRA12F	12p13	1			1	1	2		3	1		1	2				0	6	0,027
FRA12G	12p12				0	2	4		6	2		1	3	1			1	10	0,044
FRA12H	12p11.2	1	1		2		1	2	3				0				0	5	0,022
FRA12I	12p11/q11	1			1	2	6		8	1	4		5			2	2	16	0,071
FRA12A	12q13.1	1			1	1	4	3	8	1	2	4	7	1			1	17	0,075
FRA12J	12q14				0				0		1	2	3			1	1	4	0,018
FRA12K	12q15		1		1	2			2		3		3	2	1		3	9	0,040
FRA12B	12q21.3	7		1	8	26	8	6	40	13	10	6	29	2	1	2	5	82	0,364
FRA12L	12q23.1	3			3	7		2	9	3	6	5	14				0	26	0,115
FRA12E	12q24	4	1	3	8	12	14	11	37	6	6	6	18	1		1	2	65	0,288
FRA13F	13q12				0				0				0				0	0	0,000
FRA13A	13q13.2	15	7	2	24	63	45	23	131	28	32	19	79	2	1	2	5	239	1,061
FRA13G	13q14	1		1	2	3	1		4	1	1		2				0	8	0,036
FRA13C	13q21.2	1			1	6	2	6	14	4	5	2	11			2	2	28	0,124
FRA13E	13q22		1		1	4	4	2	10	2	6	2	10				0	21	0,093
FRA13H	13q31				0			2	2			1	1				0	3	0,013
FRA13D	13q32	1		2	3	6	10	3	19	4	7	3	14		1	3	4	40	0,178
FRA13I	13q34	3		1	4	10	4	3	17	9	6	7	22	1	1	1	3	46	0,204
FRA14D	14q11.2				0		1		1		1	1	2				0	3	0,013
FRA14E	14q13*	1			1	9	6	4	19	5	8	4	17	1		1	2	39	0,173
FRA14A	14q21.2	3		1	4	9	4	3	16	3	4	3	10			1	1	31	0,138
FRA14F	14q22				0	7	3	3	13		1	3	4	1		1	2	19	0,084
FRA14B	14q23	6	5	4	15	39	54	45	138	23	87	35	145	4	7	13	24	322	1,429
FRA14C	14q24.1	4	3	3	10	12	20	18	50	8	9	8	25	1			1	86	0,382

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

4A Tabelle der FS-Häufigkeiten in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen I_A, II_A, III_A, einschließlich der Gesamthäufigkeiten der einzelnen FS.

cFS (Aph. induziert)	zytogenet. Lokalisation	Anzahl der cFS/Bandenstadium															Häufigk. insg. für alle BS	Häufigk. (%) pro Gesamt- anzahl an Brüchen	
		BS 300-350			insg./ BS	BS 400-500			insg./ BS	BS 550-650			insg./ BS	BS >650					insg./ BS
		III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A			BS
FRA14G	14q24.3				0	1			1		1						0	2	0,009
FRA14H	14q32*		1		1	4		3	7		1						0	9	0,040
FRA15C	15q11.2				0	1		1	2			1					0	3	0,013
FRA15B	15q13	1	1		2	6	2		8		1				1		1	12	0,053
FRA15D	15q15	2			2	4	9	2	15		2	1					0	20	0,089
FRA15E	15q21				0		1	2	3		1	1					0	5	0,022
FRA15A	15q22		1		1	5	2	5	12	1		1	2	1	2		3	18	0,080
FRA15	15q24				0			1	1				0				0	1	0,004
FRA15F	15q25				0	2			2	1	1	1	3				0	5	0,022
FRA15G	15q26				0		1		1		1	1	2				0	3	0,013
FRA16A	16p13.11				0		2	1	3	1	4	1	6		1	2	3	12	0,053
FRA16E	16p12.1	1			1		1	1	2		1		1		1	1	2	6	0,027
FRA16F	16p11/16q11				0	3	4	3	10	2	1	1	4			1	1	15	0,067
FRA16G	16q12*				0		1	1	2		2		2		1		1	5	0,022
FRA16H	16q13				0	2			2				0				0	2	0,009
FRA16I	16q21				0	1			1		1		1				0	2	0,009
FRA16C	16q22.1	4	5		9	14	18	17	49	9	23	15	47	1	3	1	5	110	0,488
FRA16D	16q23.2	78	36	18	132	283	443	110	836	133	381	146	660	17	26	36	79	1707	7,576
FRA16J	16q24				0	3	3		6		1	2	3		2	1	3	12	0,053
FRA17A	17p12				0	2		4	6	2	2	1	5				0	11	0,049
FRA17C	17p11/17q11				0	1	2		3	1	4		5				0	8	0,036
FRA17D	17q21				0	1			1				0				0	1	0,004
FRA17B	17q23.1				0	4	4	1	9	2	2	1	5	1	1		2	16	0,071
FRA17E	17q24~25*	3			3	10	12	4	26	5	9	8	22	1	2		3	54	0,240
FRA18D	18p11.3*				0	3	3	1	7		5	1	6			1	1	14	0,062
FRA18E	18q11.2				0	1	1	1	3	1	2		3		1	1	2	8	0,036

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

4A Tabelle der FS-Häufigkeiten in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen I_A, II_A, III_A, einschließlich der Gesamthäufigkeiten der einzelnen FS.

cFS (Aph. induziert)	zytogenet. Lokalisation	Anzahl der cFS/Bandenstadium															Häufigk. insg. für alle BS	Häufigk. (%) pro Gesamt- anzahl an Brüchen	
		BS 300-350			insg./ BS	BS 400-500			insg./ BS	BS 550-650			insg./ BS	BS >650					insg./ BS
		III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A			BS
FRA18A	18q12.2	2	1	5	8	29	18	3	50	18	23	8	49				0	107	0,475
FRA18B	18q21.3	3	2	1	6	7	7	6	20	3	8	4	15				0	41	0,182
FRA18C	18q22	1		1	2	2	2	1	5	3	1	4	8				0	15	0,067
FRA18F	18q23	2			2	1	2	2	5	1	2		3		1		1	11	0,049
FRA19B	19p13.1				0	1	3		4	2		2	4				0	8	0,036
FRA19C	19p11/q11				0			1	1		1		1		1		1	3	0,013
FRA19A	19q13				0	3	3	1	7	2	2		4		1		1	12	0,053
FRA20C	20p13				0	2	7	4	13		9	1	10		1		1	24	0,107
FRA20B	20p12.2	1			1	7	10	8	25	4	13	10	27			2	2	55	0,244
FRA20A	20p11.23				0		4	1	5			1	1				0	6	0,027
FRA20D	20q11.2*				0	1	2		3	1	1		2				0	5	0,022
FRA20E	20q13.1*	1			1	3	4	2	9	3	5	1	9	3		1	4	23	0,102
FRA20	20q13.3				0				0		1		1				0	1	0,004
FRA21	21q11.2				0		1		1				0				0	1	0,004
FRA21A	21q21*				0	1	1		2	1	2		3				0	5	0,022
FRA21B	21q22.1	1			1	3	1	1	5		1	3	4		1		1	11	0,049
FRA22B	22q12.2	2		2	4	12	10	4	26	5	13	11	29			3	3	62	0,275
FRA22A	22q13.2	3			3	17	10	4	31	5	28	5	38	1		1	2	74	0,328
FRAXB	Xp22.31	70	24	30	124	261	267	130	658	93	201	116	410	13	13	20	46	1238	5,494
FRA XG	Xp11.2*				0	1			1		1		1				0	2	0,009
FRA XH	Xp11/q11		1		1	7	5		12	4	9	2	15	1	2		3	31	0,138
FRA XI	Xq13*			2	2	11	6	2	19	2	8	4	14	1		1	2	37	0,164
FRA XC	Xq22.1	31	13	8	52	109	90	40	239	40	83	44	167	6	3	11	20	478	2,121
FRA XJ	Xq25	1			1	3	1		4	1	2	1	4	1			1	10	0,044
FRA XK	Xq26*				0		1	1	2				0				0	2	0,009
FRA XD	Xq27.2	2	1	1	4	7	17	2	26	2	14		16	1			1	47	0,209

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

4A Tabelle der FS-Häufigkeiten in den verschiedenen Bandenstadien bzw. Suspensionen I_A, II_A, III_A, einschließlich der Gesamthäufigkeiten der einzelnen FS.

cFS (Aph. induziert)	zytogenet. Lokalisation	Anzahl der cFS/Bandenstadium															Häufigk. insg. für alle BS	Häufigk. (%) pro Gesamt- anzahl an Brüchen	
		BS 300-350			insg./ BS	BS 400-500			insg./ BS	BS 550-650			insg./ BS	BS >650					insg./ BS
		III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A	BS	III _A	I _A	II _A			BS
FRAXE	Xq28				0		1		1		1		1		1	1	2	4	0,018
FRAYA	Yq12	nicht beurteilt																	
Summe an FS insgesamt:		1344	516	358	2218	4978	4625	2032	11635	2059	3806	1871	7736	282	260	406	948	22537	
Gesamtanzahl an MPP:																		25.000	
5-Azacytidin- Typ	BrdU-Typ	Distamycin A- Typ			Folsäure-Typ			Borgaonkar, 1994			Kuwano et al., 1988			Simonic und Gericke, 1996 (*: als sporadisch auftretend beschrieben)			neue bisher nicht beschriebene FS		Aph- induziert (NCBI 36.3)

Legende:

Aph: Aphidicolin; BrdU: Bromdesoxy-Uridin; BS: Bandenstadium; I_A, II_A, III_A: Lymphozytensuspension Aphidicolin-induziert Proband I, II, III; cFS: „common fragile site“; MPP: Metaphase(platte); fett gedruckte Schrift der Benennung von FS (sind nicht in der NCBI 36.3 aufgeführt, aber mit dieser Buchstabenbenennung veröffentlicht), FRA2L (Schuffenhauer *et al.*, 1996), FRA4F (Rozier *et al.*, 2004), FRA6H (Fechter *et al.*, 2007b), FRA7K (Helmrich *et al.*, 2007), FRA9G (Sawinska *et al.*, 2007), FRA15B (Karadeniz *et al.*, 2003), FRA18C (Debacker *et al.*, 2007); keine Buchstaben-Benennung: Einzelzellaberration.

5A Tabelle aller identifizierten FS in unterschiedlichen Bandenstadien (BS) in der Suspension I_A, einschließlich des prozentualen Anteils.

I _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300- 350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA1A	1p36	2	0,017	17	0,140	15	0,124	2	0,017	36	0,297
FRA1	1p34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000
FRA1B	1p32	5	0,041	55	0,454	37	0,305	5	0,041	102	0,842
FRA1C	1p31.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA1L	1p31	3	0,025	28	0,231	20	0,165	1	0,008	52	0,429
FRA1D	1p22	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA1M	1p21.3	7	0,058	118	0,974	116	0,957	12	0,099	253	2,088
FRA1E	1p21.2	0	0	2	0,017	3	0,025	0	0	5	0,041
FRA1N	1p13	0	0	1	0,008	0	0	0	0	1	0,008
FRA1O	1p11/q11	3	0,025	23	0,190	15	0,124	1	0,008	42	0,347
FRA1J	1q12	0	0	5	0,041	6	0,050	1	0,008	12	0,099
FRA1F	1q21	1	0,008	7	0,058	3	0,025	0	0	11	0,091
FRA1P	1q23	0	0	0	0	0	0	1	0,008	1	0,008
FRA1G	1q25.1	2	0,017	25	0,206	26	0,215	4	0,033	57	0,470
FRA1K	1q31	0	0	2	0,017	7	0,058	1	0,008	10	0,083
FRA1Q	1q32	0	0	5	0,041	2	0,017	0	0	7	0,058
FRA1R	1q41	2	0,017	4	0,033	1	0,008	0	0	7	0,058
FRA1H	1q42	1	0,008	3	0,025	5	0,041	1	0,008	10	0,083
FRA1S	1q43	0	0	1	0,008	0	0	0	0	1	0,008
FRA1I	1q44	10	0,083	97	0,801	115	0,949	9	0,074	231	1,906
FRA2M	2p25	0	0	4	0,033	6	0,050	0	0	10	0,083
FRA2C	2p24.2	7	0,058	99	0,817	50	0,413	7	0,058	163	1,345
FRA2N	2p22~23	0	0	5	0,041	4	0,033	0	0	9	0,074
FRA2O	2p21	1	0,008	1	0,008	3	0,025	0	0	5	0,041
FRA2D	2p16.2	11	0,091	93	0,768	80	0,660	6	0,050	190	1,568
FRA2P	2p15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA2O	2p14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA2E	2p13	2	0,017	11	0,091	6	0,050	1	0,008	20	0,165
FRA2L	2p11.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA2R	2p11/2q11	2	0,017	6	0,050	5	0,041	0	0	13	0,107
FRA2A	2q11.2	0	0		0	4	0,033	0	0	4	0,033
FRA2B	2q13	0	0	3	0,025	1	0,008	0	0	4	0,033
FRA2	2q14.2~14. 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA2F	2q21.3	4	0,033	60	0,495	33	0,272	3	0,025	100	0,825
FRA2K	2q22.3	5	0,041	22	0,182	17	0,140	0	0	44	0,363
FRA2U	2q23	0	0	4	0,033	1	0,008	0	0	5	0,041
FRA2T	2q24	0	0	4	0,033	4	0,033	0	0	8	0,066
FRA2G	2q31	1	0,008	8	0,066	11	0,091	1	0,008	21	0,173
FRA2H	2q32.1	29	0,239	182	1,502	139	1,147	9	0,074	359	2,963
FRA2I	2q33	11	0,091	104	0,858	73	0,602	1	0,008	189	1,560
FRA2U	2q35	1	0,008	7	0,058	3	0,025	0	0	11	0,091
FRA2J	2q37.3	2	0,017	22	0,182	18	0,149	4	0,033	46	0,380
FRA3E	3p26	0	0	13	0,107	14	0,116	1	0,008	28	0,231
FRA3F	3p25	2	0,017	9	0,074	3	0,025	2	0,017	16	0,132
FRA3A	3p24.2	10	0,083	35	0,289	29	0,239	2	0,017	76	0,627
FRA3G	3p22	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA3H	3p21	1	0,008	10	0,083	9	0,074	0	0	20	0,165

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

I _A FS	Zytopenet. Bande	BS 300- 350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA3B	3p14.2	71	0,586	751	6,198	544	4,490	24	0,198	1390	11,471
FRA3I	3p13	1	0,008	7	0,058	5	0,041	0	0	13	0,107
FRA3J	3p/q11	0	0	5	0,041	3	0,025	0	0	8	0,066
FRA3K	3q12	0	0	1	0,008	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA3L	3q13.3	1	0,008	28	0,231	24	0,198	2	0,017	55	0,454
FRA3M	3q21	0	0	0	0	3	0,025	0	0	3	0,025
FRA3N	3q22	0	0	2	0,017	3	0,025	0	0	5	0,041
FRA3	3q23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000
FRA3D	3q25	3	0,025	15	0,124	22	0,182	1	0,008	41	0,338
FRA3C	3q27	8	0,066	45	0,371	45	0,371	4	0,033	102	0,842
FRA3P	3q28-29	1	0,008	1	0,008	0	0	0	0	2	0,017
FRA3Q	3q29	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA4A	4p16.1	1	0,008	32	0,264	20	0,165	3	0,025	56	0,462
FRA4D	4p15	2	0,017	5	0,041	2	0,017	1	0,008	10	0,083
FRA4G	4p14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA4H	4p12	0	0	2	0,017	2	0,017	0	0	4	0,033
FRA4B	4q12	1	0,008	5	0,041	5	0,041	0	0	11	0,091
FRA4I	4q21	1	0,008	4	0,033	4	0,033	1	0,008	10	0,083
FRA4F	4q22	5	0,041	34	0,281	17	0,140	1	0,008	57	0,470
FRA4E	4q27	4	0,033	14	0,116	6	0,050	2	0,017	26	0,215
FRA4C	4q31.1	25	0,206	135	1,114	92	0,759	8	0,066	260	2,146
FRA4	4q32	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA4K	4q33	0	0	1	0,008	0	0	0	0	1	0,008
FRA4L	4q34-35	0	0	1	0,008	3	0,025	0	0	4	0,033
FRA4M	4q35	0	0	1	0,008	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA5H	5p15	0	0	7	0,058	6	0,050	0	0	13	0,107
FRA5E	5p14	3	0,025	22	0,182	7	0,058	3	0,025	35	0,289
FRA5A	5p13	2	0,017	8	0,066	7	0,058		0	17	0,140
FRA5I	5p11/5q11	2	0,017	11	0,091	12	0,099	1	0,008	26	0,215
FRA5J	5q12	0	0	1	0,008	0	0	0	0	1	0,008
FRA5K	5q13	1	0,008	6	0,050	6	0,050	0	0	13	0,107
FRA5L	5q14	0	0	3	0,025	6	0,050	1	0,008	10	0,083
FRA5D	5q15	11	0,091	59	0,487	20	0,165		0	90	0,743
FRA5F	5q21	2	0,017	15	0,124	12	0,099	1	0,008	30	0,248
FRA5M	5q22	0	0	1	0,008	0	0	0	0	1	0,008
FRA5N	5q23	0	0	1	0,008	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA5C	5q31.1	2	0,017	19	0,157	19	0,157	2	0,017	42	0,347
FRA5O	5q33	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA5P	5q34	0	0	1	0,008	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA5G	5q35	1	0,008	6	0,050	4	0,033	2	0,017	13	0,107
FRA6B	6p25.1	5	0,041	41	0,338	36	0,297	2	0,017	84	0,693
FRA6A	6p23	0	0	0	0	2	0,017	0	0	2	0,017
FRA6C	6p22.2	0	0	1	0,008	4	0,033	0	0	5	0,041
FRA6H	6p21.1	0	0	4	0,033	7	0,058	0	0	11	0,091
FRA6I	6p11/q11	2	0,017	4	0,033	7	0,058	1	0,008	14	0,116
FRA6D	6q13	1	0,008	1	0,008	2	0,017	0	0	4	0,033
FRA6G	6q15	0	0	3	0,025	3	0,025	0	0	6	0,050
FRA6J	6q16.3	0	0	2	0,017	0	0	0	0	2	0,017
FRA6F	6q21	7	0,058	27	0,223	22	0,182	0	0	56	0,462
FRA6K	6q22	2	0,017	8	0,066	8	0,066	0	0	18	0,149

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

I _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300- 350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA6L	6q23	1	0,008	8	0,066	1	0,008	0	0	10	0,083
FRA6M	6q25	1	0,008	4	0,033	4	0,033	2	0,017	11	0,091
FRA6E	6q26	21	0,173	153	1,263	128	1,056	4	0,033	306	2,525
FRA7B	7p22	2	0,017	21	0,173	30	0,248	3	0,025	56	0,462
FRA7L	7p21	0	0	1	0,008	0	0	0	0	1	0,008
FRA7C	7p14.2	3	0,025	33	0,272	21	0,173	1	0,008	58	0,479
FRA7D	7p13	2	0,017	23	0,190	27	0,223	3	0,025	55	0,454
FRA7A	7p11.2	0	0	1	0,008	0	0	2	0,017	3	0,025
FRA7J	7q11(.23)	8	0,066	49	0,404	26	0,215	0	0	83	0,685
FRA7E	7q21.2	1	0,008	11	0,091	7	0,058	2	0,017	21	0,173
FRA7F	7q22	0	0	5	0,041	1	0,008	0	0	6	0,050
FRA7K+(F)	7q22~31.1	21	0,173	160	1,320	100	0,825	9	0,074	290	2,393
FRA7G	7q31.2	0	0	4	0,033	3	0,025	1	0,008	8	0,066
FRA7H	7q32.3	11	0,091	91	0,751	104	0,858	8	0,066	214	1,766
FRA7M	7q34	2	0,017	7	0,058	11	0,091	0	0	20	0,165
FRA7I	7q36	0	0	5	0,041	3	0,025	0	0	8	0,066
FRA8G	8p23	0	0	3	0,025	4	0,033	0	0	7	0,058
FRA8H	8p21	0	0	1	0,008	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA8I	8p11/q11	1	0,008	5	0,041	7	0,058	0	0	13	0,107
FRA8F	8q13	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA8J	8q21.3	0	0	0	0	2	0,017	0	0	2	0,017
FRA8B	8q22.1	1	0,008	27	0,223	34	0,281	0	0	62	0,512
FRA8A	8q22.3	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA8C	8q24.1	3	0,025	30	0,248	27	0,223	2	0,017	62	0,512
FRA8D	8q24.3	0	0	2	0,017	8	0,066	1	0,008	11	0,091
FRA9H	9p24	0	0	2	0,017	2	0,017	0	0	4	0,033
FRA9G	9p22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA9A	9p21	1	0,008	7	0,058	5	0,041	0	0	13	0,107
FRA9I	9p13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000
FRA9F	9q12	0	0	22	0,182	18	0,149	2	0,017	42	0,347
FRA9K	9q21	1	0,008	4	0,033	2	0,017	0	0	7	0,058
FRA9D	9q22.1	1	0,008	15	0,124	12	0,099	0	0	28	0,231
FRA9L	9q31	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA9B	9q32	5	0,041	65	0,536	49	0,404	0	0	119	0,982
FRA9M	9q33	0	0	0	0	2	0,017	0	0	2	0,017
FRA9N	9q34	1	0,008	5	0,041	2	0,017	1	0,008	9	0,074
FRA10H	10p15	1	0,008	4	0,033	1	0,008	0	0	6	0,050
FRA10I	10p12~13	1	0,008	1	0,008	2	0,017	0	0	4	0,033
FRA10J	10p11.2	0	0	2	0,017	4	0,033	0	0	6	0,050
FRA10G	10q11.2	1	0,008	9	0,074	6	0,050	0	0	16	0,132
FRA10C	10q21	0	0	4	0,033	5	0,041	0	0	9	0,074
FRA10D	10q22.1	3	0,025	16	0,132	6	0,050	0	0	25	0,206
FRA10A	10q23.3	0	0	3	0,025	2	0,017	0	0	5	0,041
FRA10K	10q24.2	0	0	5	0,041	3	0,025	0	0	8	0,066
FRA10E	10q25.2	0	0	7	0,058	7	0,058	0	0	14	0,116
FRA10F	10q26.1	1	0,008	11	0,091	10	0,083	1	0,008	23	0,190
FRA11J	11p15.3~p 15.4	0	0	3	0,025	1	0,008	0	0	4	0,033
FRA11C	11p15.1	5	0,041	25	0,206	22	0,182	1	0,008	53	0,437
FRA11D	11p14.2	5	0,041	40	0,330	34	0,281	1	0,008	80	0,660
FRA11E	11p13	3	0,025	32	0,264	29	0,239	3	0,025	67	0,553

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

I _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300- 350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA11K	11p12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA11L	11p11.2	0	0	1	0,008	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA11M	11p11/q11	0	0	7	0,058	3	0,025	0	0	10	0,083
FRA11H	11q13.3	1	0,008	7	0,058	2	0,017	0	0	10	0,083
FRA11F	11q14.2	12	0,099	64	0,528	55	0,454	6	0,050	137	1,131
FRA11N	11q21	0	0	5	0,041	8	0,066	1	0,008	14	0,116
FRA11O	11q22	0	0	0	0	2	0,017	0	0	2	0,017
FRA11G	11q23.3	1	0,008	5	0,041	2	0,017	1	0,008	9	0,074
FRA12F	12p13	0	0	2	0,017	0	0	0	0	2	0,017
FRA12G	12p12	0	0	4	0,033	0	0	0	0	4	0,033
FRA12H	12p11.2	1	0,008	1	0,008	0	0	0	0	2	0,017
FRA12I	12p/q11	0	0	6	0,050	4	0,033	0	0	10	0,083
FRA12A	12q13.1	0	0	4	0,033	2	0,017	0	0	6	0,050
FRA12J	12q14	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA12K	12q15	1	0,008	0	0	3	0,025	1	0,008	5	0,041
FRA12B	12q21.3	0	0	8	0,066	10	0,083	1	0,008	19	0,157
FRA12L	12q23.1	0	0	0	0	6	0,050	0	0	6	0,050
FRA12E	12q24	1	0,008	14	0,116	6	0,050	0	0	21	0,173
FRA13A	13q13.2	7	0,058	45	0,371	32	0,264	1	0,008	85	0,701
FRA13G	13q14	0	0	1	0,008	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA13C	13q21.2	0	0	2	0,017	5	0,041	0	0	7	0,058
FRA13E	13q22	1	0,008	4	0,033	6	0,050	0	0	11	0,091
FRA13G	13q31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA13D	13q32	0	0	10	0,083	7	0,058	1	0,008	18	0,149
FRA13I	13q34	0	0	4	0,033	6	0,050	1	0,008	11	0,091
FRA14D	14q11.2	0	0	1	0,008	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA14E	14q13	0	0	6	0,050	8	0,066	0	0	14	0,116
FRA14A	14q21.2	0	0	4	0,033	4	0,033	0	0	8	0,066
FRA14F	14q22	0	0	3	0,025	1	0,008	0	0	4	0,033
FRA14B	14q23	5	0,041	54	0,446	87	0,718	7	0,058	153	1,263
FRA14C	14q24.1	3	0,025	20	0,165	9	0,074	0	0	32	0,264
FRA14G	14q24.3	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA14H	14q32	1	0,008	0	0	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA15C	15q11.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA15B	15q13	1	0,008	2	0,017	1	0,008	0	0	4	0,033
FRA15D	15q15	0	0	9	0,074	2	0,017	0	0	11	0,091
FRA15	15q21	0	0	1	0,008	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA15A	15q22	1	0,008	2	0,017	0	0	0	0	3	0,025
FRA15E	15q24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA15F	15q25	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA15G	15q26	0	0	1	0,008	1	0,008	0	0	2	0,017
FRA16A	16p13.11	0	0	2	0,017	4	0,033	1	0,008	7	0,058
FRA16E	16p12.1	0	0	1	0,008	1	0,008	1	0,008	3	0,025
FRA16F	16p11/16q 11	0	0	4	0,033	1	0,008	0	0	5	0,041
FRA16G	16q12	0	0	1	0,008	2	0,017	1	0,008	4	0,033
FRA16H	16q13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA16I	16q21.3	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0,008
FRA16C	16q22.1	5	0,041	18	0,149	23	0,190	3	0,025	49	0,404
FRA16D	16q23.2	36	0,297	443	3,656	381	3,144	26	0,215	886	7,312
FRA16J	16q24	0	0	3	0,025	1	0,008	2	0,017	6	0,050

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

I _A FS	Zytopenet. Bande	BS 300- 350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA17A	17p12	0	0	0	0	2	0,017	0	0	2	0,017
FRA17C	17p11/17q 11	0	0	2	0,017	4	0,033	0	0	6	0,050
FRA17D	17q21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA17B	17q23.1	0	0	4	0,033	2	0,017	1	0,008	7	0,058
FRA17E	17q24~25	0	0	12	0,099	9	0,074	2	0,017	23	0,190
FRA18D	18p11.3	0	0	3	0,025	5	0,041	0	0	8	0,066
FRA18E	18q11.2	0	0	1	0,008	2	0,017	1	0,008	4	0,033
FRA18A	18q12.2	1	0,008	18	0,149	23	0,190	0	0	42	0,347
FRA18B	18q21.3	2	0,017	7	0,058	8	0,066	0	0	17	0,140
FRA18C	18q22	0	0	2	0,017	1	0,008	0	0	3	0,025
FRA18F	18q23	0	0	2	0,017	2	0,017	0	0	4	0,033
FRA19B	19p13.1	0	0	3	0,025	0	0	0	0	3	0,025
FRA19C	19p/q11	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA19A	19q13	0	0	3	0,025	2	0,017	0	0	5	0,041
FRA20C	20p13	0	0	7	0,058	9	0,074	0	0	16	0,132
FRA20B	20p12.2	0	0	10	0,083	13	0,107	0	0	23	0,190
FRA20A	20p11.23	0	0	4	0,033	0	0	0	0	4	0,033
FRA20D	20q11.2	0	0	2	0,017	1	0,008	0	0	3	0,025
FRA20E	20q13.1	0	0	4	0,033	5	0,041	0	0	9	0,074
FRA20	20q13.3	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA21	21q11.2	0	0	1	0,008	0	0	0	0	1	0,008
FRA21A	21q21	0	0	1	0,008	2	0,017	0	0	3	0,025
FRA21B	21q22.1	0	0	1	0,008	1	0,008	1	0,008	3	0,025
FRA22B	22q12.2	0	0	10	0,083	13	0,107	0	0	23	0,190
FRA22A	22q13.2	0	0	10	0,083	28	0,231	0	0	38	0,314
FRAXB	Xp22.31	24	0,198	267	2,204	201	1,659	13	0,107	505	4,168
FRA XG	Xp11.2	0	0	0	0	1	0,008	0	0	1	0,008
FRA XH	Xp11/q11	1	0,008	5	0,041	9	0,074	2	0,017	17	0,140
FRA XI	Xq13	0	0	6	0,050	8	0,066	0	0	14	0,116
FRA XC	Xq22.1	13	0,107	90	0,743	83	0,685	3	0,025	189	1,560
FRA XJ	Xq25	0	0	1	0,008	2	0,017	0	0	3	0,025
FRA XK	Xq26	0	0	1	0,008	0	0	0	0	1	0,008
FRA XD	Xq27.2	1	0,008	17	0,140	14	0,116	0	0	32	0,264
FRA XE	Xq28	0	0	1	0,008	1	0,008	1	0,008	3	0,025
Summe		516		4625		3806		260		9207	
Mittelwert		2	0,018	20	0,165	16	0,140	1	0,009		
Standadabweichung		7	0,054	65	0,532	50	0,414	3	0,025		

6A Tabelle aller identifizierten FS in unterschiedlichen Bandenstadien (BS) in der Suspension II_A, einschließlich des prozentualen Anteils.

II _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300-350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA1A	1p36	2	0,041	7	0,144	6	0,124	1	0,021	15	0,312
FRA1	1p34	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRA1B	1p32	1	0,021	38	0,783	26	0,536	5	0,103	66	1,351
FRA1C	1p31.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000
FRA1L	1p31	1	0,021	8	0,165	9	0,185	1	0,021	18	0,375
FRA1D	1p22	0	0,000	0	0,000	0	0	0	0	0	0
FRA1M	1p21.3	13	0,268	75	1,546	83	1,711	11	0,227	173	3,560
FRA1E	1p21.2	0	0	1	0,021	1	0,021	0	0	2	0,042
FRA1N	1p13	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRA1O	1p11/q11	4	0,082	9	0,185	9	0,185	3	0,062	22	0,457
FRA1J	1q12	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021	1	0,021
FRA1F	1q21	0	0	5	0,103	1	0,021	0	0	6	0,124
FRA1P	1q23	1	0,021	0	0	1	0,021	0	0	2	0,042
FRA1G	1q25.1	2	0,041	26	0,536	19	0,392	4	0,082	47	0,977
FRA1K	1q31	0	0	4	0,082	1	0,021	0	0	5	0,103
FRA1Q	1q32	0	0	4	0,082	0	0	0	0	4	0,082
FRA1R	1q41	0	0	0	0	1	0,021	1	0,021	1	0,021
FRA1H	1q42	0	0	1	0,021	1	0,021	0	0	2	0,042
FRA1S	1q43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA1I	1q44	2	0,041	52	1,072	74	1,525	18	0,371	130	2,670
FRA2M	2p25	2	0,041	1	0,021	3	0,062	1	0,021	6	0,125
FRA2C	2p24.2	4	0,082	25	0,515	27	0,556	6	0,124	57	1,166
FRA2N	2p22~23	0	0	2	0,041	2	0,041	0	0	4	0,083
FRA2O	2p21	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRA2D	2p16.2	6	0,124	27	0,556	39	0,804	9	0,185	73	1,500
FRA2P	2p15	0	0	0	0	2	0,041	0	0	2	0,042
FRA2Q	2p14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA2E	2p13	0	0	5	0,103	5	0,103	1	0,021	10	0,208
FRA2L	2p11.2	0	0	4	0,082	4	0,082	1	0,021	8	0,167
FRA2R	2p11/2q11	2	0,041	2	0,041	2	0,041	1	0,021	6	0,125
FRA2A	2q11.2	0	0	4	0,082	0	0	0	0	4	0,082
FRA2B	2q13	0	0	3	0,062	3	0,062	0	0	6	0,125
FRA2	2q14.2~14.3	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRA2F	2q21.3	1	0,021	24	0,495	16	0,330	3	0,062	41	0,852
FRA2K	2q22.3	2	0,041	11	0,227	20	0,412	1	0,021	33	0,689
FRA2S	2q23	1	0,021	3	0,062	0	0	0	0	4	0,082
FRA2T	2q24	0	0	0	0	1	0,021	1	0,021	1	0,021
FRA2G	2q31	2	0,041	4	0,082	2	0,041	4	0,082	8	0,166
FRA2H	2q32.1	17	0,350	74	1,525	49	1,010	6	0,124	141	2,906
FRA2I	2q33	6	0,124	27	0,556	25	0,515	6	0,124	59	1,206
FRA2U	2q35	1	0,021	0	0	2	0,041	1	0,021	3	0,063
FRA2J	2q37.3	5	0,103	9	0,185	9	0,185	4	0,082	23	0,478
FRA3E	3p26	1	0,021	8	0,165	12	0,247	0	0	21	0,438
FRA3F	3p25	3	0,062	10	0,206	4	0,082	1	0,021	17	0,352
FRA3A	3p24.2	2	0,041	19	0,392	11	0,227	1	0,021	32	0,664
FRA3G	3p22	0	0	0	0	2	0,041	0	0	2	0,042
FRA3H	3p21	0	0	5	0,103	3	0,062	2	0,041	8	0,166
FRA3B	3p14.2	53	1,092	256	5,276	233	4,802	48	0,989	547	11,270

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

II _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300-350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA3I	3p13	0	0	4	0,082	3	0,062	1	0,021	7	0,146
FRA3J	3p/q11	0	0	3	0,062	0	0	0	0	3	0,062
FRA3K	3q12	0	0	2	0,041	1	0,021	0	0	3	0,062
FRA3L	3q13.3	4	0,082	12	0,247	6	0,124	2	0,041	22	0,456
FRA3M	3q21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA3N	3q22	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRA3	3q23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA3D	3q25	2	0,041	10	0,206	9	0,185	1	0,021	21	0,437
FRA3C	3q27	4	0,082	14	0,289	24	0,495	4	0,082	42	0,876
FRA3P	3q28~29	1	0,021	1	0,021	0	0,000	1	0,021	2	0,041
FRA3Q	3q29	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRA4A	4p16.1	4	0,082	8	0,165	12	0,247	4	0,082	24	0,500
FRA4D	4p15	0	0	0	0	2	0,041	1	0,021	2	0,042
FRA4G	4p14	0	0	2	0,041	1	0,021	0	0	3	0,062
FRA4H	4p12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA4B	4q12	0	0	4	0,082	2	0,041	1	0,021	6	0,125
FRA4I	4q21	2	0,041	17	0,350	13	0,268	2	0,041	32	0,665
FRA4F	4q22	6	0,124	11	0,227	6	0,124	0	0	23	0,477
FRA4E	4q27	3	0,062	8	0,165	4	0,082	0	0	15	0,311
FRA4C	4q31.1	6	0,124	41	0,845	28	0,577	5	0,103	76	1,558
FRA4	4q32	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0
FRA4K	4q33	1	0,021	0	0	0	0	0	0	1	0,021
FRA4L	4q34~35	0	0,000	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA4M	4q35	1	0,021	0	0	1	0,021	1	0,021	3	0,062
FRA5H	5p15	2	0,041	2	0,041	1	0,021	0	0	5	0,103
FRA5E	5p14	1	0,021	6	0,124	4	0,082	2	0,041	13	0,268
FRA5A	5p13	1	0,021	6	0,124	3	0,062	0	0	10	0,207
FRA5I	5p11/5q11	1	0,021	7	0,144	6	0,124	1	0,021	15	0,309
FRA5J	5q12	0	0	1	0,021	1	0,021	1	0,021	3	0,062
FRA5K	5q13	0	0	3	0,062	3	0,062	0	0	6	0,125
FRA5L	5q14	0	0	2	0,041	1	0,021	0	0	3	0,062
FRA5D	5q15	10	0,206	24	0,495	5	0,103	0	0	39	0,806
FRA5F	5q21	3	0,062	23	0,474	18	0,371	4	0,082	48	0,989
FRA5M	5q22	0	0	1	0,021	1	0,021	0	0,000	2	0,042
FRA5N	5q23	1	0,021	0	0	0	0	0	0	1	0,021
FRA5C	5q31.1	1	0,021	8	0,165	6	0,124	1	0,021	16	0,330
FRA5O	5q33	0	0	1	0,021	1	0,021	1	0,021	2	0,042
FRA5P	5q34	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRA5G	5q35	0	0	3	0,062	3	0,062	0	0	6	0,125
FRA6B	6p25.1	5	0,103	32	0,660	42	0,866	7	0,144	87	1,793
FRA6A	6p23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA6C	6p22.2	0	0	1	0,021	5	0,103	0	0	6	0,126
FRA6H	6p21.1	0	0	3	0,062	5	0,103	0	0	8	0,167
FRA6I	6p11/q11	1	0,021	4	0,082	2	0,041	1	0,021	8	0,165
FRA6D	6q13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA6G	6q15	2	0,041	2	0,041	4	0,082	2	0,041	10	0,206
FRA6J	6q16.3	0	0	0	0	2	0,041	0	0	2	0,042
FRA6F	6q21	2	0,041	11	0	7	0,144	1	0,021	21	0,433
FRA6K	6q22		0	7	0,144	10	0,206	2	0,041	18	0,371
FRA6L	6q23	2	0,041	2	0,041	1	0,021	1	0,021	6	0,124
FRA6M	6q25	2	0,041	4	0,082	1	0,021	1	0,021	8	0,165

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

II _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300-350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA6E	6q26	5	0,103	19	0,392	25	0,515	10	0,206	59	1,216
FRA7B	7p22	1	0,021	8	0,165	37	0,763	15	0,309	52	1,072
FRA7L	7p21	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRA7C	7p14.2	2	0,041	13	0,268	4	0,082	1	0,021	20	0,412
FRA7D	7p13	0	0	10	0,206	6	0,124	1	0,021	16	0,332
FRA7A	7p11.2	0	0	0	0	2	0,041	0	0	2	0,042
FRA7J	7q11(.23)	2	0,041	22	0,453	6	0,124	3	0,062	33	0,680
FRA7E	7q21.2	2	0,041	8	0,165	7	0,144	0	0	17	0,353
FRA7F	7q22	1	0,021	4	0,082	1	0,021	0	0	6	0,124
FRA7K+(F)	7q22~31.1	13	0,268	81	1,669	49	1,010	6	0,124	150	3,092
FRA7G	7q31.2	1	0,021		0,000	5	0,103	1	0,021	7	0,144
FRA7H	7q32.3	5	0,103	73	1,505	67	1,381	12	0,247	158	3,256
FRA7M	7q34	2	0,041	17	0,350	14	0,289	1	0,021	34	0,701
FRA7I	7q36	0	0	2	0,041	1	0,021	0	0	3	0,062
FRA8G	8p23	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRA8H	8p21	1	0,021	2	0,041	0	0	0	0	3	0,062
FRA8I	8p11/q11	0	0	9	0,185	3	0,062	4	0,082	16	0,330
FRA8F	8q13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA8J	8q21.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA8B	8q22.1	1	0,021	30	0,618	14	0,289	6	0,124	51	1,051
FRA8A	8q22.3	0	0	1	0,021		0	0	0	1	0,021
FRA8C	8q24.1	3	0,062	20	0,412	23	0,474	8	0,165	54	1,113
FRA8D	8q24.3	0	0	4	0,082	8	0,165	0	0	12	0,251
FRA9H	9p24	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRA9G	9p22	0	0	1	0,021	1	0,021	0	0	2	0,042
FRA9A	9p21	0	0	3	0,062	0	0,000	0	0	3	0,062
FRA9I	9p13	0	0	1	0,021	1	0,021	0	0	2	0,042
FRA9F	9q12	2	0,041	11	0,227	9	0,185	1	0,021	23	0,474
FRA9K	9q21	0	0	3	0,062	3	0,062	0	0	6	0,125
FRA9D	9q22.1	1	0,021	4	0,082	1	0,021	0	0	6	0,124
FRA9L	9q31	0	0	1	0,021	1	0,021	0	0	2	0,042
FRA9B	9q32	3	0,062	24	0,495	28	0,577	3	0,062	59	1,216
FRA9M	9q33	0	0	2	0,041	2	0,041	0	0	4	0,083
FRA9N	9q34	1	0,021	4	0,082	4	0,082	0	0	9	0,187
FRA10H	10p15	1	0,021	4	0,082	3	0,062	1	0,021	9	0,185
FRA10I	10p12~13	1	0,021	3	0,062	0	0	0	0	4	0,082
FRA10J	10p11.2	0	0	1	0,021	2	0,041	0	0	3	0,063
FRA10G	10q11.2	0	0	1	0,021	2	0,041	0	0	3	0,063
FRA10C	10q21	0	0	2	0,041	0	0	1	0,021	3	0,062
FRA10D	10q22.1	1	0,021	5	0,103	3	0,062	0	0	9	0,187
FRA10A	10q23.3	2	0,041	2	0,041	2	0,041	1	0,021	7	0,144
FRA10K	10q24.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA10E	10q25.2	1	0,021	8	0,165	2	0,041	2	0,041	13	0,268
FRA10F	10q26.1	1	0,021	4	0,082	3	0,062	2	0,041	10	0,206
FRA11J	11p15.3~p15.4	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRA11C	11p15.1	0	0	13	0,268	3	0,062	5	0,103	21	0,433
FRA11D	11p14.2	1	0,021	13	0,268	14	0,289	5	0,103	32	0,660
FRA11E	11p13	4	0,082	7	0,144	8	0,165	3	0,062	22	0,453
FRA11K	11p12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA11L	11p11.2	0	0	1	0,021	1	0,021	0	0	2	0,042

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

II _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300-350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA11M	11p/q11	1	0,021	2	0,041	2	0,041	2	0,041	7	0,144
FRA11H	11q13.3	1	0,021		0	2	0,041	0	0	3	0,063
FRA11F	11q14.2	9	0,185	30	0,618	31	0,639	1	0,021	72	1,484
FRA11N	11q21	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRA11O	11q22	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRA11G	11q23.3	1	0,021	0	0	2	0,041	0	0	3	0,063
FRA12F	12p13	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRA12G	12p12	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRA12H	12p11.2	0	0	2	0,041	0	0	0	0	2	0,041
FRA12I	12p/q11	0	0	0	0	0	0	2	0,041	2	0,041
FRA12A	12q13.1	0	0	3	0,062	4	0,082	0	0	7	0,146
FRA12J	12q14	0	0	0	0	2	0,041	1	0,021	3	0,062
FRA12K	12q15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA12B	12q21.3	1	0,021	6	0,124	6	0,124	2	0,041	15	0,309
FRA12L	12q23.1		0	2	0,041	5	0,103	0	0	7	0,146
FRA12E	12q24	3	0,062	11	0,227	6	0,124	1	0,021	21	0,433
FRA13A	13q13.2	2	0,041	23	0,474	19	0,392	2	0,041	46	0,948
FRA13G	13q14	1	0,021	0	0,000	0	0	0	0	1	0,021
FRA13C	13q21.2	0	0	6	0,124	2	0,041	2	0,041	10	0,206
FRA13E	13q22	0	0	2	0,041	2	0,041	0	0	4	0,083
FRA13H	13q31	0	0	2	0,041	1	0,021	0	0	3	0,062
FRA13D	13q32	2	0,041	3	0,062	3	0,062	3	0,062	11	0,227
FRA13I	13q34	1	0,021	3	0,062	7	0,144	1	0,021	12	0,247
FRA14D	14q11.2	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRA14E	14q13	0	0	4	0,082	4	0,082	1	0,021	9	0,185
FRA14A	14q21.2	1	0,021	3	0,062	3	0,062	1	0,021	8	0,165
FRA14F	14q22	0	0	3	0,062	3	0,062	1	0,021	7	0,144
FRA14B	14q23	4	0,082	45	0,927	35	0,721	13	0,268	98	2,020
FRA14C	14q24.1	3	0,062	18	0,371	8	0,165	0	0	29	0,601
FRA14G	14q24.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA14H	14q32	0	0	3	0,062	0	0	0	0	3	0,062
FRA15C	15q11.2	0	0	1	0,021	1	0,021	0	0	2	0,042
FRA15B	15q13	0	0	0	0	0	0	1	0,021	1	0,021
FRA15D	15q15	0	0	2	0,041	1	0,021	0	0	3	0,062
FRA15E	15q21	0	0	2	0,041	1	0,021	0	0	3	0,062
FRA15A	15q22	0	0	5	0,103	1	0,021	2	0,041	8	0,165
FRA15	15q24	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRA15F	15q25	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRA15G	15q26	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRA16A	16p13.11	0	0	1	0,021	1	0,021	2	0,041	4	0,082
FRA16E	16p12.1	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021	2	0,041
FRA16F	16p11/16q11	0	0	3	0,062	1	0,021	1	0,021	5	0,103
FRA16G	16q12	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRA16H	16q13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA16C	16q22.1	0	0	17	0,350	15	0,309	1	0,021	33	0,680
FRA16D	16q23.2	18	0,371	110	2,267	146	3,009	36	0,742	310	6,389
FRA16J	16q24	0	0	0	0	2	0,041	1	0,021	3	0,062
FRA16J	16q24	0	0	0	0	2	0,041	1	0,021	3	0,062
FRA17A	17p12	0	0	4	0,082	1	0,021	0	0	5	0,103
FRA17C	17p11/17q11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA17D	17q21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

II _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300-350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA17B	17q23.1	0	0	1	0,021	1	0,021	0	0	2	0,042
FRA17E	17q24~25	0	0	4	0,082	8	0,165	0	0	12	0,251
FRA18D	18p11.3	0	0	1	0,021	1	0,021	1	0,021	3	0,062
FRA18E	18q11.2	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021	2	0,041
FRA18A	18q12.2	5	0,103	3	0,062	8	0,165	0	0	16	0,333
FRA18B	18q21.3	1	0,021	6	0,124	4	0,082	0	0	11	0,228
FRA18C	18q22	1	0,021	1	0,021	4	0,082	0	0	6	0,125
FRA18F	18q23	0	0	2	0,041	0	0	1	0,021	3	0,062
FRA19B	19p13.1	0	0	0	0	2	0,041	0	0	2	0,042
FRA19C	19p/q11	0	0	1	0,021	0	0,000	1	0,021	2	0,041
FRA19A	19q13	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021	1	0,021
FRA20C	20p13	0	0	4	0,082	1	0,021	1	0,021	5	0,103
FRA20B	20p12.2	0	0	8	0,165	10	0,206	2	0,041	20	0,412
FRA20A	20p11.23	0	0	1	0,021	1	0,021	0	0	2	0,042
FRA20D	20q11.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA20E	20q13.1	0	0	2	0,041	1	0,021	1	0,021	4	0,082
FRA20	20q13.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000
FRA21	21q11.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000
FRA21A	21q21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA21B	21q22.1	0	0	1	0,021	3	0,062	0	0	4	0,084
FRA22B	22q12.2	2	0,041	4	0,082	11	0,227	3	0,062	20	0,412
FRA22A	22q13.2	0	0	4	0,082	5	0,103	1	0,021	10	0,206
FRAXB	Xp22.31	30	0,618	130	2,679	116	2,391	20	0,412	298	6,142
FRAXG	Xp11.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRAXH	Xp/q11	0	0	0	0	2	0,041	0	0	2	0,042
FRAXI	Xq13	2	0,041	2	0,041	4	0,082	1	0,021	9	0,185
FRAXC	Xq22.1	8	0,165	40	0,824	44	0,907	11	0,227	103	2,123
FRAXJ	Xq25	0	0	0	0	1	0,021	0	0	1	0,021
FRAXK	Xq26	0	0	1	0,021	0	0	0	0	1	0,021
FRAXD	Xq27.2	1	0,021	2	0,041	0	0	0	0	3	0,062
FRAXE	Xq28	0	0	0	0	0	0	1	0,021	1	0,021
FRAYA	Yq12		0		0		0		0	0	0
Summe		358		2032		1871		406		4667	
Mittelwert		2	0,03	9	0,18	8	0,17	2	0,04		
Standadabweichung		5	0,10	23	0,48	22	0,46	5	0,10		

7A Tabelle aller identifizierten FS in unterschiedlichen Bandenstadien (BS) in der Suspension III_A, einschließlich des prozentualen Anteils.

III _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300-350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA1A	1p36	10	0,097	25	0,242	21	0,203	2	0,019	58	0,561
FRA1	1p34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA1B	1p32	25	0,242	81	0,784	51	0,494	7	0,068	164	1,587
FRA1C	1p31.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA1L	1p31	9	0,087	18	0,174	8	0,077	2	0,019	37	0,358
FRA1D	1p22	0	0	0	0	0	0	1	0,010	1	0,010
FRA1M	1p21.3	55	0,532	178	1,722	73	0,706	10	0,097	316	3,058
FRA1E	1p21.2	0	0	5	0,048	2	0,019	1	0,010	8	0,077
FRA1N	1p13	2	0,019	8	0,077	1	0,010	0	0	11	0,106
FRA1O	1p11/q11	4	0,039	20	0,194	8	0,077	0	0	32	0,310
FRA1J	1q12	2	0,019	8	0,077	3	0,029	0	0	13	0,126
FRA1F	1q21	0	0	4	0,039	1	0,010	0	0	5	0,048
FRA1P	1q23	1	0,010	3	0,029	1	0,010	0	0	5	0,048
FRA1G	1q25.1	17	0,165	39	0,377	14	0,135	2	0,019	72	0,697
FRA1K	1q31	5	0,048	7	0,068	4	0,039	0	0	16	0,155
FRA1Q	1q32	1	0,010	9	0,087	1	0,010	0	0	11	0,106
FRA1R	1q41	2	0,019	3	0,029	4	0,039	1	0,010	10	0,097
FRA1H	1q42	1	0,010	6	0,058	9	0,087	1	0,010	17	0,165
FRA1S	1q43	0	0	1	0,010	1	0,010	0	0	2	0,019
FRA1I	1q44	16	0,155	84	0,813	39	0,377	2	0,019	141	1,364
FRA2M	2p25	0	0	7	0,068	2	0,019	0	0,000	9	0,087
FRA2C	2p24.2	19	0,184	65	0,629	24	0,232	8	0,077	116	1,123
FRA2N	2p22~23	1	0,010	7	0,068	3	0,029	0	0	11	0,106
FRA2O	2p21	0	0	1	0,010	1	0,010	1	0,010	3	0,029
FRA2D	2p16.2	38	0,368	158	1,529	53	0,513	4	0,039	253	2,448
FRA2P	2p15	0	0	4	0,039	2	0,019	3	0,029	9	0,087
FRA2Q	2p14	0	0	4	0,039	2	0,019	0	0	6	0,058
FRA2E	2p13	3	0,029	14	0,135	5	0,048	0	0	22	0,213
FRA2L	2p11.2	0	0	3	0,029	1	0,010	0	0	4	0,039
FRA2R	2p11/2q11	3	0,029	11	0,106	6	0,058	0	0	20	0,194
FRA2A	2q11.2	0	0	11	0,106	1	0,010	0	0	12	0,116
FRA2B	2q13	0	0	4	0,039	1	0,010	0	0	5	0,048
FRA2	2q14.2~14.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA2F	2q21.3	12	0,116	49	0,474	19	0,184	0	0	80	0,774
FRA2K	2q22.3	15	0,145	33	0,319	13	0,126	2	0,019	63	0,610
FRA2S	2q23	4	0,039	8	0,077	2	0,019	0	0	14	0,135
FRA2T	2q24	1	0,010	1	0,010	0	0	0	0,000	2	0,019
FRA2G	2q31	8	0,077	16	0,155	11	0,106	1	0,010	36	0,348
FRA2H	2q32.1	69	0,668	223	2,158	73	0,706	10	0,097	375	3,629
FRA2I	2q33	27	0,261	75	0,726	28	0,271	5	0,048	135	1,306
FRA2U	2q35	0	0	5	0,048	3	0,029	0	0	8	0,077
FRA2J	2q37.3	9	0,087	39	0,377	24	0,232	3	0,029	75	0,726
FRA3E	3p26	3	0,029	13	0,126	5	0,048	1	0,010	22	0,213
FRA3F	3p25	4	0,039	7	0,068	6	0,058	2	0,019	19	0,184
FRA3A	3p24.2	21	0,203	137	1,326	24	0,232	8	0,077	190	1,839
FRA3G	3p22	0	0	0	0	0	0	1	0,010	1	0,010
FRA3H	3p21	2	0,019	0	0	2	0,019	0	0	4	0,039

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

III _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300-350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA3B	3p14.2	202	1,955	682	6,600	289	2,797	36	0,348	1209	11,699
FRA3I	3p13	2	0,019	11	0,106	4	0,039	1	0,010	18	0,174
FRA3J	3p/q11	0	0	1	0,010	4	0,039	0	0	5	0,048
FRA3K	3q12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA3L	3q13.3	6	0,058	13	0,126	14	0,135	1	0,010	34	0,329
FRA3M	3q21	0	0	5	0,048	2	0,019	0	0	7	0,068
FRA3N	3q22	0	0	3	0,029	2	0,019	1	0,010	6	0,058
FRA3	3q23	0	0	0	0	1	0,010	0	0	1	0,010
FRA3D	3q25	3	0,029	43	0,416	12	0,116	2	0,019	60	0,581
FRA3C	3q27	12	0,116	50	0,484	24	0,232	5	0,048	91	0,881
FRA3P	3q28~29	0	0	3	0,029	2	0,019	0	0	5	0,048
FRA3Q	3q29	0	0	2	0,019	0	0	0	0	2	0,019
FRA4A	4p16.1	8	0,077	35	0,339	8	0,077	3	0,029	54	0,523
FRA4D	4p15	1	0,010	8	0,077	3	0,029	0	0	12	0,116
FRA4G	4p14	0	0	0	0	1	0,010	0	0	1	0,010
FRA4H	4p12	1	0,010	1	0,010	0	0	0	0	2	0,019
FRA4B	4q12	1	0,010	9	0,087	3	0,029	1	0,010	14	0,135
FRA4I	4q21	4	0,039	23	0,223	10	0,097		0	37	0,358
FRA4F	4q22	27	0,261	35	0,339	11	0,106	1	0,010	74	0,716
FRA4E	4q27	14	0,135	25	0,242	6	0,058		0	45	0,435
FRA4C	4q31.1	34	0,329	95	0,919	19	0,184	2	0,019	150	1,452
FRA4	4q32	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000
FRA4K	4q33	0	0	3	0,029	3	0,029	0	0	6	0,058
FRA4L	4q34~35	0	0	1	0,010	0	0	0	0	1	0,010
FRA4M	4q35	1	0,010	2	0,019	1	0,010	0	0	4	0,039
FRA5H	5p15	0	0	8	0,077	3	0,029	0	0	11	0,106
FRA5E	5p14	7	0,068	6	0,058	4	0,039	1	0,010	18	0,174
FRA5A	5p13	2	0,019	13	0,126	1	0,010	0	0	16	0,155
FRA5I	5p11/5q11	7	0,068	19	0,184	9	0,087	1	0,010	36	0,348
FRA5J	5q12	0	0	3	0,029	2	0,019	0	0	5	0,048
FRA5K	5q13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA5L	5q14	0	0	4	0,039	1	0,010	0	0	5	0,048
FRA5D	5q15	13	0,126	33	0,319	13	0,126	0	0	59	0,571
FRA5F	5q21	5	0,048	24	0,232	8	0,077	1	0,010	38	0,368
FRA5M	5q22	0	0	5	0,048	1	0,010	0	0	6	0,058
FRA5N	5q23	0	0	1	0,010	2	0,019	1	0,010	4	0,039
FRA5C	5q31.1	2	0,019	19	0,184	4	0,039	1	0,010	26	0,252
FRA5O	5q33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA5P	5q34	0	0	4	0,039	4	0,039	0	0	8	0,077
FRA5G	5q35	1	0,010	6	0,058	1	0,010	0	0	8	0,077
FRA6B	6p25.1	7	0,068	30	0,290	12	0,116	3	0,029	52	0,503
FRA6A	6p23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000
FRA6C	6p22.2	0	0	2	0,019	1	0,010	0	0	3	0,029
FRA6H	6p21.1	1	0,010	1	0,010	1	0,010	0	0	3	0,029
FRA6I	6p11/q11	1	0,010	7	0,068	6	0,058	1	0,010	15	0,145
FRA6D	6q13	2	0,019	0	0	1	0,010	0	0	3	0,029
FRA6G	6q15	3	0,029	5	0,048	2	0,019	0	0	10	0,097
FRA6J	6q16.3	3	0,029	9	0,087	3	0,029	0	0	15	0,145
FRA6F	6q21	15	0,145	30	0,290	7	0,068	8	0,077	60	0,581
FRA6K	6q22	1	0,010	8	0,077	4	0,039	2	0,019	15	0,145
FRA6L	6q23	1	0,010	10	0,097	4	0,039	0	0	15	0,145

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

III _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300-350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA6K	6q22	1	0,010	8	0,077	4	0,039	2	0,019	15	0,145
FRA6L	6q23	1	0,010	10	0,097	4	0,039	0	0	15	0,145
FRA6M	6q25	1	0,010	6	0,058	2	0,019	0	0	9	0,087
FRA6E	6q26	50	0,484	155	1,500	56	0,542	10	0,097	271	2,622
FRA7B	7p22	3	0,029	41	0,397	16	0,155	3	0,029	63	0,610
FRA7L	7p21	2	0,019	3	0,029	0	0	0	0	5	0,048
FRA7C	7p14.2	7	0,068	26	0,252	10	0,097	1	0,010	44	0,426
FRA7D	7p13	2	0,019	35	0,339	15	0,145	0	0	52	0,503
FRA7A	7p11.2	1	0,010	3	0,029	4	0,039	0	0	8	0,077
FRA7J	7q11(.23)	19	0,184	41	0,397	10	0,097	1	0,010	71	0,687
FRA7E	7q21.2	6	0,058	45	0,435	23	0,223	1	0,010	75	0,726
FRA7F	7q22	1	0,010	7	0,068	4	0,039	0	0	12	0,116
FRA7K+(F)	7q22~31.1	36	0,348	111	1,074	42	0,406	7	0,068	196	1,897
FRA7G	7q31.2	2	0,019	4	0,039	4	0,039	0	0	10	0,097
FRA7H	7q32.3	20	0,194	104	1,006	33	0,319	7	0,068	164	1,587
FRA7M	7q34	7	0,068	26	0,252	21	0,203	2	0,019	56	0,542
FRA7I	7q36	1	0,010	6	0,058	1	0,010	0	0	8	0,077
FRA8G	8p23	1	0,010	4	0,039	2	0,019	0	0	7	0,068
FRA8H	8p21	0	0	3	0,029	1	0,010	0	0	4	0,039
FRA8I	8p11/q11	0	0	8	0,077	4	0,039	0	0	12	0,116
FRA8F	8q13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000
FRA8J	8q21.3	0	0	3	0,029	2	0,019	0	0	5	0,048
FRA8B	8q22.1	20	0,194	52	0,503	23	0,223	0	0	95	0,919
FRA8A	8q22.3	0	0	2	0,019	0	0	0	0	2	0,019
FRA8C	8q24.1	9	0,087	28	0,271	23	0,223	4	0,039	64	0,619
FRA8D	8q24.3	3	0,029	10	0,097	3	0,029	2	0,019	18	0,174
FRA9H	9p24	0	0	0	0	2	0,019	0	0	2	0,019
FRA9G	9p22	1	0,010	4	0,039	2	0,019	0	0	7	0,068
FRA9A	9p21	0	0	4	0,039	2	0,019	1	0,010	7	0,068
FRA9I	9p13	0	0	0	0	1	0,010	0	0	1	0,010
FRA9F	9q12	6	0,058	13	0,126	14	0,135	4	0,039	37	0,358
FRA9K	9q21	1	0,010	2	0,019	1	0,010	0	0	4	0,039
FRA9D	9q22.1	4	0,039	11	0,106	3	0,029	0	0	18	0,174
FRA9L	9q31	2	0,019	1	0,010	2	0,019	0	0	5	0,048
FRA9B	9q32	22	0,213	93	0,900	44	0,426	5	0,048	164	1,587
FRA9M	9q33	1	0,010	2	0,019	0	0	0	0	3	0,029
FRA9N	9q34	0	0	2	0,019	3	0,029	0	0	5	0,048
FRA10H	10p15	2	0,019	4	0,039	1	0,010	0	0	7	0,068
FRA10I	10p12~13	2	0,019	14	0,135	2	0,019	1	0,010	19	0,184
FRA10J	10p11.2	2	0,019	10	0,097	3	0,029	0	0	15	0,145
FRA10G	10q11.2	0	0	9	0,087	4	0,039	0	0	13	0,126
FRA10C	10q21	0	0	7	0,068	1	0,010	0	0	8	0,077
FRA10D	10q22.1	7	0,068	23	0,223	5	0,048	0	0	35	0,339
FRA10A	10q23.3	1	0,010	7	0,068	8	0,077	0	0	16	0,155
FRA10K	10q24.2	2	0,019	7	0,068	5	0,048	0	0	14	0,135
FRA10E	10q25.2	0	0	10	0,097	6	0,058	0	0	16	0,155
FRA10F	10q26.1	5	0,048	32	0,310	20	0,194	2	0,019	59	0,571
FRA11J	11p15.3~.4	1	0,010	1	0,010	1	0,010	0	0	3	0,029
FRA11C	11p15.1	6	0,058	23	0,223	10	0,097	2	0,019	41	0,397
FRA11D	11p14.2	17	0,165	53	0,513	22	0,213	4	0,039	96	0,929
FRA11E	11p13	6	0,058	28	0,271	17	0,165	0	0	51	0,494

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

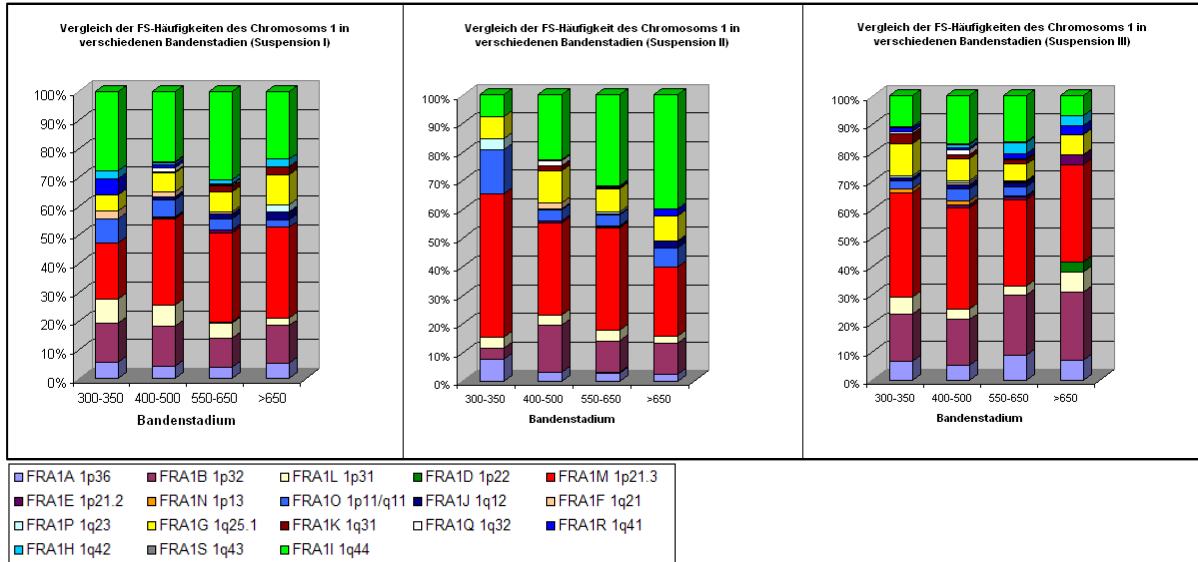
III _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300-350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA11K	11p12	0	0	2	0,019	0	0	0	0	2	0,019
FRA11L	11p11.2	0	0	2	0,019	0	0	0	0	2	0,019
FRA11M	11p/q11	1	0,010	8	0,077	7	0,068	2	0,019	18	0,174
FRA11H	11q13.3	0	0	2	0,019	2	0,019	0	0	4	0,039
FRA11F	11q14.2	24	0,232	122	1,181	38	0,368	7	0,068	191	1,848
FRA11N	11q21	0	0	1	0,010	1	0,010	0	0	2	0,019
FRA11O	11q22	1	0,010	3	0,029	2	0,019	0	0	6	0,058
FRA11G	11q23.3	1	0,010	4	0,039	4	0,039	1	0,010	10	0,097
FRA12F	12p13	1	0,010	1	0,010	1	0,010	0	0	3	0,029
FRA12G	12p12	0	0	2	0,019	2	0,019	1	0,010	5	0,048
FRA12H	12p11.2	1	0,010	0	0	0	0	0	0	1	0,010
FRA12I	12p11/q11	1	0,010	2	0,019	1	0,010	0	0	4	0,039
FRA12A	12q13.1	1	0,010	1	0,010	1	0,010	1	0,010	4	0,039
FRA12J	12q14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA12K	12q15	0	0	2	0,019	0	0	2	0,019	4	0,039
FRA12B	12q21.3	7	0,068	26	0,252	13	0,126	2	0,019	48	0,464
FRA12L	12q23.1	3	0,029	7	0,068	3	0,029	0	0	13	0,126
FRA12E	12q24	4	0,039	12	0,116	6	0,058	1	0,010	23	0,223
FRA13A	13q13.2	15	0,145	63	0,610	28	0,271	2	0,019	108	1,045
FRA13G	13q14	1	0,010	3	0,029	1	0,010	0	0	5	0,048
FRA13C	13q21.2	1	0,010	6	0,058	4	0,039	0	0	11	0,106
FRA13E	13q22	0	0	4	0,039	2	0,019	0	0	6	0,058
FRA13H	13q31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA13D	13q32	1	0,010	6	0,058	4	0,039	0	0	11	0,106
FRA13I	13q34	3	0,029	10	0,097	9	0,087	1	0,010	23	0,223
FRA14D	14q11.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000
FRA14E	14q13	1	0,010	9	0,087	5	0,048	1	0,010	16	0,155
FRA14A	14q21.2	3	0,029	9	0,087	3	0,029	0	0	15	0,145
FRA14F	14q22	0	0	7	0,068	0	0	1	0,010	8	0,077
FRA14B	14q23	6	0,058	39	0,377	23	0,223	4	0,039	72	0,697
FRA14C	14q24.1	4	0,039	12	0,116	8	0,077	1	0,010	25	0,242
FRA14G	14q24.3	0	0	1	0,010	0	0	0	0	1	0,010
FRA14H	14q32	0	0	4	0,039	0	0	0	0	4	0,039
FRA15 C	15q11.2	0	0	1	0,010	0	0	0	0	1	0,010
FRA15B	15q13	1	0,010	6	0,058	0	0	0	0	7	0,068
FRA15D	15q15	2	0,019	4	0,039	0	0	0	0	6	0,058
FRA15E	15q21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA15A	15q22	0	0	5	0,048	1	0,010	1	0,010	7	0,068
FRA15	15q24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA15F	15q25	0	0	2	0,019	1	0,010	0	0	3	0,029
FRA15G	15q26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA16A	16p13.11	0	0	0	0	1	0,010	0	0	1	0,010
FRA16E	16p12.1	1	0,010	0	0	0	0	0	0	1	0,010
FRA16F	16p11/16q1 1	0	0	3	0,029	2	0,019	0	0	5	0,048
FRA16G	16q12	0	0		0	0	0	0	0	0	0
FRA16H	16q13	0	0	2	0,019	0	0	0	0	2	0,019
FRA16I	16q21.3	0	0	1	0,010	0	0	0	0	1	0,010
FRA16C	16q22.1	4	0,039	14	0,135	9	0,087	1	0,010	28	0,271
FRA16D	16q23.2	78	0,755	283	2,739	133	1,287	17	0,165	511	4,945
FRA16J	16q24	0	0	3	0,029	0	0	0	0	3	0,029

Fortsetzung auf nachfolgender Seite.

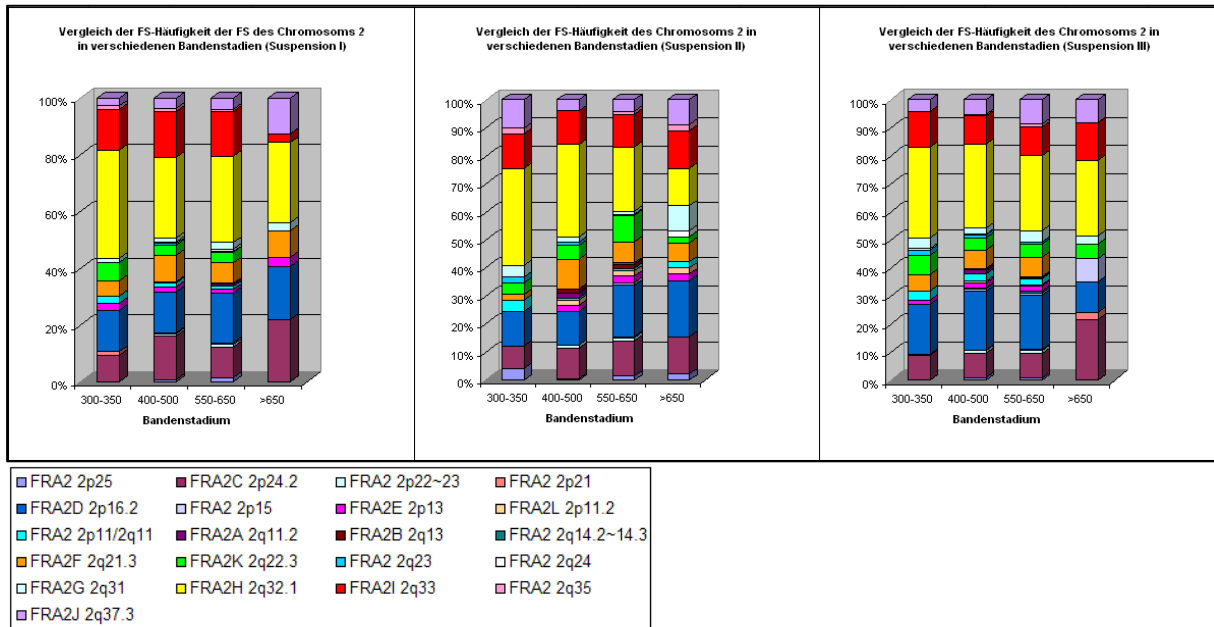
III _A FS	Zytogenet. Bande	BS 300-350	%	BS 400-500	%	BS 550-650	%	BS >650	%	Brüche insg.	%
FRA17A	17p12	0	0	2	0,019	2	0,019	0	0	4	0,039
FRA1C	17p11/17q1 1	0	0	1	0,010	1	0,010	0	0	2	0,019
FRA17D	17q21	0	0	1	0,010	0	0	0	0	1	0,010
FRA17B	17q23.1	0	0	4	0,039	2	0,019	1	0,010	7	0,068
FRA17E	17q24~25	3	0,029	10	0,097	5	0,048	1	0,010	19	0,184
FRA18D	18p11.3	0	0	3	0,029	0	0	0	0	3	0,029
FRA18E	18q11.2	0	0	1	0,010	1	0,010	0	0	2	0,019
FRA18A	18q12.2	2	0,019	29	0,281	18	0,174	0	0	49	0,474
FRA18B	18q21.3	3	0,029	7	0,068	3	0,029	0	0	13	0,126
FRA18C	18q22	1	0,010	2	0,019	3	0,029	0	0	6	0,058
FRA18F	18q23	2	0,019	1	0,010	1	0,010	0	0	4	0,039
FRA19B	19p13.1	0	0	1	0,010	2	0,019	0	0	3	0,029
FRA19C	19p11/q11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA19A	19q13	0	0	3	0,029	2	0,019	0	0	5	0,048
FRA20C	20p13	0	0	2	0,019	0	0	0	0	2	0,019
FRA20B	20p12.2	1	0,010	7	0,068	4	0,039	0	0	12	0,116
FRA20A	20p11.23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA20D	20q11.2	0	0	1	0,010	1	0,010	0	0	2	0,019
FRA20E	20q13.1	1	0,010	3	0,029	3	0,029	3	0,029	10	0,097
FRA20	20q13.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA21	21q11.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA21A	21q21	0	0	1	0,010	1	0,010	0	0	2	0,019
FRA21B	21q22.1	1	0,010	3	0,029	0	0	0	0	4	0,039
FRA22B	22q12.2	2	0,019	12	0,116	5	0,048	0	0	19	0,184
FRA22A	22q13.2	3	0,029	17	0,165	5	0,048	1	0,010	26	0,252
FRAXB	Xp22.31	70	0,677	261	2,526	93	0,900	13	0,126	437	4,229
FRA XG	Xp11.2	0	0	1	0,010	0	0	0	0	1	0,010
FRA XH	Xp/q11	0	0	7	0,068	4	0,039	1	0,010	12	0,116
FRA XI	Xq13	0	0	11	0,106	2	0,019	1	0,010	14	0,135
FRA XC	Xq22.1	31	0,300	109	1,055	40	0,387	6	0,058	186	1,800
FRA XJ	Xq25	1	0,010	3	0,029	1	0,010	1	0,010	6	0,058
FRA XK	Xq26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA XD	Xq27.2	2	0,019	7	0,068	2	0,019	1	0,010	12	0,116
FRA XE	Xq28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FRA YA	Yq12		0		0		0		0	0	0
Summe		1344		4978		2059		282		8663	
Mittelwert		6	0,056	22	0,208	9	0,086	1	0,012		
Standadabweichung		17	0,166	59	0,567	24	0,232	3	0,031		

8A Vergleich der Suspensionen I_A, II_A, III_A hinsichtlich des Vorkommens von FS aller Chromosomen in verschiedenen Bandenstadien mit Angabe des prozentualen Anteils zueinander.

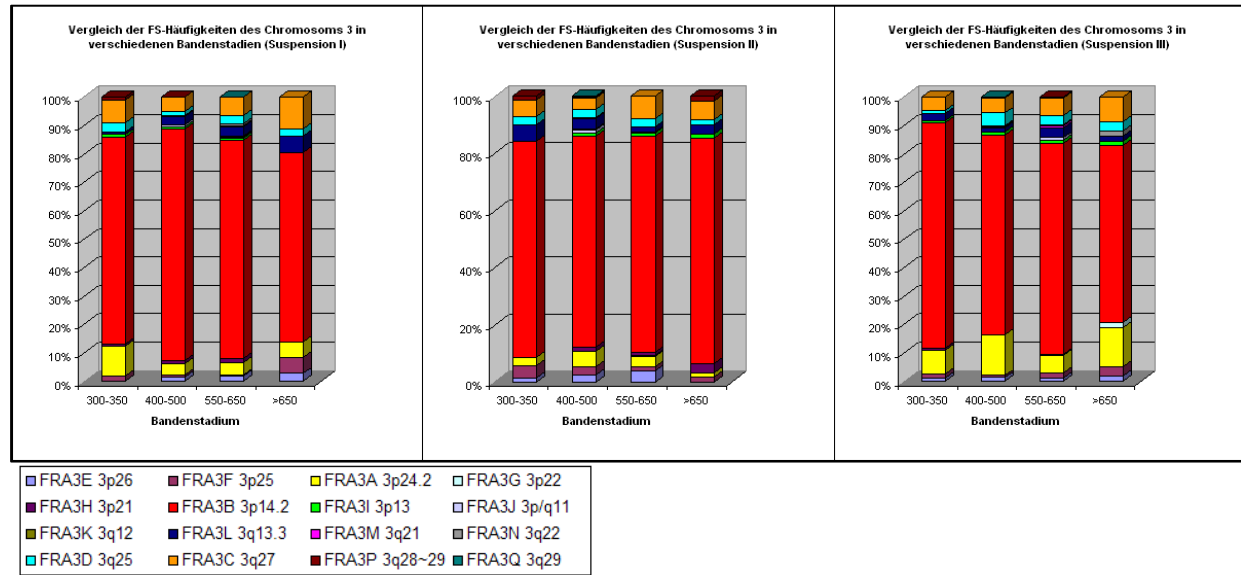
Chromosom 1



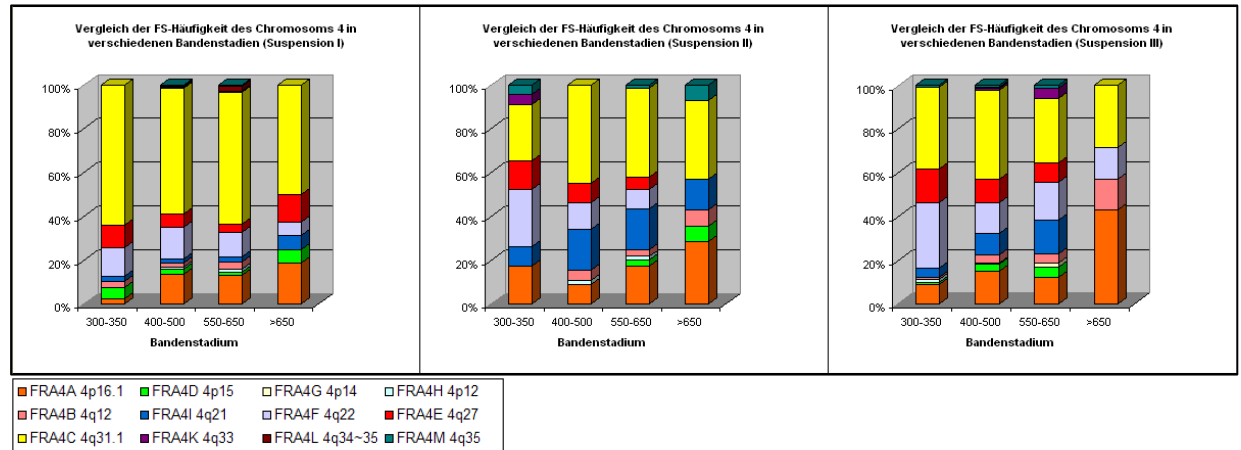
Chromosom 2



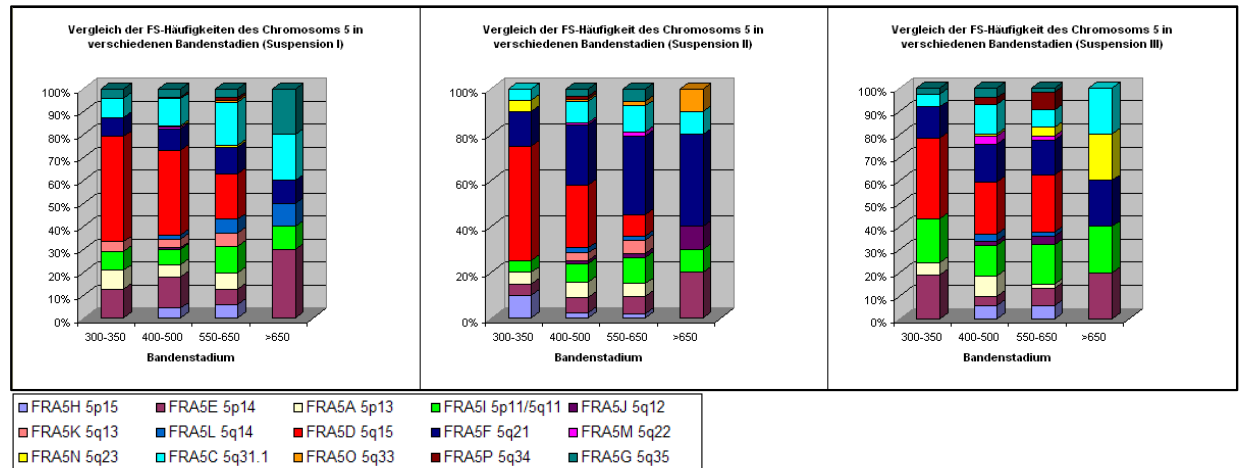
Chromosom 3



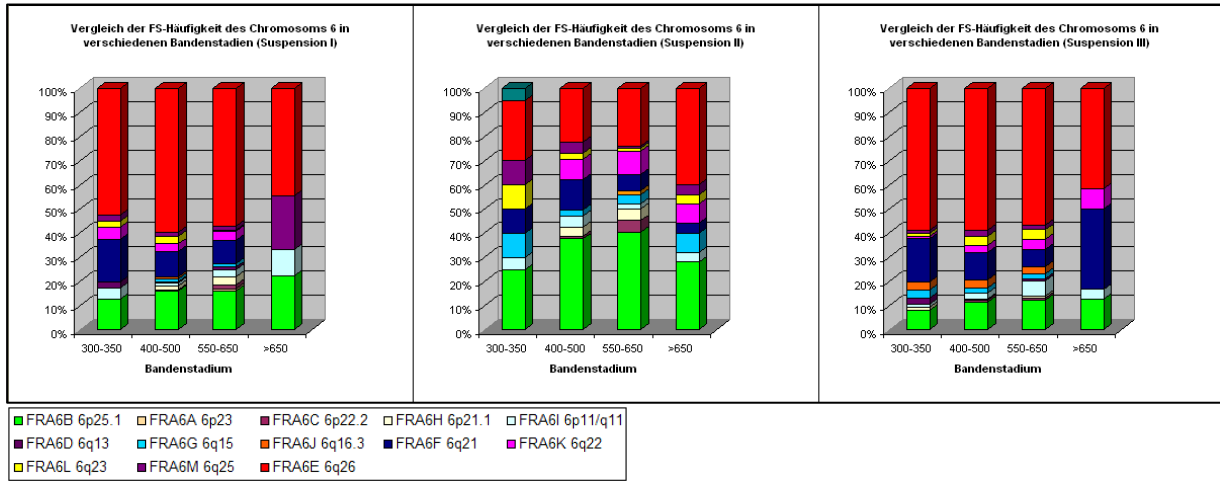
Chromosom 4



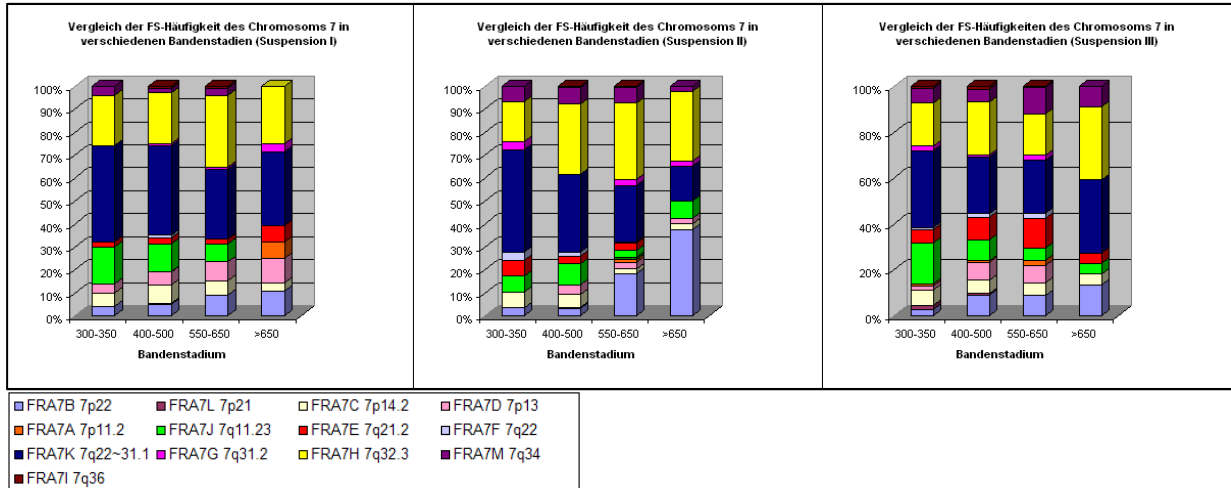
Chromosom 5



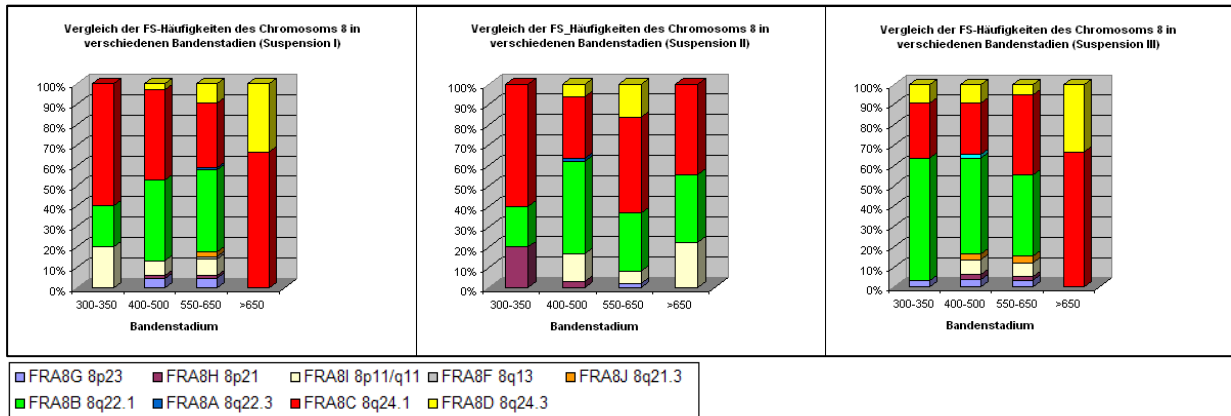
Chromosom 6



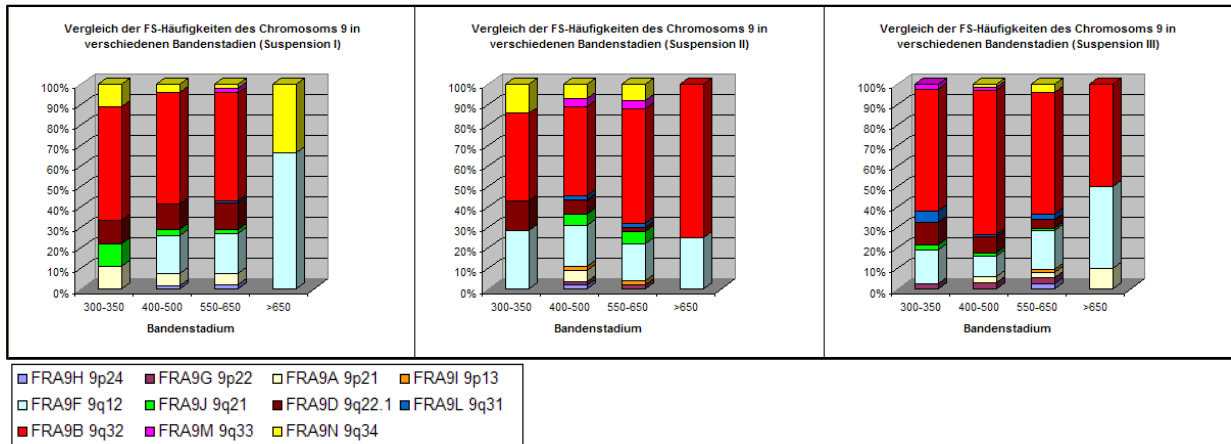
Chromosom 7



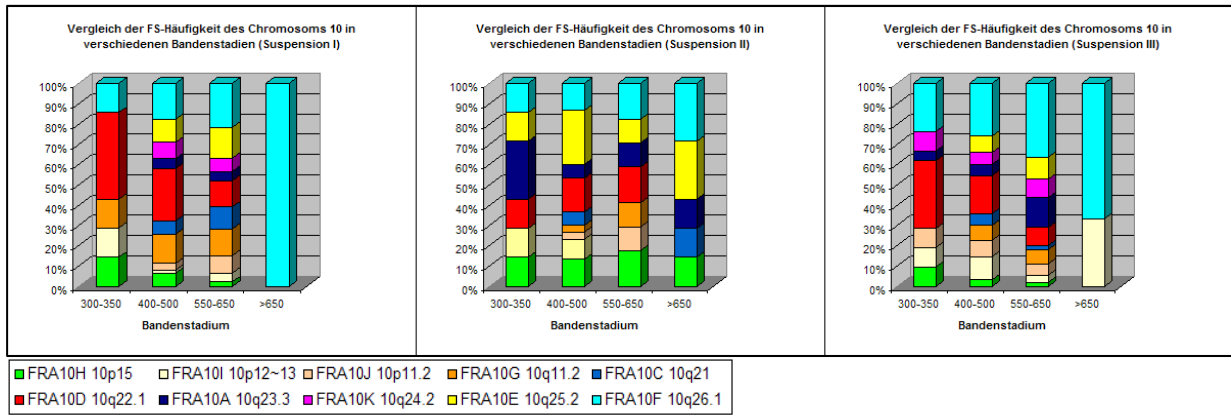
Chromosom 8



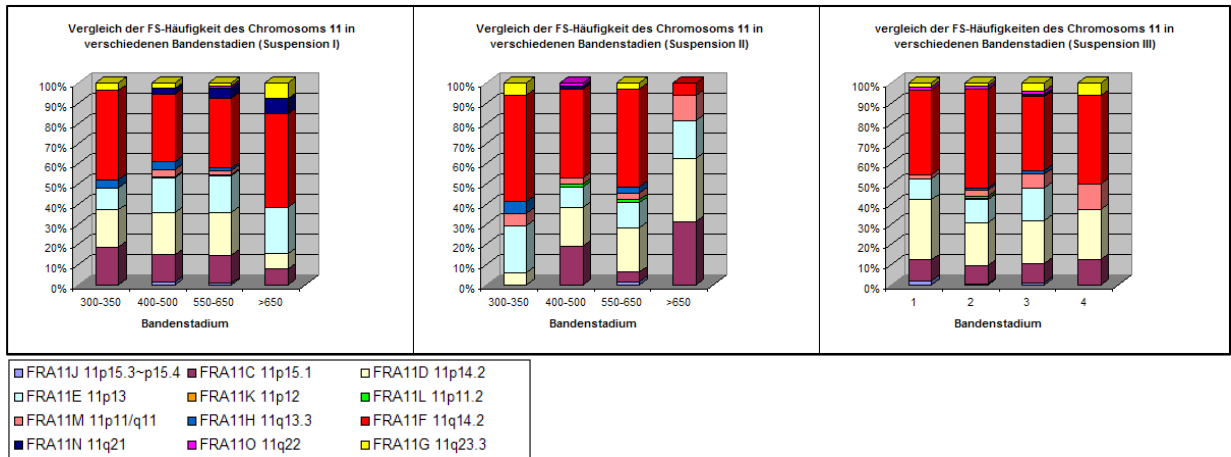
Chromosom 9



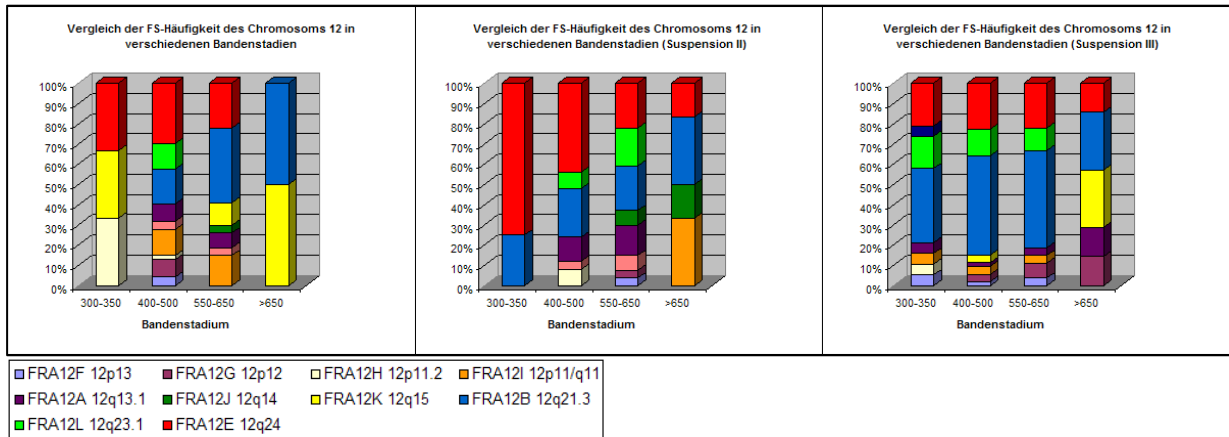
Chromosom 10



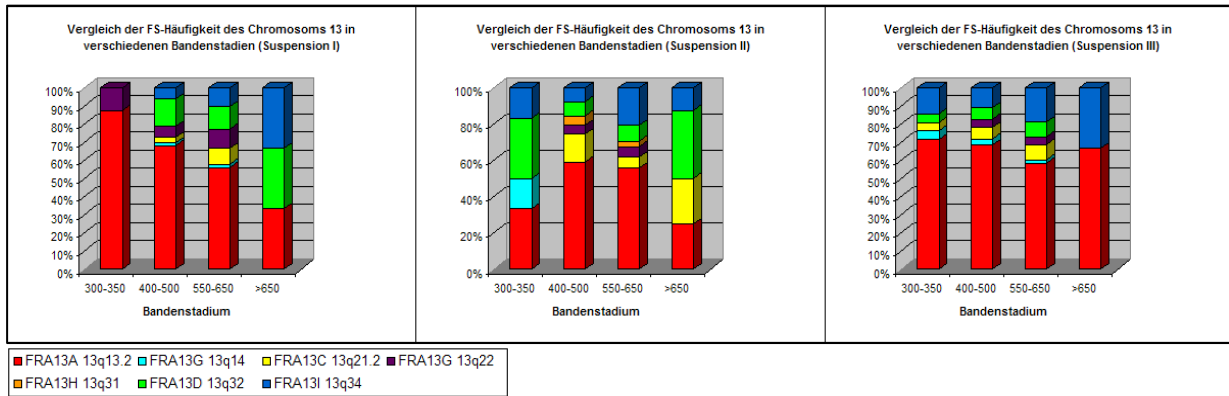
Chromosom 11



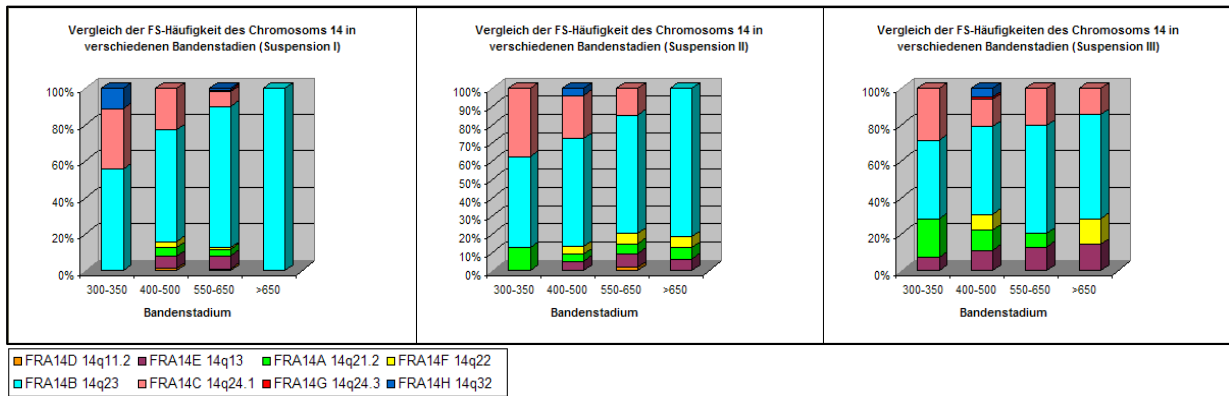
Chromosom 12



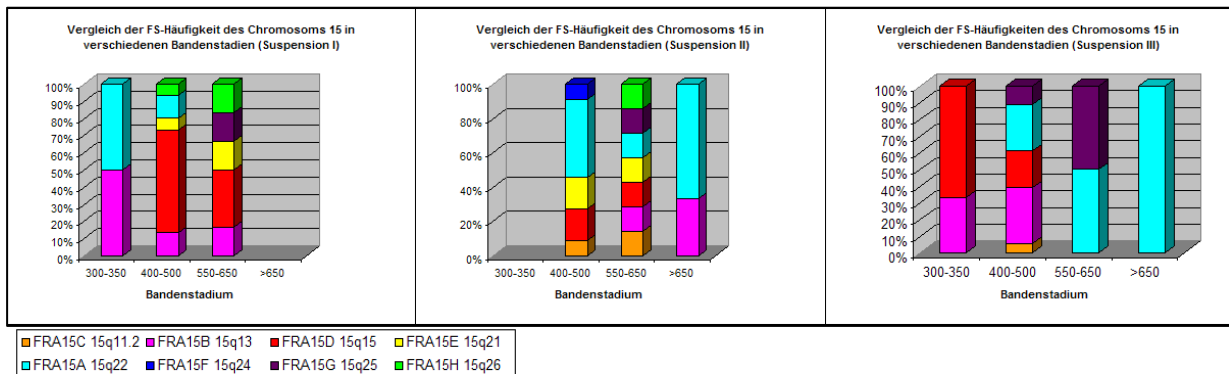
Chromosom 13



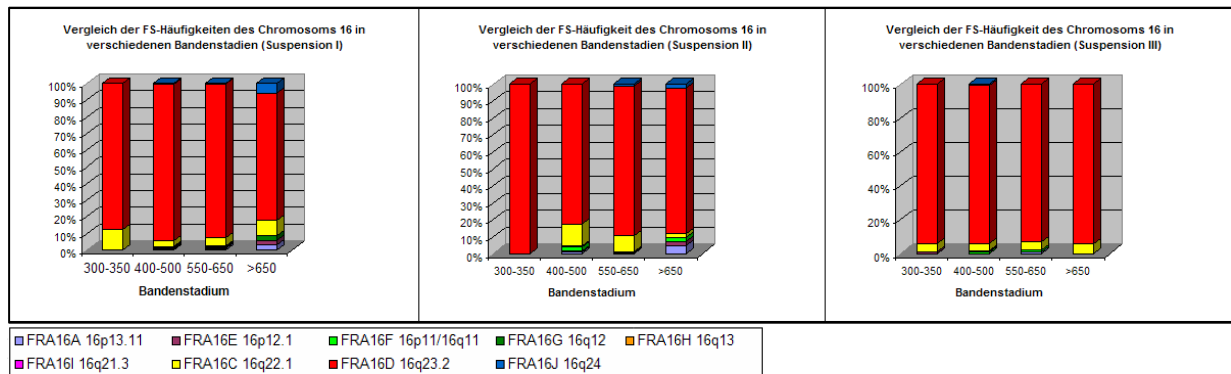
Chromosom 14



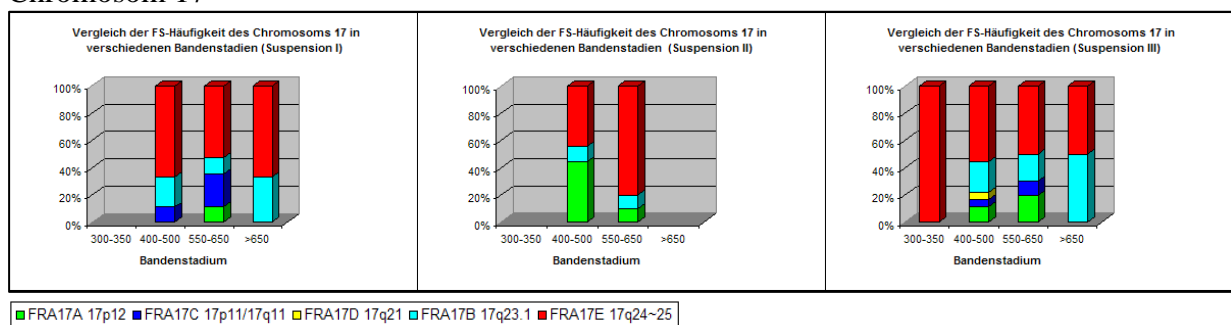
Chromosom 15



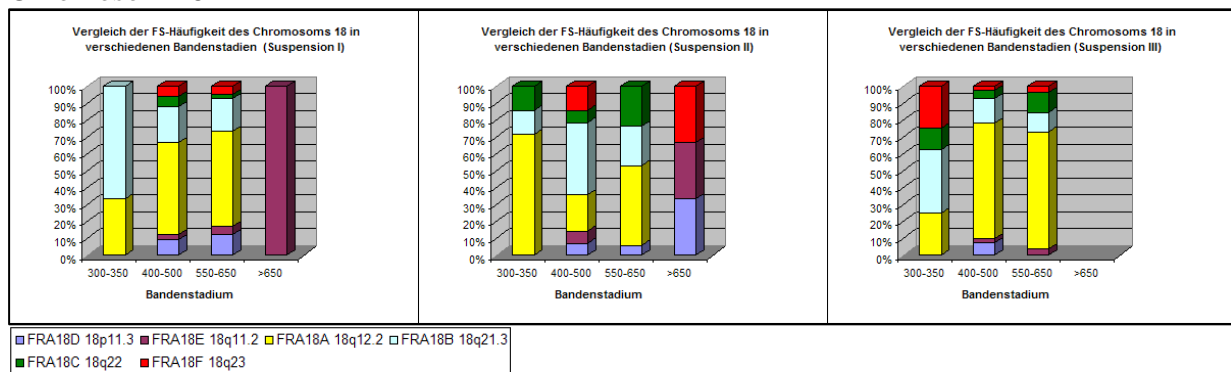
Chromosom 16



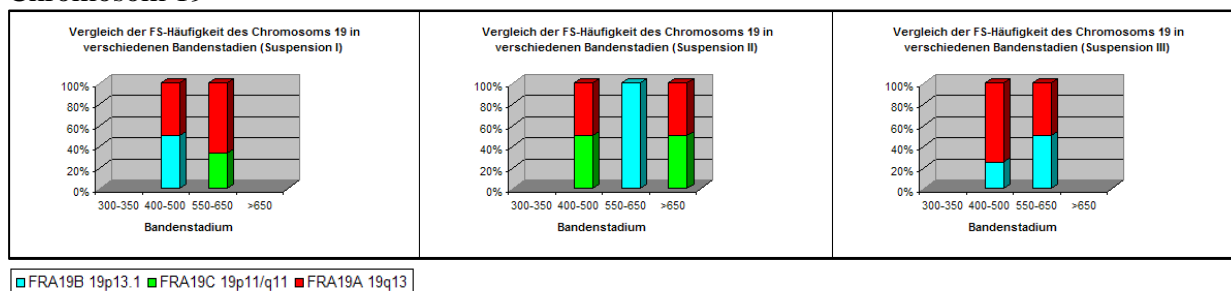
Chromosom 17



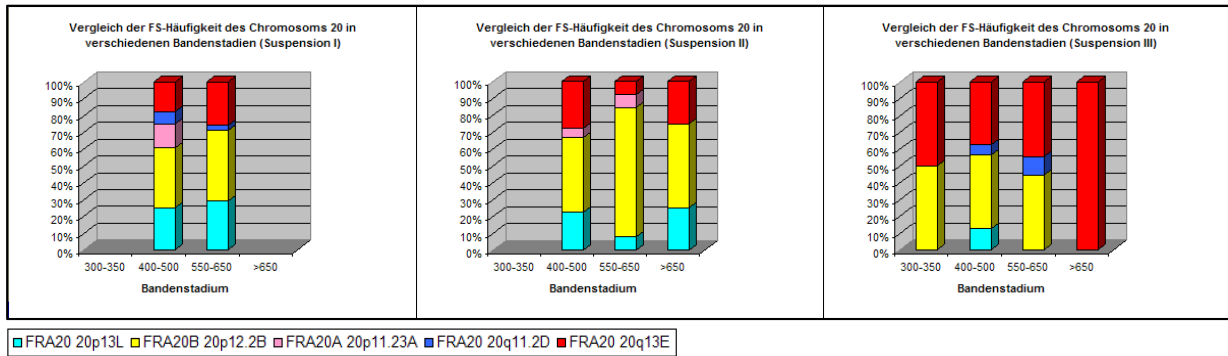
Chromosom 18



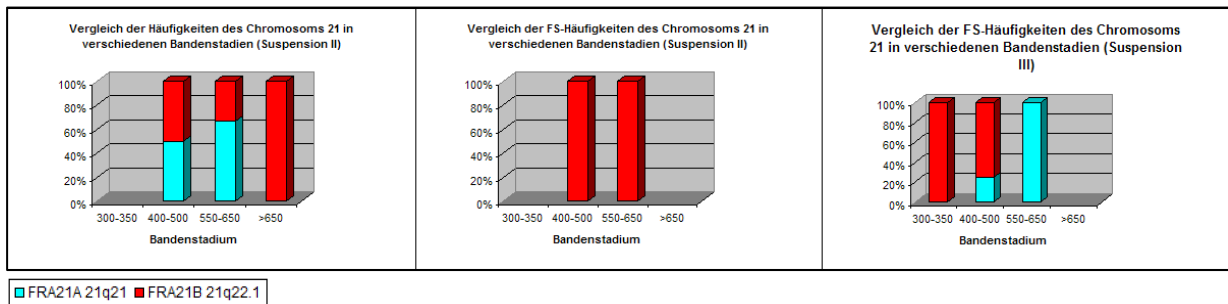
Chromosom 19



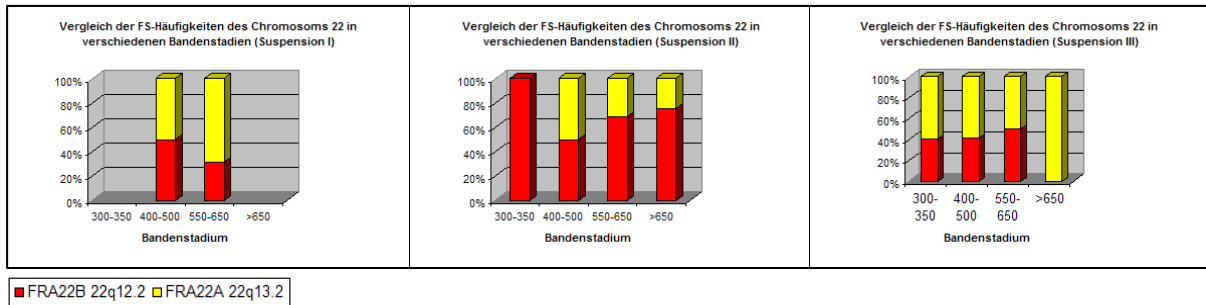
Chromosom 20



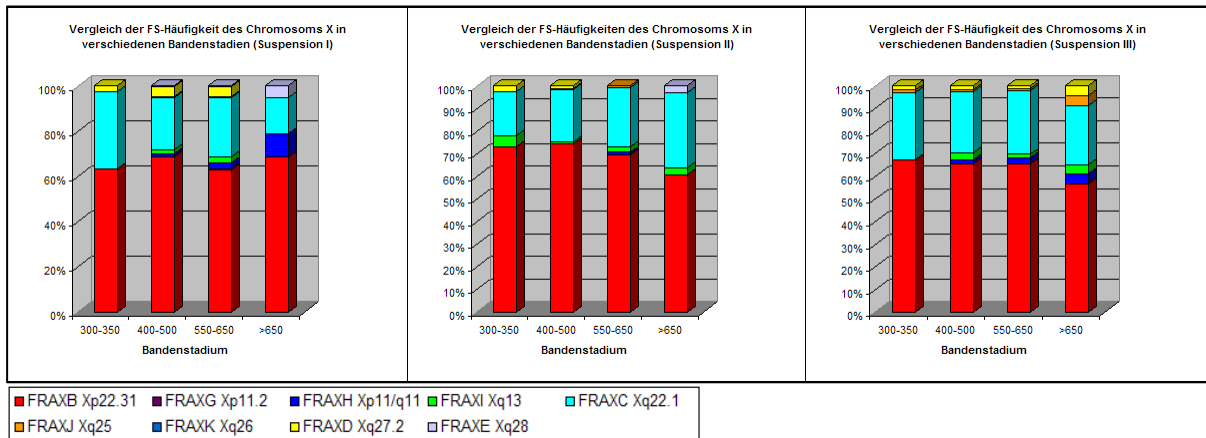
Chromosom 21



Chromosom 22



Chromosom X



9A Einzelhybridisierungsergebnisse der BACs aller bearbeiteter FS (*: als rFS angegeben; Lage des BACs im Bruchpunktbereich (Bp), distal, proximal oder innerhalb des Chromatidbruchs oder Aufzeigen eines Spalt-Signals (splitting)).

FRA1A (1p36)

BAC (kbp)	distal	Bp	in FS	Bp	proximal	splitting
RP11-149P14 (11377044 - 11485164)	1			1		
RP11-188F7 (12112130 - 12285530)		3			1	1
RP11-514N2 (12526801 - 12583490)	1					
RP11-178K15 (13913016 - 13920200)			1	2	1	
RP11-35B4 (143999790 - 144166607)				3	1	
RP4-704D23 (14529066 - 14613810)		2		1	1	
RP11-19M4 (14690901 - 14781334)		1	1	2	1	1
RP1-243L18 (14781335 - 14889991)		1		1	1	
RP11-408B19 (15123249 - 15241799)					2	

FRA1E (1p21.3)

BAC (kbp)	distal	Bp	in FS	Bp	proximal	splitting
RP11-644F6 (89592805 - 89676513)	4					
RP11-14O19 (95577588 - 95621690)	1	1				
RP11-122C9 (96868195 - 97055472)	5	5		1		2
RP11-97O14 (97224653 - 97345220)		2	2	1		
RP11-526F14 (97522550 - 97580041)		3	1			
RP11-145D11 (97776003 - 97894512)			2	8		
RP11-272L13 (98003513 - 98196760)		2	5	6	1	2

FRA1F (1q21)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-301M17 (146153735 - 146204123)	1	1				1
RP11-241H1 (147955478 - 148102904)	2			1		
RP11-54A4 (148711839 - 148888388)				1		

FRA1K (1q31)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-417A21 (190570491 - 190722346)	2	1?				
RP11-258M18 (190842909 - 190890975)	1	2	1			
RP11-92K2 (190890976 - 191018664)		4		1		
RP11-139E24 (191056084 - 191254289)			1			
RP11-101E13 (191209400 - 191357317)		3	1			1
RP11-166A4 (192436063 - 192576617)			1		2	1

FRA2E (2p13)

BAC (kbp)	distal	Bp	in FS	Bp	proximal	splitting
RP11-263L17 (65586792 - 65745898)	2					
RP11-516K23 (65883199 - 66084038)	1	1				
RP11-642G11 (66101767 - 66309661)	1					
RP11-444B4 (66616316 - 66809418)	1	1				
RP11-547F18 (66977879 - 67153990)	1	2			1	
RP11-474G23 (68161126 - 68357403)					1	
RP11-85D18 (69176266 - 69370745)					1	
RP11-401N16 (69829854 - 70035671)		1			1	
RP11-436H22 (70583656 - 70774208)					1	1
RP11-467P9 (71284110 - 71285180)				1	1	
RP11-5115 (73900542 - 74074176)					1	

FRA2L* (2p11.2-2q11.2)

BAC (kbp)	distal	Bp	in FS	Bp	proximal	splitting
RP11-294I20 (88939371 - 88940029)	1					
RP11-421K23 (89239087 - 89411551)	1	1	1			
RP11-316G9 (89561552 - 89770752)	2	1	1			
RP11-136K15 (89734711 - 89904141)	2		2			
RP11-433C18 (89958107 - 89958814)		1				
RP11-401C13 (95959565 - 96130285)			2	1		
RP11-478P16 (97243822 - 97284347)				2	1	
RP11-542D13 (97472514 - 97700939)					1	
RP11-547F10 (98011952 - 98197249)						
RP11-411B19 (98199301 - 98366481)						
RP11-353P23 (101791258 - 101984765)						

FRA2R (2p11.2)

BAC (kbp)	distal	Bp	in FS	Bp	proximal	splitting
RP11-294I20 (88939371 - 88940029)	2					
RP11-421K23 (89239087 - 89411551)	3					
RP11-316G9 (89561552 - 89770752)	1		1			
RP11-136K15 (89734711 - 89904141)	2					
RP11-433C18 (89958107 - 89958814)	2					
RP11-401C13 (95959565 - 96130285)	2		1	3		
RP11-478P16 (97243822 - 97284347)						
RP11-542D13 (97472514 - 97700939)					1	1
RP11-547F10 (98011952 - 98197249)				1	1	
RP11-411B19 (98199301 - 98366481)					1	
RP11-353P23 (101791258 - 101984765)						

FRA2A* (2q11.2)

BAC (kbp)	distal	Bp	in FS	Bp	proximal	splitting
RP11-294I20 (88939371 - 88940029)						
RP11-421K23 (89239087 - 89411551)	1					
RP11-316G9 (89561552 - 89770752)	3					
RP11-136K15 (89734711 - 89904141)	1					
RP11-433C18 (89958107 - 89958814)	2					
RP11-401C13 (95959565 - 96130285)						
RP11-478P16 (97243822 - 97284347)	1	1				
RP11-542D13 (97472514 - 97700939)						1
RP11-547F10 (98011952 - 98197249)				2	2	
RP11-411B19 (98199301 - 98366481)					1	
RP11-353P23 (101791258 - 101984765)				2		

FRA2B* (2q13)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal
RP11-480O8 (111100733 - 111267922)		1			
RP11-768F19 (111267923 - 111448357)	1				
RP11-1429F20 (112144590 - 112356454)			1	1	1

FRA2F (2q21)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal
RP11-809C23 (136521764 - 136692044)	1	2	2	2	1
RP11-1193F23 (136692045 - 136826757)		3	1		1
RP11-355I13 (136875551 - 137085298)		3	3		
RP11-442L5 (137181283 - 137283577)	1	3	3		1
RP11-414I8 (137366979 - 137538850)			2		
RP11-58C7 (138125168 - 138212379)			1	1	
RP11-592G8 (138416538 - 138507725)		1	3		
RP11-597P14 (138671455 - 138846084)	1	1	1	3	1
RP11-231E19 (139015530 - 139164566)	1		4	3	2
RP11-432O12 (139327183 - 139494056)			1	2	2
RP11-15D9 (139494057 - 139529619)					3

FRA2J (2q37)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-534J17 (233993547 - 234100957)	1	1				1
RP11-263G22 (234593055 - 234701565)	3	3		1		
RP11-367B19 (235394319 - 135625880)	2	5	1			1
RP11-1345D17 (235741142 - 235922847)		3	3			
RP11-473L20 (236175495 - 236272863)	3	2	2		1	
RP11-83N2 (236542633 - 236705639)				1		2
RP11-585E12 (237685032 - 237816335)				8		
RP11-649N20 (240903986 - 241063385)				3	4	2
RP11-27M15 (241063386 - 241221496)				1	3	1

FRA4D (4p15)

BAC (kbp)	distal	BP	In FS	BP	proximal
RP11-665I14 (31112360 - 31218105)	1				
RP11-478O20 (31129787 - 31286263)	1				
RP11-355H11 (31773679 - 31887013)		1	1		
RP13-486L17 (32081735 - 32138109)		1	1		

FRA4I (4q21)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal
RP11-163O17 (84002783 - 84188142)		1	1		1
RP11-42A4 (85470881 - 85518711)		1		1	
RP11-570L13 (85690662 - 85871431)	1	1			1
RP11-147K21 (85871432 - 86026217)					1
RP11-8N8 (86036022 - 86219993)		1	1	1	
RP11-637G19 (86431148 - 86591297)					1

FRA4F (4q22)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-168E22 (88179571 - 88235234)	1					
RP11-529H2 (88364167 - 88548368)		2				
RP11-113G13 (88909478 - 89095101)	2	2	2	1		
RP11-604B8 (91642142 - 91753754)	1	1	1			1
RP11-272O16 (92106206 - 92209597)	1					
RP11-254A24 (92821586 - 92942601)	2		2	1	1	
RP11-9B6 (93559592 - 93669451)	1		2	2	1	
RP11-104A24 (93729975 - 93902994)		1	1	4	1	
RP11-428L21 (93902995 - 94010580)		1		2	1	

FRA4C (4q31)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	bp	distal	splitting
RP11-54P19 (144127231 - 144293824)	2	5	4	3		
RP11-364L4 (144367994 - 144531240)	1	4	3	2		2
RP11-58H15 (144531241 - 144667006)	1	2	3			
RP11-481K16 (144681592 - 144875611)	1	3	1	2	1	
RP11-1289C17 (145242164 - 145425678)		2	2			1
RP13-933J18 (145425679 - 145542853)	1	1	1	3	1	
RP11-301H24 (146558547 - 146722475)	1		2			
RP11-557J10 (146722476 - 146848810)		1	1		2	
RP11-292M9 (146848811 - 146929832)	1	1	7	6	1	
RP11-203B7 (147087802 - 147231301)	1	3	3	2		
RP11-6L6 (147231302 - 147393124)		2	4	4	2	2
RP11-552I10 (147393125 - 147555402)		1	3	4	4	
RP11-324J17 (147884398 - 148075479)		1	1		2	

FRA5E (5p14)

BAC (kbp)	distal	Bp	in FS	Bp	proximal	splitting
RP11-321E2 (17433650 - 17583651)	1					
RP11-88L18 (17465560 - 17588527)	2					
RP11-35A11 (18465884 - 18604727)		1	1?			
RP11-414I19 (20429524 - 20595578)	1		1	1		
RP11-697E23 (20707835 - 20867335)	1	2	1	1		
RP11-811J10 (21134213 - 21243848)			1			
RP11-374A4 (21243849 - 21371517)	1	1	1			
RP11-823P9 (21342047 - 21565392)	1	2	1			
RP11-704G19 (21907033 - 22021910)			1			
RP11-44L10 (22460426 - 22625067)	2	2	2	1		
RP11-8O18 (22559073 - 22717913)				1		1
RP11-192H6 (25205696 - 25333181)		2	1			
RP11-184E9 (25333182 - 25444390)				2		

FRA5B (5q15)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-33A7 (93746809 - 93916228)	1	2	1			
RP11-417I14 (95408595 - 95531516)				1		1
RP11-254I22 (95531517 - 95652575)	1			1	2	
RP11-526D16 (95842118 - 96007448)	1	2	1	2	2	
RP11-432G16 (95852947 - 95926487)				2	1	
RP11-274E7 (97460904 - 97575845)			2	2		1
RP11-474J18 (97655726 - 97832534)				2	2	
RP11-456O12 (97862325 - 98042806)				1	2	
RP11-384D8 (98042953 - 98229344)			1	2	5	
RP11-102H6 (98728966 - 98729568)					1	
RP11-93O17 (98789690 - 98917493)					7	

FRA5G (5q35)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-20O22 (171046969 - 171107625)		1		1		
CTB-54I1 (171715788 - 171955339)			1	1		
RP11-619L12 (173341964 - 173448145)						
RP11-198P15 (173781621 - 173875516)				1		
CTC-355H1 (175158863 - 175176805)					1	
RP11-844P9 (175524668 - 175685532)					2	

FRA6I (6p11.2-6p11)

BAC (kbp)	distal	BP	in FS	BP	proximal	splitting
RP11-325M4 (57806570 - 58006226)			1	1	1	
RP11-452D24 (58029102 - 58195618)	1		2		1	1
RP11-278J20 (58447638 - 58574125)		1				1
RP1-91N13 (62024178 - 62172068)					1	
RP1-240B8 (62370513 - 62474022)					1	
RP11-767J14 (63766581 - 63 875481)					1	
RP11-458J24 (65208780 65383012)					1	

FRA6G (6q15)

BAC (kbp)	proximal	Bp	In FS	Bp	distal
RP11-596A13 (93296791 - 93486060)	1		1	1	2
RP11-524K14 (94595580 - 94713810)				1	3
RP11-621E22 (94713811 - 94783870)					3
RP11-322D23 (95378458 - 95449411)					2
RP11-482L14 (95937265 - 96067374)					2
RP11-572N15 (96344114 - 96469450)					

FRA6E (6q26)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-414A5 (160859306 - 160991056)	2	1				
RP11-235G24 (161174902 - 161273963)	1	1		1		
RP11-421L20 (161718437 - 161773070)	3	3	1			1
RP11-514O12 (167115548 - 167268485)				1	4	
RP11-517H2 (167434478 - 167 535501)				1		
RP11-178P20 (167693647 - 167763926)					4	

FRA7B (7p22)

BAC (kbp)	distal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-348A21 (3526556 - 3613402)	5	1	3	1		
RP11-54H10 (4922926 - 4923500)			2	1	1	1
RP11-730B22 (4933257 - 5107654)			1	3		
RP11-1275H24 (5427168 - 5510299)	1			1	4	
RP11-172O13 (5704716 - 5845078)	1			6		
RP5-1163J12 (5845079 - 5969699)			1	2	8	
RP11-721P20 (5881560 - 6054693)					2	
RP1-42M2 (5969700 - 6049509)				1		
RP4-810E6 (6049510 - 6200436)				1	1	
RP11-425P5 (6233987 - 6446613)	1		1		1	
CTD-2275G13 (6581688 - 6620916)					1	
RP11-611L7 (6620917 - 6792883)				1	3	
RP11-299B12 (6872516 - 7088026)					1	
RP4-733B9 (7176436 - 7292189)					2	

FRA7C (7p14)

BAC (kbp)	distal	Bp	in FS	Bp	proximal	splitting
RP11-623K16 (38559588 - 38588420)	2		1	1		
RP11-21G7 (38597633 - 38785507)	2	1	1	1	1	2
RP4-665C4 (38699087 - 38804777)		3	1			1
RP4-740L10 (38804778 - 38928673)	1	2	2	2		
RP13-522B14 (39178445 - 39334631)		3	4		5	
RP4-806A17 (39334632 - 39496098)		1	2		1	
RP11-64I2 (39496099 - 39613662)		1	3	1		1
RP11-1178G13 (40442823 - 40626764)					1	

FRA7J (7q11.23)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP4-756H11 (65647490 - 65782333)	1					
RP11-358M3 (67038294 - 67162936)	1	1				
RP11-156A14 (67550330 - 67712781)		2	1	1		
RP11-409J21 (70687209 - 70842912)		1	2	1		
RP4-635O5 (71204869 - 71272715)				1		
RP11-159N6 (71832689 - 71963124)		1	1	2	2	
RP11-313P13 (71970679 - 72156415)				3		
RP4-771P4 (73732788 - 74222988)			1	1		
RP11-219M8 (74066219 - 74254837)	1	1	2	1	3	
RP4-451K15 (74603661 - 74690693)		1	3	2	1	
RP11-1144P13 (74881545 - 75055352)			2	3		
RP11-845K6 (75055521 - 75239510)			1	1		1?
CTA-356E1 (75227955 - 75334262)				3		
RP11-113H2 (75382855 - 75560185)				6	2	2
RP11-103H19 (75599390 - 75781738)			1			
RP5-1129E22 (75818830 - 75968234)				2	3	
RP11-792O17 (76027857 - 76319869)			1	1	1	1
RP11-419A13 (76396610 - 76558095)				1	4	
RP5-899E9 (76821089 - 76971420)					2	
RP4-562A11 (76971221 - 77115186)					2	

FRA7E (7q21)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal
RP11-575G1 (81501227 - 81558313)			1		
RP11-356B17 (96800895 - 96907086)					1
RP11-756B4 (96863037 - 97013490)					3
RP11-380G21 (97362822 - 97410111)			1	2	1

FRA7F +K (7q22.3-7q31.1)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-1134K14 (102083629 - 102241299)	3					
CTB-20D2 (106822201 - 106994710)	2	5	3	1	1	
RP11-266C11 (107126876 - 107307938)	3	9	7			
RP11-77E2 (107305452 107472899)	1		2		4	
RP11-443I10 (107429108 - 107433634)	2	7	3		2	
RP11-5N18 (108002467 - 108056449)	1			1	1	
RP11-136I10 (108377134 - 108535824)	1	2	1			
RP11-159I15 (108538546 - 108687003)			1			
RP11-238I13 (108884648 - 109038857)		1	1			
RP11-718D16 (109192158 - 109316792)		2	2			
RP11-905M6 (110866834 - 110973079)	1	1	4			
RP11-189E18 (110973080 -111007307)			5			
RP11-605O24 (111045088 - 111045679)			13	4	2	
RP11-807L7 (111424246 - 111424916)			5	4	3	
RP11-95C23 (111444696 - 111482842)			1	11	2	1
RP11-274I17 (111829456 - 111830134)		2	3	4	8	

FRA7M (7q34)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-265A15 (139131004 - 139298793)		3	1	1		
RP11-1173P7 (140392201 - 140521623)		2	3	1		
RP11-744I24 (140802351 - 140911725)		1	2	1	1	
RP11-237G17 (140911726 - 140979677)	1	2		1	1	1
RP11-707F14 (141204319 - 141375096)	1	1	2	2		
RP11-1220K2 (141384390 - 141553757)				1		
RP11-811J9 (142787852 - 142857896)			2		1	
RP11-298A10 (142857897 - 143028830)			2		1	
RP11-307I2 (143102265 - 143209337)			3			
RP11-669B10 (143246098 - 143373452)						1
RP11-464H1 (143606242 - 143672651)					1	
RP4-807C15 (144027648 - 144143399)				1	1	
RP11-374N8 (144143400 - 144233517)		1	2	2	1	
RP11-49G5 (144233518 - 144359002)					3	

FRA7I (7q36)

BAC (kbp)	proximal	Bp	In FS	Bp	distal	splitting
RP5-979P20 (148626419 - 148748977)						
RP4-751H13 (149072728 - 149199088)	1					
RP11-511P7 (149707947 - 149820949)	1					
RP11-548K24 (150169754 – 150294430)	1					
RP11-208G20 (151567450 – 151714055)		1				1
RP11-422E4 (153750370 - 153901567)				1		
RP11-69O3 (155193647 - 155346385)					1	

FRA9D (9q21.3)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal
RP11-202I11 (87397997 - 87570799)	2			2	
RP11-213G2 (87570800 - 87752563)		1	1		
RP11-350E12 (89708733 - 89914027)					1

FRA10G (10q11.2)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal
RP11-358L16 (45356706 - 45535898)					1
RP11-175I17 (45576861 - 45746970)	1		1	1	
RP11-556L1 (46004351 - 46174280)			1	1	
RP11-314P12 (46489306 - 46562342)					1

FRA10F (10q26)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-198M6 (121577828 - 121765053)	1					
RP11-323P17 (122469430 - 122626379)	1					
RP11-105F10 (123764471 - 123939147)	1					
RP11-296H2 (123939148 - 124083531)	1					
RP11-436O19 (124267798 - 124268644)	1					
RP11-481L19 (124268654 - 124444805)	1					
RP11-564D11 (124592597 - 124787891)	1					
RP11-162A23 (124799045 - 124978916)	1					
RP11-391M7 (125381493 - 125576300)	1					
RP11-435D11 (125909463 - 126009423)	2					
RP11-12J10 (126243970 - 126364639)		1				1
RP11-118H17 (127171872 - 127273359)		2	1			
RP11-124H7 (127445890 - 127599588)	1	3	2			1
RP11-179O22 (128076478 - 128246854)	1	2	4	1		
RP11-310M21 (128411774 - 128539324)		2	2			
RP11-384P18 (128800515 - 128966887)				1	2	

FRA11E (11p13)

BAC (kbp)	distal	Bp	in FS	Bp	proximal
RP13-786C16 (33811143 - 33985492)					2
RP11-115P8 (35657393 - 35810990)					1
RP11-324K6 (37673711 - 37747022)					1
RP11-64I17 (38630151 - 38739753)					1
RP11-148I19 (42030260 - 42030958)					1

FRA11F (11q14)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal
RP11-736K20 (86270178 - 86422826)					1
RP11-137O10 (86920457 - 87028461)		2	1		2
RP11-685B24 (87490589 - 87560203)		2	3	2	
RP11-729P6 (87965443 - 88142619)	1	3	2	3	1
RP11-796A5 (88548676 - 88679994)			1		
RP11-97D10 (88679995 - 88837883)			1		
RP11-643G5 (88888189 - 89020984)			2		
RP11-358N4 (89082687 - 89232070)	1		2	3	2
RP11-529A4 (89213539 - 89446671)			4	4	1
RP11-121L10 (89573976 - 89737519)	1		2		3

FRA13B (13q21)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-307O11 (60474591 - 60620617)			2	1		1
RP11-809O8 (62267119 - 62426941)		1				1
RP11-151G10 (62681765 - 62844117)			1	1	1	
RP11-520F9 (63407676 - 63481486)		1		2	1	
RP11-129M14 (64741934 - 6488659)		1		1	1	
RP11-424E21 (65400827 - 65415270)					1	

FRA14B (14q23)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-676P5 (63629431 - 63768476)	2	4	2			3
RP11-712C19 (63768477 - 63911296)	1					
RP11-90M8 (63791426 - 63974809)	1					
RP11-1058L12 (63894891 - 64079836)		1	1			
RP11-50H7 (65670471 - 65823545)	1	1		1		
RP11-350H11 (67944394 - 68130025)			1	3	2	1

FRA16C (16q22)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-106J23 (68592296 - 68734640)	1	3	3			5
RP11-23E19 (69585833 - 69728695)		2	1			1
RP11-1145B23 (69728696 - 69863102)			2	1		1?
RP11-157E19 (69793281 - 69959208)			1			
RP11-510M2 (69991371 - 70168705)			4	2		
RP11-140I24 (71883293 - 72036034)			2	3	1	

FRA18B (18q21.3)

BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-396N11 (56063594 - 56151591)	1		3	1		
RP11-520K18 (56874759 - 57034661)		2	1			1
RP11-15C15 (57146745 - 57340442)				1	2	

10A BAC-Hybridisierungsergebnisse der FRA4C (4q31) in den Suspensionen I_A und III_A

Lage des BACs im Bruchpunktbereich (Bp), distal, proximal oder innerhalb des Chromatidbruchs oder Aufzeigen eines Spalt-Signals (splitting)).

Suspension I_A

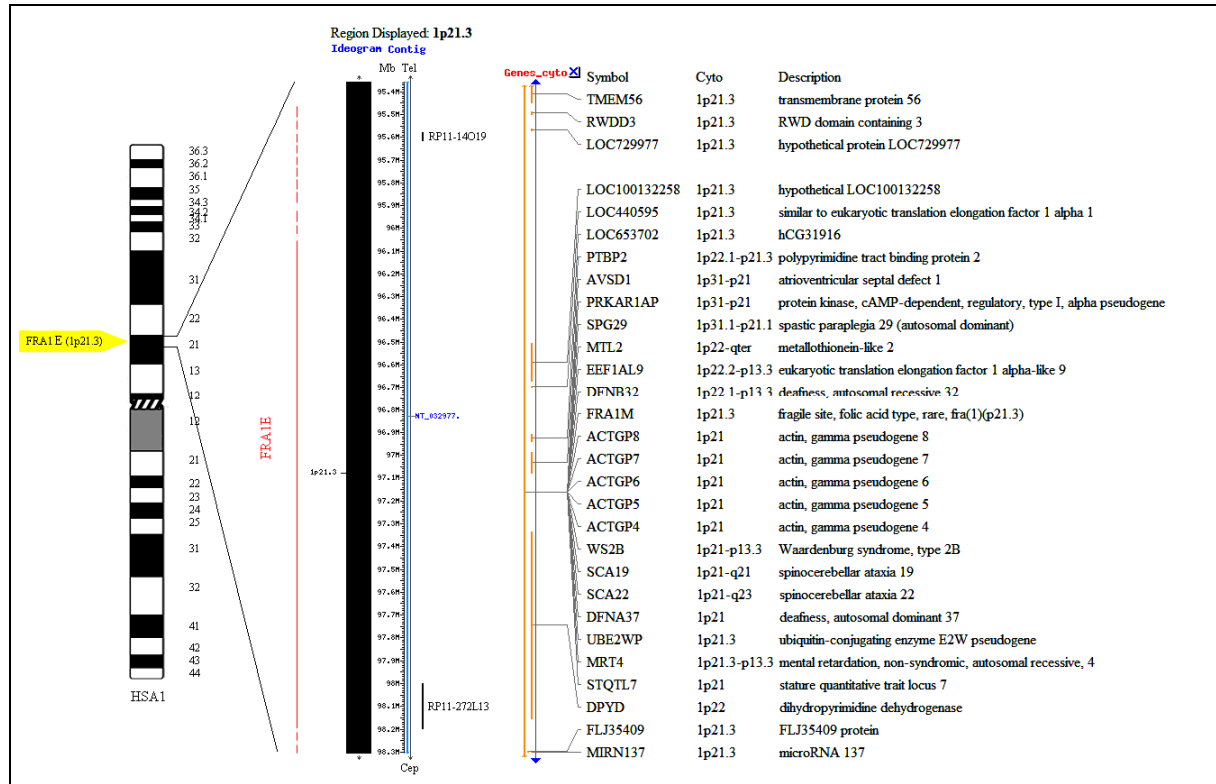
BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-54P19 (144127231 - 144293824)		2	2	3	2	
RP11-364L4 (144367994 - 144531240)						
RP11-58H15 (144531241 - 144667006)		2	3			
RP11-481K16 (144681592 - 144875611)	2	1	2			
RP11-1289C17 (145242164 - 45425678)		2	1			1
RP13-933J18 (145425679 - 145542853)		2	3		1	
RP11-301H24 (146558547 - 146722475)	1		2			
RP11-557J10 (146722476 - 146848810)		1	1		2	
RP11-292M9 (146848811 - 146929832)	2	1	6	5	1	1?
RP11-203B7 (147087802 - 147231301)		1	1	1		
RP11-6L6 (147231302 - 147393124)			1		2	
RP11-552I10 (147393125 - 147555402)		1	2	8		

Suspension III_A

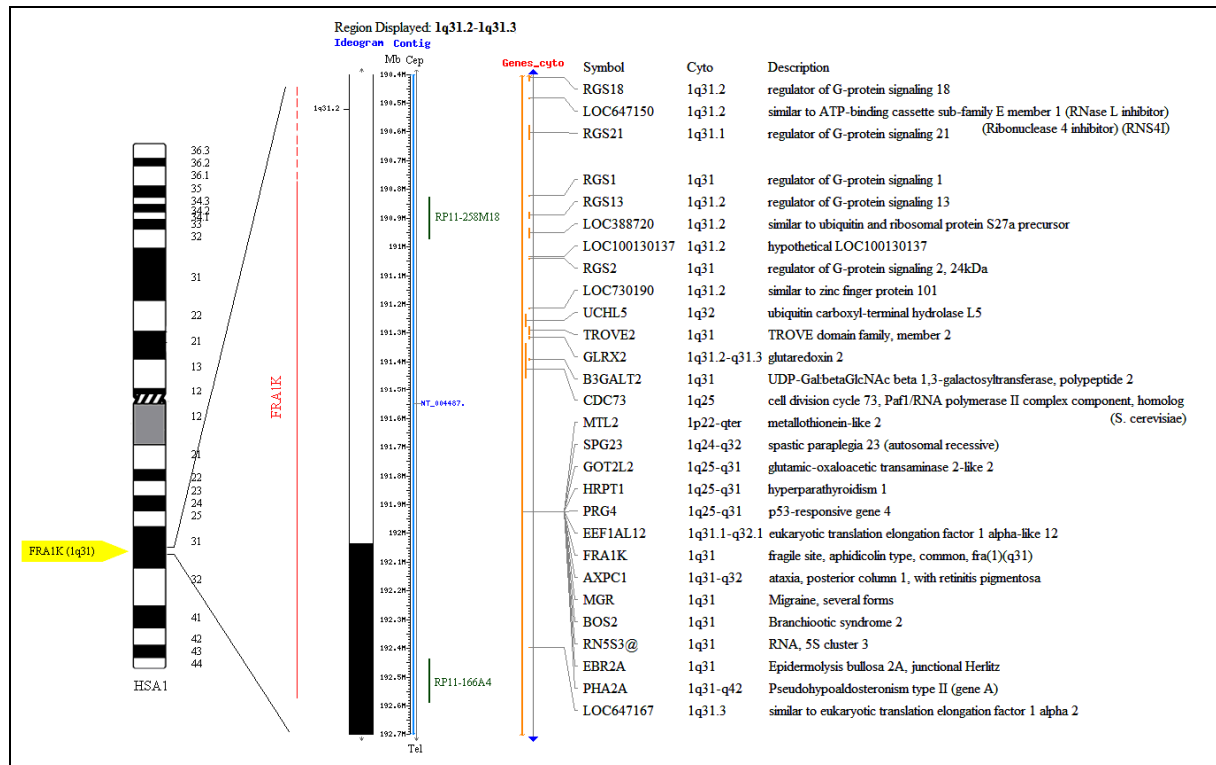
BAC (kbp)	proximal	Bp	in FS	Bp	distal	splitting
RP11-54P19 (144127231 - 144293824)		3	1	1	1	
RP11-364L4 (144367994 - 144531240)	1	3	2	3		2
RP11-58H15 (144531241 - 144667006)						
RP11-481K16 (144681592 - 144875611)	1			1	2	
RP11-1289C17 (145242164 - 145425678)						
RP13-933J18 (145425679 - 145542853)			1	1		
RP11-301H24 (146558547 - 146722475)						
RP11-557J10 (146722476 - 146848810)						
RP11-292M9 (146848811 - 146929832)						
RP11-203B7 (147087802 - 147231301)	1	1	2	2	1	
RP11-6L6 (147231302 - 147393124)		3	3	4		2
RP11-552I10 (147393125 - 147555402)			2	2	1	

11A Grafische Darstellung der Ausdehnung der bearbeiteten FS, einschließlich der vermuteten Bruchpunkt-BACs und der innerhalb liegenden Gene (mit Ausnahme der im Ergebnisteil vorgestellten FS; Erläuterungen zu den Schemata unter XXVIII).

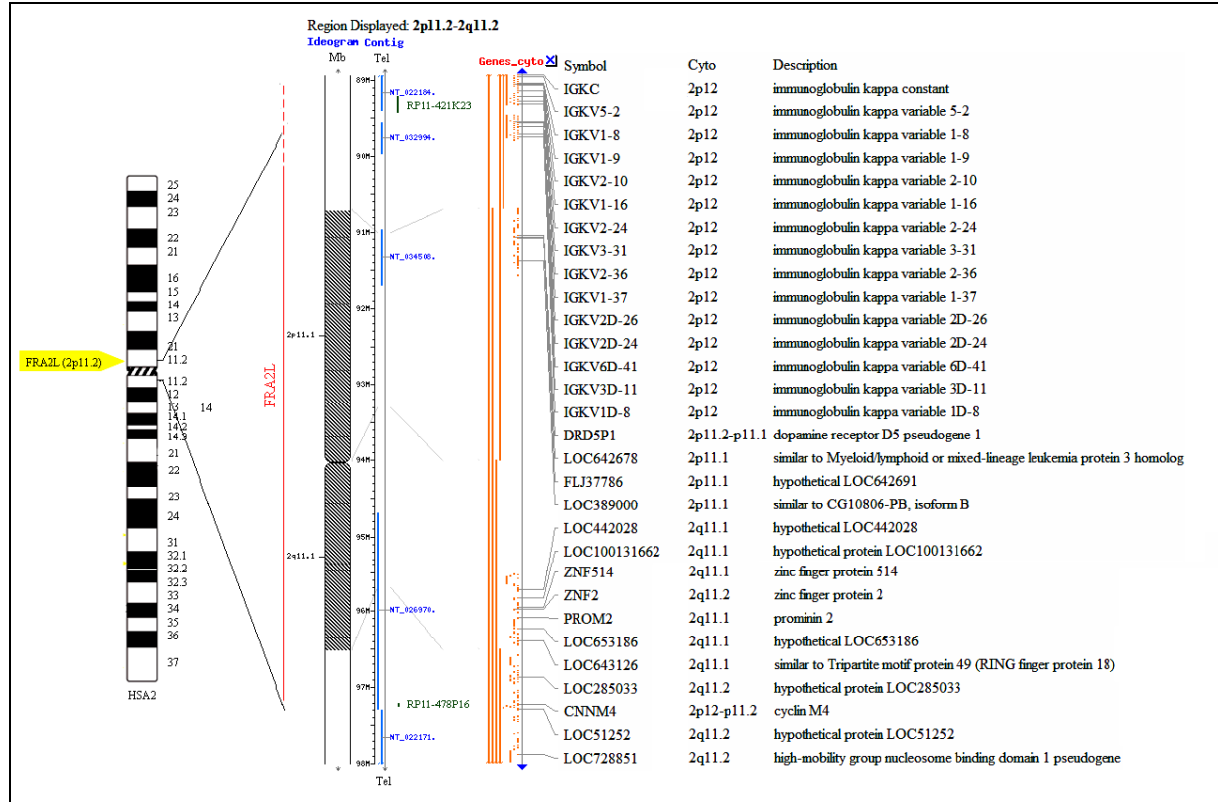
FRA1E



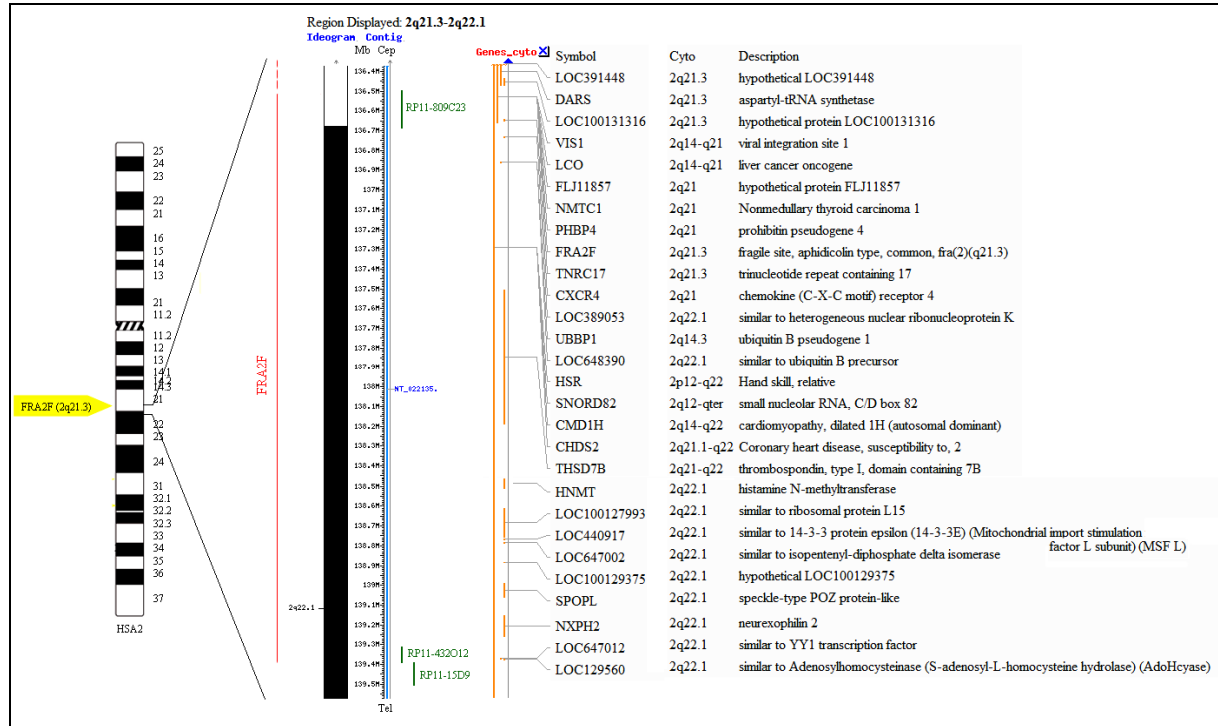
FRA1K



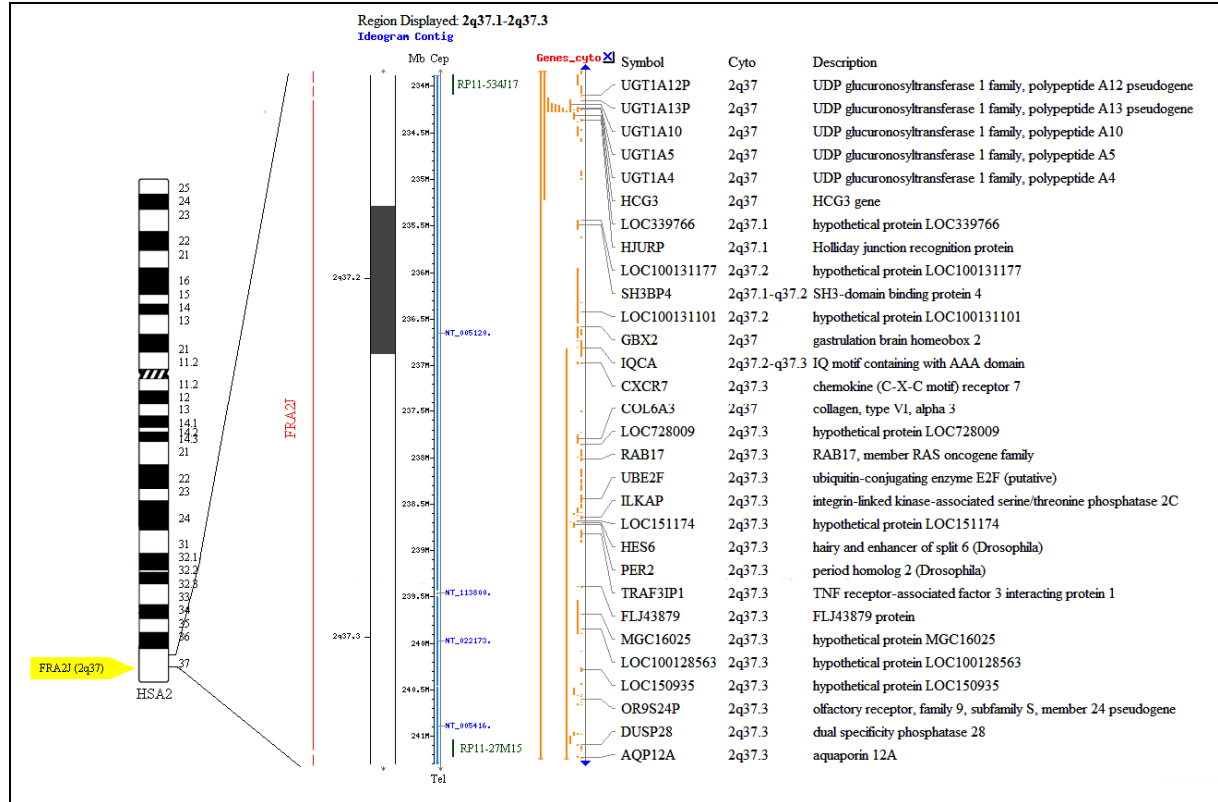
FRA2L



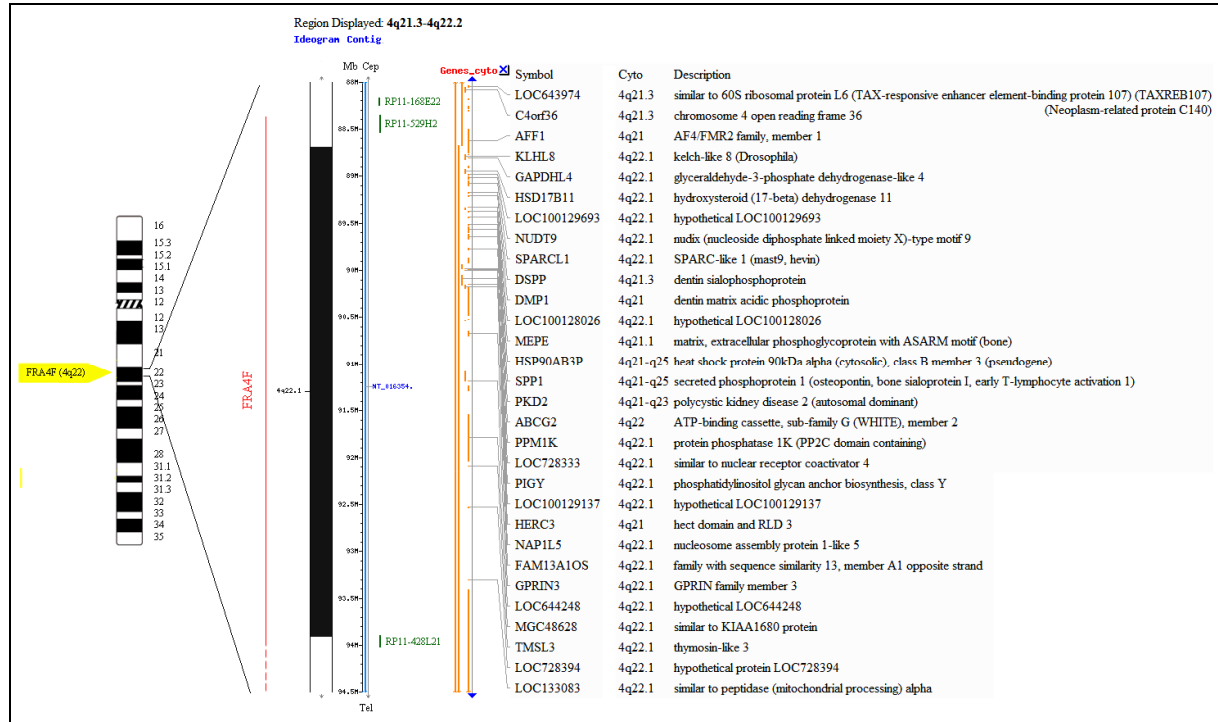
FRA2F



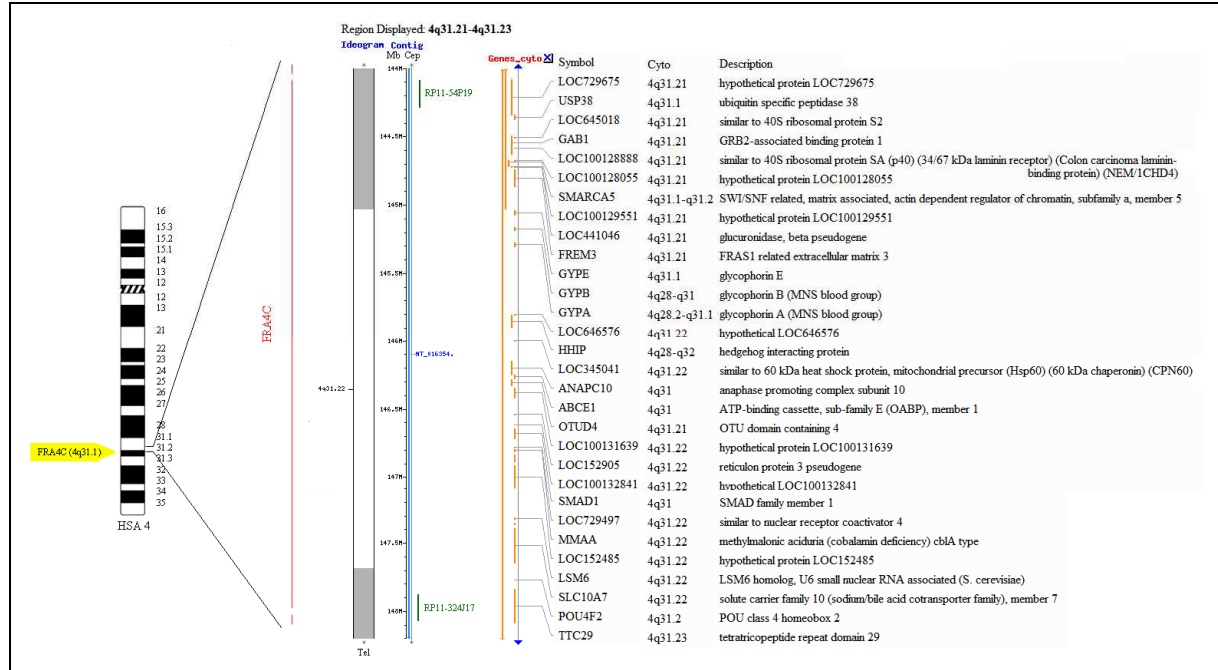
FRA2J



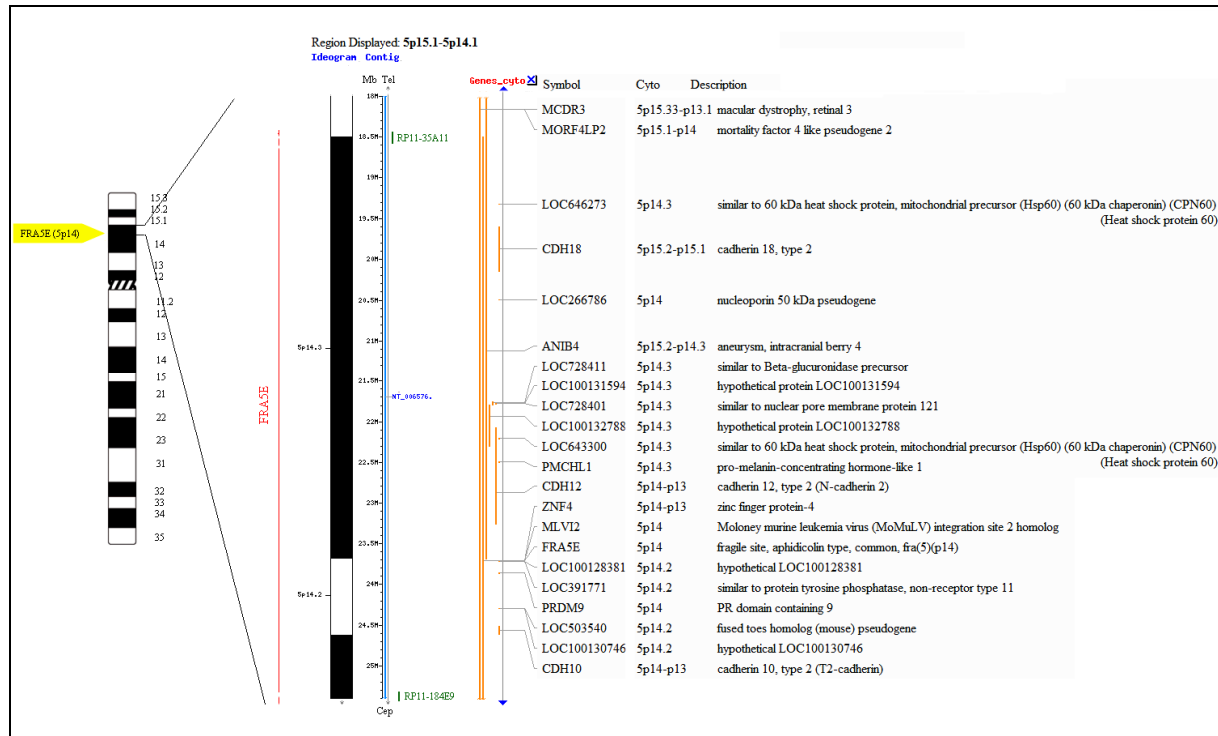
FRA4F



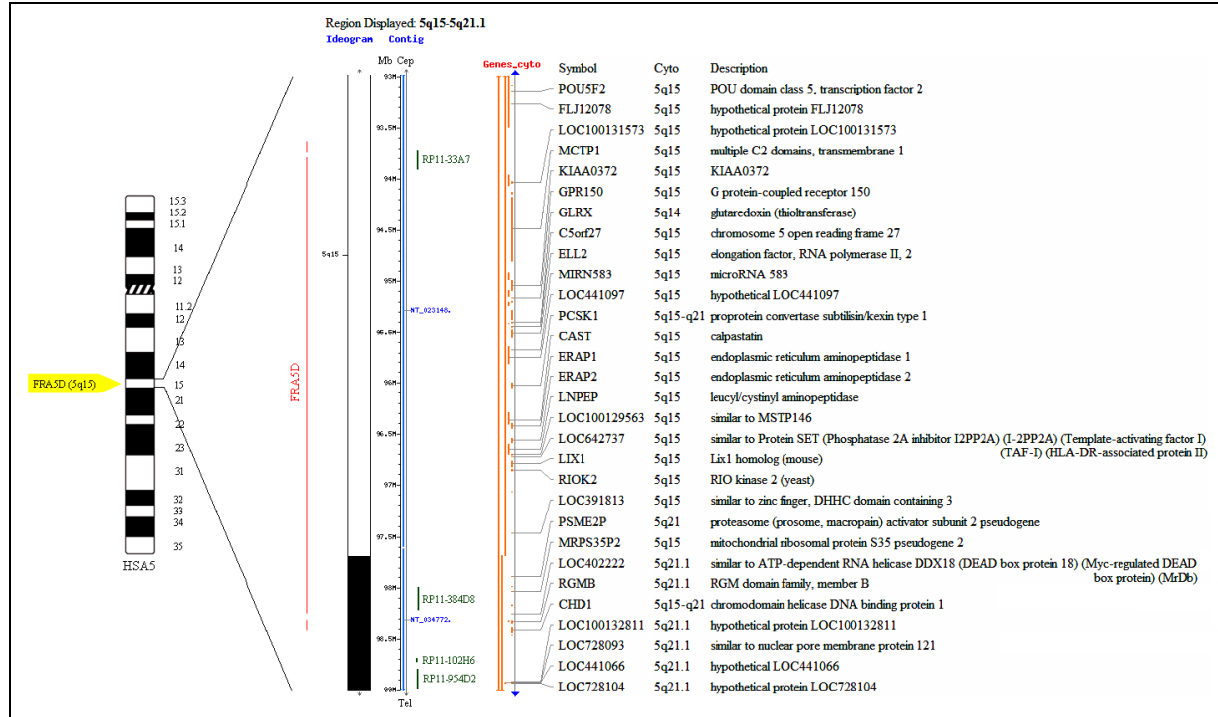
FRA4C



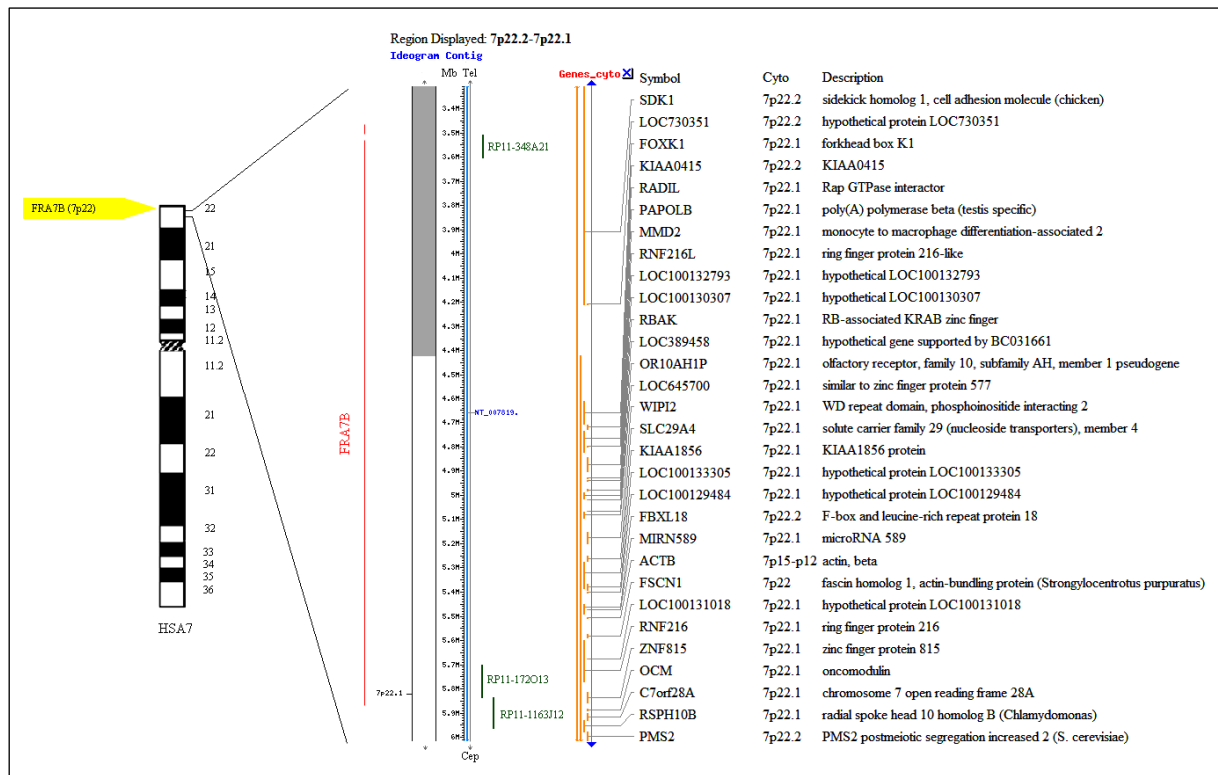
FRA5E



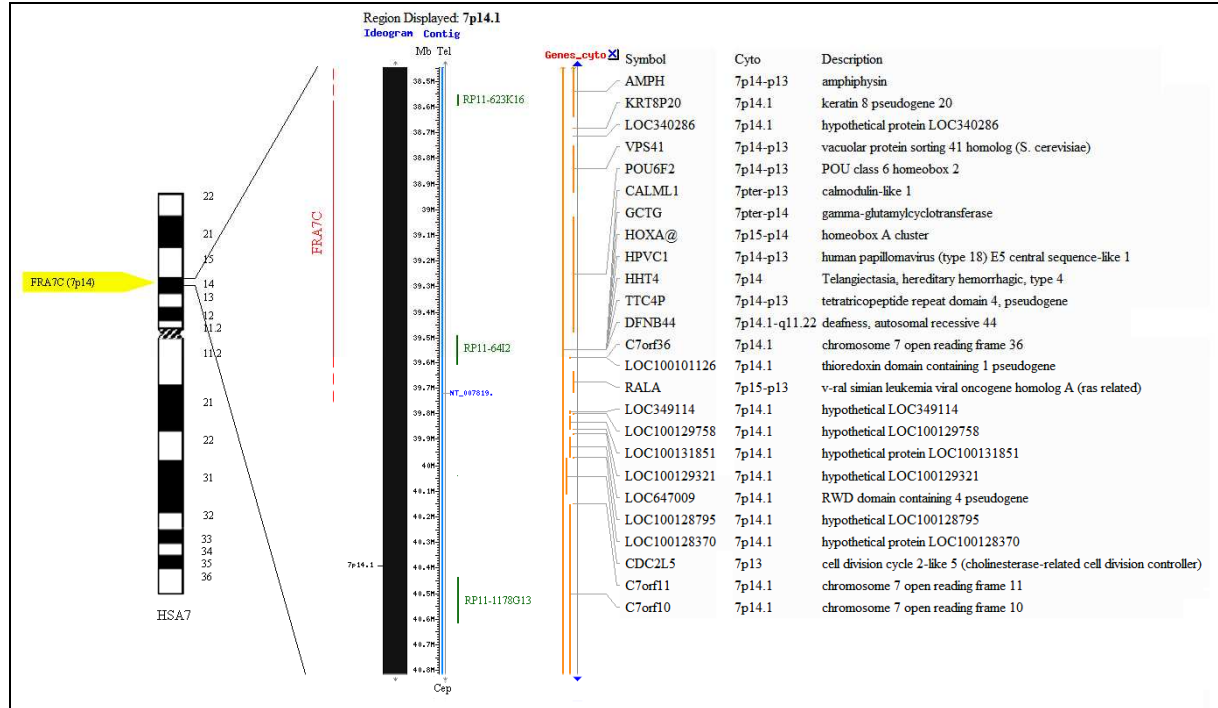
FRA5D



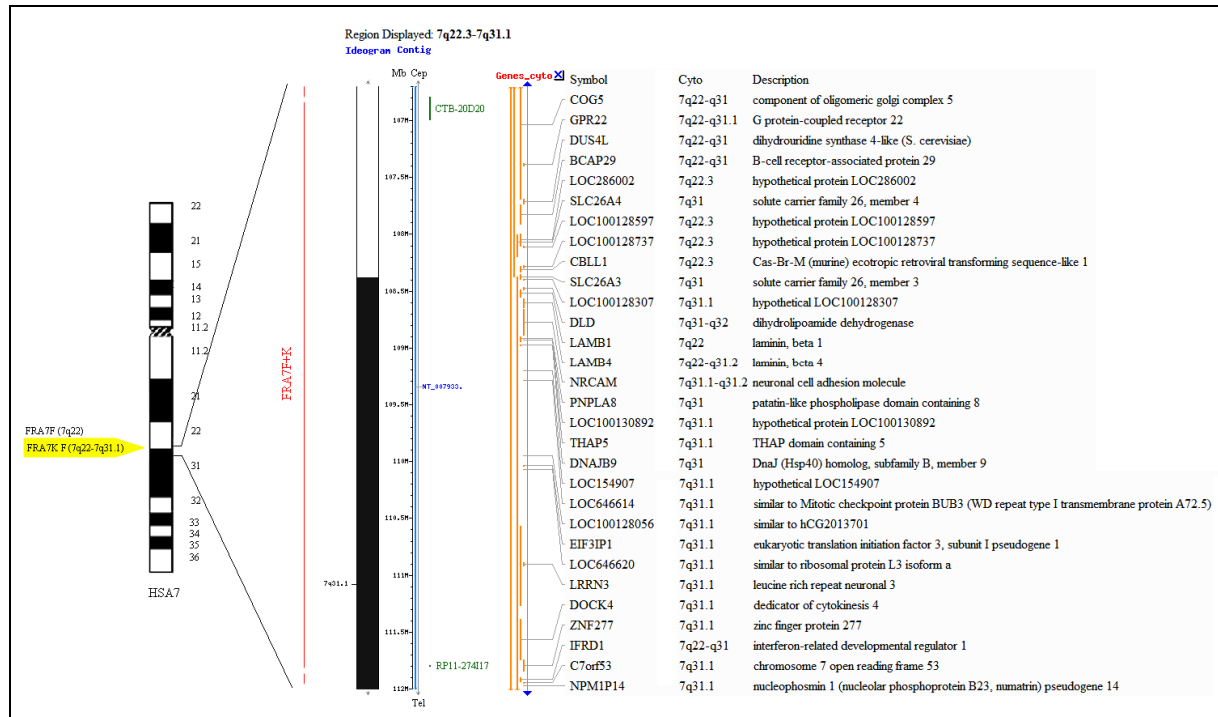
FRA7B



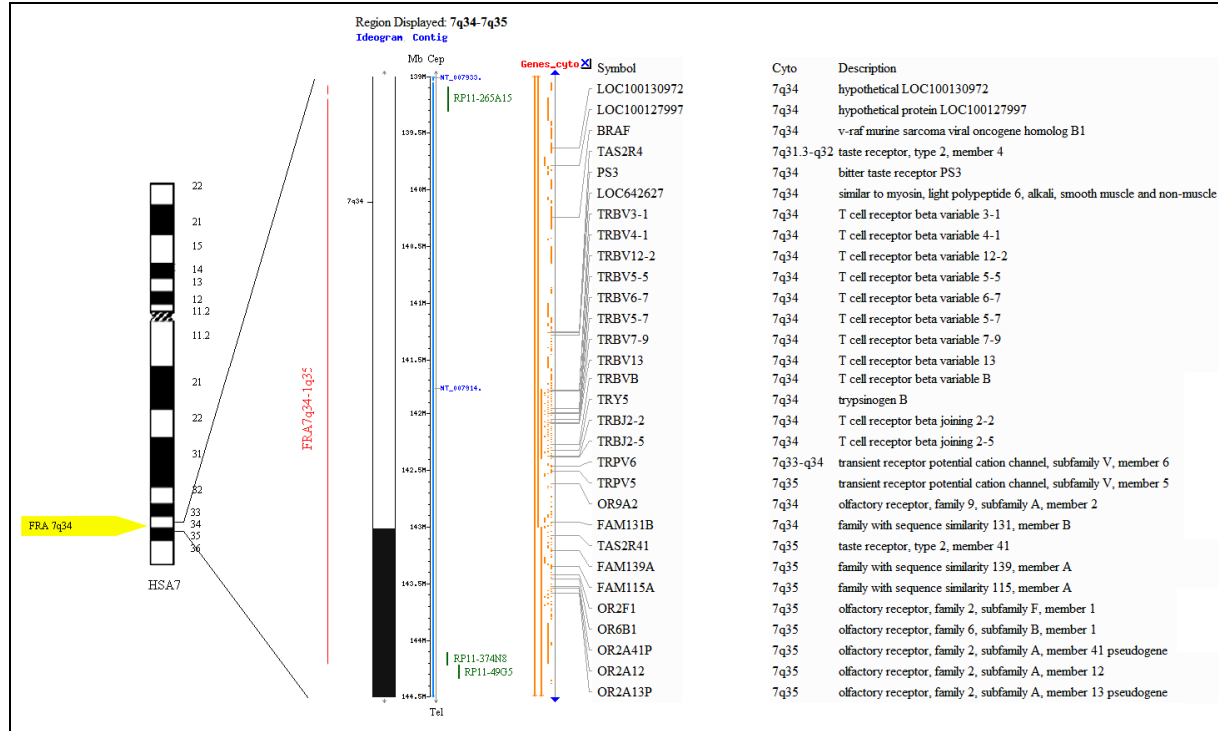
FRA7C



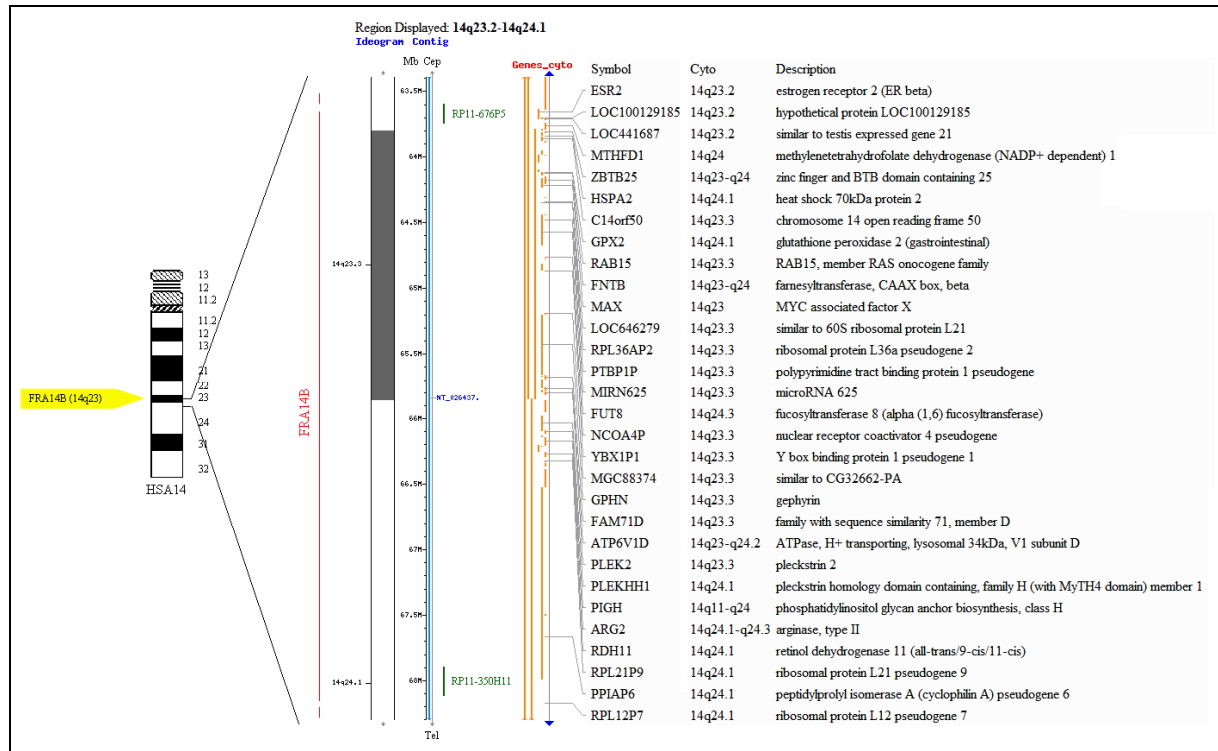
FRA7F+K



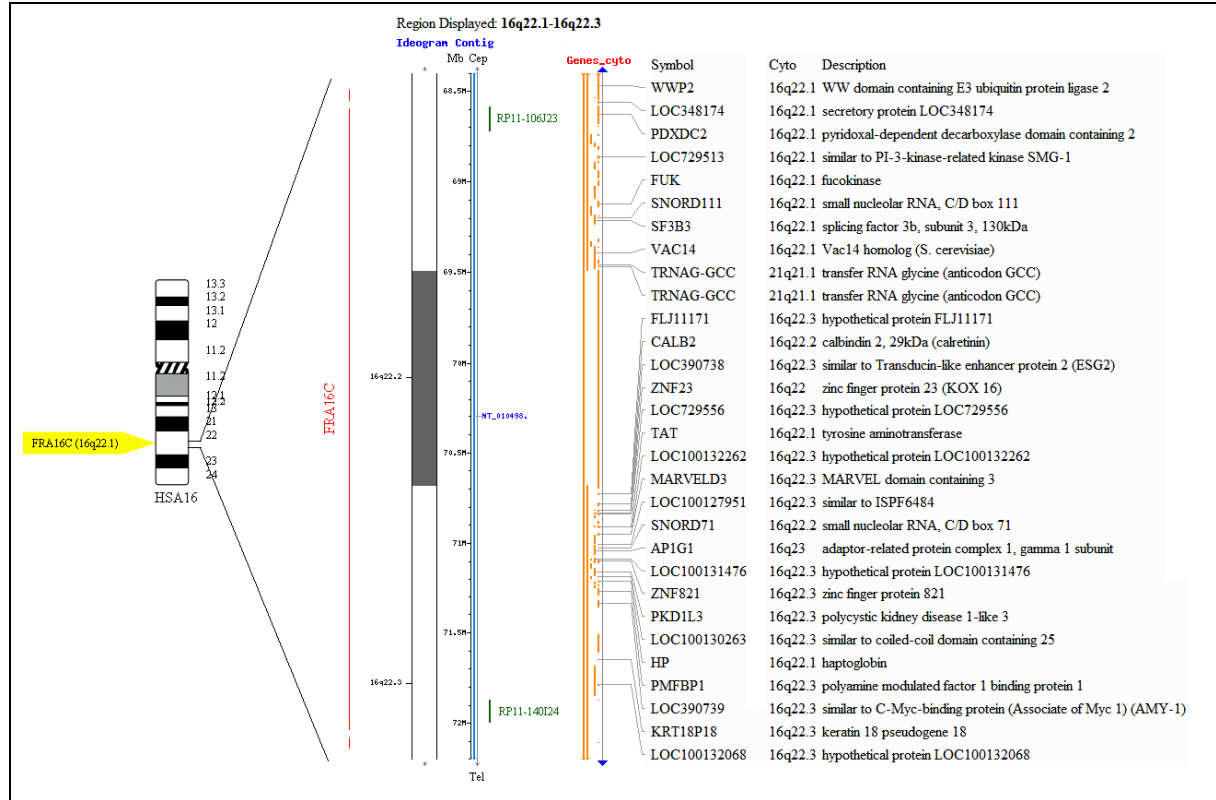
FRA7M



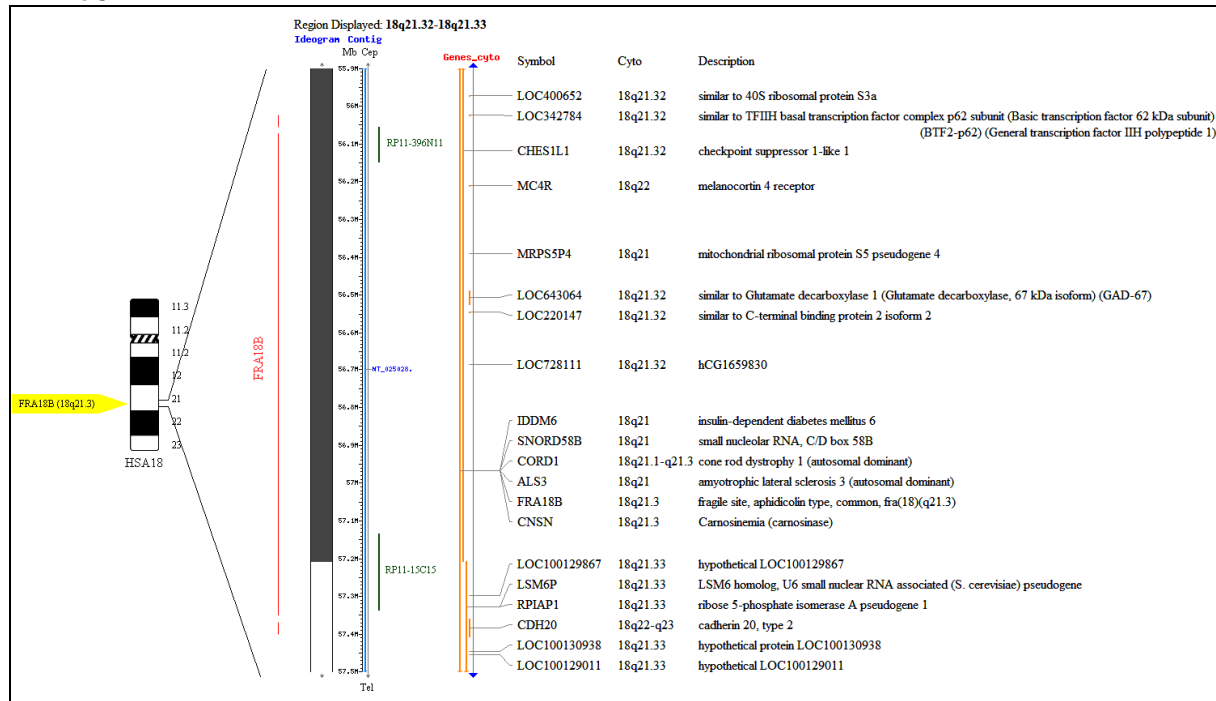
FRA14B



FRA16C



FRA18C



12A Gesamtheit der Gene in den FS-Regionen (geordnet nach Chromosomen, siehe XXVIII).

FRA1A (1p36.2)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 1

Map: genes

Region: 11,962K..15,300K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
11962956	11996152	MFN2	1p36.22	mitofusin 2
12002099	12014693	IIP45	1p36.22	invasion inhibitory protein 45
12046021	12126851	TNFRSF8	1p36	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 8
12149647	12191864	TNFRSF1B	1p36.3-p36.2	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1B
12203436	12212697	LOC390998	1p36.22	similar to 60S ribosomal protein L10 (QM protein) (Tumor suppressor QM) (Laminin receptor homolog)
12212700	12494686	VPS13D	1p36.22	vacuolar protein sorting 13 homolog D (S. cerevisiae)
12550526	12600407	DHRS3	1p36.1	dehydrogenase/reductase (SDR family) member 3
12627153	12649684	AADACL4	1p36.21	arylacetamide deacetylase-like 4
12698705	12711313	AADACL3	1p36.21	arylacetamide deacetylase-like 3
12728750	12743689	C1orf158	1p36.21	chromosome 1 open reading frame 158
12757571	12760636	PRAMEF12	1p36.21	PRAME family member 12
12774133	12778810	PRAMEF1	1p36.21	PRAME family member 1
12807055	12815863	PRAMEF11	1p36.21	PRAME family member 11
12819974	12823797	LOC441870	1p36.21	similar to PRAME family member 10
12829848	12831165	HNRPCL1	1p36.21	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C-like 1
12839528	12844351	PRAMEF2	1p36.21	PRAME family member 2
12861632	12868612	PRAMEF4	1p36.21	PRAME family member 4
12875314	12880681	PRAMEF10	1p36.21	PRAME family member 10
12900100	12902820	PRAMEF7	1p36.21	PRAME family member 7
12904206	12910749	LOC729356	1p36.21	similar to PRAME family member 2
12920889	12929993	PRAMEF6	1p36.21	PRAME family member 6
12935502	12938491	LOC100129611	1p36.21	hypothetical LOC100129611
12958130	12960968	LOC653606	1p36.21	PRAME family member 3-like
13031110	13045164	LOC729368	1p36.21	similar to PRAME family member 5
13045833	13058475	LOC100132865	1p36.21	hypothetical LOC100132865
13063037	13067919	LOC441873	1p36.21	similar to PRAME family member 9
13085232	13095718	LOC649324	1p36.21	similar to PRAME family member 1
13105375	13106872	LOC440563	1p36.21	similar to Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C-like 1 (hnRNP core protein C-like 1)
13118857	13121654	LOC645354	1p36.21	similar to PRAME family member 1
13138943	13142281	LOC645359	1p36.21	PRAME family member
13200783	13204279	PRAMEF3	1p36.21	PRAME family member 3
13223920	13226910	LOC100132443	1p36.21	hypothetical LOC100132443
13232406	13241644	PRAMEF5	1p36.21	PRAME family member 5
13251652	13258181	LOC650236	1p36.21	similar to PRAME family member 2
13259233	13263352	PRAMEF8	1p36.21	PRAME family member 8
13264845	13287069	LOC645382	1p36.21	similar to PRAME family member 10
13291781	13300778	PRAMEF9	1p36.21	PRAME family member 9
13320001	13325243	PRAMEF13	1p36.21	PRAME family member 13
13346640	13350156	PRAMEF18	1p36.21	PRAME family member 18
13367841	13370847	PRAMEF16	1p36.21	PRAME family member 16
13394550	13399530	PRAMEF21	1p36.21	PRAME family member 21
13480018	13484137	LOC729516	1p36.21	similar to PRAME family member 8

start	stop	Symbol	Cyto	Description
13485642	13507866	LOC645399	1p36.21	similar to PRAME family member 10
13514560	13521575	PRAMEF15	1p36.21	PRAME family member 15
13540856	13546098	PRAMEF14	1p36.21	PRAME family member 14
13567476	13570992	PRAMEF19	1p36.21	PRAME family member 19
13588675	13591651	PRAMEF17	1p36.21	PRAME family member 17
13609494	13620390	PRAMEF20	1p36.21	PRAME family member 20
13673776	13716440	LRRC38	1p36.21	leucine rich repeat containing 38
13782839	13817039	PDPN	1p36.21	podoplanin
13903937	14024162	PRDM2	1p36.21	PR domain containing 2, with ZNF domain
14018800	14019721	LOC100128068	1p36.21	hypothetical protein LOC100128068
14020907	14021278	LOC100128492	1p36.21	hypothetical protein LOC100128492
14797800	15317131	KIAA1026	1p36.21	kazrin
14890912	14891579	TBCAP2	1p36	tubulin-specific chaperone a pseudogene
<u>2</u>				
14912036	14912876	LOC100132942	1p36.21	hypothetical LOC100132942
15198113	15198835	LOC100129042	1p36.21	hypothetical protein LOC100129042

FRA1E (1p21.3)

Region: 95,500K..98,500K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
95549072	95556407	LOC729977	1p21.3	hypothetical protein LOC729977
96487119	96657440	LOC100132258	1p21.3	hypothetical LOC100132258
96685074	96686767	LOC440595	1p21.3	similar to eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1
96902064	96935618	LOC653702	1p21.3	hCG31916
96959966	97052937	PTBP2	1p22.1-p21.3	polypyrimidine tract binding protein 2
97315887	98159203	DPYD	1p22	dihydropyrimidine dehydrogenase
98281300	98283596	FLJ35409	1p21.3	FLJ35409 protein
98284213	98284314	MIRN137	1p21.3	microRNA 137
98314946	98315662	LOC100132699	1p21.3	hypothetical LOC100132699
98448855	98509104	LOC729987	1p21.3	hypothetical protein LOC729987

FRA1F (1q21.1-1q21.2)

Region: 146M..149M

start	stop	Symbol	Cyto	Description
146019392	146032780	LOC728920	1q21.1	phosphodiesterase 4D interacting protein
146042424	146076705	LOC728912	1q21.1	CLIP-190-like
146068239	146070083	LOC100133090	1q21.1	similar to PDE4DIP protein
146068240	146069151	LOC767851	1q21.1	profilin 1 pseudogene
146083936	146088707	FAM108A2	1q21.1	family with sequence similarity 108, member A2
<u>146098116</u>	<u>146099052</u>	<u>LOC100130236</u>	<u>1q21.1</u>	<u>hypothetical protein LOC100130236</u>
146165530	146185951	LOC100132219	1q21.1	hypothetical LOC100132219
146185653	146185726	TRNAN-AUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon AUU)
146204006	146204077	TRNAQ-CUG	1q21.1	transfer RNA glutamine (anticodon CUG)
146220095	146220166	TRNAH-GUG	1q21.1	transfer RNA histidine(anticodon GUG)
146241469	146241540	TRNAH-GUG	1q21.1	transfer RNA histidine(anticodon GUG)
146267561	146267632	TRNAQ-CUG	1q21.1	transfer RNA glutamine (anticodon CUG)
146344161	146344234	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)
146354007	146359626	LOC100132057	1q21.1	similar to hCG1810766
146373839	146374538	LOC100133183	1q21.1	hypothetical LOC100133183

start	stop	Symbol	Cyto	Description
146374537	146375842	LOC100132921	1q21.1	hypothetical LOC100132921
146392105	146400273	LOC100132999	1q21.1	hypothetical protein LOC100132999
146421384	146422043	PPIAL4	1q21.1	peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)-like 4
146449931	146450217	LOC100132587	1q21.1	hypothetical LOC100132587
146467429	146467502	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)
146470266	146492472	NBPF14	1q12-q21.2	neuroblastoma breakpoint family, member 14
146550479	146562742	LOC729086	1q21.1	hypothetical protein LOC729086
146568497	146569183	LOC645142	1q21.1	peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)-like 4 pseudogene
146596576	146596862	LOC100129127	1q21.1	hypothetical LOC100129127
146609324	146614668	LOC100133078	1q21.1	hypothetical LOC100133078
146614739	146614812	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)
146618473	146713553	NBPF20	1q21.1	neuroblastoma breakpoint family, member 20
146715719	146716521	LOC200025	1q21.1	hypothetical LOC200025
146827614	146862782	NBPF15	1q21.1	neuroblastoma breakpoint family, member 15
146840934	146841936	LOC767854	1q21.1	profilin 1 pseudogene
146864938	146865011	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)
146865082	146872074	LOC729118	1q21.1	hypothetical protein LOC729118
146882916	146883202	LOC100132040	1q21.1	hypothetical LOC100132040
146910277	146911419	LOC730262	1q21.1	similar to peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)-like 4
147002970	147003875	LOC645126	1q21.1	profilin 1 pseudogene
147006066	147024935	NBPF16	1q21.1	neuroblastoma breakpoint family, member 16
147026980	147027053	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)
147027124	147032490	LOC100132583	1q21.1	hypothetical LOC100132583
147044944	147045230	LOC100132490	1q21.1	hypothetical LOC100132490
147072288	147073423	LOC728945	1q21.1	similar to peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)-like 4
147111986	147120917	LOC645146	1q21.1	similar to Kinase suppressor of ras-1 (Kinase suppressor of ras)
147131080	147133277	LOC100133086	1q21.1	hypothetical protein LOC100133086
147140071	147154900	LOC645159	1q21.1	similar to myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 3 isoform 1
147168815	147171063	DRD5P2	1q21.1	dopamine receptor D5 pseudogene 2
147194916	147218335	LOC645166	1q21.1	similar to lymphocyte-specific protein 1 isoform 1
147292156	147356842	NBPF17P	1q21.1	neuroblastoma breakpoint family, member 17 (pseudogene)
147356499	147403987	LOC647580	1q21.1	hypothetical protein LOC647580
147381150	147382152	LOC647569	1q21.1	profilin 1 pseudogene
147422452	147422523	TRNAH-GUG	1q21.1	transfer RNA histidine(anticodon GUG)
147452749	147452820	TRNAQ-CUG	1q21.1	transfer RNA glutamine (anticodon CUG)
147478716	147479208	LOC100129567	1q21.1	hypothetical LOC100129567
147497194	147497267	TRNAN3	1q21.1	transfer RNA asparagine 3 (anticodon GUU)
147497464	147498407	LOC729179	1q21.1	hypothetical protein LOC729179
147506155	147529926	FAM91A3P	1q21.1	family with sequence similarity 91, member A3 pseudogene
147530087	147600451	LOC100131974	1q21.1	hypothetical protein LOC100131974
147551127	147551200	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)

start	stop	Symbol	Cyto	Description
147552369	147558367	LOC388692	1q21.1	hypothetical gene supported by AK123662
147553731	147555283	LOC100133075	1q21.1	similar to LOC440570
147561290	147561360	TRNAV-CAC	1q21.1	transfer RNA valine (anticodon CAC)
147565179	147565251	TRNAV-CAC	1q21.1	transfer RNA valine (anticodon CAC)
147572534	147579682	LOC645262	1q21.1	phosphodiesterase 4D interacting protein-like
147592896	147592969	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)
147607282	147607690	LOC100131962	1q21.1	hypothetical LOC100131962
147635924	147644999	LOC100132417	1q21.1	similar to Fc gamma receptor type I
147645032	147647148	LOC729189	1q21.1	hypothetical protein LOC729189
147665423	147665803	LOC653593	1q21.1	similar to histone 2, H2bb
147665464	147667166	HIST2H3PS2	1q21.1	histone cluster 2, H3, pseudogene 2
147666690	147695972	LOC100133008	1q21.1	hypothetical protein LOC100133008
147691189	147691578	LOC100132479	1q21.1	hypothetical LOC100132479
147791411	147791697	LOC100132836	1q21.1	hypothetical LOC100132836
147819281	147823134	LOC653598	1q21.1	similar to peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)-like 4
147841413	147849565	LOC642441	1q21.1	hypothetical LOC642441
147875233	147875306	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)
147882241	147882314	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)
147882427	147883410	FAM91A2	1q21.1	family with sequence similarity 91, member A2
147893965	147899562	LOC100132827	1q21.1	similar to hCG1810766
147907468	147917644	LOC100132306	1q21.1	similar to family with sequence similarity 91, member A1
147915684	147985986	LOC729130	1q21.1	similar to phosphodiesterase 4D interacting protein isoform 1
147930979	147931051	TRNAE-UUC	1q21.1	transfer RNA glutamic acid (anticodon UUC)
147936681	147936754	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)
147937915	147943909	LOC644634	1q21.1	hypothetical LOC644634
147939277	147940829	LOC729135	1q21.1	hypothetical protein LOC729135
147950712	147950785	TRNAV-CAC	1q21.1	transfer RNA valine (anticodon CAC)
147958056	147965211	LOC199882	1q21.1	phosphodiesterase 4D interacting protein-like
147978422	147978495	TRNAN-GUU	1q21.1	transfer RNA asparagine (anticodon GUU)
147992473	147992882	LOC100129586	1q21.1	hypothetical LOC100129586
148020912	148030698	FCGR1A	1q21.2-q21.3	Fc fragment of IgG, high affinity Ia, receptor (CD64)
148029960	148032027	LOC729127	1q21.2	hypothetical protein LOC729127
148048739	148050535	HIST2H2BF	1q21.2	histone cluster 2, H2bf
148051450	148051860	HIST2H3D	1q21.2	histone cluster 2, H3d
148066878	148070733	LOC730631	1q21.2	hypothetical protein LOC730631
148070845	148071240	HIST2H4A	1q21	histone cluster 2, H4a
148078883	148079389	HIST2H3C	1q21.2	histone cluster 2, H3c
148080409	148080942	HIST2H2AA3	1q21.2	histone cluster 2, H2aa3
148081230	148081724	HIST2H2BD	1q21.2	histone cluster 2, H2bd
148088383	148088964	HIST2H2BC	1q21.2	histone cluster 2, H2bc
148089252	148089785	HIST2H2AA4	1q21.2	histone cluster 2, H2aa4
148090805	148091311	HIST2H3A	1q21.2	histone cluster 2, H3a
148098954	148099349	HIST2H4B	1q21	histone cluster 2, H4b
148099461	148103316	LOC100132909	1q21.2	hypothetical protein LOC100132909
148122634	148124856	HIST2H2BE	1q21-q23	histone cluster 2, H2be
148125149	148125585	HIST2H2AC	1q21-q23	histone cluster 2, H2ac

start	stop	Symbol	Cyto	Description
148125643	148126090	HIST2H2AB	1q21	histone cluster 2, H2ab
148137825	148138969	BOLA1	1p36.13-q31.3	bolA homolog 1 (E. coli)
148141859	148156054	SV2A	1q21.2	synaptic vesicle glycoprotein 2A
148161835	148166326	SF3B4	1q12-q21	splicing factor 3b, subunit 4, 49kDa
148167168	148174867	MTMR11	1q12-q21	myotubularin related protein 11
148178855	148249310	OTUD7B	1q21.2	OTU domain containing 7B
148284006	148284076	TRNAA-AGC	1q21.2	transfer RNA alanine (anticodon AGC)
148292470	148293645	LOC441907	1q21.2	similar to 60S ribosomal protein L6 (TAX-responsive enhancer element-binding protein 107) (TAXREB107) Neoplasm-related protein C140)
148305966	148384129	VPS45	1q21.2	vacuolar protein sorting 45 homolog (S. cerevisiae)
148388794	148398449	PLEKHO1	1q21.2	pleckstrin homology domain containing, family O member 1
148457479	148475082	ANP32E	1q21.2	acidic (leucine-rich) nuclear phosphoprotein 32 family, member E
148488047	148504102	CA14	1q21	carbonic anhydrase XIV
148504423	148508156	APH1A	1p36.13-q31.3	anterior pharynx defective 1 homolog A (C. elegans)
148511822	148519951	C1orf54	1q21.2	chromosome 1 open reading frame 54
148521853	148526125	C1orf51	1q21.2	chromosome 1 open reading frame 51
148532893	148547443	MRPS21	1q21	mitochondrial ribosomal protein S21
148560642	148592295	PRPF3	1q21.1	PRP3 pre-mRNA processing factor 3 homolog (S. cerevisiae)
148603211	148712674	KIAA0460	1q21.2	KIAA0460
148726544	148746380	TARS2	1q21.2	threonyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial (putative)
148747207	148752660	ECM1	1q21	extracellular matrix protein 1
148788522	148800037	ADAMTSL4	1q21.2	ADAMTS-like 4
148799176	148801215	C1orf138	1q21.2	chromosome 1 open reading frame 138
148813658	148818760	MCL1	1q21	myeloid cell leukemia sequence 1 (BCL2-related)
148817420	148818763	LOC100131311	1q21.2	hypothetical protein LOC100131311
148861223	148868722	ENSA	1q21.2	endosulfine alpha
148885330	148936257	GOLPH3L	1q21.2	golgi phosphoprotein 3-like
148937166	148959976	HORMAD1	1q21.2	HORMA domain containing 1
148969175	149004929	CTSS	1q21	cathepsin S

FRA1K (1q31.1-1q31.2)

Region: 190,400K..192,700K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
190394215	190421568	RGS18	1q31.2	regulator of G-protein signaling 18
190481966	190483424	LOC647150	1q31.2	similar to ATP-binding cassette sub-family E member 1 (RNase L inhibitor) (Ribonuclease 4 inhibitor)
(RNS4I)				
190552745	190603038	RGS21	1q31.1	regulator of G-protein signaling 21
190811480	190815782	RGS1	1q31	regulator of G-protein signaling 1
190871905	190896013	RGS13	1q31.2	regulator of G-protein signaling 13
190932516	190969100	LOC388720	1q31.2	similar to ubiquitin and ribosomal protein S27a precursor
191036325	191036932	LOC100130137	1q31.2	hypothetical LOC100130137
191044794	191048026	RGS2	1q31	regulator of G-protein signaling 2, 24kDa
191229202	191230430	LOC730190	1q31.2	similar to zinc finger protein 101
191251522	191295144	UCHL5	1q32	ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L5
191295376	191327530	TROVE2	1q31	TROVE domain family, member 2
191332223	191341867	GLRX2	1q31.2-q31.3	glutaredoxin 2

start	stop	Symbol	Cyto	Description
191357784	191487679	CDC73	1q25	cell division cycle 73, Paf1/RNA polymerase II complex component, homolog (<i>S. cerevisiae</i>)
191414799	191422347	B3GALT2	1q31	DP-Gal:betaGlcNAc beta 1,3-yltransferase, polypeptide 2
192424720	192426095	LOC647167	1q31.3	imilar to eukaryotic translation elongation factor 1

FRA2L (2p11.2-2q11.2)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 2

Region: 89,110K..97,285K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
88937989	89411551	IGK@	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa locus
89120836	89121310	IGKV1-12	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-12
89126602	89127078	IGKV1-13	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-13
89158630	89159395	IGKV2-14	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-14
89165788	89166301	IGKV3-15	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3-15
89180467	89180942	IGKV1-16	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-16
89197948	89198423	IGKV1-17	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-17
89209304	89210080	IGKV2-18	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-18
89215579	89215845	IGKV2-19	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-19
89223172	89223706	IGKV3-20	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3-20
89240350	89240901	IGKV6-21	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 6-21
89251344	89251811	IGKV1-22	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-22
89252927	89253642	IGKV2-23	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-23
89256927	89257729	IGKV2-24	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-24
89273094	89274871	IGKV3-25	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3-25
89276679	89277432	IGKV2-26	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-26
89294023	89294497	IGKV1-27	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-27
89302294	89303027	IGKV2-28	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-28
89314781	89315507	IGKV2-29	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-29
89325379	89326164	IGKV2-30	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-30
89332799	89333336	IGKV3-31	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3-31
89334142	89334616	IGKV1-32	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-32
89348873	89349347	IGKV1-33	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-33
89356128	89356660	IGKV3-34	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3-34
89367568	89368042	IGKV1-35	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-35
89376096	89376329	IGKV2-36	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-36
89378136	89378610	IGKV1-37	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-37
89390775	89391014	IGKV2-38	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-38
89400498	89400972	IGKV1-39	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1-39
89410988	89411551	IGKV2-40	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2-40
89561552	89911540	IGK@	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa locus
89562873	89563106	IGKV2D-36	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-36
89571166	89571640	IGKV1D-35	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-35
89582610	89583142	IGKV3D-34	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3D-34
89589921	89590395	IGKV1D-33	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-33
89604539	89605013	IGKV1D-32	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-32
89605819	89606356	IGKV3D-31	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3D-31
89613009	89613794	IGKV2D-30	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-30
89623657	89624386	IGKV2D-29	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-29
89636130	89636862	IGKV2D-28	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-28
89644980	89645455	IGKV1D-27	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-27
89662063	89662815	IGKV2D-26	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-26
89664611	89666369	IGKV3D-25	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3D-25
89680942	89681744	IGKV2D-24	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-24
89685026	89686031	IGKV2D-23	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-23
89686856	89687323	IGKV1D-22	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-22

start	stop	Symbol	Cyto	Description
89697749	89698300	IGKV6D-21	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 6D-21
89715082	89715616	IGKV3D-20	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3D-20
89722943	89723209	IGKV2D-19	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-19
89728733	89729509	IGKV2D-18	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-18
89745835	89746387	IGKV6D-41	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 6D-41
89758963	89759438	IGKV1D-17	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-17
89776410	89776885	IGKV1D-16	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-16
89791050	89791563	IGKV3D-15	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3D-15
89797944	89798709	IGKV2D-14	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-14
89830253	89830729	IGKV1D-13	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-13
89836021	89836495	IGKV1D-12	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-12
89849045	89849558	IGKV3D-11	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3D-11
89856036	89856801	IGKV2D-10	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 2D-10
89866370	89866836	IGKV1D-42	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-42
89886225	89886700	IGKV1D-43	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-43
89897079	89897553	IGKV1D-8	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 1D-8
89911009	89911540	IGKV3D-7	2p12 (p11.2)	immunoglobulin kappa variable 3D-7
89924865	89925514	LOC100132555	2p11.2	hypothetical LOC100132555
89927531	89928819	LOC100132281	2p11.2	hypothetical protein LOC100132281
89947931	89948824	LOC100133237	2p11.2	hypothetical protein LOC100133237
91000099	91043469	LOC339562	2p11.1	similar to Ig kappa chain V-I region Walker precursor
91086755	91087648	LOC100133152	2p11.1	hypothetical protein LOC100133152
91105726	91106774	LOC100132182	2p11.1	hypothetical LOC100132182
91107151	91111126	LOC100133327	2p11.1	hypothetical protein LOC100133327
91141263	91173177	LOC388996	2p11.1	hypothetical LOC388996
91168910	91211719	LOC654342	2p11.1	similar to lymphocyte-specific protein 1
91235538	91237787	DRD5P1	2p11.2-p11.1	dopamine receptor D5 pseudogene 1
91251646	91266457	LOC642678	2p11.1	similar to Myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia protein 3 homolog (Histone-lysine N-methyltransferase, H3 lysine-4 specific MLL3)
91273299	91275495	FLJ37786	2p11.1	hypothetical LOC642691
91298056	91333718	LOC647597	2p11.1	similar to Histone-lysine N-methyltransferase, H4 lysine-20 specific (Histone H4-K20 methyltransferase) (H4-K20-HMTase) (SET domain-containing protein (8) (PR/SET domain-containing 07) (PR/SET07) (PR-Set7)
91327095	91333880	LOC645367	2p11.1	gamma-glutamyltransferase 1 pseudogene
91360653	91370370	LOC642838	2p11.1	similar to Ig kappa chain V-I region Walker precursor
91391799	91395566	LOC642762	2p11.1	hCG2042779
91425980	91431371	LOC100128696	2p11.1	hypothetical LOC100128696
91434659	91513828	LOC389000	2p11.1	similar to CG10806-PB, isoform B
91492494	91494319	LOC440888	2p11.1	ARP3 actin-related protein 3 homolog B pseudogene
91535972	91536652	LOC100131663	2p11.1	hypothetical LOC100131663
91585906	91595625	LOC391405	2p11.1	similar to Ig kappa chain V-I region Walker precursor
94764131	94765807	LOC100130488	2q11.1	similar to glycosyltransferase 8 domain containing 3
94766614	94767690	LOC205272	2q11.1	similar to calponin 2 isoform a
94787759	94789593	LOC90499	2q11.1	hypothetical protein LOC90499
94790400	94886547	ANKRD20B	2q11.1	ankyrin repeat domain 20B
94818346	94818573	LOC100132883	2q11.1	similar to melanoma antigen
94888246	94900977	LOC647633	2q11.1	hypothetical protein LOC647633
94900959	94906295	TEKT4	2q11.1	tektin 4
94922163	94976814	LOC442028	2q11.1	hypothetical LOC442028
95053714	95055101	LOC100131662	2q11.1	hypothetical protein LOC100131662
95055206	95083462	MAL	2cen-q13	mal, T-cell differentiation protein

start	stop	Symbol	Cyto	Description
95116679	95151481	MRPS5	2p11.2-q11.2	mitochondrial ribosomal protein S5
95177127	95188990	ZNF514	2q11.1	zinc finger protein 514
95194910	95213792	ZNF2	2q11.2	zinc finger protein 2
95237010	95245078	LOC344065	2q11.1	similar to zinc finger protein 135 (clone pHZ-17)
95303928	95320781	PROM2	2q11.1	prominin 2
95326799	95415552	KCNIP3	2q21.1	Kv channel interacting protein 3, calsenilin
95432175	95442606	FAHD2A	2p24.3-p11.2	fumarylacetoacetate hydrolase domain containing 2A
95442718	95445309	LOC653186	2q11.1	hypothetical LOC653186
95479780	95499138	LOC728231	2q11.1	similar to Nucleolar transcription factor 1 (Upstream-binding factor 1) (UBF-1)
95506437	95514206	LOC653192	2q11.1	similar to tripartite motif protein 17
95544447	95549587	LOC390233	2q11.1	hypothetical LOC390233
95554439	95556205	LOC643085	2q11.1	hypothetical LOC643085
95558330	95561889	FLJ14082	2q11.1	hypothetical protein FLJ14082
95575953	95577148	OR7E102P	2q11.1	olfactory receptor, family 7, subfamily E, member 102 pseudogene
95604376	95610244	LOC643126	2q11.1	similar to Tripartite motif protein 49 (RING finger protein 18) (Testis-specific ring-finger protein)
95621493	95629198	TRIM43	2q11.1	tripartite motif-containing 43
95636548	95655906	LOC129870	2q11.1	similar to Nucleolar transcription factor 1 (Upstream-binding factor 1) (UBF-1) (Autoantigen NOR-90)
95819119	95829654	LOC643219	2q11.2	similar to Glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial precursor (GPAT) (P90)
95880570	96021431	LOC400986	2q11.2	protein immuno-reactive with anti-PTH polyclonal antibodies
96040026	96052611	LOC729234	2q11.2	fumarylacetoacetate hydrolase domain containing 2 pseudogene
96051421	96064454	LOC150763	2q11.2	hypothetical protein LOC150763
96142350	96145615	ADRA2B	2p13-q13	adrenergic, alpha-2B-, receptor
96153316	96167902	ASTL	2q11.1	astacin-like metallo-endopeptidase (M12 family)
96172638	96174906	DUSP2	2q11	dual specificity phosphatase 2
96214324	96238300	STARD7	2q11.2	StAR-related lipid transfer (START) domain containing 7
96237434	96269725	LOC100128538	2q11.2	hypothetical protein LOC100128538
96269704	96271428	LOC285033	2q11.2	hypothetical protein LOC285033
96280039	96295459	TMEM127	2q11.2	transmembrane protein 127
96295611	96303644	CIAO1	2q11.2	cytosolic iron-sulfur protein assembly 1 homolog (S. cerevisiae)
96303801	96334988	ASCC3L1	2q11.2	activating signal cointegrator 1 complex subunit 3-like 1
96354873	96357806	KIAA1754L	2q11.2	KIAA1754-like
96365211	96405001	NCAPH	2q11.2	non-SMC condensin I complex, subunit H
96527107	96534821	LINCR	2q11.2	likely ortholog of mouse lung-inducible Neutralized-related C3HC4 RING domain protein
96566191	96582098	ARID5A	2q11.2	AT rich interactive domain 5A (MRF1-like)
96566406	96568218	LOC100132284	2q11.2	similar to RFGV5814
96622638	96667810	KIAA1310	2p12-p11.2	KIAA1310
96724921	96734207	FER1L5	2q11.2	fer-1-like 5 (C. elegans)
96735393	96769528	LMAN2L	2q11.2	lectin, mannose-binding 2-like
96790366	96841355	CNNM4	2p12-p11.2	cyclin M4
96841719	96842192	LOC100132375	2q11.2	hypothetical protein LOC100132375
96845718	96864848	CNNM3	2p12-p11.2	cyclin M3
96867378	96873485	ANKRD23	2q11.2	ankyrin repeat domain 23
96877449	96887483	ANKRD39	2q11.2	ankyrin repeat domain 39

start	stop	Symbol	Cyto	Description
96889200	96899462	SEMA4C	2q11.2	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 4C
96905349	96927558	LOC51252	2q11.2	hypothetical protein LOC51252
97029900	97047902	LOC100128957	2q11.2	hypothetical LOC100128957
97055239	97063095	LOC643445	2q11.2	similar to bloodthirsty
97111513	97112936	LOC653924	2q11.2	similar to hypothetical protein LOC150763
97113050	97124309	FAHD2B	2q11.2	fumarylacetoacetate hydrolase domain containing 2B
97143081	97148109	ANKRD36	2q11.2	ankyrin repeat domain 36
FRA2A (2q11.2)				
Region: 97,240K..101,900K				
start	stop	Symbol	Cyto	Description
97366906	97367743	LOC652873	2q11.2	similar to Ig kappa chain V-II region RPMI 6410 precursor
97387519	97388055	UBE3AP1	2q11.1	ubiquitin protein ligase E3A pseudogene 1
97487693	97572761	KIAA1641	2q11.2	KIAA1641
97619480	97621638	LOC643615	2q11.2	similar to Nucleolar transcription factor 1 (Upstream-binding factor 1) (UBF-1)
97628953	97631089	COX5B	2cen-q13	cytochrome c oxidase subunit Vb
97638863	97646816	ACTR1B	2q11.1-q11.2	ARP1 actin-related protein 1 homolog B, cetractin beta (yeast)
97647187	97647865	RNU4P2	2q11.2	RNA, U4 small nuclear pseudogene 2 (U4/14)
97658777	97685961	LOC728537	2q11.2	hypothetical protein LOC728537
97696463	97722755	ZAP70	2q12	zeta-chain (TCR) associated protein kinase 70kDa
97739231	97978786	TMEM131	2q11.2	transmembrane protein 131
97809947	97811352	LOC728851	2q11.2	high-mobility group nucleosome binding domain 1 pseudogene
98070027	98295842	VWA3B	2q11.2	von Willebrand factor A domain containing 3B
98314284	98316860	LOC728861	2q11.2	hypothetical protein LOC728861
98329050	98381496	CNGA3	2q11.2	cyclic nucleotide gated channel alpha 3
98501857	98570614	INPP4A	2q11.2	inositol polyphosphate-4-phosphatase, type I, 107kDa
98582297	98591387	C2orf64	2q11.2	chromosome 2 open reading frame 64
98591474	98601410	UNC50	2q11.2	unc-50 homolog (C. elegans)
98602001	98714021	MGAT4A	2q12	mannosyl (alpha-1,3-)-glycoprotein beta-1,4-N-acetylglucosaminyltransferase, isozyme A
98676998	98678388	LOC100130391	2q11.2	hypothetical LOC100130391
98776741	98919116	C2orf55	2q11.2	chromosome 2 open reading frame 55
98980781	99124469	TSGA10	2q11.2	testis specific, 10
99084813	99086096	LOC550644	2q11.2	CSPG6 pseudogene
99124617	99134382	C2orf15	2q11.2	chromosome 2 open reading frame 15
99137850	99146043	LIPT1	2q11.2	lipoyltransferase 1
99152158	99163924	MITD1	2q11.2	MIT, microtubule interacting and transport, domain containing 1
99164010	99180521	MRPL30	2q11.2	mitochondrial ribosomal protein L30
99225141	99238002	LYG2	2q11.2	lysozyme G-like 2
99267133	99284071	LYG1	2q11.2	lysozyme G-like 1
99301919	99319292	TXNDC9	2q11.2	thioredoxin domain containing 9
99320266	99383160	EIF5B	2q11.2	eukaryotic translation initiation factor 5B
99383370	99472912	REV1	2q11.1-q11.2	REV1 homolog (S. cerevisiae)
99530147	100125469	AFF3	2q11.2-q12	AF4/FMR2 family, member 3
100092739	100126368	LOC648405	2q11.2	hypothetical protein LOC648405
100191148	100234378	LOC150577	2q11.2	hypothetical protein LOC150577
100256185	100305627	LONRF2	2q11.2	LON peptidase N-terminal domain and ring finger 2

start	stop	Symbol	Cyto	Description
100353136	100353439	CYCSP7	2q11.2	cytochrome c, somatic pseudogene 7
100374754	100400523	CHST10	2q11.2	carbohydrate sulfotransferase 10
100407582	100409558	LOC129522	2q11.2	similar to RalA-binding protein 1 (RalBP1) (Ral-interacting protein 1) (76-kDa Ral-interacting protein) (Dinitrophenyl S-glutathione ATPase) (DNP-SG ATPase)
100453376	100466174	NMS	2q11.2	neuromedin S
100492171	100493126	LOC643896	2q11.2	similar to cAMP-regulated phosphoprotein 19
100545859	100559633	PDCL3	2q11.2	phosducin-like 3
100573947	100574218	LOC100131946	2q11.2	hypothetical LOC100131946
100622552	100798913	LOC100131574	2q11.2	hypothetical LOC100131574
100803045	100979719	NPAS2	2q11.2	neuronal PAS domain protein 2
100985123	101002587	RPL3	2q11.2	ribosomal protein L31
100990122	101134278	TBC1D8	2q11.2	TBC1 domain family, member 8 (with GRAM domain)
101235810	101253208	C2orf29	2q11.2	chromosome 2 open reading frame 29
101255830	101255943	SNORD89	2q11.2	small nucleolar RNA, C/D box 89
101258985	101291584	RNF149	2q11.2	ring finger protein 149
101331655	101370489	CREG2	2q11.2	cellular repressor of E1A-stimulated genes 2
101380255	101390847	FLJ42986	2q11.2	FLJ42986 protein
101392873	101457169	LOC731220	2q11.2	similar to regulatory factor X, 4 isoform 1
101492451	101493196	LOC644013	2q11.2	similar to 40S ribosomal protein S6
101680920	101877584	MAP4K4	2q11.2-q12	mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 4

FRA2F (2q21.3-2q22.1)

Region: 136,500K..139,500K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
136588389	136592195	CXCR4	2q21	chemokine (C-X-C motif) receptor 4
136672709	136674652	LOC389053	2q22.1	similar to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K
136803339	136803953	UBBP1	2q14.3	ubiquitin B pseudogene 1
136803340	136805686	LOC648390	2q22.1	similar to ubiquitin B precursor
137464932	138151757	THSD7B	2q21-q22	thrombospondin, type I, domain containing 7B
138438278	138490404	HNMT	2q22.1	histamine N-methyltransferase
138597488	138753345	LOC100127993	2q22.1	similar to ribosomal protein L15
138761150	138764675	LOC440917	2q22.1	similar to 14-3-3 protein epsilon (14-3-3E) (Mitochondrial import stimulation factor L subunit) (MSF L)
138781317	138782016	LOC647002	2q22.1	similar to isopentenyl-diphosphate delta isomerase
138886106	138887569	LOC100129375	2q22.1	hypothetical LOC100129375
138975841	139047271	SPOPL	2q22.1	speckle-type POZ protein-like
139144921	139254281	NXPH2	2q22.1	neurexophilin 2
139371364	139373216	LOC647012	2q22.1	similar to YY1 transcription factor
139375473	139376787	LOC129560	2q22.1	similar to Adenosylhomocysteinase (S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase) (AdoHcyase)

FRA2H (2q32.1-2q32.2)

Region: 182,700K..189,400K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
182715428	183095710	PDE1A	2q32.1	phosphodiesterase 1A, calmodulin-dependent
183289244	183351500	DNAJC10	2q32.1	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 10

start	stop	Symbol	Cyto	Description
183406982	183439743	FRZB	2qter	frizzled-related protein
183497850	183611474	NCKAP1	2q32	NCK-associated protein 1
183644013	183647000	KRT8P10	2q32.1	keratin 8 pseudogene 10
183651732	183672981	DUSP19	2q32.1	dual specificity phosphatase 19
183697328	183734653	NUP35	2q32.1	nucleoporin 35kDa
183832923	183834239	LOC129402	2q32.1	similar to RNA-binding protein LIN-28
184180206	184181242	LOC644877	2q32.1	hypothetical LOC644877
185171338	185512459	ZNF804A	2q32.1	zinc finger protein 804A
186118694	186120790	ELF2P4	2q32.1	E74-like factor 2 pseudogene 4
186378006	186406262	FLJ44048	2q32.1	FLJ44048 protein
186937570	186938105	LOC100131051	2q32.1	hypothetical LOC100131051
187059130	187082333	ZC3H15	2q32.1	zinc finger CCCH-type containing 15
187061428	187062241	DPRXP1	2q32.1	divergent-paired related homeobox pseudogene 1
187163045	187253873	ITGAV	2q31-q32	integrin, alpha V (vitronectin receptor, alpha polypeptide, antigen CD51)
187267034	187336759	KIAA1946	2q32.1	KIAA1946
187400452	187422142	ZSWIM2	2q32.1	zinc finger, SWIM-type containing 2
187574011	187576452	LOC391467	2q32.1	inosine monophosphate dehydrogenase 1 pseudogene
187916091	188021266	CALCRL	2q32.1	calcitonin receptor-like
187988402	187989431	GAPDHL3	2q32.1	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-like 3
188037202	188127464	TFPI	2q32	tissue factor pathway inhibitor (lipoprotein-associated coagulation inhibitor)
188398313	188399664	LOC344328	2q32.1	similar to heat shock 70kD protein binding protein
188793032	188801725	LOC729141	2q32.1	similar to chromosome 18 open reading frame 25 isoform a
188865635	189168898	GULP1	2q32.3-q33	GULP, engulfment adaptor PTB domain containing 1
188870463	188870559	MIRN561	2q32.1	microRNA 561
189306710	189363076	DIRC1	2q33	disrupted in renal carcinoma 1

FRA2J (2q37.1-2q37.3)

Region: 233,900K..241,300K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
233881207	233920440	SAG	2q37.1	S-antigen; retina and pineal gland (arrestin)
233927892	234045482	DGKD	2q37.1	diacylglycerol kinase, delta 130kDa
234048904	234134606	USP40	2q37.1	ubiquitin specific peptidase 40
234158824	234159676	UGT1A12P	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A12 pseudogene
234176938	234177783	UGT1A11P	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A11 pseudogene
234191030	234346684	UGT1A8	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A8
234209862	234346690	UGT1A10	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A10
234221314	234222411	UGT1A13P	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A13 pseudogene
234245283	234346690	UGT1A9	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A9
234255323	234346684	UGT1A7	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A7
234265060	234346690	UGT1A6	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A6

start	stop	Symbol	Cyto	Description
234286377	234346684	UGT1A5	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A5
234292177	234346684	UGT1A4	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A4
234302512	234346684	UGT1A3	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A3
234316135	234317400	HCG3	2q37	HCG3 gene
234320493	234321925	UGT1A2P	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A2 pseudogene
234333658	234346684	UGT1A1	2q37	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1
234351715	234406808	LOC339766	2q37.1	hypothetical protein LOC339766
234410225	234427951	HJURP	2q37.1	Holliday junction recognition protein
234438814	234441829	MSL3L2	2q37.1	male-specific lethal 3-like 2 (Drosophila)
234490782	234592905	TRPM8	2q37.1	transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 8
234519529	234528812	LOC100130859	2q37.1	hypothetical protein LOC100130859
234624085	234650515	SPP2	2q37-qter	secreted phosphoprotein 2, 24kDa
234978347	235035510	LOC727890	2q37.1	hypothetical protein LOC727890
235066424	235070432	ARL4C	2q37.1	ADP-ribosylation factor-like 4C
235522681	235526580	LOC100131177	2q37.2	hypothetical protein LOC100131177
235525367	235629097	SH3BP4	2q37.1-q37.2	SH3-domain binding protein 4
235720406	235720883	LOC642692	2q37.2	hypothetical LOC642692
236067475	236698866	CENTG2	2q37	centaurin, gamma 2
236455745	236455876	LOC100130154	2q37.2	similar to thymosin, beta 10
236563528	236564106	LOC100131101	2q37.2	hypothetical protein LOC100131101
236739046	236741391	GBX2	2q37	gastrulation brain homeobox 2
236740662	236868309	LOC100128572	2q37.2	hypothetical protein LOC100128572
236768254	236837727	ASB18	2q37.2	ankyrin repeat and SOCS box-containing 18
236897533	237080831	IQCA	2q37.2-q37.3	IQ motif containing with AAA domain
236905920	236907118	LOC100129258	2q37.2	hypothetical protein LOC100129258
236981228	236982459	LOC100130450	2q37.2	hypothetical LOC100130450
237141546	237157561	LOC100128709	2q37.3	hypothetical protein LOC100128709
237143119	237155736	CXCR7	2q37.3	chemokine (C-X-C motif) receptor 7
237658823	237672228	COPS8	2q37.3	COP9 constitutive photomorphogenic homolog subunit 8 (Arabidopsis)
237870976	237871610	LOC728245	2q37.3	hypothetical protein LOC728245
237897401	237987559	COL6A3	2q37	collagen, type VI, alpha 3
238002302	238008204	LOC728009	2q37.3	hypothetical protein LOC728009
238060617	238128700	MLPH	2q37.3	melanophilin
238139956	238140557	PRLH	2q37.3	prolactin releasing hormone
238147704	238177653	RAB17	2q37.3	RAB17, member RAS oncogene family
238265668	238338645	LRRFIP1	2q37.3	leucine rich repeat (in FLII) interacting protein 1
238372127	238408253	RBM44	2q37.3	RNA binding motif protein 44
238432926	238485495	RAMP1	2q36-q37.1	receptor (G protein-coupled) activity modifying protein 1
238540439	238615423	UBE2F	2q37.3	ubiquitin-conjugating enzyme E2F (putative)
238634371	238672793	SCLY	2q37.3	selenocysteine lyase
238673690	238706667	ESPNL	2q37.3	espin-like
238705351	238705773	LOC100129121	2q37.3	similar to GHPS3125
238714156	238726286	KLHL30	2q37.3	kelch-like 30 (Drosophila)
238734413	238740434	FAM132B	2q37.3	family with sequence similarity 132, member B
238743782	238777063	ILKAP	2q37.3	integrin-linked kinase-associated serine/threonine phosphatase 2C
238798496	238804811	LOC151174	2q37.3	hypothetical protein LOC151174
238805066	238807741	LOC643387	2q37.3	similar to TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43)

start	stop	Symbol	Cyto	Description
238811647	238813409	HES6	2q37.3	hairy and enhancer of split 6 (Drosophila)
238817418	238861946	PER2	2q37.3	period homolog 2 (Drosophila)
238893821	238972536	TRAF3IP1	2q37.3	TNF receptor-associated factor 3 interacting protein 1
239000365	239025630	ASB1	2q37	ankyrin repeat and SOCS box-containing 1
239496916	239497176	TWIST2	2q37.3	twist homolog 2 (Drosophila)
239500249	239512311	FLJ43879	2q37.3	FLJ43879 protein
239634801	239987580	HDAC4	2q37.3	histone deacetylase 4
239781402	239782090	MGC16025	2q37.3	hypothetical protein MGC16025
239934632	239935000	LOC100128563	2q37.3	hypothetical protein LOC100128563
239986515	239988279	LOC100132902	2q37.3	hypothetical protein LOC100132902
240164932	240169741	FLJ45964	2q37.3	hypothetical FLJ45964
240349491	240386789	LOC150935	2q37.3	hypothetical protein LOC150935
240501950	240507031	LOC100132821	2q37.3	hypothetical protein LOC100132821
240548829	240613471	NDUFA10	2q37.3	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex, 10, 42kDa
240617581	240618519	OR6B2	2q37.3	olfactory receptor, family 6, subfamily B, member 2
240629903	240631072	LOC643905	2q37.3	similar to protocadherin 15b
240633167	240634162	OR6B3	2q37.3	olfactory receptor, family 6, subfamily B, member 3
240667423	240668550	OR9S24P	2q37.3	olfactory receptor, family 9, subfamily S, member 24 pseudogene
240697092	240698239	OR5S1P	2q37.3	olfactory receptor, family 5, subfamily S, member 1 pseudogene
240714653	240724437	MYEOV2	2q37.3	myeloma overexpressed 2
240727119	240728746	OTOS	2q37.3	otospiralin
241023788	241056168	GPC1	2q35-q37	glypican 1
241037500	241044804	LOC100130449	2q37.3	similar to hCG1777210
241044090	241044178	MIRN149	2q37.3	microRNA 149
241067512	241146078	ANKMY1	2q37.3	ankyrin repeat and MYND domain containing 1

FRA4D (4p15.1)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 4

Map: genes

Region: 31M..32,300K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
Keine Gene in diesem Bereich.				

FRA4I (4q21.22-4q21.23)

Region: 83,860K..86,400K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
83769714	83939034	SCD5	4q21.22	stearoyl-CoA desaturase 5
83893513	83893606	MIRN575	4q21.22	microRNA 575
83958838	84031424	SEC31A	4q21.22	SEC31 homolog A (<i>S. cerevisiae</i>)
84040861	84060146	THAP9	4q21.22	THAP domain containing 9
84065151	84151006	LIN54	4q21.22	lin-54 homolog (<i>C. elegans</i>)
84175263	84215995	COPS4	4q21.22	COP9 constitutive photomorphogenic homolog subunit 4 (<i>Arabidopsis</i>)
84230867	84254913	PLAC8	4q21.22	placenta-specific 8
84387356	84388383	LOC391674	4q21.23	similar to Aminomethyltransferase, mitochondrial precursor (Glycine cleavage system T protein) (GCVT)
84404001	84424988	COQ2	4q21.23	coenzyme Q2 homolog, prenyltransferase (yeast)

start	stop	Symbol	Cyto	Description
84435492	84475330	HPSE	4q21.3	heparanase
84547523	84596049	HEL308	4q21.23	DNA helicase HEL308
84596196	84601900	MRPS18C	4q21.23	mitochondrial ribosomal protein S18C
84601116	84625314	CCDC98	4q21.21-q21.23	coiled-coil domain containing 98
84676677	84746050	MAG1	4q21.23	lung cancer metastasis-associated protein
84701688	84701888	LOC100131077	4q21.23	similar to OK/SW-CL.36
85384015	85385747	LOC152845	4q21.23	similar to Zinc finger protein PLAGL2 (Pleiomorphic adenoma-like protein 2)
85633460	85638411	NKX6-1	4q21.2-q22	NK6 homeobox 1
85723081	85789379	CDS1	4q21.23	CDP-diacylglycerol synthase (phosphatidate cytidyltransferase) 1
85809719	86106568	WDFY3	4q21.23	WD repeat and FYVE domain containing 3
86105897	86107224	C4orf12	4q21.3	chromosome 4 open reading frame 12

FRA4F (4q22.1-4q22.2)

Region: 88M..94,500K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
88010368	88017944	LOC643974	4q21.3	similar to 60S ribosomal protein L6 (TAX-responsive enhancer element-binding protein 107) (TAXREB107) (Neoplasm-related protein C140)
88016382	88032599	C4orf36	4q21.3	chromosome 4 open reading frame 36
88053322	88055126	LOC260422	4q21.3	actin related protein 2/3 complex subunit 1A pseudogene
88075627	88083422	LOC728530	4q21.3	hypothetical protein LOC728530
88089614	88090381	LOC442777	4q21.3	glycoprotein, synaptic 2-like
88147177	88281215	AFF1	4q21	AF4/FMR2 family, member 1
88301238	88360698	KLHL8	4q22.1	kelch-like 8 (Drosophila)
88306740	88307910	LOC100130787	4q22.1	similar to uracil-DNA-glycosylase, UNG2
88347097	88348560	GAPDHL4	4q22.1	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-like 4
88443965	88463062	HSD17B13	4q22.1	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 3
88476715	88531479	HSD17B11	4q22.1	hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 11
88538108	88551564	LOC100129693	4q22.1	hypothetical LOC100129693
88562759	88598523	NUDT9	4q22.1	nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 9
88613511	88669530	SPARCL1	4q22.1	SPARC-like 1 (mast9, hevin)
88748705	88757049	DSPP	4q21.3	dentin sialophosphoprotein
88790483	88804534	DMP1	4q21	dentin matrix acidic phosphoprotein
88926072	88926547	LOC100128026	4q22.1	hypothetical LOC100128026
88939726	88952098	IBSP	4q21-q25	integrin-binding sialoprotein (bone sialoprotein, bone sialoprotein II)
88973164	88986968	MEPE	4q21.1	matrix, extracellular phosphoglycoprotein with ASARM motif (bone)
89031835	89034580	HSP90AB3P	4q21-q25	heat shock protein 90kDa alpha (cytosolic), class B member 3 (pseudogene)
89115826	89123587	SPP1	4q21-q25	secreted phosphoprotein 1 (osteopontin, bone sialoprotein I, early T-lymphocyte activation 1)
89147844	89217953	PKD2	4q21-q23	polycystic kidney disease 2 (autosomal dominant)
89230440	89299035	ABCG2	4q22	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2
89402041	89424771	PPM1K	4q22.1	protein phosphatase 1K (PP2C domain containing)
89518915	89583272	HERC6	4q22.1	hect domain and RLD 6
89597291	89646337	HERC5	4q22.1	hect domain and RLD 5
89648765	89650577	LOC728333	4q22.1	similar to nuclear receptor coactivator 4
89661158	89663978	PIGY	4q22.1	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class Y

start	stop	Symbol	Cyto	Description
89667334	89668344	LOC100129137	4q22.1	hypothetical LOC100129137
89732670	89848709	HERC3	4q21	hect domain and RLD 3
89836090	89838003	NAP1L5	4q22.1	nucleosome assembly protein 1-like 5
89849963	89870277	FAM13A1OS	4q22.1	family with sequence similarity 13, member A1 opposite strand
89866129	90197346	FAM13A1	4q22.1	family with sequence similarity 13, member A1
90250887	90252542	LOC731282	4q22.1	hypothetical protein LOC731282
90252991	90255075	TIGD2	4q22.1	tigger transposable element derived 2
90384452	90448184	GPRIN3	4q22.1	GPRIN family member 3
90865728	90977156	SNCA	4q21	synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)
90976196	90980769	LOC644248	4q22.1	hypothetical LOC644248
91035075	91094803	MMRN1	4q22	multimerin 1
91375205	91922178	MGC48628	4q22.1	similar to KIAA1680 protein
91978659	91979292	TMSL3	4q22.1	thymosin-like 3
92459208	92465474	LOC728394	4q22.1	hypothetical protein LOC728394
93322646	93324225	LOC133083	4q22.1	similar to peptidase (mitochondrial processing) alpha
93444573	94912672	GRID2	4q22	glutamate receptor, ionotropic, delta 2

FRA4C (4q31.21-4q31.22)

Region: 144,100K..148,600K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
144073798	144325900	LOC729675	4q31.21	hypothetical protein LOC729675
144325548	144362090	USP38	4q31.1	ubiquitin specific peptidase 38
144477500	144610729	GAB1	4q31.21	GRB2-associated binding protein 1
144489700	144491299	LOC645018	4q31.21	similar to 40S ribosomal protein S2
144565356	144566610	LOC100128888	4q31.21	similar to 40S ribosomal protein SA (p40) (34/67 kDa laminin receptor) (Colon carcinoma laminin-binding protein) (NEM/1CHD4) (Multidrug resistance-associated protein MGr1-Ag)
144653657	144655238	LOC100128055	4q31.21	hypothetical protein LOC100128055
144654066	144694017	SMARCA5	4q31.1-q31.2	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 5
144695660	144702068	LOC100129551	4q31.21	hypothetical protein LOC100129551
144700075	144702063	LOC441046	4q31.21	glucuronidase, beta pseudogene
144717905	144841278	FREM3	4q31.21	FRAS1 related extracellular matrix 3
145011469	145046166	GYPE	4q31.1	glycophorin E
145136707	145159946	GYPB	4q28-q31	glycophorin B (MNS blood group)
145249906	145281294	GYPA	4q28.2-q31.1	glycophorin A (MNS blood group)
145783518	145787040	LOC646576	4q31.22	hypothetical LOC646576
145786623	145879331	HHIP	4q28-q32	hedgehog interacting protein
145986228	145988064	LOC345041	4q31.22	similar to 60 kDa heat shock protein, mitochondrial precursor (Hsp60) (60 kDa chaperonin) (CPN60) (Heat shock protein 60) (HSP-60) (Mitochondrial matrix protein P1) (P60 lymphocyte protein) (HuCHA60)
146135760	146238818	ANAPC10	4q31	<i>anaphase promoting complex subunit 10</i>
146238606	146270126	ABCE1	4q31	ATP-binding cassette, sub-family E (OABP), member 1
146274252	146320282	OTUD4	4q31.21	OTU domain containing 4
146337331	146390473	LOC100131639	4q31.22	hypothetical protein LOC100131639
146515882	146518659	LOC152905	4q31.22	reticulon protein 3 pseudogene
146596607	146597446	LOC100132841	4q31.22	hypothetical LOC100132841
146622401	146699778	SMAD1	4q31	SMAD family member 1

start	stop	Symbol	Cyto	Description
146764399	146766660	LOC729497	4q31.22	similar to nuclear receptor coactivator 4
146779677	146796187	MMAA	4q31.22	methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) cblA type
146820806	146873399	LOC646603	4q31.22	hypothetical LOC646603
146901324	147079057	LOC152485	4q31.22	hypothetical protein LOC152485
147316285	147330663	LSM6	4q31.22	LSM6 homolog, U6 small nuclear RNA associated (<i>S. cerevisiae</i>)
147357561	147371115	LOC345051	4q31.22	hCG38984
147395627	147662535	SLC10A7	4q31.22	solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family), member 7
147779495	147783073	POU4F2	4q31.2	POU class 4 homeobox 2
147847629	148086484	TTC29	4q31.23	tetratricopeptide repeat domain 29
148566576	148566953	LOC100130537	4q31.23	hypothetical LOC100130537

FRA5E (5p14.3-5p14.1)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 5

Map: genes

Region: 18,200K..25,400K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
19269232	19270359	LOC646273	5p14.3	similar to 60 kDa heat shock protein, mitochondrial precursor (Hsp60) (60 kDa chaperonin) (CPN60) (Heat shock protein 60) (HSP-60) (Mitochondrial matrix protein P1) (P60 lymphocyte protein) (HuCHA60)
19508898	20017046	CDH18	5p15.2-p15.1	cadherin 18, type 2
19508898	20017046	CDH18	5p15.2-p15.1	cadherin 18, type 2
20339680	20341579	LOC266786	5p14	nucleoporin 50 kDa pseudogene
21495180	21533132	LOC728411	5p14.3	similar to Beta-glucuronidase precursor
21511147	21512500	LOC100131594	5p14.3	hypothetical protein LOC100131594
21515261	21521181	LOC728401	5p14.3	similar to nuclear pore membrane protein 121
21531072	22004351	LOC100132788	5p14.3	hypothetical protein LOC100132788
21786911	22889488	CDH12	5p14-p13	cadherin 12, type 2 (N-cadherin 2)
21908032	21920644	LOC643300	5p14.3	similar to 60 kDa heat shock protein, mitochondrial precursor (Hsp60) (60 kDa chaperonin) (CPN60) (Heat shock protein 60) (HSP-60) (Mitochondrial matrix protein P1) (P60 lymphocyte protein) (HuCHA60)
22178218	22188138	PMCHL1	5p14.3	pro-melanin-concentrating hormone-like 1
23336788	23336938	LOC100128381	5p14.2	hypothetical LOC100128381
23339125	23341008	LOC391771	5p14.2	similar to protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11
23543481	23564463	PRDM9	5p14	PR domain containing 9
24205964	24207895	LOC503540	5p14.2	fused toes homolog (mouse) pseudogene
24206045	24208143	LOC100130746	5p14.2	hypothetical LOC100130746
24522967	24680668	CDH10	5p14-p13	cadherin 10, type 2 (T2-cadherin)

FRA5D (5q15-5q21.1)

Region: 93,700K..98,370K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
93880919	93980040	C5orf36	5q15	chromosome 5 open reading frame 36
93943653	93955086	LOC100131573	5q15	hypothetical protein LOC100131573

start	stop	Symbol	Cyto	Description
94040330	94057338	ANKRD32	5q15	ankyrin repeat domain 32
94068957	94646035	MCTP1	5q15	multiple C2 domains, transmembrane 1
94752804	94811900	FAM81B	5q15	family with sequence similarity 81, member B
94825868	94916438	KIAA0372	5q15	KIAA0372
94916581	94966562	ARSK	5q15	arylsulfatase family, member K
94981736	94983040	GPR150	5q15	G protein-coupled receptor 150
95008340	95018600	RFESD	5q15	Rieske (Fe-S) domain containing
95019775	95044470	SPATA9	5q15	spermatogenesis associated 9
95092606	95157827	RHOBTB3	5q15	Rho-related BTB domain containing 3
95175431	95184137	GLRX	5q14	glutaredoxin (thioltransferase)
95195502	95196506	LOC727938	5q15	hypothetical protein LOC727938
95213695	95221593	C5orf27	5q15	chromosome 5 open reading frame 27
95246558	95323531	ELL2	5q15	elongation factor, RNA polymerase II, 2
95410406	95577074	LOC441097	5q15	hypothetical LOC441097
95440597	95440671	MIRN583	5q15	microRNA 583
95751875	95794708	PCSK1	5q15-q21	proprotein convertase subtilisin/kexin type 1
96023697	96136143	CAST	5q15	calpastatin
96122270	96169648	ERAP1	5q15	endoplasmic reticulum aminopeptidase 1
96241024	96279397	ERAP2	5q15	endoplasmic reticulum aminopeptidase 2
96297102	96390871	LNPEP	5q15	leucyl/cystinyl aminopeptidase
96393414	96398975	LOC100129563	5q15	similar to MSTP146
96417858	96418818	LOC642737	5q15	similar to Protein SET (Phosphatase 2A inhibitor I2PP2A) (I-2PP2A) (Template-activating factor I) (TAF-I) (HLA-DR-associated protein II) (PHAPII) (Inhibitor of granzyme A-activated DNase) (AAD)
96453330	96504195	LIX1	5q15	Lix1 homolog (mouse)
96524397	96544700	RIOK2	5q15	RIO kinase 2 (yeast)
96730113	96733031	YTHDF1P	5q15	YTH domain family, member 1 pseudogene
97099354	97100372	LOC391813	5q15	similar to zinc finger, DHHC domain containing 3
97574746	97575725	PSME2P	5q21	proteasome (prosome, macropain) activator subunit 2 pseudogene
97702251	97703555	LOC402221	5q21.1	actin pseudogene
97766147	97766325	MRPS35P2	5q15	mitochondrial ribosomal protein S35 pseudogene 2
97932166	97942064	LOC642909	5q21.1	similar to C-terminal binding protein 2
98043006	98044971	LOC402222	5q21.1	similar to ATP-dependent RNA helicase DDX18 (DEAD box protein 18) (Myc-regulated DEAD box protein) (MrDb)
98132900	98160098	RGMB	5q21.1	RGM domain family, member B
98134684	98136696	FLJ35946	5q21.1	hypothetical protein FLJ35946
98218808	98290138	CHD1	5q15-q21	chromodomain helicase DNA binding protein 1
98317973	98318613	LOC100133054	5q21.1	hypothetical LOC100133054

FRA5G (5q35.1-5q35.2)

Region: 170,800K..172,100K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
170779272	170816781	FGF18	5q34	fibroblast growth factor 18
171145481	171166221	LOC644994	5q35.1	hypothetical LOC644994
171221161	171366482	FBXW11	5q35.1	F-box and WD repeat domain containing 11
171401679	171547951	STK10	5q35.1	serine/threonine kinase 10
171553782	171570743	LOC285588	5q35.1	hypothetical LOC285588
171569255	171643400	UBTD2	5q35.1	ubiquitin domain containing 2
171613389	171615349	LOC651815	5q35.1	Kruppel-like factor 3 (basic) pseudogene
171693108	171814132	SH3PXD2B	5q35.1	SH3 and PX domains 2B
172015953	172018945	LOC100130394	5q35.1	hypothetical LOC100130394

FRA6p11 (6p11.2-6p11.1)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 6

Map: genes

Region: 57,700K..58,600K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
57794928	57864011	LOC100131935	6p11.2	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene
57949066	57950349	LOC730180	6p11.2	similar to Histone-binding protein RBBP4 (Retinoblastoma-binding protein 4) (RBBP-4) (Retinoblastoma-binding protein p48) (Chromatin assembly factor 1 subunit C) (CAF-1 subunit C) (Chromatin assembly factor I p48 subunit) (CAF-I 48 kDa subunit) (CA...)
58249836	58249908	TRNAA-AGC	6p11.2	transfer RNA alanine (anticodon AGC)
58250548	58250620	TRNAA-AGC	6p11.2	transfer RNA alanine (anticodon AGC)
58257213	58257286	TRNAI-AAU	6p11.2	transfer RNA isoleucine (anticodon AAU)
58272587	58272659	TRNAA-AGC	6p11.2	transfer RNA alanine (anticodon AGC)
58276451	58276523	TRNAM-CAU	6p11.2	transfer RNA methionine (anticodon CAU)
58290638	58290710	TRNAA-AGC	6p11.2	transfer RNA alanine (anticodon AGC)
58295403	58295475	TRNAA-AGC	6p11.2	transfer RNA alanine (anticodon AGC)
58304582	58304654	TRNAA-AGC	6p11.2	transfer RNA alanine (anticodon AGC)
58354151	58395604	GUSBL2	6p11.2	glucuronidase, beta-like 2
58372126	58372704	LOC727805	6p11.2	similar to Nuclear envelope pore membrane protein POM 121 (Pore membrane protein of 121 kDa) (P145)
58378160	58379510	LOC100132588	6p11.2	hypothetical protein LOC100132588
58401923	58418818	GAPDHP15	6p11.1	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase pseudogene 15
58553978	58555278	LOC727842	6p11.1	similar to retinoblastoma binding Protein 4

FRA7B (7p22.2-7p22.1)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 7

Map: genes

Region: 3,500K..6M

start	stop	Symbol	Cyto	Description
3307606	4275158	SDK1	7p22.2	sidekick homolog 1, cell adhesion molecule (chicken)
4271778	4275158	LOC730351	7p22.2	hypothetical protein LOC730351
4688456	4777600	FOXK1	7p22.1	forkhead box K1
4781790	4797925	KIAA0415	7p22.2	KIAA0415
4805266	4889861	RADIL	7p22.1	Rap GTPase interactor
4863895	4868151	PAPOLB	7p22.1	poly(A) polymerase beta (testis specific)
4912146	4965370	MMD2	7p22.1	monocyte to macrophage differentiation-associated 2
4991149	4995298	RNF216L	7p22.1	ring finger protein 216-like
4999781	5004870	LOC100132793	7p22.1	hypothetical LOC100132793
5037765	5044012	LOC100130307	7p22.1	hypothetical LOC100130307
5052079	5075645	RBAK	7p22.1	RB-associated KRAB zinc finger
5078258	5079380	LOC389458	7p22.1	hypothetical gene supported by BC031661

start	stop	Symbol	Cyto	Description
5123146	5124344	OR10AH1P	7p22.1	olfactory receptor, family 10, subfamily AH, member 1 pseudogene
5128028	5150752	LOC645700	7p22.1	similar to zinc finger protein 577
5196361	5240012	WIPI2	7p22.1	WD repeat domain, phosphoinositide interacting 2
5289087	5310230	SLC29A4	7p22.1	solute carrier family 29 (nucleoside transporters), member 4
5314263	5418305	KIAA1856	7p22.1	KIAA1856 protein
5400629	5426924	LOC100133305	7p22.1	hypothetical protein LOC100133305
5433740	5435829	LOC100129484	7p22.1	hypothetical protein LOC100129484
5481954	5519925	FBXL18	7p22.2	F-box and leucine-rich repeat protein 18
5501975	5502073	MIRN589	7p22.1	microRNA 589
5533312	5536747	ACTB	7p15-p12	actin, beta
5598980	5612812	FSCN1	7p22.1	fascin homolog 1, actin-bundling protein (Strongylocentrotus purpuratus)
5626204	5787818	RNF216	7p22.1	ring finger protein 216
5696630	5697435	LOC100131018	7p22.1	hypothetical protein LOC100131018
5829273	5860294	ZNF815	7p22.1	<u>zinc finger protein 815</u>
5886955	5892520	OCM	7p22.1	oncomodulin
5904867	5932131	C7orf28A	7p22.1	chromosome 7 open reading frame 28A
5932303	5976840	RSPH10B	7p22.1	radial spoke head 10 homolog B (Chlamydomonas)
5979396	6015263	PMS2	7p22.2	PMS2 postmeiotic segregation increased 2 (S. cerevisiae)

FRA7C (7p14.1)

Region: Region: 38,444K..39,80K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
38389830	38637545	AMPH	7p14-p13	amphiphysin
38661330	38662738	KRT8P20	7p14.1	keratin 8 pseudogene 20
38691469	38693162	LOC340286	7p14.1	hypothetical protein LOC340286
38730068	38915325	VPS41	7p14-p13	vacuolar protein sorting 41 homolog (S. cerevisiae)
39012933	39470915	POU6F2	7p14-p13	POU class 6 homeobox 2
39572534	39578996	C7orf36	7p14.1	chromosome 7 open reading frame 36
39573759	39576346	LOC100101126	7p14.1	thioredoxin domain containing 1 pseudogene
39629687	39714244	RALA	7p15-p13	v-ral simian leukemia viral oncogene homolog A (ras related)

FRA7J (7q11.22-7q11.23)

Region: 67M.. 77M

start	stop	Symbol	Cyto	Description
68702255	69895790	AUTS2	7q11.22	autism susceptibility candidate 2
70235725	70816519	WBSCR17	7q11.23	Williams-Beuren syndrome chromosome region 17
70882412	71515296	CALN1	7q11.23	calneuron 1
71045180	71045389	LOC728453	7q11.22	similar to 40S ribosomal protein S28
71677415	71936607	TYW1B	7q11.23	RNA-γW synthesizing protein 1 homolog B (S.cerevisiae)
71938022	71942522	SBDSP	7q11.23	Shwachman-Bodian-Diamond syndrome pseudogene
71971254	71977591	LOC441251	7q11.23	Williams Beuren syndrome chromosome region 19 pseudogene

start	stop	Symbol	Cyto	Description
71987865	72055637	LOC100131972	7q11.23	hypothetical protein LOC100131972
71987872	72056774	POM121	7q11.23	POM121 membrane glycoprotein (rat)
72056768	72063222	NSUN5C	7q11.23	NOL1/NOP2/Sun domain family, member 5C
72067952	72077933	TRIM74	7q11.23	tripartite motif-containing 74
72078149	72080195	LOC100101148	7q11.2	FK506 binding protein 6, 36kDa pseudogene
72106949	72114391	STAG3L3	7q11.23	stromal antigen 3-like 3
72114524	72121743	LOC100101440	7q11.2	PMS2 postmeiotic segregation increased 2 (S. cerevisiae)-like
72128196	72138245	LOC389517	7q11.23	Williams Beuren syndrome chromosome region 19 pseudogene
72145875	72149806	LOC729299	7q11.23	PMS2 postmeiotic segregation increased 2 (S. cerevisiae)-like
72156258	72163557	LOC728524	7q11.23	Williams Beuren syndrome chromosome region 19 pseudogene
72206948	72259272	LOC100093631	7q11.23	general transcription factor II, i, pseudogene
72272610	72287915	NCF1B	7q11.23	neutrophil cytosolic factor 1B pseudogene
72294838	72323594	GTF2IRD2P	7q11.23	GTF2I repeat domain containing 2 pseudogene
72347077	72355656	LOC729316	7q11.23	POM121 membrane glycoprotein (rat) pseudogene
72355162	72360759	NSUN5	7q11.23	NOL1/NOP2/Sun domain family, member 5
72364471	72380021	TRIM50	7q11.23	tripartite motif-containing 50
72380236	72410577	FKBP6	7q11.23	FK506 binding protein 6, 36kDa
72476590	72483142	LOC100133006	7q11.23	hypothetical LOC100133006
72486045	72488386	FZD9	7q11.23	frizzled homolog 9 (Drosophila)
72492676	72574544	BAZ1B	7q11.23	bromodomain adjacent to zinc finger domain, 1B
72588622	72609960	BCL7B	7q11.23	B-cell CLL/lymphoma 7B
72621210	72630949	TBL2	7q11.23	transducin (beta)-like 2
72645460	72676806	MLXIPL	7q11.23	MLX interacting protein-like
72720110	72724376	VPS37D	7q11.23	vacuolar protein sorting 37 homolog D (S. cerevisiae)
72733184	72735717	WBSCR18	7q11.23	Williams Beuren syndrome chromosome region 18
72735834	72750478	WBSCR22	7q11.23	Williams Beuren syndrome chromosome region 22
72751476	72771924	STX1A	7q11.23	Syntaxin 1A (brain)
72788363	72791120	ABHD11	7q11.23	abhydrolase domain containing 11
72821263	72822512	CLDN3	7q11.23	claudin 3
72883129	72884951	CLDN4	7q11.23	claudin 4
72883129	72885558	LOC100128031	7q11.23	hypothetical protein LOC100128031
72886856	72894791	WBSCR27	7q11.23	Williams Beuren syndrome chromosome region 27
72913425	72918159	WBSCR28	7q11.23	Williams-Beuren syndrome chromosome region 28
73080363	73122173	ELN	7q11.23	elastin (supravalvular aortic stenosis, Williams-Beuren syndrome)
73136092	73174790	LIMK1	7q11.23	LIM domain kinase 1
73226642	73249365	EIF4H	7q11.23	eukaryotic translation initiation factor 4H
73243463	73243559	MIRN590	7q11.23	microRNA 590
73262023	73282100	LAT2	7q11.23	linker for activation of T cells family, member 2
73283768	73306674	RFC2	7q11.23	replication factor C (activator 1) 2, 40kDa
73341741	73458209	CLIP2	7q11.23	CAP-GLY domain containing linker protein 2

start	stop	Symbol	Cyto	Description
73506056	73654853	GTF2IRD1	7q11.23	GTF2I repeat domain containing 1
73584557	73585479	WBSCR23	7q11.23	Williams-Beuren syndrome chromosome region 23
73709966	73812958	GTF2I	7q11.23	general transcription factor II, i
73826245	73841595	NCF1	7q11.23	neutrophil cytosolic factor 1, (chronic granulomatous disease, autosomal 1)
73848420	73905777	GTF2IRD2	7q11.23	GTF2I repeat domain containing 2
73903911	73906010	LOC100133260	7q11.23	hypothetical protein LOC100133260
73935918	73937804	LOC100132740	7q11.23	hypothetical protein LOC100132740
73937203	73944667	STAG3L2	7q11.23	stromal antigen 3-like 2
73944837	73959790	PMS2L5	7q11-q22	postmeiotic segregation increased 2-like 5
73958328	74002186	LOC100132585	7q11.23	hypothetical protein LOC100132585
73975505	74076739	LOC389523	7q11.23	similar to opposite strand transcription unit to Stag3
74094219	74127635	WBSCR16	7q11.23	Williams-Beuren syndrome chromosome region 16
74146283	74203559	GTF2IRD2B	7q11.23	GTF2I repeat domain containing 2B
74210381	74225695	NCF1C	7q11.23	neutrophil cytosolic factor 1C pseudogene
74239053	74291381	GTF2IP1	7q11.23	general transcription factor II, i, pseudogene 1
74332784	74342250	LOC643862	7q11.23	Williams Beuren syndrome chromosome region 19 pseudogene
74338743	74353047	LOC441259	7q11.23	PMS2 postmeiotic segregation increased 2 (S. cerevisiae)-like
74603899	74628046	LOC653375	7q11.23	RCC1-like G exchanging factor-like
74645541	74706426	LOC729438	7q11.23	similar to opposite strand transcription unit Stag3
74749202	74757283	LOC641776	7q11.23	Williams Beuren syndrome chromosome region 19 pseudogene
74774469	74783054	LOC643909	7q11.23	Williams Beuren syndrome chromosome region 19 pseudogene
74790975	74794884	LOC729453	7q11.23	PMS2 postmeiotic segregation increased 2 (S. cerevisiae)-like
74805245	74812542	LOC441258	7q11.23	Williams Beuren syndrome chromosome region 19 pseudogene
74818992	74822867	LOC100101441	7q11.2	PMS2 postmeiotic segregation increased 2 (S. cerevisiae)-like
74826383	74834926	STAG3L1	7q11.23 -q21.1	stromal antigen 3-like 1
74859165	74862644	LOC541473	7q11.23	FK506 binding protein 6, 36kDa pseudogene
74862839	74872824	TRIM73	7q11.23	tripartite motif-containing 73
74877582	74884001	NSUN5B	7q11.23	NOL1/NOP2/Sun domain family, member 5B
74884001	74953504	LOC100101267	7q11.2	POM121 membrane glycoprotein (rat)-like
74889159	74953511	LOC100132228	7q11.23	hypothetical protein LOC100132228
74941740	74960834	LOC441253	7q11.23	nuclear envelope pore membrane LOC441253
74962235	74971564	LOC442590	7q11.23	similar to Williams Beuren syndrome Chromosome region 19
74975005	74995330	PMS2L3	7q11.23	postmeiotic segregation increased 2-like 3
75001345	75206215	HIP1	7q11.23	huntingtin interacting protein 1
75236778	75257000	CCL26	7q11.23	chemokine (C-C motif) ligand 26
75279050	75280969	CCL24	7q11.23	chemokine (C-C motif) ligand 24
75297093	75303398	LOC100129130	7q11.23	hypothetical LOC100129130
75346253	75356180	RHBDD2	7q11.23	rhomboid domain containing 2
75382356	75454109	POR	7q11.23	P450 (cytochrome) oxidoreductase
75389982	75390700	LOC100131964	7q11.23	hypothetical LOC100131964
75411037	75411170	SNORA14A	7q11.23	small nucleolar RNA, H/ACA box 14A
75454243	75461889	TMEM120A	7q11.23	transmembrane protein 120A
75463591	75515257	STYXL1	7q11.23	serine/threonine/tyrosine interacting-like 1
75515329	75533867	MDH2	7cen-q22	malate dehydrogenase 2, NAD (mitochondrial)

start	stop	Symbol	Cyto	Description
75539649	75540339	LOC100128451	7q11.23	hypothetical LOC100128451
75577895	75585662	LOC645324	7q11.23	hypothetical LOC645324
75617056	75617879	LOC100129416	7q11.23	hypothetical LOC100129416
75752311	75754554	FLJ37078	7q11.23	hypothetical protein FLJ37078
75769859	75771548	HSPB1	7q11.23	heat shock 27kDa protein 1
75794052	75826252	YWHAG	7q11.23	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, gamma polypeptide
75856582	75876948	SRCRB4D	7q11.23	scavenger receptor cysteine rich domain containing, group B (4 domains)
75864804	75909324	ZP3	7q11.23	zona pellucida glycoprotein 3 (sperm receptor)
75928908	75973248	DTX2	7q11.23	deltex homolog 2 (Drosophila)
75937273	75942253	FDPSL2A	7q11.23	MGC44478
75977681	75982704	UPK3B	7q11.2	uroplakin 3B
76016555	76037662	LOC100133091	7q11.23	similar to LOC554248 protein
76077239	76094556	POMZP3	7q11.23	POM (POM121 homolog, rat) and ZP3 fusion
76421113	76473110	PMS2L11	7q11.23	postmeiotic segregation increased 2-like 11
76435305	76436596	FDPSL2	7q11.23	farnesyl diphosphate synthase-like 2 (farnesyl pyrophosphate synthetase-like 2)
76477545	76493078	PMS2L2	7q11-q22	postmeiotic segregation increased 2-like 2
76489461	76495717	LOC100132581	7q11.23	similar to Williams Beuren syndrome chromosome region 19 pseudogene
76506733	76520291	LOC100132832	7q11.23	similar to postmeiotic segregation increased 2-like 5
76517185	76524125	LOC729545	7q11.23	similar to Williams Beuren syndrome chromosome region 19
76550983	76589619	LOC641808	7q11.23	hypothetical LOC641808
76582652	76584462	LOC644236	7q11.23	similar to 60S ribosomal protein L7a
76589870	76762457	CCDC146	7q11.23	coiled-coil domain containing 146
76660624	76667086	FGL2	7q11.23	fibrinogen-like 2
76778004	76883653	LOC54103	7q11.23	hypothetical protein LOC54103

FRA7K+F (7q22.3-7q31.1)

Region: 106,700K..112M

start	stop	Symbol	Cyto	Description
106630227	106991721	COG5	7q22-q31	component of oligomeric golgi complex 5
106897738	106903361	GPR22	7q22-q31.1	G protein-coupled receptor 22
106991668	107006204	DUS4L	7q22-q31	dihydrouridine synthase 4-like (S. cerevisiae)
107007946	107058401	BCAP29	7q22-q31	B-cell receptor-associated protein 29
107084312	107116799	LOC286002	7q22.3	hypothetical protein LOC286002
107088316	107145490	SLC26A4	7q31	solute carrier family 26, member 4
107117704	107120915	LOC100128597	7q22.3	hypothetical protein LOC100128597
107170432	107176639	LOC100128737	7q22.3	hypothetical protein LOC100128737
107171822	107187265	CBLL1	7q22.3	Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming sequence-like 1
107193153	107230873	SLC26A3	7q31	solute carrier family 26, member 3
107223294	107237276	LOC100128307	7q31.1	hypothetical LOC100128307
107318822	107348879	DLD	7q31-q32	dihydrolipoamide dehydrogenase
107351499	107431040	LAMB1	7q22	laminin, beta 1
107451232	107558037	LAMB4	7q22-q31.2	laminin, beta 4
107575318	107884062	NRCAM	7q31.1-q31.2	neuronal cell adhesion molecule
107899305	107953874	PNPLA8	7q31	patatin-like phospholipase domain containing 8
107937883	107939062	LOC100130892	7q31.1	hypothetical protein LOC100130892
107991766	107997133	THAP5	7q31.1	THAP domain containing 5
107997592	108002530	DNAJB9	7q31	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 9

start	stop	Symbol	Cyto	Description
108311274	108311873	LOC154907	7q31.1	hypothetical LOC154907
108421324	108422322	LOC646614	7q31.1	similar to Mitotic checkpoint protein BUB3 (WD repeat type I transmembrane protein A72.5)
109266418	109267910	LOC100128056	7q31.1	similar to hCG2013701
109386520	109387506	EIF3IP1	7q31.1	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit I pseudogene 1
109425727	109428365	LOC646620	7q31.1	similar to ribosomal protein L3 isoform a
110090346	110989583	IMMP2L	7q31	IMP2 inner mitochondrial membrane peptidase-like (<i>S. cerevisiae</i>)
110518298	110552746	LRRN3	7q31.1	leucine rich repeat neuronal 3
111153400	111633698	DOCK4	7q31.1	dedicator of cytokinesis 4
111633879	111771225	ZNF277	7q31.1	zinc finger protein 277
111850462	111903483	IFRD1	7q22-q31	interferon-related developmental regulator
1111908282	111918178	C7orf53	7q31.1	chromosome 7 open reading frame 53
111947587	111949380	NPM1P14	7q31.1	nucleophosmin 1 (nucleolar phosphoprotein B23, numatrin) pseudogene 14

FRA7q34-7q35

Region: 139M..144,400K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
139059616	139124162	LOC653052	7q34	similar to Homeodomain-interacting protein kinase 2 (hHIPk2)
139175421	139366471	TBXAS1	7q34-q35	thromboxane A synthase 1 (platelet, cytochrome P450, family 5, subfamily A)
139370018	139409990	PARP12	7q34	poly (ADP-ribose) polymerase family, member 12
139431015	139523210	JHDM1D	7q34	jumonji C domain containing histone demethylase 1 homolog D (<i>S. cerevisiae</i>)
139557049	139639515	LOC100130972	7q34	hypothetical LOC100130972
139680021	139744780	SLC37A3	7q34	solute carrier family 37 (glycerol-3-phosphate transporter), member 3
139748800	139750702	LOC100127997	7q34	hypothetical protein LOC100127997
139753916	139772419	RAB19	7q34	RAB19, member RAS oncogene family
139781582	139793075	LOC642355	7q34	nucleoside diphosphate kinase, mitochondrial-like
139799320	139825771	MKRN1	7q34	makorin, ring finger protein, 1
139864689	139948811	DENND2A	7q34	DENN/MADD domain containing 2A
140019422	140041377	ADCK2	7q32-q34	aarF domain containing kinase 2
140042950	140052915	NDUFB2	7q34	NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 2, 8kDa
140080751	140271033	BRAF	7q34	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
140344209	140346063	LOC650172	7q34	similar to chaperonin containing TCPI, subunit 4 (delta)
140352431	140361216	MRPS33	7q32-q34	mitochondrial ribosomal protein S33
140420291	140559033	LOC100129514	7q34	hypothetical protein LOC100129514
140762216	140762638	LOC100130169	7q34	hypothetical LOC100130169
140777161	140817055	LOC100131199	7q34	similar to rCG28098
140897693	141000678	AGK	7q34	acylglycerol kinase
141002997	141048422	KIAA1147	7q34	KIAA1147
141054622	141077540	WEE2	7q32-q32	WEE1 homolog 2 (<i>S. pombe</i>)
141084645	141096726	SSBP1	7q34	single-stranded DNA binding protein 1
141110366	141111466	TAS2R3	7q31.3-q32	taste receptor, type 2, member 3
141124758	141125657	TAS2R4	7q31.3-q32	taste receptor, type 2, member 4
141134083	141134905	PS3	7q34	bitter taste receptor PS3
141136486	141137635	TAS2R5	7q31.3-q32	taste receptor, type 2, member 5

start	stop	Symbol	Cyto	Description
141158179	141158526	LOC642627	7q34	similar to myosin, light polypeptide 6, alkali, smooth muscle and non-muscle
141182555	141187690	LOC136242	7q34	similar to RIKEN cDNA 1700016G05
141209029	141210188	OR9A3P	7q34	olfactory receptor, family 9, subfamily A, member 3 pseudogene
141233317	141234305	OR9A1P	7q34	olfactory receptor, family 9, subfamily A, member 1 pseudogene
141257573	141258393	OR9N1P	7q34	olfactory receptor, family 9, subfamily N, member 1 pseudogene
141265145	141266089	OR9A4	7q34	olfactory receptor, family 9, subfamily A, member 4
141273626	141293252	CLEC5A	7q33	C-type lectin domain family 5, member A
141318900	141320042	TAS2R38	7q34	taste receptor, type 2, member 38
141342148	141453016	MGAM	7q34	maltase-glucoamylase (alpha-glucosidase)
141458018	141490252	LOC93432	7q34	maltase-glucoamylase-like pseudogene
141517439	141567562	LOC100124692	7q34	maltase-glucoamylase-like pseudogene
141587033	141593382	LOC136542	7q34	dopamine-beta-hydroxylase-like pseudogene
141598441	141604347	TRY1	7q34	trypsin X3
141612136	141617600	TRY2P	7q34	trypsinogen-like pseudogene
141633556	141637916	TRY3	7q34	trypsinogen-like pseudogene
141645314	141645763	TRBV1	7q34	T cell receptor beta variable 1
141645314	142221097	TRB@	7q34	T cell receptor beta locus
141647309	141647743	TRBV2	7q34	T cell receptor beta variable 2
141654907	141655366	TRBV3-1	7q34	T cell receptor beta variable 3-1
141659531	141659984	TRBV4-1	7q34	T cell receptor beta variable 4-1
141667379	141667848	TRBV5-1	7q34	T cell receptor beta variable 5-1
141674660	141675092	TRBV6-1	7q34	T cell receptor beta variable 6-1
141678521	141679009	TRBV7-1	7q34	T cell receptor beta variable 7-1
141691835	141692288	TRBV4-2	7q34	T cell receptor beta variable 4-2
141695655	141696087	TRBV6-2	7q34	T cell receptor beta variable 6-2
141705636	141705801	TRBV3-2	7q34	T cell receptor beta variable 3-2
141709095	141709548	TRBV4-3	7q34	T cell receptor beta variable 4-3
141717336	141717768	TRBV6-3	7q34	T cell receptor beta variable 6-3
141720969	141721465	TRBV7-2	7q34	T cell receptor beta variable 7-2
141726537	141727361	TRBV8-1	7q34	T cell receptor beta variable 8-1
141740923	141741363	TRBV5-2	7q34	T cell receptor beta variable 5-2
141749279	141749713	TRBV6-4	7q34	T cell receptor beta variable 6-4
141752850	141753306	TRBV7-3	7q34	T cell receptor beta variable 7-3
141754652	141755112	TRBV8-2	7q34	T cell receptor beta variable 8-2
141757668	141758134	TRBV5-3	7q34	T cell receptor beta variable 5-3
141760404	141760878	TRBV9	7q34	T cell receptor beta variable 9
141768395	141768844	TRBV10-1	7q34	T cell receptor beta variable 10-1
141776154	141776631	TRBV11-1	7q34	T cell receptor beta variable 11-1
141783687	141784129	TRBV12-1	7q34	T cell receptor beta variable 12-1
141793461	141793910	TRBV10-2	7q34	T cell receptor beta variable 10-2
141802421	141802859	TRBV11-2	7q34	T cell receptor beta variable 11-2
141809348	141809790	TRBV12-2	7q34	T cell receptor beta variable 12-2
141819478	141819913	TRBV6-5	7q34	T cell receptor beta variable 6-5
141823636	141824097	TRBV7-4	7q34	T cell receptor beta variable 7-4
141831583	141832047	TRBV5-4	7q34	T cell receptor beta variable 5-4
141838053	141838485	TRBV6-6	7q34	T cell receptor beta variable 6-6
141842568	141843039	TRBV7-5	7q34	T cell receptor beta variable 7-5
141851028	141851492	TRBV5-5	7q34	T cell receptor beta variable 5-5
141856336	141856768	TRBV6-7	7q34	T cell receptor beta variable 6-7
141860651	141861143	TRBV7-6	7q34	T cell receptor beta variable 7-6
141868540	141869005	TRBV5-6	7q34	T cell receptor beta variable 5-6
141875852	141876280	TRBV6-8	7q34	T cell receptor beta variable 6-8
141880094	141880595	TRBV7-7	7q34	T cell receptor beta variable 7-7
141888557	141889023	TRBV5-7	7q34	T cell receptor beta variable 5-7
141895863	141896294	TRBV6-9	7q34	T cell receptor beta variable 6-9

start	stop	Symbol	Cyto	Description
141900477	141900960	TRBV7-8	7q34	T cell receptor beta variable 7-8
141908693	141909159	TRBV5-8	7q34	T cell receptor beta variable 5-8
141917894	141918366	TRBV7-9	7q34	T cell receptor beta variable 7-9
141924413	141924896	TRBV13	7q34	T cell receptor beta variable 13
141932825	141933274	TRBV10-3	7q34	T cell receptor beta variable 10-3
141943473	141943910	TRBV11-3	7q34	T cell receptor beta variable 11-3
141949075	141949521	TRBV12-3	7q34	T cell receptor beta variable 12-3
141952398	141952844	TRBV12-4	7q34	T cell receptor beta variable 12-4
141969589	141970035	TRBV12-5	7q34	T cell receptor beta variable 12-5
141976532	141976964	TRBV14	7q34	T cell receptor beta variable 14
141981607	141982075	TRBV15	7q34	T cell receptor beta variable 15
141986616	141987069	TRBV16	7q34	T cell receptor beta variable 16
141990232	141990966	TRBV17	7q34	T cell receptor beta variable 17
142004303	142004921	TRBV18	7q34	T cell receptor beta variable 18
142007563	142008038	TRBV19	7q34	T cell receptor beta variable 19
142015233	142015905	TRBV20-1	7q34	T cell receptor beta variable 20-1
142025416	142025883	TRBV21-1	7q34	T cell receptor beta variable 21-1
142030237	142030487	TRBV22	7q34	T cell receptor beta variable 22
142034456	142034959	TRBV23-1	7q34	T cell receptor beta variable 23-1
142043797	142044273	TRBV24-1	7q34	T cell receptor beta variable 24-1
142058172	142058639	TRBV25-1	7q34	T cell receptor beta variable 25-1
142068801	142069254	TRBVA	7q34	T cell receptor beta variable A
142083093	142083577	TRBV26	7q34	T cell receptor beta variable 26
142098796	142099329	TRVB	7q34	T cell receptor beta variable B
142102795	142103267	TRBV27	7q34	T cell receptor beta variable 27
142108085	142108565	TRBV28	7q34	T cell receptor beta variable 28
142127703	142128316	TRBV29-1	7q34	T cell receptor beta variable 29-1
142136904	142140495	PRSS1	7q34	protease, serine, 1 (trypsin 1)
142147840	142151405	TRY5	7q34	trypsinogen B
142158332	142161991	TRY6	7q34	trypsinogen C
142168501	142172070	TRY7	7q34	trypsinogen D
142178778	142182363	PRSS2	7q34	protease, serine, 2 (trypsin 2)
142194025	142194036	TRBD1	7q34	T cell receptor beta diversity 1
142194692	142194739	TRBJ1-1	7q34	T cell receptor beta joining 1-1
142194829	142194876	TRBJ1-2	7q34	T cell receptor beta joining 1-2
142195442	142195491	TRBJ1-3	7q34	T cell receptor beta joining 1-3
142196037	142196087	TRBJ1-4	7q34	T cell receptor beta joining 1-4
142196310	142196359	TRBJ1-5	7q34	T cell receptor beta joining 1-5
142196800	142196852	TRBJ1-6	7q34	T cell receptor beta joining 1-6
142199506	142200953	TRBC1	7q34	T cell receptor beta constant 1
142203517	142203528	TRBD2	7q34	T cell receptor beta diversity 2
142204177	142204226	TRBJ2-1	7q34	T cell receptor beta joining 2-1
142204372	142204422	TRBJ2-2	7q34	T cell receptor beta joining 2-2
142204509	142204554	TRBJ2-2P	7q34	T cell receptor beta joining 2-2P
142204659	142204707	TRBJ2-3	7q34	T cell receptor beta joining 2-3
142204810	142204859	TRBJ2-4	7q34	T cell receptor beta joining 2-4
142204931	142204978	TRBJ2-5	7q34	T cell receptor beta joining 2-5
142205051	142205103	TRBJ2-6	7q34	T cell receptor beta joining 2-6
142205268	142205314	TRBJ2-7	7q34	T cell receptor beta joining 2-7
142208852	142210340	TRBC2	7q34	T cell receptor beta constant 2
142220397	142221097	TRBV30	7q34	T cell receptor beta variable 30
142262914	142278969	EPHB6	7q33-q35	EPH receptor B6
142279082	142293599	TRPV6	7q33-q34	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6
142315770	142340942	TRPV5	7q35	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 5
142346721	142348077	C7orf34	7q34	chromosome 7 open reading frame 34
142348323	142369625	KEL	7q33	Kell blood group, metallo-endopeptidase
142433409	142434341	OR9A2	7q34	olfactory receptor, family 9, subfamily A, member 2

start	stop	Symbol	Cyto	Description
142454189	142455094	OR9P1P	7q35	olfactory receptor, family 9, subfamily P, member 1 pseudogene
142459560	142460501	OR6V1	7q34	olfactory receptor, family 6, subfamily V, member 1
142469503	142471004	OR6W1P	7q34	olfactory receptor, family 6, subfamily W, member 1 pseudogene
142539296	142546956	PIP	7q34	prolactin-induced protein
142590634	142591650	TAS2R39	7q34	taste receptor, type 2, member 39
142629294	142630265	TAS2R40	7q34	taste receptor, type 2, member 40
142670686	142676328	GSTK1	7q35	glutathione S-transferase kappa 1
142692185	142695263	TMEM139	7q34	transmembrane protein 139
142695524	142714907	CASP2	7q34-q35	caspase 2, apoptosis-related cysteine peptidase (neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 2)
142719896	142720276	LOC730647	7q34	similar to Histidine triad nucleotide-binding protein 1 (Adenosine 5-monophosphoramidase) (Protein kinase C inhibitor 1) (Protein kinase C-interacting protein 1) (PKCI-1)
142723341	142759219	CLCN1	7q35	chloride channel 1, skeletal muscle (Thomsen disease, autosomal dominant)
142760615	142769967	FAM131B	7q34	family with sequence similarity 131, member B
142786366	142787997	LOC100129105	7q34	similar to hCG1821214
142788482	142798326	ZYX	7q32	zyxin
142798327	142816107	EPHA1	7q34	EPH receptor A1
142844250	142845188	TAS2R62P	7q35	taste receptor, type 2, member 62 pseudogene
142850668	142851624	TAS2R60	7q35	taste receptor, type 2, member 60
142885088	142886011	TAS2R41	7q35	taste receptor, type 2, member 41
142895477	142896826	OR2R1P	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily R, member 1 pseudogene
142917948	142919326	OR10AC1P	7q35	olfactory receptor, family 10, subfamily AC, member 1 pseudogene
142952256	142953526	LOC780811	7q35	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, phosphoribosylaminoimidazole succinocarboxamide synthetase pseudogene
142952394	142967811	LOC652678	7q35	similar to Multifunctional protein ADE2
142979012	142981366	LOC441294	7q35	similar to CTAGE6
142986141	143015972	FAM115B	7q35	family with sequence similarity 115, member B
143014244	143018136	LOC100130415	7q35	similar to PRO2751
143028667	143053107	FAM139A	7q35	family with sequence similarity 139, member A
143083115	143085776	CTAGE6	7q35	CTAGE family, member 6
143096889	143112308	LOC100133146	7q35	hypothetical LOC100133146
143110541	143166620	LOC780812	7q35	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, phosphoribosylaminoimidazole succinocarboxamide synthetase pseudogene
143179048	143182932	LOC100131883	7q35	similar to PRO2751
143180982	143230105	FAM115A	7q35	family with sequence similarity 115, member A
143263259	143264212	OR2F2	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily F, member 2
143287953	143289041	OR2F1	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily F, member 1
143308831	143309958	OR2Q1P	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily Q, member 1 pseudogene

start	stop	Symbol	Cyto	Description
143332023	143332958	OR6B1	7q35	olfactory receptor, family 6, subfamily B, member 1
143378428	143379363	OR2A5	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 5
143402246	143403178	OR2A25	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 25
143405319	143405980	OR2A41P	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 41 pseudogene
143423134	143424066	OR2A12	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 12
143437609	143438565	OR2A2	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 2
143446390	143447486	OR2A15P	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 15 pseudogene
143457139	143458071	OR2A14	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 14
143469961	143471167	OR2A13P	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 13 pseudogene
143485052	143486385	OR2A3P	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 3 pseudogene
143504666	143505642	OR2AO1P	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily AO, member 1 pseudogene
143509861	143515705	LOC100128553	7q35	hypothetical LOC100128553
143514610	143523669	FLJ43692	7q35	ARHGEF5-like
143559937	143560851	OR2A42	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 42
143578497	143579629	OR2A20P	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 20 pseudogene
143586722	143587654	OR2A7	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 7
143593917	143598945	LOC728377	7q35	similar to rho guanine nucleotide exchange factor 5
143625848	143628960	OR2A9P	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 9 pseudogene
143646151	143647083	OR2A1	7q35	olfactory receptor, family 2, subfamily A, member 1
143683422	143708658	ARHGEF5	7q33-q35	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 5
143726972	143738253	NOBOX	7q35	NOBOX oogenesis homeobox
143779967	144164079	TPK1	7q34-q35	thiamin pyrophosphokinase 1
143974904	143976642	LOC100132804	7q35	hypothetical LOC100132804
144333895	144339029	LOC402715	7q35	similar to Importin alpha-2 subunit (Karyopherin alpha-2 subunit) (SRP1-alpha) (RAG cohort protein 1)
144368551	144368748	LOC643308	7q35	similar to 60S ribosomal protein L7

FRA9D (eigentl. 9q22; 9q21.33)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 9

Map: genes

Region: 87,300K..87,900K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
87351275	87546709	AGTPBP1	9q21.33	ATP/GTP binding protein 1
87555344	87591721	LOC100129901	9q21.33	similar to KIF27B

start	stop	Symbol	Cyto	Description
87609743	87661673	LOC389765	9q21.33	similar to KIF27C
87703722	87704556	LOC548599	9q21	prohibitin pseudogene
87739311	87741334	LOC100130049	9q21.33	hypothetical LOC100130049
87745877	87827037	MAK10	9q21.33	MAK10 homolog, amino-acid N-acetyltransferase subunit, (<i>S. cerevisiae</i>)
87830876	87904903	GOLM1	9q21.33	golgi membrane protein 1

FRA10G (10q11.23)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 10

Map: genes

Region: 45,400K..46,300K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
45272823	45410360	MARCH8	10q11.21	membrane-associated ring finger (C3HC4) 8
45431049	45487802	ANUBL1	10q11.21	AN1, ubiquitin-like, homolog (<i>Xenopus laevis</i>)
45494046	45516086	CTGLF10P	10q11.21	centaurin, gamma-like family, member 10 pseudogene
45521538	45531968	LOC100128244	10q11.21	similar to hCG1980421
45530661	45541492	LOC648708	10q11.21	hypothetical LOC648708
45542673	45608418	FAM21C	10q11.1	family with sequence similarity 21, member C
45630882	45632772	LOC643479	10q11.21	hypothetical LOC643479
45641056	45662927	CTGLF1	10q11.21	centaurin, gamma-like family, member 1
45676729	45679083	LOC100133130	10q11.21	similar to PRO1102
45970129	46061009	PTPN20A	10q11.22	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 20A
46077145	46096738	FRMPD2L2	10q11.21	<u>FERM and PDZ domain containing 2 like 2</u>
46137033	46153305	CTGLF8P	10q11.22	centaurin, gamma-like family, member 8 pseudogene
46174281	46182762	BMS1P1	10q11.22	BMS1 pseudogene 1
46181283	46183950	LOC439962	10q11.22	hypothetical LOC439962
46193069	46195217	LOC441554	10q11.22	similar to dual specificity phosphatase 8
46195423	46211518	CTSLL5	10q11.22	cathepsin L-like 5

FRA10F (10q26.13-10q26.2)

Region: 126,200K..129,100K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
126140402	126292699	LHPP	10q26.13	phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase
126168343	126171678	LOC100132892	10q26.13	<u>hypothetical protein LOC100132892</u>
126216001	126216849	LOC100129821	10q26.13	hypothetical LOC100129821
126297853	126422920	FAM53B	10q26.13	family with sequence similarity 53, member B
126437396	126470429	LOC399818	10q26.13	similar to CG9643-PA
126480344	126515229	KIAA0157	10q26.13	KIAA0157
126620682	126665995	ZRANB1	10q26.13	zinc finger, RAN-binding domain containing 1
126666408	126839614	CTBP2	10q26.13	C-terminal binding protein 2
126717613	126840943	LOC100132971	10q26.13	hypothetical protein LOC100132971
126845236	126845499	MRPS21P6	10q26	mitochondrial ribosomal protein S21 pseudogene 6
126905907	126937012	LOC642622	10q26.13	hypothetical LOC642622
127344579	127346853	ALDOAP2	10q26.13	aldolase A, fructose-bisphosphate pseudogene 2

start	stop	Symbol	Cyto	Description
127396258	127398084	LOC728011	10q26.13	hypothetical protein LOC728011
127398074	127442702	C10orf137	10q26.13-q26.2	chromosome 10 open reading frame 137
127445012	127454380	MMP21	10q26.2	matrix metalloproteinase 21
127467142	127501757	UROS	10q25.2-q26.3	uroporphyrinogen III synthase (congenital erythropoietic porphyria)
127502105	127532080	BCCIP	10q26.1	BRCA2 and CDKN1A interacting protein
127514899	127559874	DHX32	10q26.2	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 32
127575098	127688151	FANK1	10q26.2	fibronectin type III and ankyrin repeat domains 1
127693415	128067055	ADAM12	10q26.3	ADAM metalloproteinase domain 12 (meltrin alpha)
128103561	128200000	C10orf90	10q26.2	chromosome 10 open reading frame 90
128137844	128138302	LOC728158	10q26.2	hCG2044975
128203568	128206239	LOC728152	10q26.2	hypothetical protein LOC728152
128486348	128575303	LOC728065	10q26.2	hypothetical protein LOC728065
128658955	129140770	DOCK1	10q26.13-q26.3	dedicator of cytokinesis 1
128823680	128884412	C10orf141	10q26.2	chromosome 10 open reading frame 141

FRA13C (13q21.2-13q21.32)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 13

Map: genes

Region: 60,200K..65,600K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
60109021	60110232	LOC390407	13q21.2	similar to eukaryotic translation initiation factor 4A, isoform 1
60881819	60887282	PCDH20	13q21	protocadherin 20
61269388	61282755	LOC100129024	13q21.31	hypothetical LOC100129024
61800018	61800530	LOC100133193	13q21.31	hypothetical LOC100133193
61878192	61882641	LOC647259	13q21.31	similar to sequestosome 1 isoform 1
62655235	62699190	LOC729287	13q21.31	hypothetical protein LOC729287
63209569	63214702	OR7E156P	13q21.31	olfactory receptor, family 7, subfamily E, member 156 pseudogene
63218935	63219324	LOC647262	13q21.31	hypothetical LOC647262
63283257	63283950	LOC100128626	13q21.31	hypothetical LOC100128626
63304279	63305127	LOC647264	13q21.31	hypothetical LOC647264
63308962	63309907	OR7E104P	13q21.31	olfactory receptor, family 7, subfamily E, member 104 pseudogene
63312829	63313233	LOC100128202	13q21.31	hypothetical protein LOC100128202
63313325	63316258	LOC100128201	13q21.31	similar to hCG2042246
63447913	63448556	LOC100130677	13q21.31	hypothetical LOC100130677
64429573	64431751	LGMN2P	13q21.32	legumain 2 pseudogene
64781984	64783087	STARP1	13q21.32	steroidogenic acute regulatory protein pseudogene 1
65259579	65260996	LOC387933	13q21.32	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A3 pseudogene

FRA14B (14q23.2-14q24.1)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 14

Map: genes

Region: 63,400K..68,300K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
63389436	63762920	SYNE2	14q23.2	spectrin repeat containing, nuclear envelope 2

start	stop	Symbol	Cyto	Description
63763504	63875021	ESR2	14q23.2	estrogen receptor 2 (ER beta)
63872753	63874725	LOC100129185	14q23.2	hypothetical protein LOC100129185
63882610	63884140	LOC441687	14q23.2	similar to testis expressed gene 21
63924846	63996474	MTHFD1	14q24	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1, methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase, formyltetrahydrofolate synthetase
64001970	64010974	AKAP5	14q21-q24	A kinase (PRKA) anchor protein 5
64023308	64040307	ZBTB25	14q23-q24	zinc finger and BTB domain containing 25
64041174	64070161	ZBTB1	14q23.3	zinc finger and BTB domain containing 1
64076939	64079708	HSPA2	14q24.1	heat shock 70kDa protein 2
64086373	64125849	C14orf50	14q23.3	chromosome 14 open reading frame 50
64136476	64138381	NUP50P1	14q23.3	nucleoporin 50 pseudogene 1
64240946	64280813	PLEKHG3	14q23.3	pleckstrin homology domain containing, family G (with RhoGef domain) member 3
64282754	64359619	SPTB	14q23-q24.2	spectrin, beta, erythrocytic (includes spherocytosis, clinical type I)
64282756	64285203	LOC100129913	14q23.3	hypothetical protein LOC100129913
64450893	64471666	CHURC1	14q23.3	churchill domain containing 1
64475625	64479284	GPX2	14q24.1	glutathione peroxidase 2 (gastrointestinal)
64482287	64508551	RAB15	14q23.3	RAB15, member RAS oncogene family
64523260	64599123	FNTB	14q23-q24	farnesyltransferase, CAAX box, beta
64542645	64638980	MAX	14q23	MYC associated factor X
64755118	64758772	LOC100128233	14q23.3	hypothetical protein LOC100128233
64803109	64803459	LOC646279	14q23.3	similar to 60S ribosomal protein L21
64805183	64806149	RPL36AP2	14q23.3	ribosomal protein L36a pseudogene 2
64816121	64816772	PTBP1P	14q23.3	polypyrimidine tract binding protein 1 pseudogene
64947051	64949155	LOC645431	14q23.3	hypothetical protein LOC645431
64947593	65279715	FUT8	14q24.3	fucosyltransferase 8 (alpha (1,6) fucosyltransferase)
65004155	65004948	RPL21P8	14q23.3	ribosomal protein L21 pseudogene 8
65007572	65007656	MIRN625	14q23.3	microRNA 625
65414404	65417646	NCOA4P	14q23.3	nuclear receptor coactivator 4 pseudogene
65437403	65437919	LOC646362	14q23.3	hypothetical LOC646362
65493768	65543384	LOC729850	14q23.3	hypothetical protein LOC729850
65548862	65550416	YBX1P1	14q23.3	Y box binding protein 1 pseudogene 1
66022862	66035024	MGC88374	14q23.3	similar to CG32662-PA
66043878	66718278	GPHN	14q23.3	gephyrin
66725899	66765020	FAM71D	14q23.3	family with sequence similarity 71, member D
66735524	66737020	SF3B4P	14q23.3	splicing factor 3b, subunit 4, pseudogene
66777774	66872289	MPP5	14q23.3	membrane protein, palmitoylated 5 (MAGUK p55 subfamily member 5)
66874342	66896344	ATP6V1D	14q23-q24.2	ATPase, H+ transporting, lysosomal 34kDa, V1 subunit D
66896787	66922986	EIF2S1	14q23.3	eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 1 alpha, 35kDa
66923453	66948581	PLEK2	14q23.3	pleckstrin 2
67006736	67051774	C14orf83	14q24.1	chromosome 14 open reading frame 83
67069761	67126008	PLEKHH1	14q24.1	pleckstrin homology domain containing, family H (with MyTH4 domain) member 1
67125776	67136770	PIGH	14q11-q24	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class H
67147465	67152567	LOC729868	14q24.1	similar to protein kinase C, eta
67156332	67188190	ARG2	14q24.1-q24.3	arginase, type II
67187619	67211301	VTI1B	14q24.1	vesicle transport through interaction with t-SNAREs homolog 1B (yeast)

start	stop	Symbol	Cyto	Description
67188599	67189199	COX7AP1	14q24.1	cytochrome c oxidase subunit VIIa pseudogene 1
67213270	67232213	RDH11	14q24.1	retinol dehydrogenase 11 (all-trans/9-cis/11-cis)
67250882	67251794	RPL21P9	14q24.1	ribosomal protein L21 pseudogene 9
67258943	67270921	RDH12	14q24.1	retinol dehydrogenase 12 (all-trans/9-cis/11-cis)
67282992	67353055	ZFYVE26	14q24.1	zinc finger, FYVE domain containing 26
67356262	68132367	RAD51L1	14q23-q24.2	RAD51-like 1 (<i>S. cerevisiae</i>)
67875039	67876119	RPL7AP5	14q24.1	ribosomal protein L7a pseudogene 5
67957922	67958764	PPIAP6	14q24.1	<u>peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)</u>
68229452	68230196	RPL12P7	14q24.1	ribosomal protein L12 pseudogene 7 pseudogene 6

FRA16C (16q22.2-16q22.3)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 16

Map: genes

Region: 68,400K..72,200K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
68353775	68533144	WWP2	16q22.1	WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2
68524484	68524583	MIRN140	16q22.1	microRNA 140
68542311	68555390	LOC348174	16q22.1	<u>secretory protein LOC348174</u>
68567701	68657352	PDXDC2	16q22.1	pyridoxal-dependent decarboxylase domain containing 2
68670507	68671028	LOC645299	16q22.1	similar to ribosomal protein S10
68704087	68707961	LOC645307	16q22.1	hypothetical LOC645307
68705030	68752685	PDPR	16q22.1	pyruvate dehydrogenase phosphatase regulatory subunit
68747744	68764817	LOC100132953	16q22.1	hypothetical protein LOC100132953
68765429	68778299	MGC34761	16q22.1	hypothetical protein MGC34761
68812117	68827150	LOC729513	16q22.1	similar to PI-3-kinase-related kinase SMG-1
68841635	68843334	EXOSC6	16q22.1	exosome component 6
68843798	68880913	AARS	16q22	alanyl-tRNA synthetase
68890573	68925232	DDX19B	16q22.1	DEAD (Asp-Glu-Ala-As) box polypeptide 19B
68938325	68964785	DDX19A	16q22.1	DEAD (Asp-Glu-Ala-As) box polypeptide 19A
68970839	69030492	ST3GAL2	16q22.1	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 2
69045999	69071678	FUK	16q22.1	fucokinase
69071973	69114958	COG4	16q22.1	component of oligomeric golgi complex 4
69115202	69163702	SF3B3	16q22.1	splicing factor 3b, subunit 3, 130kDa
69120906	69120999	SNORD111B	16q22.1	small nucleolar RNA, C/D box 111B
69129409	69129502	SNORD111	16q22.1	small nucleolar RNA, C/D box 111
69237969	69252085	C16orf77	16q22.1	chromosome 16 open reading frame 77
69252608	69277455	ABBA-1	16q22.1	actin-bundling protein with BAIAP2 homology
69278843	69392562	VAC14	16q22.1	Vac14 homolog (<i>S. cerevisiae</i>)
69279962	69281788	LOC100130369	16q22.1	hypothetical protein LOC100130369
69346464	69360339	LOC100130894	16q22.1	hypothetical protein LOC100130894
69369615	69369685	TRNAG-GCC	16q22.1	transfer RNA glycine (anticodon GCC)
69370443	69370513	TRNAG-GCC	16q22.1	transfer RNA glycine (anticodon GCC)
69380098	69380168	TRNAG-GCC	16q22.1	transfer RNA glycine (anticodon GCC)
69380911	69380981	TRNAG-GCC	16q22.1	transfer RNA glycine (anticodon GCC)
69398790	69822070	HYDIN	16q22.1-q22.3	hydrocephalus inducing homolog (mouse)
69873704	69881010	FLJ11171	16q22.3	hypothetical protein FLJ11171

start	stop	Symbol	Cyto	Description
69950127	69981842	CALB2	16q22.2	calbindin 2, 29kDa (calretinin)
70017897	70017969	TRNAM-CAU	16q22.3	transfer RNA methionine (anticodon CAU)
70021666	70024728	LOC390738	16q22.3	similar to Transducin-like enhancer protein 2 (ESG2)
70039001	70053618	ZNF23	16q22	zinc finger protein 23 (KOX 16)
70053177	70055471	LOC729556	16q22.3	hypothetical protein LOC729556
70065477	70080755	ZNF19	16q22	zinc finger protein 19
70117560	70129917	CHST4	16q22.3	carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 4
70156386	70163842	LOC100132529	16q22.3	hypothetical protein LOC100132529
70158255	70168496	TAT	16q22.1	tyrosine aminotransferase
70215112	70232043	LOC100132262	16q22.3	hypothetical protein LOC100132262
70217571	70233369	MARVELD3	16q22.3	MARVEL domain containing 3
70236353	70306205	PHLPP1	16q22.3	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase-like
70318469	70318735	LOC100127951	16q22.3	similar to ISPF6484
70320404	70400477	AP1G1	16q23	adaptor-related protein complex 1, gamma 1 subunit
70349795	70349898	MIRN768	16q22.3	microRNA 768
70349806	70349891	SNORD71	16q22.2	small nucleolar RNA, C/D box 71
70437109	70474695	LOC100131476	16q22.3	hypothetical protein LOC100131476
70441087	70448737	ATXN1L	16q22.3	ataxin 1-like
70451089	70474913	ZNF821	16q22.3	zinc finger protein 821
70486947	70520407	KIAA0174	16q22.3	KIAA0174
70520395	70591378	PKD1L3	16q22.3	polycystic kidney disease 1-like 3
70595169	70596205	LOC100130263	16q22.3	similar to coiled-coil domain containing 25
70596437	70598093	LOC645443	16q22.3	similar to ATP synthase alpha chain, mitochondrial precursor
70600144	70616456	DHODH	16q22	dihydroorotate dehydrogenase
70646009	70652458	HP	16q22.1	haptoglobin
70654626	70668646	HPR	16q22.1	haptoglobin-related protein
70676257	70685015	TXNL4B	16q22.3	thioredoxin-like 4B
70685116	70704312	DHX38	16q21-q22.3	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 38
70710499	70763525	PMFBP1	16q22.3	polyamine modulated factor 1 binding protein 1
70810878	70869971	LOC390739	16q22.3	similar to C-Myc-binding protein (Associate of Myc 1) (AMY-1)
71091911	71256375	LOC645478	16q22.3	hypothetical LOC645478
71320015	71321305	KRT18P18	16q22.3	keratin 18 pseudogene 18
71374285	71639775	ZFHX3	16q22.3-q23.1	zinc finger homeobox 3
71541313	71549838	LOC100132068	16q22.3	hypothetical protein LOC100132068
<u>71684025</u>	<u>71685174</u>	<u>LOC283902</u>	<u>16q22.3</u>	<u>hypothetical gene supported by BC019009</u>
72069717	72069789	TRNAK-UUU	16q22.3	transfer RNA lysine (anticodon UUU)

FRA18B (18q21.32-18q21.33)

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 18

Map: genes

Region: 55,900K..57,500K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
<u>55967762</u>	<u>55968652</u>	<u>LOC400652</u>	<u>18q21.32</u>	<u>similar to 40S ribosomal protein S3a</u>
56014767	56016404	LOC342784	18q21.32	similar to TFIIF basal transcription factor complex p62 subunit (Basic transcription factor 62 kDa subunit) (BTF2-p62) (General transcription factor IIF polypeptide 1)

start	stop	Symbol	Cyto	Description
56189544	56190981	MC4R	18q22	melanocortin 4 receptor
56338047	56338384	MRPS5P4	18q21	mitochondrial ribosomal protein S5 pseudogene 4
56428981	56464308	LOC643064	18q21.32	similar to Glutamate decarboxylase 1 (Glutamate decarboxylase, 67 kDa isoform) (GAD-67) (67 kDa glutamic acid decarboxylase)
56480799	56482709	LOC220147	18q21.32	similar to C-terminal binding protein 2 isoform 2
56612821	56613117	LOC728111	18q21.32	hCG1659830
57223071	57223418	LOC100129867	18q21.33	hypothetical LOC100129867
57308755	57373345	CDH20	18q22-q23	cadherin 20, type 2
57424281	57425129	LOC100130938	18q21.33	hypothetical protein LOC100130938
57436549	57436789	LOC100129011	18q21.33	hypothetical LOC100129011

Legende:

dick gedruckte Schrift: Verbindung zu Leukämie/Tumor; Region innerhalb der Linien = Region innerhalb der FS-Ausdehnung; Ausdehnung in kbp (hier als K bezeichnet); Genbezeichnung (Symbol) und zytogenetische Lage; Beschreibung der Gene.

13A Gene im Bruchpunktbereich von Tumor-Zelllinien/Patientensuspension (Erläuterungen siehe XXVIII).

A-431/SAOS-2

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 8

Map: genes

Region: 136,340K..138M

start	stop	Symbol	Cyto	Description
136315668	136377980	LOC286094	8q24.22	hypothetical protein LOC286094
136538898	136729031	KHDRBS3	8q24.2	KH domain containing, RNA binding, signal transduction associated 3
136706149	136707406	LOC100130092	8q24.23	similar to MAPRE1 protein

Chromosome: 16

Map: genes

Region: 71,770K..74,200K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
72069717	72069789	TRNAK-UUU	16q22.3	transfer RNA lysine (anticodon UUU)
72531953	72533181	LOC441506	16q22.3	similar to 40S ribosomal protein SA (p40) (34/67 kDa laminin receptor) (Colon carcinoma laminin-binding protein) (NEM/1CHD4) (Multidrug resistance-associated protein MGr1-Ag)
72812327	72812827	LOC401859	16q22.3	similar to peptidylprolyl isomerase A isoform 1
72888182	72897687	PSMD7	16q23-q24	proteasome (prosome, macropain) 26S subunit, non-ATPase, 7
72895646	72959654	LOC283922	16q22.3	hypothetical protein LOC283922
72957340	72961225	LOC440386	16q22.3	hypothetical gene supported by BC029817
72969373	72983514	LOC440348	16q22.3	similar to nuclear pore complex interacting protein
73000030	73012791	LOC497190	16q22.3	secretory protein LOC497190
73043357	73198518	GLG1	16q22-q23	golgi apparatus protein 1
73203922	73204620	LOC100132346	16q22.3	similar to chaperonin 10
73212798	73258280	RFWD3	16q22.3	ring finger and WD repeat domain 3
73254074	73260247	LOC645726	16q22.3	similar to Lamina-associated polypeptide 2, isoforms beta/gamma (Thymopoietin, isoforms beta/gamma) (TP beta/gamma) (Thymopoietin-related peptide isoforms beta/gamma) (TPRP isoforms beta/gamma)
73263262	73292290	MLKL	16q22.3	mixed lineage kinase domain-like
73304359	73366224	FA2H	16q23	fatty acid 2-hydroxylase
73464972	73576518	WDR59	16q23.1	WD repeat domain 59
73590416	73702393	ZNRF1	16q23.1	zinc and ring finger 1
73703259	73708166	LDHD	16q23.1	lactate dehydrogenase D
73739922	73763633	ZFP1	16q23.1	zinc finger protein 1 homolog (mouse)
73783407	73784646	LOC441774	16q23.1	similar to 40S ribosomal protein S4, Y isoform 1
73795495	73798573	CTRB2	16q23.1	chymotrypsinogen B2
73810385	73816323	CTRB1	16q23-q24.1	chymotrypsinogen B1
73820429	73843004	BCAR1	16q22-q23	breast cancer anti-estrogen resistance 1
73837771	73838491	LOC100131601	16q23.1	similar to hCG1980470
73885109	74024888	CFDP1	16q22.2-q22.3	craniofacial development protein 1
74038418	74056085	TMEM170	16q23.1	transmembrane protein 170
74064523	74086427	CHST6	16q22	carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 6
74090064	74108980	LOC645799	16q23.1	similar to carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 5
74119929	74126569	CHST5	16q22.3	carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 5

start	stop	Symbol	Cyto	Description
74129516	74147671	FLJ22167	16q23.1	hypothetical protein FLJ22167
74157750	74169280	GABARAPL2	16q22.3-q24.1	GABA(A) receptor-associated protein-like 2
74190499	74214655	ADAT1	16q23.1	adenosine deaminase, tRNA-specific 1

Chromosome: 7

Map: genes

Region: 40,100K..41,800K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
40141100	40866882	C7orf10	7p14.1	chromosome 7 open reading frame 10
41695126	41709231	INHBA	7p15-p13	inhibin, beta A

COLO-320

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 7

Map: genes

Region: 99,408K..100,100K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
99402286	99411623	AZGP1	7q22.1	alpha-2-glycoprotein 1, zinc-binding
99416332	99423256	LOC646282	7q22.1	similar to alpha-2-glycoprotein 1, zinc
99425154	99436753	LOC100128334	7q22.1	similar to hCG1770601
99451155	99473339	ZKSCAN1	7q21.3-q22.1	zinc finger with KRAB and SCAN domains 1
99485353	99500599	ZSCAN21	7q22.1	zinc finger and SCAN domain containing 21
99499589	99517307	ZNF3	7q22.1	zinc finger protein 3
99524519	99527759	COPS6	7q22.1	COP9 constitutive photomorphogenic homolog subunit 6 (Arabidopsis)
99528340	99537363	MCM7	7q21.3-q22.1	minichromosome maintenance complex component 7
99529118	99529201	MIRN25	7q22.1	microRNA 25
99529326	99529405	MIRN93	7q22.1	microRNA 93
99529551	99529632	MIRN106B	7q22.1	microRNA 106b
99537066	99542739	AP4M1	7q22.1	adaptor-related protein complex 4, mu 1 subunit
99542629	99554915	TAF6	7q22.1	TAF6 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor, 80kDa
99555201	99561067	CNPY4	7q22.1	canopy 4 homolog (zebrafish)
99562253	99564057	LOC255374	7q22.1	similar to hypothetical protein MGC49416
99584466	99589769	LOC389541	7q22.1	similar to CG14977-PA
99589979	99594238	C7orf43	7q22.1	chromosome 7 open reading frame 43
99594801	99604309	GAL3ST4	7q22.1	galactose-3-O-sulfotransferase 4
99605165	99612926	GPC2	7q22.1	glypican 2
99613474	99649946	STAG3	7q22.1	stromal antigen 3
99644497	99707549	GATS	7q22.1	opposite strand transcription unit to STAG3
99654807	99657047	PVRIG	7q22.1	poliovirus receptor related immunoglobulin domain containing
99668769	99670317	LOC100129006	7q22.1	hypothetical protein LOC100129006
99750000	99756695	MGC57359	7q22.1	similar to Williams Beuren syndrome chromosome region 19
99756199	99771866	PMS2L1	7q22.1	postmeiotic segregation increased 2-like 1
99771624	99785394	LOC100130008	7q22.1	similar to hCG2024106
99771673	99803388	PILRB	7q22.1	paired immunoglobulin-like type 2 receptor beta
99809004	99835658	PILRA	7q22.1	paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha
99836431	99864238	ZCWPW1	7q22.1	zinc finger, CW type with PWWP domain 1
99865465	99869677	MEPCE	7q22.1	methylphosphate capping enzyme
99870848	99872030	C7orf47	7q22.1	chromosome 7 open reading frame 47
99892174	99899830	LOC402573	7q22.1	hypothetical LOC402573
99902078	99914838	TSC22D4	7p21-p15	TSC22 domain family, member 4
99919486	99930358	C7orf51	7q22.1	chromosome 7 open reading frame 51
99974770	100003779	HRBL	7q22.1	HIV-1 Rev binding protein-like

start	stop	Symbol	Cyto	Description
100000814	100005687	IRS3L	7q22.1	insulin receptor substrate 3-like
100009008	100011103	LOC100131225	7q22.1	hypothetical protein LOC100131225
100009570	100021712	LRCH4	7q22	leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 4
100021892	100036676	FBXO24	7q22	F-box protein 24
100024955	100039597	LOC100129845	7q22.1	hypothetical protein LOC100129845
100037818	100043734	PCOLCE	7q22	procollagen C-endopeptidase enhancer
100047661	100050936	MOSPD3	7q22	motile sperm domain containing 3
100055975	100077109	TFR2	7q22	transferrin receptor 2
100078664	100091986	ACTL6B	7q22	actin-like 6B

Granta-519

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 1

Map: genes

Region: 15,432K..16M

start	stop	Symbol	Cyto	Description
15442755	15597360	FHAD1	1p36.21	forkhead-associated (FHA) phosphopeptide
15609028	15629422	EFHD2	1p36.21	binding domain 1 EF-hand domain family, member D2
15637525	15645740	CTRC	1p36.21	chymotrypsin C (caldecrin)
15655811	15671170	ELA2A	1p36.21	elastase 2A
15675183	15690482	ELA2B	1p36.21	elastase 2B
15691378	15723377	CASP9	1p36.3-p36.1	caspace 9, apoptosis-related cysteine peptidase
15725939	15770814	DNAJC16	1p36.1	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 16
15771739	15784192	AGMAT	1p36.21	agmatine ureohydrolase (agmatinase)
15802840	15804411	LOC645317	1p36.21	similar to Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 2 (HCV NS2 trans-regulated protein) (NS2TP)
15816657	15859335	DDI2	1p36.21	DDI1, DNA-damage inducible 1, homolog 2 (S. cerevisiae)
15858951	15860804	RSC1A1	1p36.1	regulatory solute carrier protein, family 1, member 1
15880613	15933851	PLEKHM2	1p36.21	pleckstrin homology domain containing, family M (with RUN domain) member 2
15935396	15940471	SLC25A34	1p36.21	solute carrier family 25, member 34
15941504	15947064	TMEM82	1p36.21	transmembrane protein 82
15957842	15985671	FBLIM1	1p36.21	filamin binding LIM protein 1
15991812	15992378	LOC729500	1p36.21	hypothetical protein LOC729500

LNCaP

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 7

Map: genes

Region: 6,490K..7,100K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
6467237	6490374	KDELR2	7p22.1	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) endoplasmic reticulum protein retention receptor 2
6503930	6557592	GRID2IP	7p22.1	glutamate receptor, ionotropic, delta 2 (Grid2) interacting protein
6584664	6595505	ZDHHC4	7p22.1	zinc finger, DHHC-type containing 4
6596440	6614880	C7orf26	7p22.1	chromosome 7 open reading frame 26
6621511	6630446	DKFZp434J1015	7p22.1	hypothetical protein DKFZp434J1015
6629239	6630446	DKFZp547K054	7p22.1	hypothetical protein DKFZp547K054

start	stop	Symbol	Cyto	Description
6643507	6662813	LOC100131017	7p22.1	similar to zinc finger protein 316
6670031	6679757	LOC100133111	7p22.1	hypothetical protein LOC100133111
6694589	6713091	ZNF12	7p22.1	zinc finger protein 12
6721786	6728204	LOC100130530	7p22.1	hypothetical LOC100130530
6741461	6757757	PMS2CL	7p22.1	PMS2 C-terminal like pseudogene
6760265	6804921	LOC728194	7p22.1	radial spoke head 10 homolog B (Chlamydomonas)-like
6805097	6832386	C7orf28B	7p22.1	chromosome 7 open reading frame 28B
6840879	6842050	OR7E39P	7p22.1	olfactory receptor, family 7, subfamily E, member 39 pseudogene
6861195	6873891	LOC641922	7p22.1	similar to unc-93 homolog B1
6872712	6873878	OR7E136P	7p22.1	olfactory receptor, family 7, subfamily E, member 136 pseudogene
6885678	6886836	OR7E59P	7p22.1	olfactory receptor, family 7, subfamily E, member 59 pseudogene
6894556	6894882	LOC100130527	7p22.1	hypothetical LOC100130527
6896492	6937267	LOC647415	7p22.1	similar to beta-1,4-mannosyltransferase family with sequence similarity 86, member A pseudogene
6937336	6945761	LOC641924	7p22.1	hypothetical LOC100128349
6949427	6949600	LOC100128349	7p22.1	hypothetical LOC100128349
7084451	7107790	LOC100131257	7p22.1	similar to hCG19534

Patientensuspension 95159

Homo sapiens Genome (Build 36.3)

Chromosome: 7

Map: genes

Region: 28,240K..32,600K

start	stop	Symbol	Cyto	Description
28186472	28248399	LOC100128081	7p15.1	similar to hCG2033532
28285348	28285843	LOC402644	7p15.1	similar to peptidylprolyl isomerase A isoform 1
28305465	28832036	CREB5	7p15.1	cAMP responsive element binding protein 5
28959499	28964554	KIAA0644	7p15.1	KIAA0644 gene product
29001772	29152678	CPVL	7p15-p14	carboxypeptidase, vitellogenic-like
29152725	29154798	LOC100131724	7p15.1	similar to LOC401318
29200646	29520469	CHN2	7p15.3	chimerin (chimaerin) 2
29205183	29215105	LOC100131258	7p15.1	hypothetical protein LOC100131258
29218246	29220045	NANOGP4	7p15	Nanog homeobox pseudogene 4
29557662	29558282	LOC646745	7p15.1	hypothetical LOC646745
29569952	29573436	PRR15	7p15.1	proline rich 15
29737986	29748827	DPY19L2P3	7p15.1	dpy-19-like 2 pseudogene 3 (C. elegans)
29840866	29912316	WIPF3	7p15.1	WAS/WASL interacting protein family, member 3
29926253	29995902	SCRN1	7p14.3-p14.1	secernin 1
30019409	30032793	FKBP14	7p15.1	FK506 binding protein 14, 22 kDa
30034813	30096885	PLEKHA8	7p21-p11.2	pleckstrin homology domain containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 8
30141077	30168906	C7orf41	7p15.1	chromosome 7 open reading frame 41
30290448	30373833	ZNRF2	7p15.1	zinc and ring finger 2
30295934	30296030	MIRN550-1	7p15.1	microRNA 550-1
30376191	30378950	DKFZp586I1420	7p15.1	hypothetical protein DKFZp586I1420
30430675	30484790	NOD1	7p15-p14	nucleotide-binding oligomerization domain containing 1
30502762	30510977	C7orf24	7p15-p14	chromosome 7 open reading frame 24
30600706	30640174	GARS	7p15	glycyl-tRNA synthetase
30659388	30688665	CRHR2	7p15.1	corticotropin releasing hormone receptor 2
30704182	30706373	LOC100132152	7p15.1	hypothetical protein LOC100132152
30758276	30763743	INMT	7p15.3-p15.2	indolethylamine N-methyltransferase
30777558	30898527	FLJ22374	7p15.1	hypothetical protein FLJ22374

start	stop	Symbol	Cyto	Description
30917993	30931656	AQP1	7p14	aquaporin 1 (Colton blood group)
30970161	30985668	GHRHR	7p14	growth hormone releasing hormone receptor
31058667	31112836	ADCYAP1R1	7p14	adenylate cyclase activating polypeptide 1 (pituitary) receptor type I
31343604	31347063	NEUROD6	7p15.1	neurogenic differentiation 6
31523503	31659828	CCDC129	7p15.1	coiled-coil domain containing 129
31693372	31714594	C7orf16	7p15	chromosome 7 open reading frame 16
31795772	32077516	PDE1C	7p15.1-p14.3	phosphodiesterase 1C, calmodulin-dependent 70kDa
32452567	32464318	LOC100130673	7p14.3	similar to hCG1804306
32477650	32487266	LOC442525	7p14.3	similar to ADP/ATP translocase 2 (Adenine nucleotide translocator 2) (ANT 2) (ADP,ATP carrier protein 2) (Solute carrier family 25 member 5) (ADP,ATP carrier protein, fibroblast isoform)
32492942	32496502	LSM5	7p14.3	LSM5 homolog, U6 small nuclear RNA associated (<i>S. cerevisiae</i>)
32501701	32590304	KIAA0241	7p14.3	KIAA0241

14A Benennung der Neoplasie-assoziierten Gene aus Tab. 3.5.1

CLCN6: chloride channel 6 isoform CIC-6c
MTHFR: Homo sapiens cDNA, FLJ93354, highly similar to Homo sapiens 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)(MTHFR), mRNA.
CASP9: Caspase 9, apoptosis-related cysteine peptidase (Fragment).
PRDM2: Homo sapiens mRNA for PR-domain zinc finger protein 2 variant protein.
CDC14A: CDC14 homolog A isoform 3
CHD1L: chromodomain helicase DNA binding protein
ARNT: aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator
AF1q = MLLT1: MLLT11 protein
BCL9: B-cell CLL/lymphoma 9
MCL1: myeloid cell leukemia sequence 1 isoform 2
TPR: TPR protein (Fragment).
CDC73: Parafibromin, LEO1 (MIM 610507), PAF1 (MIM 610506), and CTR9 (MIM 609366) form the PAF protein complex, which associates with the RNA polymerase II subunit POLR2A (MIM 180660) and with a histone methyltransferase complex
IGK: Homo sapiens IGK mRNA for immunoglobulin kappa light chain VLJ region, partial cds, clone:K43.
AFF3 = AF4: AF4/FMR2 family, member 3 isoform 2
IL1B: interleukin 1, beta proprotein
MERTK: Putative uncharacterized protein MERTK (Fragment).
CXCR4: chemokine (C-X-C motif) receptor 4 isoform b
DIRC1: disrupted in renal carcinoma 1
PMS1: PMS1 nirs variant 6.
MYEOV2: hypothetical protein LOC150678
CMKOR1 = CXCR7: chemokine orphan receptor 1
MLLT2: myeloid/lymphoid leukemia translocated to, 2). (Alias)
MLLT2 = AFF1: myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukaemia
SPP1: secreted phosphoprotein 1 isoform c
NPM1: nucleophosmin 1 isoform 2
NSD1: nuclear receptor binding SET domain protein 1
TLX3: T-cell leukemia homeobox 3
BACH2: BTB and CNC homology 1, basic leucine zipper
EPHA7: Ephrin type-A receptor 7 precursor (EC 2.7.10.1) (Tyrosine-protein kinase receptor EHK-3) (EPH homology kinase 3) (Receptor protein- tyrosine kinase HEK11).
ACTB: beta actin
PMS2: Mismatch repair endonuclease PMS2 (EC 3.1.) (PMS1 protein homolog 2) (DNA mismatch repair protein PMS2).
RALA: ras related v-ral simian leukemia viral oncogene
POU6F2: POU domain, class 6, transcription factor 2
CLDN4: claudin 4
SBDS: Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein
HIP1: huntingtin interacting protein 1
POR: cytochrome P450 reductase
BCL7A: B-cell CLL/lymphoma 7A isoform b
DOCK4: Homo sapiens cDNA FLJ38587 fis, clone HCHON2009749, weakly similar to Deducator of cyto-kinesis 1.
BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
EPHA1: ephrin receptor EphA1
CREB3L2: cAMP responsive element binding protein 3-like
TRIM24: transcriptional intermediary factor 1 alpha
MLL3: myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia 3
ALOX5: arachidonate 5-lipoxygenase
RET: ret proto-oncogene isoform a
FGFR2: fibroblast growth factor receptor 2 isoform 2
WDR11: Bromodomain and WD repeat domain containing 2
RAB15: Homo sapiens RAB15, member RAS oncogene family, mRNA (cDNA clone IMAGE:4866926), with apparent retained intron.
MAX: MAX protein isoform f
ESR2: estrogen receptor beta isoform 2
GPHN: gephyrin isoform 1
FUT8: fucosyltransferase 8 isoform a
CBFb: Homo sapiens core binding factor beta isoform PEBP2B mRNA, complete cds.
NQO1: NAD(P)H menadione oxidoreductase 1,
CDH1: cadherin 1, type 1 preproprotein
HPR: haptoglobin-related protein
BCL2: B-cell lymphoma protein 2 beta isoform
FVT1: 3-ketodihydrosphingosine reductase precursor
CDH20: cadherin 20, type 2 preproprotein

15A Ausführliche Beschreibung einiger Gene innerhalb der untersuchten FS

FRA1A (1p36.22-1p36.21)

- **PRDM2:** PR domain containing 2. **Description:** Homo sapiens mRNA for PR-domain zinc finger protein 2 variant protein. **RefSeq Summary (NM_012231):** This tumor suppressor gene is a member of a nuclear histone/protein methyltransferase superfamily. It encodes a zinc finger protein that can bind to retinoblastoma protein, estrogen receptor, and the TPA-responsive element (MTE) of the heme-oxygenase-1 gene. Although the functions of this protein have not been fully characterized, it may (1) play a role in transcriptional regulation during neuronal differentiation and pathogenesis of retinoblastoma, (2) act as a transcriptional activator of the heme-oxygenase-1 gene, and (3) be a specific effector of estrogen action. Multiple transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene.
- **TNFSF1B :** **Description:** Homo sapiens soluble tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B mRNA, complete cds; alternatively spliced. **RefSeq Summary (NM_001066):** The protein encoded by this gene is a member of the TNF-receptor superfamily. This protein and TNF-receptor 1 form a heterocomplex that mediates the recruitment of two anti-apoptotic proteins, c-IAP1 and c-IAP2, which possess E3 ubiquitin ligase activity. The function of IAPs in TNF-receptor signalling is unknown, however, c-IAP1 is thought to potentiate TNF-induced apoptosis by the ubiquitination and degradation of TNF-receptor-associated factor 2, which mediates anti-apoptotic signals. Knockout studies in mice also suggest a role of this protein in protecting neurons from apoptosis by stimulating antioxidative pathways.

FRA1F (1q21.2)

- **NBPF** Neuroblastoma breakpoint family
- **Histone H2B type 2-F. FUNCTION:** Core component of nucleosome. Nucleosomes wrap and compact DNA into chromatin, limiting DNA accessibility to the cellular machineries which require DNA as a template. Histones thereby play a central role in transcription regulation, DNA repair, DNA replication and chromosomal stability. DNA accessibility is regulated via a complex set of post-translational modifications of histones, also called histone code, and nucleosome remodeling.
- **SV2A:** Synaptic vesicle glycoprotein 2A. **FUNCTION:** Plays a role in the control of regulated secretion in neural and endocrine cells, enhancing selectively low-frequency neurotransmission
- **PRPF3:** The removal of introns from nuclear pre-mRNAs occurs on complexes called spliceosomes, which are made up of 4 small nuclear ribonucleoprotein (snRNP) particles and an undefined number of transiently associated splicing factors. This gene product is one of several proteins that associate with U4 and U6 snRNPs. Mutations in this gene are associated with retinitis pigmentosa-18.
- **MCL1:** The protein encoded by this gene belongs to the Bcl-2 family. Alternative splicing occurs at this locus and two transcript variants encoding distinct isoforms have been identified. The longer gene product (isoform 1) enhances cell survival by inhibiting apoptosis while the alternatively spliced shorter gene product (isoform 2) promotes apoptosis and is death-inducing. [Kozopas et al. \(1993\)](#) isolated a gene, MCL1, from the ML-1 human myeloid leukemia cell line. Expression of MCL1 increased early in the induction, or programming, of differentiation in ML-1 (at 1-3 hr), before the appearance of differentiation markers and mature morphology (at 1-3 days). MCL1 showed sequence similarity, particularly in the carboxyl portion, to BCL2 ([151430](#)), a gene involved in normal lymphoid development and in lymphomas with the t(14;18) chromosome translocation. Further, in contrast to proliferation-associated oncogenes, the expression of MCL1 and BCL2 relates to the programming of differentiation/development and cell viability/death. [Kozopas et al. \(1993\)](#) suggested that MCL1 and BCL2 are 2 members of a 'new' gene family.

FRA1K (1q31.2-1q31.3)

- **CDC73:** Tumor suppressor probably involved in transcriptional and post-transcriptional control pathways. May be involved in cell cycle progression through the regulation of cyclin D1/PRAD1 expression.

FRA2L (2p11.2-2q11.2)

- **IgA:** Ig kappa chain V-II region GM607 precursor (Fragment).
- **DUSP2:** dual specificity phosphatase 2
RefSeq Summary (NM_004418): The protein encoded by this gene is a member of the dual specificity protein phosphatase subfamily. These phosphatases inactivate their target kinases by dephosphorylating

both the phosphoserine/threonine and phosphotyrosine residues. They negatively regulate members of the mitogen-activated protein (MAP) kinase superfamily (MAPK/ERK, SAPK/JNK, p38), which are associated with cellular proliferation and differentiation. Different members of the family of dual specificity phosphatases show distinct substrate specificities for various MAP kinases, different tissue distribution and subcellular localization, and different modes of inducibility of their expression by extracellular stimuli. This gene product inactivates ERK1 and ERK2, is predominantly expressed in hematopoietic tissues, and is localized in the nucleus.

- **NCAPH:** non-SMC condensin I complex, subunit H
RefSeq Summary (NM_015341): This gene encodes a member of the barr gene family and a regulatory subunit of the condensin complex. This complex is required for the conversion of interphase chromatin into condensed chromosomes. The protein encoded by this gene is associated with mitotic chromosomes, except during the early phase of chromosome condensation. During interphase, the protein has a distinct punctate nucleolar localization.
- **ARIDA5A:** AT rich interactive domain 5A
RefSeq Summary (NM_212481): Members of the ARID protein family, including ARID5A, have diverse functions but all appear to play important roles in development, tissue-specific gene expression, and regulation of cell growth (Patsialou et al., 2005 [PubMed 15640446]).[supplied by OMIM].

FRA2A (2q11.2)

- **ACTR1B:** **Description:** ARP1 actin-related protein 1 homolog B,
RefSeq Summary (NM_005735): This gene encodes a 42.3 kD subunit of dynactin, a macromolecular complex consisting of 10 subunits ranging in size from 22 to 150 kD. Dynactin binds to both microtubules and cytoplasmic dynein and is involved in a diverse array of cellular functions, including ER-to-Golgi transport, the centripetal movement of lysosomes and endosomes, spindle formation, chromosome movement, nuclear positioning, and axonogenesis. This subunit, like ACTR1A, is an actin-related protein. These two proteins, which are of equal length and share 90% amino acid identity, are present in a constant ratio of approximately 1:15 in the dynactin complex.
- **ZAP 70:** **Description:** Homo sapiens cDNA, FLJ17670.
RefSeq Summary (NM_001079): This gene encodes an enzyme belonging to the protein tyrosine kinase family, and it plays a role in T-cell development and lymphocyte activation. This enzyme, which is phosphorylated on tyrosine residues upon T-cell antigen receptor (TCR) stimulation, functions in the initial step of TCR-mediated signal transduction in combination with the Src family kinases, Lck and Fyn. This enzyme is also essential for thymocyte development. Mutations in this gene cause selective T-cell defect, a severe combined immunodeficiency disease characterized by a selective absence of CD8-positive T-cells. Two transcript variants that encode different isoforms have been found for this gene.
- **CNGA3:** **Description:** cyclic nucleotide gated channel alpha 3 isoform
RefSeq Summary (NM_001298): This gene encodes a member of the cyclic nucleotide-gated cation channel protein family which is required for normal vision and olfactory signal transduction. Mutations in this gene are associated with achromatopsia (rod monochromacy) and color blindness. Two alternatively spliced transcripts encoding different isoforms have been described.
- **MGAT4A:** **Description:** mannosyl (alpha-1,3)-glycoprotein
RefSeq Summary (NM_012214): This gene encodes a key glycosyltransferase that regulates the formation of tri- and multiantennary branching structures in the Golgi apparatus. The encoded protein, in addition to the related isoenzyme B, catalyzes the transfer of N-acetylglucosamine (GlcNAc) from UDP-GlcNAc in a beta-1,4 linkage to the Man-alpha-1,3-Man-beta-1,4-GlcNAc arm of R-Man-alpha-1,6(GlcNAc-beta-1,2-Man-alpha-1,3)Man-beta-1, 4-GlcNAc-beta-1,4-GlcNAc-beta-1-Asn. The encoded protein may play a role in regulating the availability of serum glycoproteins, oncogenesis, and differentiation.
- **AFF3:** **Description:** AF4/FMR2 family, member 3 isoform 2
RefSeq Summary (NM_001025108): This gene encodes a tissue-restricted nuclear transcriptional activator that is preferentially expressed in lymphoid tissue. Isolation of this protein initially defined a highly conserved LAF4/MLLT2 gene family of nuclear transcription factors that may function in lymphoid development and oncogenesis. In some ALL patients, this gene has been found fused to the gene for MLL. Multiple alternatively spliced transcript variants that encode different proteins have been found for this gene.
- **MAP4K4:** **Description:** mitogen-activated protein kinase kinase kinase
RefSeq Summary (NM_145686): The protein encoded by this gene is a member of the serine/threonine protein kinase family. This kinase has been shown to specifically activate MAPK8/JNK. The activation of MAPK8 by this kinase is found to be inhibited by the dominant-negative mutants of MAP3K7/TAK1, MAP2K4/MKK4, and MAP2K7/MKK7, which suggests that this kinase may function through the MAP3K7-MAP2K4-MAP2K7 kinase cascade, and mediate the TNF-

alpha signaling pathway. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been identified.

FRA2B (2q13)

- **MERTK:** **Description:** Putative uncharacterized protein MERTK (Fragment). **RefSeq Summary (NM_006343):** This gene is a member of the MER/AXL/TYRO3 receptor kinase family and encodes a transmembrane protein with two fibronectin type-III domains, two Ig-like C2-type (immunoglobulin-like) domains, and one tyrosine kinase domain. Mutations in this gene have been associated with disruption of the retinal pigment epithelium (RPE) phagocytosis pathway and onset of autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP). [Cheong HS, Lee SO, Choi CB, Sung YK, Shin HD, Bae SC.](#) MERTK polymorphisms associated with risk of haematological disorders among Korean SLE patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):209-14. Epub 2006 Jul 11.

FRA2F (2q21.3-2q22.1)

- **CXCR4:** **Description:** chemokine (C-X-C motif) receptor 4 isoform a **RefSeq Summary (NM_001008540):** This gene encodes a CXC chemokine receptor specific for stromal cell-derived factor-1. The protein has 7 transmembrane regions and is located on the cell surface. It acts with the CD4 protein to support HIV entry into cells and is also highly expressed in breast cancer cells. Mutations in this gene have been associated with WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis) syndrome. Alternate transcriptional splice variants, encoding different isoforms, have been characterized.

FRA2H (2q32)

- **TFPI:** **Description:** tissue factor pathway inhibitor isoform a **RefSeq Summary (NM_006287):** This gene encodes a protease inhibitor that regulates the tissue factor (TF)-dependent pathway of blood coagulation. The coagulation process initiates with the formation of a factor VIIa-TF complex, which proteolytically activates additional proteases (factors IX and X) and ultimately leads to the formation of a fibrin clot. The product of this gene inhibits the activated factor X and VIIa-TF proteases in an autoregulatory loop. The encoded protein is glycosylated and predominantly found in the vascular endothelium and plasma in both free forms and complexed with plasma lipoproteins. Several alternatively spliced transcript variants of this gene have been described, but the full-length nature of some of these variants has not been confirmed.
- **GULP1:** **Description:** GULP, engulfment adaptor PTB domain containing **RefSeq Summary (NM_016315):** The prompt clearance of cells undergoing apoptosis is critical during embryonic development, normal tissue turnover, inflammation, and autoimmunity. CED6 is an evolutionarily conserved adaptor protein required for efficient engulfment of apoptotic cells by phagocytes.
- **DIRC1:** disrupted in renal carcinoma 1. A chromosomal aberration involving DIRC1 is found in familial renal cell carcinoma 1-related translocation t(2;3)(q33;q21) (RCC1).

FRA2J (2q37.1-2q37.3)

- **CXCR7:** **Description:** chemokine orphan receptor 1 **RefSeq Summary (NM_020311):** This gene encodes a member of the G-protein coupled receptor family. Although this protein was earlier thought to be a receptor for vasoactive intestinal peptide (VIP), it is now considered to be an orphan receptor, in that its endogenous ligand has not been identified. The protein is also a coreceptor for human immunodeficiency viruses (HIV). Translocations involving this gene and HMGA2 on chromosome 12 have been observed in lipomas.
- **COL6A3:** **Description:** alpha 3 type VI collagen isoform 2 precursor **RefSeq Summary (NM_004369):** This gene encodes the alpha 3 chain, one of the three alpha chains of type VI collagen, a beaded filament collagen found in most connective tissues. The alpha 3 chain of type VI collagen is much larger than the alpha 1 and 2 chains. This difference in size is largely due to an increase in the number of subdomains, similar to von Willebrand Factor type A domains, found in the amino terminal globular domain of all the alpha chains. These domains have been shown to bind extracellular matrix proteins, an interaction that explains the importance of this collagen in organizing matrix components. Mutations in the type VI collagen genes are associated with Bethlem myopathy. Multiple transcript variants have been identified that encode proteins with N-terminal globular domains of varying sizes.
- **MLPH:** **Description:** melanophilin isoform 2 **RefSeq Summary (NM_024101):** This gene encodes a member of the exophilin subfamily of Rab effector proteins. The protein forms a ternary complex with the small Ras-related GTPase Rab27A in its GTP-bound form and the motor protein myosin Va. A similar protein complex in mouse functions to

tether pigment-producing organelles called melanosomes to the actin cytoskeleton in melanocytes, and is required for visible pigmentation in the hair and skin. A mutation in this gene results in Griscelli syndrome type 3, which is characterized by a silver-gray hair color and abnormal pigment distribution in the hair shaft. Several alternatively spliced transcript variants of this gene have been described, but the full-length nature of some of these variants has not been determined.

- **RAB17: Description:** RAB17, member RAS oncogene family. **FUNCTION:** Might be involved in transcellular transport (By similarity).
- **HDAC4: Description:** histone deacetylase 4
RefSeq Summary (NM_006037): Histones play a critical role in transcriptional regulation, cell cycle progression, and developmental events. Histone acetylation/deacetylation alters chromosome structure and affects transcription factor access to DNA. The protein encoded by this gene belongs to class II of the histone deacetylase/acuc/apha family. It possesses histone deacetylase activity and represses transcription when tethered to a promoter. This protein does not bind DNA directly, but through transcription factors MEF2C and MEF2D. It seems to interact in a multiprotein complex with RbAp48 and HDAC3.
- **MYEOV2: Description:** hypothetical protein LOC150678. **DESCRIPTION:** Myeloma overexpressed gene 2 protein.
- **CAPN10: Description:** calpain 10 isoform a
RefSeq Summary (NM_023083): Calpains are ubiquitous, well-conserved family of calcium-dependent, cysteine proteases. The calpain proteins are heterodimers consisting of an invariant small subunit and variable large subunits. The large catalytic subunit has four domains: domain I, the N-terminal regulatory domain that is processed upon calpain activation; domain II, the protease domain; domain III, a linker domain of unknown function; and domain IV, the calmodulin-like calcium-binding domain. This gene encodes a large subunit. It is an atypical calpain in that it lacks the calmodulin-like calcium-binding domain and instead has a divergent C-terminal domain. It is similar in organization to calpains 5 and 6. This gene is associated with type 2 or non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and located within the NIDDM1 region. Multiple alternative transcript variants encoding different isoforms have been described for this gene.

FRA4I (4q21.22-4q21.23)

- **AGPAT9 (=MAG1): Description:** lysophosphatidic acid acyltransferase theta. **DESCRIPTION:** 1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase theta (EC 2.3.1.51) (1-AGP acyltransferase 9) (1-AGPAT 9) (Lysophosphatidic acid acyltransferase theta) (LPAAT-theta) (Acyl-CoA:glycerol-3-phosphate acyltransferase 3) (hGPAT3) (Lung cancer metastasis-associated protein 1) (MAG-1). **FUNCTION:** Endoplasmic reticulum acyl-CoA:glycerol-3-phosphate acyltransferase, which catalyzes the first step during de novo synthesis of triacylglycerol. Converts lysophosphatidic acid (LPA) into phosphatidic acid (PA) by incorporating an acyl moiety at the sn-2 position of the glycerol backbone. Overexpression activates the mTOR pathway. **CATALYTIC ACTIVITY:** Acyl-CoA + 1-acyl-sn-glycerol 3-phosphate = CoA + 1,2-diacyl-sn-glycerol 3-phosphate.

FRA4F (4q22.1-4q22.2)

- **DSPP: Description:** dentin sialophosphoprotein preproprotein
RefSeq Summary (NM_014208): This gene encodes two principal proteins of the dentin extracellular matrix of the tooth. The preproprotein is secreted by odontoblasts and cleaved into dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein. Dentin phosphoprotein is thought to be involved in the biomineralization process of dentin. Mutations in this gene have been associated with dentinogenesis imperfecta-1; in some individuals, dentinogenesis imperfecta occurs in combination with an autosomal dominant form of deafness. Allelic differences due to repeat polymorphisms have been found for this gene.
- **DMP1: Description:** dentin matrix acidic phosphoprotein isoform 1
RefSeq Summary (NM_004407): Dentin matrix acidic phosphoprotein is an extracellular matrix protein and a member of the small integrin binding ligand N-linked glycoprotein family. This protein, which is critical for proper mineralization of bone and dentin, is present in diverse cells of bone and tooth tissues. The protein contains a large number of acidic domains, multiple phosphorylation sites, a functional arg-gly-asp cell attachment sequence, and a DNA binding domain. In undifferentiated osteoblasts it is primarily a nuclear protein that regulates the expression of osteoblast-specific genes. During osteoblast maturation the protein becomes phosphorylated and is exported to the extracellular matrix, where it orchestrates mineralized matrix formation. Mutations in the gene are known to cause autosomal recessive hypophosphatemia, a disease that manifests as rickets and osteomalacia. The gene structure is conserved in mammals. Two transcript variants encoding different isoforms have been described for this gene.
- **SPP1: Description:** secreted phosphoprotein 1 isoform c. **asthma IgE:** Tanino, Y. et al. 2006, Sequence variants of the secreted phosphoprotein 1 gene are associated with total serum

immunoglobulin E levels in a Japanese population, *Clin Exp Allergy* 2006 36(2) 219-25. [PubMed [16433860](#)]. *These findings suggest that genetic polymorphisms in SPP1 may play a role in controlling basal levels of total serum IgE, independent of atopy.*

hepatitis B liver cancer: Shin, H. D. et al. 2007, SPP1 polymorphisms associated with HBV clearance and HCC occurrence, *Int J Epidemiol* 2007. [PubMed [17496055](#)] *Our findings suggest that SPP1 polymorphisms might be among the genetic factors for HBV clearance and/or HCC occurrence.*

- **PKD2:** **Description:** polycystin 2
RefSeq Summary (NM_000297): This gene encodes a member of the polycystin protein family. The encoded protein contains multiple transmembrane domains, and cytoplasmic N- and C-termini. The protein may be an integral membrane protein involved in cell-cell/matrix interactions. The encoded protein may function in renal tubular development, morphology, and function, and may modulate intracellular calcium homeostasis and other signal transduction pathways. This protein interacts with polycystin 1 to produce cation-permeable currents. Mutations in this gene have been associated with autosomal dominant polycystic kidney disease.
- **SNCA:** **Description:** alpha-synuclein isoform NACP112
RefSeq Summary (NM_000345): Alpha-synuclein is a member of the synuclein family, which also includes beta- and gamma-synuclein. Synucleins are abundantly expressed in the brain and alpha- and beta-synuclein inhibit phospholipase D2 selectively. SNCA may serve to integrate presynaptic signaling and membrane trafficking. Defects in SNCA have been implicated in the pathogenesis of Parkinson disease. SNCA peptides are a major component of amyloid plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. Two alternatively spliced transcripts of SNCA have been identified. Additional splicing may be present but the full-length nature of these variants has not been determined.
Alzheimer's Disease:
Matsubara M et al. 2001, Genetic association between Alzheimer disease and the alpha-synuclein gene., *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2001 Mar-Apr;12(2):106-9. [PubMed [11173882](#)] *The results showed that the alpha-synuclein gene is associated with sporadic AD in women, independent of ApoE epsilon4 status.* **alcohol abuse:**
Foroud, T. et al. 2007, Association of alcohol craving with alpha-synuclein (SNCA), *Alcohol Clin Exp Res* 2007 31(4) 537-45. [PubMed [17374032](#)] *These results suggest that variation in SNCA contributes to alcohol craving, a common, although not uniform, feature of alcohol dependence.*
- **TMSL3: Description:** thymosin-like 3. **FUNCTION:** Plays an important role in the organization of the cytoskeleton. Binds to and sequesters actin monomers (G actin) and therefore inhibits actin polymerization (By similarity).
- **GRID:** **Description:** glutamate receptor, ionotropic, delta 2
RefSeq Summary (NM_001510): Human glutamate receptor delta-2 (GRID2) is a relatively new member of the family of ionotropic glutamate receptors which are the predominant excitatory neurotransmitter receptors in the mammalian brain. GRID2 is a predicted 1,007 amino acid protein that shares 97% identity with the mouse homolog which is expressed selectively in cerebellar Purkinje cells. A point mutation in mouse GRID2, associated with the phenotype named 'lurcher', in the heterozygous state leads to ataxia resulting from selective, cell-autonomous apoptosis of cerebellar Purkinje cells during postnatal development. Mice homozygous for this mutation die shortly after birth from massive loss of mid- and hindbrain neurons during late embryogenesis. This strongly suggests a role for GRID2 in neuronal apoptotic death.

FRA4C (4q31.21-4q31.22)

- **ANAPC10: Description:** anaphase promoting complex subunit 10. **FUNCTION:** Component of the anaphase promoting complex/cyclosome (APC/C), a cell cycle-regulated ubiquitin ligase that controls progression through mitosis and the G1 phase of the cell cycle.
- **OTUD4: Description:** OTU domain containing 4 protein isoform 3
RefSeq Summary (NM_001102653): Two alternatively spliced transcript variants encoding distinct isoforms have been found for this gene. The smaller protein isoform encoded by the shorter transcript variant is found only in HIV-1 infected cells.
- **SMAD1: Description:** Sma- and Mad-related protein 1
RefSeq Summary (NM_005900): The protein encoded by this gene belongs to the SMAD, a family of proteins similar to the gene products of the *Drosophila* gene 'mothers against decapentaplegic' (Mad) and the *C. elegans* gene Sma. SMAD proteins are signal transducers and transcriptional modulators that mediate multiple signaling pathways. This protein mediates the signals of the bone morphogenetic proteins (BMPs), which are involved in a range of biological activities including cell growth, apoptosis, morphogenesis, development and immune responses. In response to BMP ligands, this protein can be phosphorylated and activated by the BMP receptor kinase. The phosphorylated form of this protein

forms a complex with SMAD4, which is important for its function in the transcription regulation. This protein is a target for SMAD-specific E3 ubiquitin ligases, such as SMURF1 and SMURF2, and undergoes ubiquitination and proteasome-mediated degradation. Alternatively spliced transcript variants encoding the same protein have been observed.

- **POU4F2:** **Description:** Brn3b POU domain transcription factor
RefSeq Summary (NM_004575): POU4F2 is a member of the POU-domain family of transcription factors. POU-domain proteins have been observed to play important roles in control of cell identity in several systems. A class IV POU-domain protein, POU4F2 is found in human retina exclusively within a subpopulation of ganglion cells where it may play a role in determining or maintaining the identities of a small subset of visual system neurons.

FRA5D (5q15.-5q21.1)

- **PCSK1:** **Description:** proprotein convertase subtilisin/kexin type 1
RefSeq Summary (NM_000439): The protein encoded by this gene belongs to the subtilisin-like proprotein convertase family. The members of this family are proprotein convertases that process latent precursor proteins into their biologically active products. This encoded protein is a type I proinsulin-processing enzyme that plays a key role in regulating insulin biosynthesis. It is also known to cleave proopiomelanocortin, prorenin, proenkephalin, prodynorphin, prosomatostatin and progastrin. Mutations in this gene are thought to cause obesity. This encoded protein is associated with carcinoid tumors.
- **CHD1:** **Description:** Homo sapiens CHD1 mRNA, complete cds.
RefSeq Summary (NM_001270): The CHD family of proteins is characterized by the presence of chromo (chromatin organization modifier) domains and SNF2-related helicase/ATPase domains. CHD genes alter gene expression possibly by modification of chromatin structure thus altering access of the transcriptional apparatus to its chromosomal DNA template.

FRA7B (7p22.2-7p22.1)

- **SDK1:** **Description:** sidekick 1 isoform 1. **FUNCTION:** Cell adhesion protein that guides axonal terminals to specific synapses in developing neurons. Dysregulation of this protein may play an important role in podocyte dysfunction in HIV- associated nephropathy.
- **SLC29A:** **Description:** solute carrier family 29 (nucleoside)
RefSeq Summary (NM_001040661): This gene is a member of the SLC29 family and encodes a plasma membrane protein with 11 transmembrane helices. This protein catalyzes the reuptake of monoamines into presynaptic neurons, thus determining the intensity and duration of monoamine neural signaling. It has been shown to transport several compounds, including serotonin, dopamine, and the neurotoxin 1-methyl-4-phenylpyridinium. Alternate transcriptional splice variants which encode the same protein have been characterized.
- **ACTG1:** **Description:** actin, gamma 1 propeptide
RefSeq Summary (NM_001101): This gene encodes one of six different actin proteins. Actins are highly conserved proteins that are involved in cell motility, structure, and integrity. This actin is a major constituent of the contractile apparatus and one of the two nonmuscle cytoskeletal actins. **Positive Disease Associations:** [Dominant Progressive Deafness](#); Zhu M 2003, American journal of human genetics. 2003 Nov;73(5):1082-91. [PubMed [13680526](#)]
- **ACTB:** **Description:** beta actin
RefSeq Summary (NM_001101): This gene encodes one of six different actin proteins. Actins are highly conserved proteins that are involved in cell motility, structure, and integrity. This actin is a major constituent of the contractile apparatus and one of the two nonmuscle cytoskeletal actins. **DISEASE:** Defects in ACTB are a cause of juvenile-onset dystonia [[MIM:607371](#)]. Dystonia is a movement disorder with a neurological basis, due to disordered tonicity of muscle. It is characterized by sustained involuntary muscle contractions that cause abnormal postures and repetitive movements. It may affect muscles throughout the body (generalized), in certain parts of the body (segmental), or may be confined to particular muscles or muscle groups (focal). Individuals with juvenile-onset dystonia due to ACTB mutations present a complicated phenotype that includes progressive generalized dopa-unresponsive dystonia, developmental malformations and sensory hearing loss. [Dahlen A et al., 2004:](#) Activation of the GLI oncogene through fusion with the beta-actin gene (ACTB) in a group of distinctive pericytic neoplasms: pericytoma with t(7;12). Am J Pathol. 2004 May; 164(5): 1645-53.
- **OCM:** **Description:** oncomodulin
RefSeq Summary (NM_001097622): Oncomodulin is a high-affinity calcium ion-binding protein. It belongs to the superfamily of calmodulin proteins, also known as the EF-hand proteins. Oncomodulin is an oncodevelopmental protein found in early embryonic cells in the placenta and also in tumors.

FRA7C (7p14.1)

- **AMPH:** **Description:** amphiphysin isoform 1
RefSeq Summary (NM_001635): This gene encodes a protein associated with the cytoplasmic surface of synaptic vesicles. A subset of patients with stiff-man syndrome who were also affected by breast cancer are positive for autoantibodies against this protein. Alternate splicing of this gene results in two transcript variants encoding different isoforms. Additional splice variants have been described, but their full length sequences have not been determined. **DISEASE:** Antibodies against AMPH are detected in patients with stiff-man syndrome, a rare disease of the central nervous system characterized by progressive rigidity of the body musculature with superimposed painful spasms.
- **POU6F2:** **Description:** POU domain, class 6, transcription factor 2
RefSeq Summary (NM_007252): POU6F2 is a member of a gene family characterized by the presence of a bipartite DNA-binding domain, consisting of a POU-specific domain and a POU heterodomain, separated by a variable polylinker. POU domain family members are transcriptional regulators, many of which show highly restricted patterns of expression and are known to control cell type-specific differentiation pathways (see review by Phillips and Luisi, 2000 [PubMed 11183772]). **DISEASE:** Defects in POU6F2 are a cause of hereditary susceptibility to Wilms tumor 5 (WT5) [[MIM:601583](#)]. WT5 is a pediatric malignancy of kidney and one of the most common solid cancers in childhood.
- **RALA:** **Description:** ras related v-ral simian leukemia viral oncogene
RefSeq Summary (NM_005402): The product of this gene belongs to the small GTPase superfamily, Ras family of proteins. GTP-binding proteins mediate the transmembrane signaling initiated by the occupancy of certain cell surface receptors. This gene encodes a low molecular mass ras-like GTP-binding protein that shares about 50% similarity with other ras proteins.

FRA7J (7q11.2-7q11.23)

- **WBSCR17:** **Description:** UDP-GalNAc:polypeptide
RefSeq Summary (NM_022479): This gene encodes an N-acetylgalactosaminyltransferase, which has 97% sequence identity to the mouse protein. This gene is deleted in Williams syndrome, a multisystem developmental disorder caused by the deletion of contiguous genes at 7q11.23.
- **WBSCR20C:** **Description:** Homo sapiens Williams-Beuren Syndrome critical region protein 20 copy C (WBSCR20C) mRNA, complete cds.
RefSeq Summary (NM_032158): This gene shares high sequence similarity with several genes in the Williams Beuren Syndrome critical region and its deletion is associated with this disorder. Alternate transcriptional splice variants, encoding different isoforms, have been characterized. And other WBSCR-genes in this region.
- **FKBP36:** **Description:** FK506 binding protein 6 isoform.
RefSeq Summary (NM_003602): The protein encoded by this gene is a member of the immunophilin protein family, which play a role in immunoregulation and basic cellular processes involving protein folding and trafficking. The protein may have cis-trans prolyl isomerase activity, and binds to clathrin heavy chain and heat shock protein 72. This gene is found to be deleted in Williams syndrome, and the orthologous gene in mouse is essential for fertility and homologous pairing in male meiosis.
- **NSUN5:** **Description:** NOL1/NOP2/Sun domain family, member 5 isoform 1
RefSeq Summary (NM_018044): This gene encodes a protein with similarity to p120 (NOL1), a 120-kDa proliferation-associated nucleolar antigen that is a member of an evolutionarily conserved protein family. This gene is deleted in Williams syndrome, a multisystem developmental disorder caused by the deletion of contiguous genes at 7q11.23. Alternative splicing of this gene results in two transcript variants encoding different isoforms.
- **FKBP6:** **Description:** FK506-binding protein 6
RefSeq Summary (NM_003602): The protein encoded by this gene is a member of the immunophilin protein family, which play a role in immunoregulation and basic cellular processes involving protein folding and trafficking. The protein may have cis-trans prolyl isomerase activity, and binds to clathrin heavy chain and heat shock protein 72. This gene is found to be deleted in Williams syndrome, and the orthologous gene in mouse is essential for fertility and homologous pairing in male meiosis.
- **BAZ1B:** **Description:** bromodomain adjacent to zinc finger domain, 1B
RefSeq Summary (NM_032408): This gene encodes a member of the bromodomain protein family. The bromodomain is a structural motif characteristic of proteins involved in chromatin-dependent regulation of transcription. This gene is deleted in Williams-Beuren syndrome, a developmental disorder caused by deletion of multiple genes at 7q11.23. **FUNCTION:** Forms a chromatin remodeling complex that mobilizes nucleosomes and reconfigures irregular chromatin to a regular nucleosomal array structure.
- **BCL7B:** **Description:** Homo sapiens mRNA for BCL7B protein, short isoform.
RefSeq Summary (NM_001707): The protein encoded by this gene contains a region that is highly similar to the N-terminal segment of BCL7A protein. The BCL7A protein is encoded by the gene

known to be directly involved in a three-way gene translocation in a Burkitt lymphoma cell line. This gene is located at a chromosomal region commonly deleted in Williams syndrome. The function of this gene has not yet been determined.

- **ELN: Description:** Homo sapiens mRNA for Elastin precursor variant protein.
RefSeq Summary (NM_000501): This gene encodes a protein that is one of the two components of elastic fibers. The encoded protein is rich in hydrophobic amino acids such as glycine and proline, which form mobile hydrophobic regions bounded by crosslinks between lysine residues. Deletions and mutations in this gene are associated with supravalvular aortic stenosis (SVAS) and autosomal dominant cutis laxa. Multiple transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene.
- **NCF1: Description:** cDNA FLJ77910.
RefSeq Summary (NM_000265): The protein encoded by this gene is a 47 kDa cytosolic subunit of neutrophil NADPH oxidase. This oxidase is a multicomponent enzyme that is activated to produce superoxide anion. Mutations in this gene have been associated with chronic granulomatous disease.
- **NSUN5B: Description:** NOL1/NOP2/Sun domain family, member 5B
RefSeq Summary (NM_001039575): This gene shares high sequence similarity with the genes WBSR20A and WBSR20C; these three genes are the products of gene duplication during evolution. The protein encoded by this gene is smaller than the proteins encoded by WBSR20A and WBSR20C. This gene is deleted in Williams syndrome, a multisystem developmental disorder caused by the deletion of contiguous genes at 7q11.23. Multiple transcript variants encoding the same protein have been found for this gene.
- **HIP1: Description:** huntingtin interacting protein 1
RefSeq Summary (NM_005338): The product of this gene is a membrane-associated protein that colocalizes with huntingtin. This protein has similarities to cytoskeleton proteins and its interaction with huntingtin is thought to play a functional role in the cell filament network. Loss of normal huntingtin-HIP1 interaction in Huntington disease may contribute to a defect in membrane-cytoskeletal integrity in the brain. This gene could help in the understanding of the normal function of huntingtin and also the pathogenesis of Huntington disease. It also has been implicated in the pathogenesis of hematopoietic malignancies. An alternative splice variant of this gene has been described but its full length sequence has not been determined.
- **CCL26: Description:** chemokine (C-C motif) ligand 26 precursor
RefSeq Summary (NM_006072): This gene is one of two Cys-Cys (CC) cytokine genes clustered on the q arm of chromosome 7. Cytokines are a family of secreted proteins involved in immunoregulatory and inflammatory processes. The CC cytokines are proteins characterized by two adjacent cysteines. The cytokine encoded by this gene displays chemotactic activity for normal peripheral blood eosinophils and basophils. The product of this gene is one of three related chemokines that specifically activate chemokine receptor CCR3. This chemokine may contribute to the eosinophil accumulation in atopic diseases.
- **POR: Description:** cytochrome P450 reductase
RefSeq Summary (NM_000941): This gene encodes an endoplasmic reticulum membrane oxidoreductase with an FAD-binding domain and a flavodoxin-like domain. The protein binds two cofactors, FAD and FMN, which allow it to donate electrons directly from NADPH to all microsomal P450 enzymes. Mutations in this gene have been associated with various diseases, including apparent combined P450C17 and P450C21 deficiency, amenorrhea and disordered steroidogenesis, congenital adrenal hyperplasia and Antley-Bixler syndrome. **Breast cancer** Haiman, C. A. et al. 2007, A variant in the cytochrome p450 oxidoreductase gene is associated with breast cancer risk in african americans, Cancer Res 2007 67(8) 3565-8. [PubMed [17440066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17440066/)]
- **HSPB1: Description:** heat shock 27kDa protein 1
RefSeq Summary (NM_001540): The protein encoded by this gene is induced by environmental stress and developmental changes. The encoded protein is involved in stress resistance and actin organization and translocates from the cytoplasm to the nucleus upon stress induction. Defects in this gene are a cause of Charcot-Marie-Tooth disease type 2F (CMT2F) and distal hereditary motor neuropathy (dHMN). **DISEASE:** Defects in HSPB1 are the cause of Charcot-Marie-Tooth disease type 2F (CMT2F) [[MIM:606595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/606595/)]. CMT2F is a form of Charcot-Marie-Tooth disease, the most common inherited disorder of the peripheral nervous system. Charcot-Marie-Tooth disease is classified in two main groups on the basis of electrophysiologic properties and histopathology: primary peripheral demyelinating neuropathy or CMT1, and primary peripheral axonal neuropathy or CMT2. Neuropathies of the CMT2 group are characterized by signs of axonal regeneration in the absence of obvious myelin alterations, normal or slightly reduced nerve conduction velocities, and progressive distal muscle weakness and atrophy. Nerve conduction velocities are normal or slightly reduced. CMT2F onset is between 15 and 25 years with muscle weakness and atrophy usually beginning in feet and legs (peroneal distribution). Upper limb involvement occurs later. CMT2F inheritance is autosomal

dominant. Defects in HSPB1 are a cause of distal hereditary motor neuropathy (dHMN) [MIM:608634]. Distal HMN is a pure motor peripheral neuropathy without sensory abnormalities.

- **YWHAG:** **Description:** tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan
RefSeq Summary (NM_012479): This gene product belongs to the 14-3-3 family of proteins which mediate signal transduction by binding to phosphoserine-containing proteins. This highly conserved protein family is found in both plants and mammals, and this protein is 100% identical to the rat ortholog. It is induced by growth factors in human vascular smooth muscle cells, and is also highly expressed in skeletal and heart muscles, suggesting an important role for this protein in muscle tissue. It has been shown to interact with RAF1 and protein kinase C, proteins involved in various signal transduction pathways.

FRA7F+K (7q22.3-7q31.1)

- **SLC26A4:** **Description:** pendrin **RefSeq Summary (NM_000441):** Mutations in this gene are associated with Pendred syndrome, the most common form of syndromic deafness, an autosomal-recessive disease. It is highly homologous to the SLC26A3 gene; they have similar genomic structures and this gene is located 3' of the SLC26A3 gene. The encoded protein has homology to sulfate transporters.
- **DLD:** **Description:** Homo sapiens mRNA for Dihydrolipoamide dehydrogenase, variant protein. **RefSeq Summary (NM_000108):** This gene encodes the L protein of the mitochondrial glycine cleavage system. The L protein, also named dihydrolipoamide dehydrogenase, is also a component of the pyruvate dehydrogenase complex, the alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex, and the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex. Mutations in this gene have been identified in patients with E3-deficient maple syrup urine disease and lipoamide dehydrogenase deficiency.
- **LAMB1 :** **Description:** Homo sapiens cDNA, FLJ97559. **RefSeq Summary (NM_002291):** Laminins, a family of extracellular matrix glycoproteins, are the major noncollagenous constituent of basement membranes. They have been implicated in a wide variety of biological processes including cell adhesion, differentiation, migration, signaling, neurite outgrowth and metastasis. Laminins are composed of 3 non identical chains: laminin alpha, beta and gamma (formerly A, B1, and B2, respectively) and they form a cruciform structure consisting of 3 short arms, each formed by a different chain, and a long arm composed of all 3 chains. Each laminin chain is a multidomain protein encoded by a distinct gene. Several isoforms of each chain have been described. Different alpha, beta and gamma chain isomers combine to give rise to different heterotrimeric laminin isoforms which are designated by Arabic numerals in the order of their discovery, i.e. alpha1beta1gamma1 heterotrimer is laminin 1. The biological functions of the different chains and trimer molecules are largely unknown, but some of the chains have been shown to differ with respect to their tissue distribution, presumably reflecting diverse functions in vivo. This gene encodes the beta chain isoform laminin, beta 1. The beta 1 chain has 7 structurally distinct domains which it shares with other beta chain isomers. The C-terminal helical region containing domains I and II are separated by domain alpha, domains III and V contain several EGF-like repeats, and domains IV and VI have a globular conformation. Laminin, beta 1 is expressed in most tissues that produce basement membranes, and is one of the 3 chains constituting laminin 1, the first laminin isolated from Engelbreth-Holm-Swarm (EHS) tumor. A sequence in the beta 1 chain that is involved in cell attachment, chemotaxis, and binding to the laminin receptor was identified and shown to have the capacity to inhibit metastasis. [provided by RefSeq]. Sequence Note: This RefSeq record was created from transcript and genomic sequence data because no single transcript was available for the full length of the gene. The extent of this transcript is supported by published experimental evidence.
- **NRCAM:** **Description:** neuronal cell adhesion molecule isoform C **RefSeq Summary (NM_001037133):** Cell adhesion molecules (CAMs) are members of the immunoglobulin superfamily. This gene encodes a neuronal cell adhesion molecule with multiple immunoglobulin-like C2-type domains and fibronectin type-III domains. This ankyrin-binding protein is involved in neuron-neuron adhesion and promotes directional signaling during axonal cone growth. This gene is also expressed in non-neural tissues and may play a general role in cell-cell communication via signaling from its intracellular domain to the actin cytoskeleton during directional cell migration. Allelic variants of this gene have been associated with autism and addiction vulnerability. Alternative splicing results in multiple transcript variants encoding different isoforms.
- **DOCK4:** **Description:** Putative uncharacterized protein DOCK4 (Fragment). **RefSeq Summary (NM_014705):** This gene is a member of the dedicator of cytokinesis (DOCK) family and encodes a protein with a DHR-1 (CZH-1) domain, a DHR-2 (CZH-2) domain and an SH3 domain. This membrane-associated, cytoplasmic protein functions as a guanine nucleotide exchange factor and is involved in regulation of adherens junctions between cells. Mutations in this gene have been associated with ovarian, prostate, glioma, and colorectal cancers. Alternatively spliced variants which encode different protein isoforms have been described, but only one has been fully characterized.

FRA7M (7q34-7q35)

- **TBXAS1:** **Description:** thromboxane A synthase 1 isoform TXS-I
RefSeq Summary (NM_001061): This gene encodes a member of the cytochrome P450 superfamily of enzymes. The cytochrome P450 proteins are monooxygenases which catalyze many reactions involved in drug metabolism and synthesis of cholesterol, steroids and other lipids. However, this protein is considered a member of the cytochrome P450 superfamily on the basis of sequence similarity rather than functional similarity. This endoplasmic reticulum membrane protein catalyzes the conversion of prostglandin H2 to thromboxane A2, a potent vasoconstrictor and inducer of platelet aggregation. The enzyme plays a role in several pathophysiological processes including hemostasis, cardiovascular disease, and stroke. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene.
- **RAB19:** **Description:** RAB19, member RAS oncogene family
- **BRAF:** **Description:** v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
RefSeq Summary (NM_004333): This gene encodes a protein belonging to the raf/mil family of serine/threonine protein kinases. This protein plays a role in regulating the MAP kinase/ERKs signaling pathway, which affects cell division, differentiation, and secretion. Mutations in this gene are associated with cardiofaciocutaneous syndrome, a disease characterized by heart defects, mental retardation and a distinctive facial appearance. Mutations in this gene have also been associated with various cancers, including non-Hodgkin lymphoma, colorectal cancer, malignant melanoma, thyroid carcinoma, non-small cell lung carcinoma, and adenocarcinoma of lung. A pseudogene, which is located on chromosome X, has been identified for this gene. **DISEASE:** Defects in BRAF are a cause of cardiofaciocutaneous syndrome (CFC syndrome) [[MIM:115150](#)]; also known as cardio-facio-cutaneous syndrome. CFC syndrome is characterized by a distinctive facial appearance, heart defects and mental retardation. Heart defects include pulmonic stenosis, atrial septal defects and hypertrophic cardiomyopathy. Some affected individuals present with ectodermal abnormalities such as sparse, friable hair, hyperkeratotic skin lesions and a generalized ichthyosis-like condition. Typical facial features are similar to Noonan syndrome. They include high forehead with bitemporal constriction, hypoplastic supraorbital ridges, downslanting palpebral fissures, a depressed nasal bridge, and posteriorly angulated ears with prominent helices. The inheritance of CFC syndrome is autosomal dominant.
- **PRSS1:** **Description:** protease, serine, 1 preproprotein
RefSeq Summary (NM_002769): This gene encodes a trypsinogen, which is a member of the trypsin family of serine proteases. This enzyme is secreted by the pancreas and cleaved to its active form in the small intestine. It is active on peptide linkages involving the carboxyl group of lysine or arginine. Mutations in this gene are associated with hereditary pancreatitis. This gene and several other trypsinogen genes are localized to the T cell receptor beta locus on chromosome 7.
- **CASP2:** **Description:** caspase 2 isoform 1 preproprotein
RefSeq Summary (NM_032982): This gene encodes a protein which is a member of the cysteine-aspartic acid protease (caspase) family. Sequential activation of caspases plays a central role in the execution-phase of cell apoptosis. Caspases exist as inactive proenzymes which undergo proteolytic processing at conserved aspartic residues to produce two subunits, large and small, that dimerize to form the active enzyme. The proteolytic cleavage of this protein is induced by a variety of apoptotic stimuli. Alternative splicing of this gene results in multiple transcript variants that encode different isoforms.
- **CLCN1:** **Description:** chloride channel 1, skeletal muscle
RefSeq Summary (NM_000083): The CLCN family of voltage-dependent chloride channel genes comprises nine members (CLCN1-7, Ka and Kb) which demonstrate quite diverse functional characteristics while sharing significant sequence homology. The protein encoded by this gene regulates the electric excitability of the skeletal muscle membrane. Mutations in this gene cause two forms of inherited human muscle disorders: recessive generalized myotonia congenita (Becker) and dominant myotonia (Thomsen).
- **EPHA1:** **Description:** ephrin receptor EphA1
RefSeq Summary (NM_005232): This gene belongs to the ephrin receptor subfamily of the protein-tyrosine kinase family. EPH and EPH-related receptors have been implicated in mediating developmental events, particularly in the nervous system. Receptors in the EPH subfamily typically have a single kinase domain and an extracellular region containing a Cys-rich domain and 2 fibronectin type III repeats. The ephrin receptors are divided into 2 groups based on the similarity of their extracellular domain sequences and their affinities for binding ephrin-A and ephrin-B ligands. This gene is expressed in some human cancer cell lines and has been implicated in carcinogenesis.
- **NOBOX:** **Description:** NOBOX oogenesis homeobox
RefSeq Summary (NM_001080413): NOBOX is a homeobox gene that is preferentially expressed in

oocytes. In mice, it is essential for folliculogenesis and regulation of oocyte-specific genes (Huntriss et al., 2006 [PubMed 16597639]).

FRA7I (7q36.1-7q36.2)

- **XRCC2:** **Description:** X-ray repair cross complementing protein 2
RefSeq Summary (NM_005431): This gene encodes a member of the RecA/Rad51-related protein family that participates in homologous recombination to maintain chromosome stability and repair DNA damage. This gene is involved in the repair of DNA double-strand breaks by homologous recombination and it functionally complements Chinese hamster *irs1*, a repair-deficient mutant that exhibits hypersensitivity to a number of different DNA-damaging agents. [Tan YC, Chow VT.](#): Novel human HALR (MLL3) gene encodes a protein homologous to ALR and to ALL-1 involved in leukemia, and maps to chromosome 7q36 associated with leukemia and developmental defects. *Cancer Detect Prev.* 2001;25(5):454-69.

FRA10G (10q11.21-10q11.22)

- **PTPN2:** **Description:** protein tyrosine phosphatase, non-receptor type
RefSeq Summary (NM_001042357): The product of this gene belongs to the family of classical tyrosine-specific protein tyrosine phosphatases. Many protein tyrosine phosphatases have been shown to regulate fundamental cellular processes and several are mutated in human diseases. Chromosome 10q contains a segmental duplication resulting in multiple copies of the protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 20 gene. The two nearly identical copies are designated as PTPN20A and PTPN20B. A third copy is only partially duplicated and contains a pseudogene, designated as PTPN20C. This gene encodes the more telomeric copy, PTPN20B. Multiple alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been identified.

FRA10F (10q26.13-10q26.2)

- **MMP21:** **Description:** matrix metalloproteinase 21 preproprotein
RefSeq Summary (NM_147191): This gene encodes a member of the matrix metalloproteinase family. Proteins in this family are involved in the breakdown of extracellular matrix for both normal physiological processes, such as embryonic development, reproduction, and tissue remodeling, and disease processes, such as asthma and metastasis. The encoded protein may play an important role in embryogenesis, particularly in neuronal cells, as well as in lymphocyte development and survival.
- **UROS:** **Description:** Homo sapiens uroporphyrinogen III synthase (UROS) mRNA, complete cds.
RefSeq Summary (NM_000375): The protein encoded by this gene catalyzes the fourth step of porphyrin biosynthesis in the heme biosynthetic pathway. Defects in this gene cause congenital erythropoietic porphyria (Gunther's disease).
- **BCCIP:** **Description:** BRCA2 and CDKN1A-interacting protein isoform C
RefSeq Summary (NM_078468): This gene product was isolated on the basis of its interaction with BRCA2 and p21 proteins. It is an evolutionarily conserved nuclear protein with multiple interacting domains. The N-terminal half shares moderate homology with regions of calmodulin and M-calpain, suggesting that it may also bind calcium. Functional studies indicate that this protein may be an important cofactor for BRCA2 in tumor suppression, and a modulator of CDK2 kinase activity via p21. This protein has also been implicated in the regulation of BRCA2 and RAD51 nuclear focus formation, double-strand break-induced homologous recombination, and cell cycle progression. Multiple transcript variants encoding different isoforms have been described for this gene.
- **ADAM1:** **Description:** ADAM metalloproteinase domain 12 isoform 1
RefSeq Summary (NM_003474): This gene encodes a member of the ADAM (a disintegrin and metalloprotease) protein family. Members of this family are membrane-anchored proteins structurally related to snake venom disintegrins, and have been implicated in a variety of biological processes involving cell-cell and cell-matrix interactions, including fertilization, muscle development, and neurogenesis. This gene has two alternatively spliced transcripts: a shorter secreted form and a longer membrane-bound form. The shorter form is found to stimulate myogenesis.

FRA14B (14q23.2-14q24.1)

- **MTHFD:** **Description:** methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1
RefSeq Summary (NM_005956): This gene encodes a protein that possesses three distinct enzymatic activities, 5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, 5,10-methylenetetrahydrofolate cyclohydrolase and 10-formyltetrahydrofolate synthetase. Each of these activities catalyzes one of three sequential reactions in the interconversion of 1-carbon derivatives of tetrahydrofolate, which are substrates for methionine, thymidylate, and de novo purine syntheses. The trifunctional enzymatic activities are conferred by two major domains, an aminoterminal portion containing the dehydrogenase and cyclohydrolase activities and a larger synthetase domain. **bipolar disorder schizophrenia**

Kempisty, B. et al. 2007, MTHFD 1958G>A and MTR 2756A>G polymorphisms are associated with bipolar disorder and schizophrenia, *Psychiatr Genet* 2007 17(3) 177-81. [PubMed [17417062](#)] *Since MTHFD and MTR genes are located in 14q24 and 1q43 loci, our findings support the significance of chromosomes 14q and 1q in etiopathogenesis of bipolar disorder and schizophrenia.*

- **ESR2:** **Description:** Homo sapiens mRNA for estrogen receptor beta cx, complete cds.
RefSeq Summary (NM_001040276): This gene encodes a member of the family of estrogen receptors and superfamily of nuclear receptor transcription factors. The gene product contains an N-terminal DNA binding domain and C-terminal ligand binding domain and is localized to the nucleus, cytoplasm, and mitochondria. Upon binding to 17beta-estradiol or related ligands, the encoded protein forms homo- or hetero-dimers that interact with specific DNA sequences to activate transcription. Some isoforms dominantly inhibit the activity of other estrogen receptor family members. Several alternatively spliced transcript variants of this gene have been described, but the full-length nature of some of these variants has not been fully characterized. **breast cancer** Zheng, S. L. et al. 2003, Joint effect of estrogen receptor beta sequence variants and endogenous estrogen exposure on breast cancer risk in Chinese women., *Cancer research*. 2003 Nov;63(22):7624-9. [PubMed [14633679](#)] *Our results are consistent with the hypothesis of a joint effect of estrogen receptor beta sequence variants and endogenous estrogen exposure on breast cancer risk.*
- **FUT8:** **Description:** fucosyltransferase 8 isoform a
RefSeq Summary (NM_178155): This enzyme belongs to the family of fucosyltransferases. The product of this gene catalyzes the transfer of fucose from GDP-fucose to N-linked type complex glycopeptides. This enzyme is distinct from other fucosyltransferases which catalyze alpha1-2, alpha1-3, and alpha1-4 fucose addition. The expression of this gene may contribute to the malignancy of cancer cells and to their invasive and metastatic capabilities.
- **GPHN:** **Description:** gephyrin isoform 1
RefSeq Summary (NM_020806): This gene encodes a neuronal assembly protein that anchors inhibitory neurotransmitter receptors to the postsynaptic cytoskeleton via high affinity binding to a receptor subunit domain and tubulin dimers. In nonneuronal tissues, the encoded protein is also required for molybdenum cofactor biosynthesis. Mutations in this gene may be associated with the neurological condition hyperplexia and also lead to molybdenum cofactor deficiency. Numerous alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been described; however, the full-length nature of all transcript variants is not currently known. [t\(11;14\)\(q23;q23\)](#) in ANLL --> [MLL](#) – GPHN. The fusion protein contains the MLL AT hook motifs and a DNA methyl transferase homology domain fused to the C-terminal part of Gephyrin , including a presumed tubulin binding site and a domain homologous to the Escherichia coli molybdenum cofactor biosynthesis protein MoeA.
- **ZFYVE26:** **Description:** zinc finger, FYVE domain containing 26
RefSeq Summary (NM_015346): This gene encodes a protein which contains a FYVE zinc finger binding domain. The presence of this domain is thought to target these proteins to membrane lipids through interaction with phospholipids in the membrane. Mutations in this gene are associated with autosomal recessive spastic paraplegia-15.
- **RAD51L1:** **Description:** RAD51-like 1 isoform 2
RefSeq Summary (NM_133510): The protein encoded by this gene is a member of the RAD51 protein family. RAD51 family members are evolutionarily conserved proteins essential for DNA repair by homologous recombination. This protein has been shown to form a stable heterodimer with the family member RAD51C, which further interacts with the other family members, such as RAD51, XRCC2, and XRCC3. Overexpression of this gene was found to cause cell cycle G1 delay and cell apoptosis, which suggested a role of this protein in sensing DNA damage. At least three alternatively spliced transcript variants encoding distinct isoforms have been observed.

FRA16C (16q22.1-16q22.3)

- **SF3B3:** **Description:** splicing factor 3b, subunit 3
RefSeq Summary (NM_012426): This gene encodes subunit 3 of the splicing factor 3b protein complex. Splicing factor 3b, together with splicing factor 3a and a 12S RNA unit, forms the U2 small nuclear ribonucleoproteins complex (U2 snRNP). The splicing factor 3b/3a complex binds pre-mRNA upstream of the intron's branch site in a sequence independent manner and may anchor the U2 snRNP to the pre-mRNA. Splicing factor 3b is also a component of the minor U12-type spliceosome. Subunit 3 has also been identified as a component of the STAGA (SPT3-TAF(II)31-GCN5L acetylase) transcription coactivator-HAT (histone acetyltransferase) complex, and the TFIC (TATA-binding-protein-free TAF(II)-containing complex). These complexes may function in chromatin modification, transcription, splicing, and DNA repair.
- **IL34:** **Description:** interleukin 34
RefSeq Summary (NM_152456): Interleukin-34 is a cytokine that promotes the differentiation and

- viability of monocytes and macrophages through the colony-stimulating factor-1 receptor (CSF1R; MIM 164770) (Lin et al., 2008 [PubMed 18467591]).
- **DKFZp547H042: Description:** cDNA FLJ31005 fis, clone HLUNG2000068, weakly similar to ZINC FINGER PROTEIN 157.
RefSeq Summary (NM_006961): The protein encoded by this gene contains a zinc finger, a nucleic acid-binding domain present in many transcription factors. This gene is located in a region next to ZNF23, a gene also encoding a zinc finger protein, on chromosome 16.
 - **TAT: Description:** tyrosine aminotransferase
RefSeq Summary (NM_000353): This nuclear gene encodes a mitochondrial protein tyrosine aminotransferase which is present in the liver and catalyzes the conversion of L-tyrosine into p-hydroxyphenylpyruvate. Mutations in this gene cause tyrosinemia (type II, Richner-Hanhart syndrome), a disorder accompanied by major skin and corneal lesions, with possible mental retardation. A regulator gene for tyrosine aminotransferase is X-linked. [provided by RefSeq]. Sequence Note: The RefSeq transcript and protein were derived from genomic sequence to make the sequence consistent with the reference genome assembly. The genomic coordinates used for the transcript record were based on alignments. **DISEASE:** Defects in TAT are the cause of tyrosinemia type II [MIM:276600]; also known as Richner-Hanhart syndrome. Tyrosinemia type II is an autosomal recessive oculo-cutaneous syndrome, characterized by palmo-plantar keratosis, corneal ulcers and mental retardation.
 - **HP: Description:** haptoglobin isoform 1 preproprotein
RefSeq Summary (NM_005143): This gene encodes a preproprotein, which is processed to yield both alpha and beta chains, which subsequently combine as a tetramer to produce haptoglobin. Haptoglobin functions to bind free plasma hemoglobin, which allows degradative enzymes to gain access to the hemoglobin, while at the same time preventing loss of iron through the kidneys and protecting the kidneys from damage by hemoglobin. Mutations in this gene and/or its regulatory regions cause ahaptoglobinemia or hypohaptoglobinemia. This gene has also been linked to diabetic nephropathy, the incidence of coronary artery disease in type 1 diabetes, Crohn's disease, inflammatory disease behavior, primary sclerosing cholangitis, susceptibility to idiopathic Parkinson's disease, and a reduced incidence of Plasmodium falciparum malaria. A similar duplicated gene is located next to this gene on chromosome 16. Multiple transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene.
 - **HPR: Description:** haptoglobin-related protein. **TISSUE SPECIFICITY:** In adult liver the amount of HPR mRNA is at the lower limit of detection, therefore the extent of its expression is at most less than 1000-fold that of the HP1F gene. No HPR mRNA can be detected in fetal liver. Expressed in hepatoma G2 and leukemia molt-4 cell lines.

FRA18B (18q21.32)

- **MC4R: Description:** melanocortin 4 receptor. **DISEASE:** Defects in MC4R are a cause of autosomal dominant obesity [MIM:601665].
- **CDH20: Description:** cadherin 20, type 2 preproprotein
RefSeq Summary (NM_031891): This gene is a type II classical cadherin from the cadherin superfamily and one of three cadherin 7-like genes located in a cluster on chromosome 18. The encoded membrane protein is a calcium dependent cell-cell adhesion glycoprotein comprised of five extracellular cadherin repeats, a transmembrane region and a highly conserved cytoplasmic tail. Type II (atypical) cadherins are defined based on their lack of a HAV cell adhesion recognition sequence specific to type I cadherins. Since disturbance of intracellular adhesion is a prerequisite for invasion and metastasis of tumor cells, cadherins are considered prime candidates for tumor suppressor genes.

16A Mikrodeletions- bzw. Mikroduplikationssyndrome in Assoziation zu FS

Mikrodeletions-Syndrome	Reziproke Mikro- duplikations-Syndrome	Zytogenet. Lokalisation	Start in kbp	Stop in kbp	Referenz	Fragile site	Start in kbp	Stop in kbp	Referenz
Microdeletion 1p36	-	1pter-p36.31	0	5.309	D	FRA1A	12,112	14,890	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 1p32.2-p32.3	-	1p32.2-p32.	55.500	60.900	Mulatinho <i>et al.</i> , 08	FRA1B	55,214	55,384	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 04
Microdeletion 1q21.1	Microduplication 1q21.1	1q21.1	144.980	146.343	D	FRA1F	146,502	148,888	Mrasek, unpubl.
Thrombocytopenia-Absent Radius (TAR) Syndrome	-	1q21.1	144.150	144.427	D	FRA1F	146,502	148,888	Mrasek, unpubl.
Van der Woude-Syndrome	-	1q32.2-q41	207.709	208.277	Wong <i>et al.</i> , 01	-	-	-	-
Microdeletion 1q41-42	-	1q41-q42	221.135	221.775	S	FRA1H	214,175	224,809	Curatolo <i>et al.</i> , 07
Corpus callosum agenesis Microdeletion	-	1q44	242.576	242.936	van Bon <i>et al.</i> , 08	FRA1I	-	-	NCBI 36.3
Feingold Syndrome	-	2p24.3	15.999	16.005	W	FRA2C	-	-	-
Hypotonia-Cystinurea-Syndrome	-	2p21	44.384	4.,442	W	FRA2O	-	-	Mrasek, unpubl.
Holoprosencephaly2	-	2p21	45.022	45.026	W	FRA2O	-	-	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 2p15-16.1	-	2p15-16.1	57.537	61.534	D	FRA2D	-	-	NCBI 36.3
Microdeletion 2q11.2	-	2q11.2	99.530	100.125	Steichen-Gersdorf <i>et al.</i> ,08	FRA2A	97244	101985	Mrasek, unpubl.
Nephronophthisis 1	-	2q13	110.293	110.320	W	FRA2B	111,101	112,356	Mrasek, unpubl.
Mowat-Wilson Syndrome	-	2q22.3	144.900	144.994	W	FRA2K	-	-	NCBI 36.3
Microdeletion 2q23.1	-	2q23.1	148.964	149.150	-	FRA2T	-	-	Mrasek, unpubl.
Synpolydactyly 1 (SPD1)	-	2q31.1	176.653	176.657	W	FRA2G	169,207	170,180	Limongi <i>et al.</i> , 2003
Microdeletion 2q33.1	-	2q33.1	196.538	204.915	D	FRA2I	-	-	NCBI 36.3
Microdeletion 2q37	-	2q37	239.620	242.951	D	FRA2J	234,593	241,063	Mrasek, unpubl.
Proximal 3q Microdeletion Syndrome	-	3q13.11-q13.12	106.400	108.900	Simovich <i>et al.</i> , 08	FRA3L (3q13.3)	-	-	Mrasek, unpubl.
Distal 3p Deletion	-	3p25-p26	0	6.995	W	FRA3E FRA3F	-	-	Mrasek, unpubl.
Von Hippel Lindau Disease	-	3p25-p26	10.158	10.169	W	FRA3E FRA3F	-	-	Mrasek, unpubl.
Blepharophimosis,Ptosis, and Epicanthus inversus Syndrome (BPES)	-	3q23	140.146	140.148	Chandler <i>et al.</i> , 97	-	-	-	-
Dandy-Walker-Syndrome (DWS)	-	3q24	148.610	148.617	W	-	-	-	-
Microdeletion 3q29	Microduplication 3q29	3q29	197.126	198.982	D	FRA3Q	-	-	Mrasek, unpubl.
Wolf-Hirschhorn-Syndrome	-	4pter-p16.3	0	2.043	D	-	-	-	-
Microdeletion 4q21	-	4q21.1-q21.3	89.148	89.218	W	FRA4I	84.003	86.360	Mrasek, unpubl.
Parkinson disease	-	4q22.1	90.747	91.018	LL	FRA4F	91,642	96,746	Rozier <i>et al.</i> , 04
Rieger Type 1	-	4q25	111.758	111.779	W	-	-	-	-
Cri-du-Chat-Syndrome	-	5p15.2-p15.33	0	11.777	D	FRA5H	-	-	Mrasek, unpubl.
Cornelia de Lange Syndrome (CDLS)	-	5p13.2	36.997	37.033	W	FRA5A	41,237	41,386	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
Spinal muscular atrophy	-	5q13.2	70.278	70.286	LL	FRA5K	-	-	Mrasek, unpubl.
Familial adenomatous polyposis (FAP)	-	5q22.2	112.129	112.249	D	FRA5M	-	-	Mrasek, unpubl.
Adult-onset autosomale dominant leukodystrophy (ADLD)	-	5q23.2	126.046	126.233	D	FRA5N	-	-	Mrasek, unpubl.
-	Pseudotrisomy 13 Syndrome	5q35.1	170.222	171.584	Koolen <i>et al.</i> , 06	FRA5G	171.047	171.955	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 5q35.1	-	5q35.1	172.592	172.595	Baekvad-Han-sen <i>et al.</i> , 06	FRA5G	171,716	173,875	Mrasek, unpubl.

16A Mikrodeletions- bzw. Mikroduplikationssyndrome in Assoziation zu FS

Mikrodeletions-Syndrome	Reziproke Mikro- duplikations-Syndrome	Zygotenet. Lokalisation	Start in kbp	Stop in kbp	Referenz	Fragile site	Start in kbp	Stop in kbp	Referenz
Parietal Foramina (PFM)	-	5q35.2	174.084	174.091	Wilkie <i>et al.</i> , 00	-	-	-	-
Sotos-Syndrome	Microduplication 5q35	5q35.2-q35.3	175.063	177.389	D/Kirchhoff <i>et al.</i> , 07	-	-	-	-
Microdeletion 6p	-	6p25	0	?	D	FRA6B	-	-	NCBI 36.3
Drenal Hyperplasia	-	6p21.3	32.114	32.117	W	FRA6H	-	-	NCBI 36.3
Prader-Willi like	-	6q16.2	100.943	101.018	Faivre <i>et al.</i> , 02	FRA6J	-	-	Mrasek, unpubl.
-	Microduplication 6q24.2	6q24.2	144.303	144.427	Mackay <i>et al.</i> , 05	-	-	-	-
Saethre-Chotzen-Syndrome	-	7p21.1	19.121	?	Johnson <i>et al.</i> , 98	FRA7L	-	-	Mrasek, unpubl.
Greig Cephalopolysyndactyly	-	7p14.1	41.967	42.243	Johnston <i>et al.</i> , 03	FRA7C	38.560	39.614	Mrasek, unpubl.
Williams-Beuren-Syndrome	Microduplication 7q11.23	7q11.23	71.971	74.255	D	FRA7J	67.038	76.558	Mrasek, unpubl.
Split hand/foot malformation 1 (SHFM1)	-	7q21.3	95.370	96.619	D	FRA7E	80,295	84,727	Zlotorynski <i>et al.</i> , 03
Speech-Language-Disorder 1 (SPCH1)	-	7q31	114.085	114.090	D	FRA7G	112,017	116,226	Hellman <i>et al.</i> , 02
Holoprosencephaly3	-	7q36	155.288	155.298	W	FRA7I	151,567	153,902	Mrasek, unpubl.
Currarino Syndrome	-	7q36	156.490	156.496	W	FRA7I	151,567	153,902	Mrasek, unpubl.
-	Triphalangeal Thumb Polysyndactyly Syndrome	7q36.3	155.836	156.425	Klopocki <i>et al.</i> , 08	FRA7I	151,567	153,902	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 8p23.1	-	8p23.1	8.156	11.803	D	FRA8G	-	-	Mrasek, unpubl.
CHARGE Syndrome	-	8q12.2	61.754	61.942	Vissers <i>et al.</i> , 04	-	-	-	-
Microdeletion 8q21.3-q22.1	-	8q21.3-q22.1	93.210	97.940	S	FRA8J FRA8B	-	-	Mrasek, unpubl.; NCBI 36.3
Langer-Giedion-Syndrome	-	8q24.11	118.881	119.193	Feely <i>et al.</i> , 02	FRA8E	124,237	128,490	Ferber <i>et al.</i> , 03
Monosomy 9p Syndrome	-	9pter-p22.3	0	16.168	W	FRA9G	17.136	17.489	Sawinska <i>et al.</i> , 2007
Sex Reversal Syndrome	-	9p24.3	0	1.048	Muroya <i>et al.</i> , 02	FRA9H	-	-	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 9q22.3	-	9q22.3	94.420	99.100	S	FRA9D	87.398	87.753	Mrasek, unpubl.
Holoprosencephaly7	-	9q22.32	97.284	97.319	W	FRA9D	-	-	-
Nail-Patella Syndrome	-	9q33.3	128.417	128.499	Bongers <i>et al.</i> , 08	FRA9M	-	-	Mrasek, unpubl.
Subtelomere deletion 9q	-	9q34.3	139.473	140.273	D	FRA9N	-	-	Mrasek, unpubl.
Hypoparathyroidism, sensorineural Deafness, and Renal disease (HDR)	-	10p15	8.137	8.157	van Esch <i>et al.</i> , 00	FRA10H	-	-	Mrasek, unpubl.
Di George Syndrome 2 (DGS2)	-	10p12.31	21.144	21.170	W	-	-	-	-
Microdeletion 10q22-q23	-	10q22-q23	81.655	88.984	W	FRA10D FRA10A	79,687	79,845	Thorland <i>et al.</i> , 2003
Juvenile Polyposis Contiguous Deletion Syndrome	-	10q23.2-q23.3	88,675	89.613	W	FRA10A	-	-	NCBI 36.3
Beckwith-Wiedemann-Syndrome (BWS)/ Silver Russel Syndrome (SRS) Microdeletion	Beckwith-Wiedemann- Syndrome (BWS)/ Silver Russel Syndrome (SRS) Microduplication	11p15.5	2.861	2.864	Russo <i>et al.</i> , 06	FRA11J	-	-	Mrasek, unpubl.

16A Mikrodeletions- bzw. Mikroduplikationssyndrome in Assoziation zu FS

Mikrodeletions-Syndrome	Reziproke Mikro- duplikations-Syndrome	Zygotenet. Lokalisation	Start in kbp	Stop in kbp	Referenz	Fragile site	Start in kbp	Stop in kbp	Referenz
WAGR-Syndrome	-	11p13	31.767	32.467	D	FRA11E	31,922	33,986	Bester <i>et al.</i> , 07
Potocki-Shaffer-Syndrome	-	11p11.2	43.905	46.080	D	FRA11L	-	-	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 11q14.1	-	11q14.1-q14.2	86.334	86.344	W	FRA11F	83,932	91,370	Reshmi <i>et al.</i> , 2007
Jacobsen Syndrome	-	11q23.3-qter	115.400	134.452	W	FRA11G	113,120	117,669	Fechter <i>et al.</i> , 2007
Microdeletion 12q14	-	12q14	63.356	66.932	D	FRA11J	-	-	Mrasek, unpubl.
Noonan Syndrome	-	12q24.1	111.341	111.432	W	FRA12E	-	-	NCBI 36.3
Spastic ataxia Charlevoix-Saguenay	-	13q12.12	22.336	23.807	Breckpot <i>et al.</i> , 08	FRA13F	-	-	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 13q12.3-q13.1	-	13q12.3-q13.1	31.137	31.871	W	FRA13A	34,444	35,081	Savelyeva <i>et al.</i> , 2006
Retinoblastoma (RB1)	-	13q14.2	47.776	47.954	W	FRA13G	-	-	Mrasek, unpubl.
Hirschsprung Disease 2 (HSCR2)	-	13q22	77.369	77.391	W	FRA13E	72,184	75,285	Fechter <i>et al.</i> , 2007
Holoprosencephaly5 (HPE5)	-	13q32.3	99.432	99.437	W	FRA13D	-	-	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 14q22-q23	-	14q22-q23	53.486	60.261	W	FRA14B 14q23.2	63,629	68,130	Mrasek, unpubl.
Angelman-Syndrome Typ1	Microduplication 15	15q11.2-q13.1	20.405	26.231	D/LL	FRA15C FRA15B	-	-	Mrasek, unpubl.; Karadeniz <i>et al.</i> , 2003
Angelman-Syndrome Typ2	Microduplication 15	15q11.2-q13.1	21.309	26.231	D/LL	FRA15C FRA15B	-	-	Mrasek, unpubl.; Karadeniz <i>et al.</i> , 2003
Prader-Willi-Syndrome Typ 1	Microduplication 15	15q11.2-q13.1	20.405	26.231	D/LL	FRA15C FRA15B	-	-	Mrasek, unpubl.; Karadeniz <i>et al.</i> , 2003
Prader-Willi-Syndrome Typ 2	Microduplication 15	15q11.2-q13.1	20.405	26.231	D/LL	FRA15C FRA15B	-	-	Mrasek, unpubl.; Karadeniz <i>et al.</i> , 2003
Microdeletion 15q13.3	-	15q13.3	28.525	30.489	D	FRA15B	-	-	Karadeniz <i>et al.</i> , 2003
Deafness and Male Infertility Syndrome	-	15q15.3	41.613	41.747	Zhang <i>et al.</i> , 07	FRA15D	-	-	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 15q21	-	15q21	48.382	48.565	Pramparo <i>et al.</i> , 05	FRA15E	-	-	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 15q24	-	15q24	72.158	73.949	D	FRA15F	-	-	Mrasek, unpubl.
Fryns Syndrome	-	15q26.2	92.238	96.520	Slavotinek <i>et al.</i> , 05	FRA15H	-	-	Mrasek, unpubl.
ATR-16-Syndrome	-	16p13.3	0	774	D	FRA16A	-	-	NCBI 36.3
Tuberous Sclerosis Microdeletion	Tuberous Sclerosis Microduplication	16p13.3	2.038	2.079	Kozlowski <i>et al.</i> , 07	FRA16A	-	-	NCBI 36.3
Microdeletion 16p13.1	Microduplication 16p13.1	16p13.1	14.789	16.281	Ullmann <i>et al.</i> , 07	FRA16A	-	-	NCBI 36.3
Rubinstein-Taybi-Syndrome	-	16p13.3	3.762	3.801	D	FRA16A	-	-	NCBI 36.3
Microdeletion 16p11.2-p12.2	-	16p11.2-p12.2	21.521	28.950	D	FRA16E	-	-	NCBI 36.3
Microdeletion 16p11.2	-	16p11.2	29.551	30.059	Kumar <i>et al.</i> , 08	-	-	-	-
Microdeletion 16q21-q22	-	16q21-q22	65.621	65.692	W	FRA16C	68,592	72,036	Mrasek, unpubl.
FANCA Deletion	-	16q24.3	88.392	88.411	W	FRA16J	-	-	Mrasek, unpubl.
Miller-Diecker-Syndrome	-	17p13.3	0	2.492	D	-	-	-	-

16A Mikrodeletions- bzw. Mikroduplikationssyndrome in Assoziation zu FS

Mikrodeletions-Syndrome	Reziproke Mikro- duplikations-Syndrome	Zytopenet. Lokalisation	Start in kbp	Stop in kbp	Referenz	Fragile site	Start in kbp	Stop in kbp	Referenz
Hereditary liability to pressure palsies (HNPP)	Charcot-Marie-Tooth S. 1A	17p12	13.855	15.375	D	FRA17A	-	-	NCBI 36.3
Smith-Magenis-Syndrome	Potocki-Lupski-Syndrom	17p11.2	16.527	20.423	D	-	-	-	-
Neurofibromatose 1	Microduplication NF1	17q11	26.102	27.243	D/Grisart <i>et al.</i> , 08	FRA17C	-	-	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 17q11.2-q12	-	17q11.2-q12	26.280	31.030	S	-	-	-	-
Microdeletion 17q12a	-	17q12	31.977	33.150	D	-	-	-	-
Microdeletion 17q12b	Microduplication 17q12b	17q12	31.830	33.350	S/Mefford <i>et al.</i> , 07	-	-	-	-
Van Buchem Disease	-	17q12-q21	39.187	39.192	W	FRA17D	-	-	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 17q21.3	-	17q21.3	40.988	41.566	D	FRA17D	-	-	Mrasek, unpubl.
Holoprosencephaly4	-	18p11.31	3.445	3.448	W	FRA18D	-	-	Mrasek, unpubl.
Proximal 18q Microdeletion	-	18q12.3-q21.1	37.500	42.500	Cody <i>et al.</i> , 07	FRA18A 18q12.2	32,376	32,552	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
Pitt-Hopkins Syndrome	-	18q21.1	51.083	51.282	Amiel <i>et al.</i> , 07	FRA18B	56,064	57,148	Mrasek, unpubl.
Microdeletion 18q22.3-q23	-	18q22.3-q23	70.474	73.111	W	FRA18C 18q22.2	65,506	65,661	Debacker <i>et al.</i> , 2007
Diamond-Blackfan Anemia (DBA)	-	19q13.2	47.056	47.067	Tentler <i>et al.</i> , 00	FRA19A	-	-	NCBI 36.3
Wolff-Parkinson-White-Syndrome	-	20p12.3	6.907	7.012	Lalani <i>et al.</i> , 08	FRA20B	-	-	NCBI 36.3
Alagille-Syndrome	-	20p11-p12	10.478	10.669	Yuan <i>et al.</i> , 98	FRA20A	-	-	NCBI 36.3
Microdeletion 20q13.13-q13.2	-	20q13.13-q13.2	49.760	50.840	S	FRA20E	-	-	Mrasek, unpubl.
Albright Hereditary Osteodystrophy (AHO)	-	20q13.32	56.900	56.920	Aldred <i>et al.</i> , 02	FRA20E	-	-	Mrasek, unpubl.
-	Microduplication 21q21.3	21q21.3	25.960	26.470	D	FRA21A	-	-	Mrasek, unpubl.
-	Cat Eye-Syndrome	22p11.1-q11.21	0	16.977	D	-	-	-	-
Di George/CATCH22	Microduplication 22q11.2	22q11.21- q11.23	16.932	20.672	D	-	-	-	-
Microdeletion 22q11.2	-	22q11.2	20.446	22.026	D	-	-	-	-
NF2 Microdeletion Syndrome	-	22q12.2	28.330	28.425	W	FRA22B 22q12.2	-	-	NCBI 36.3
Microdeletion 22q13	-	22q13	49.449	49.691	D	FRA22A	-	-	NCBI 36.3
Leri-Weill dyschondroostosis (LWD)	-	Xp22.33	0	724	D	-	-	-	-
X-Linked Autism-2	-	Xp22.32- p22.31	5.818	6.157	W	FRAXB	6,605	7,435	Arlt <i>et al.</i> , 02
Steroid sulphatase deficiency (STS)	-	Xp22.31	6.452	8.128	D	FRAXB	6,605	7,435	Arlt <i>et al.</i> , 02
Kallmann-Syndrome	-	Xp22.32	8.457	8.660	Massin <i>et al.</i> , 03	FRAXB	6,605	7,435	Arlt <i>et al.</i> , 02
MIDAS Syndrome	-	Xp22	11.039	11.659	Wimplinger <i>et al.</i> , 07	FRAXB	6,605	7,435	Arlt <i>et al.</i> , 02
X-linked congenital adrenal hypoplasia (AHC)	-	Xp21.3-p21.2	30.233	30.237	Muscattelli <i>et al.</i> , 94	-	-	-	-
Muscular Dystrophy Duchenne	-	Xp21.2	32.445	33.268	Zneimer <i>et al.</i> , 93	-	-	-	-
Complex Glycerol Kinase	-	Xp21.2	30.233	30.659	Stanczak <i>et al.</i> , 07	-	-	-	-
Xp11.3 Deletion Syndrome	-	Xp11.3	46.193	46.627	Lugtenberg <i>et al.</i> , 06	-	-	-	-
-	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase X (HSD)	Xp11.22	53.467	53.730	Froyen <i>et al.</i> , 08	FRAXG	-	-	Mrasek, unpubl.
X Inactivation specific transcript (XIST)	-	Xq13.2	72.863	73.063	W	FRAXI	-	-	Mrasek, unpubl.
Bruton Agammaglobulinemia	-	Xq22.1	100.490	100.497	Richter <i>et al.</i> , 01	FRAXC	-	-	NCBI 36.3

16A Mikrodeletions- bzw. Mikroduplikationssyndrome in Assoziation zu FS

Mikrodeletions-Syndrome	Reziproke Mikro- duplikations-Syndrome	Zygotenet. Lokalisation	Start in kbp	Stop in kbp	Referenz	Fragile site	Start in kbp	Stop in kbp	Referenz
Microdeletion Xq22.2	Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD)	Xq22.2	102.609	103.098	LL/D	FRAXC	-	-	NCBI 36.3
Lymphoproliferative Syndrome	-	Xq25	123.308	123.335	W	FRAXJ	-	-	Mrasek, unpubl.
-	X-Linked Hypopituitarism	Xq27.1	139.413	139.415	Solomon <i>et al.</i> , 02	FRAXD	-	-	NCBI 36.3
Fragile Site Mental Retardation 1 (FMR1)	-	Xq27.3	146.801	146.840	Coffee <i>et al.</i> , 08	FRAXD	-	-	NCBI 36.3
Rett-Syndrom	MECP2 Microduplication	Xq28	152.535	153.044	D	FRAXE	-	-	NCBI 36.3
Sex-Determining Region Y (SRY)	-	Yp11.31	2.715	2.716	W	-	-	-	-
AZFa Microdeletion	-	Yq11.21	12.934	13.664	D	-	-	-	-
AZFb Microdeletion	-	Yq11.221- q11.223	18.698	24.475	D	-	-	-	-
AZFb+c Microdeletion	-	Yq11.221- q11.23	18.474	26.203	D	-	-	-	-
AZFc Microdeletion	-	Yq11.223- q11.23	26.443	23.387	D	-	-	-	-

Referenz: D-Decipher
S-Slavotinek, 2008
LL-Lee, Lupski 2006
W-Wessex collection

Rot: Übereinstimmung nach Mb-zahlen

Legende (von li. nach re.):

Mikrodel- bzw. Mikroduplikationssyndrome mit Angabe der zytogenetischen Lokalisation, kbp-Ausdehnung und Referenz; Auflistung der in der zytogenetischen/molekularzytogenetischen Chromosomenbande liegenden FS (mit kbp-Angabe-wenn bekannt) und der Referenz für die FS.

17A Ergebnisse der Sequenzanalyse der in dieser Arbeit untersuchten FS (einschließlich der FS mit exakter Kartierung aus Veröffentlichungen)

Summary: FS 1p36 (FRA1A)

total length: 2777862 bp (2627862 bp excl N/X-runs)
GC level: 44.98 %
bases masked: 1356731 bp (48.84 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	2252	534078 bp	19.23 %
ALUs	1665	445897 bp	16.05 %
MIRs	583	87689 bp	3.16 %
LINEs:	757	400021 bp	14.40 %
LINE1	372	310369 bp	11.17 %
LINE2	356	85096 bp	3.06 %
L3/CR1	27	4198 bp	0.15 %
LTR elements:	554	291196 bp	10.48 %
ERV_L	86	35478 bp	1.28 %
ERV_L-MaLRs	250	101685 bp	3.66 %
ERV_classI	197	121901 bp	4.39 %
ERV_classII	12	29325 bp	1.06 %
DNA elements:	361	86193 bp	3.10 %
hAT-Charlie	192	34594 bp	1.25 %
TcMar-Tigger	40	13598 bp	0.49 %
Unclassified:	13	12485 bp	0.45 %
Total interspersed repeats:		1323973 bp	47.66 %
Small RNA:	13	1209 bp	0.04 %
Satellites:	3	2828 bp	0.10 %
Simple repeats:	343	19903 bp	0.72 %
Low complexity:	184	9406 bp	0.34 %

Summary: FS 1p21 (FRA1E)

total length: 1329001 bp (1329001 bp excl N/X-runs)
GC level: 35.77 %
bases masked: 547843 bp (41.22 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	508	107823 bp	8.11 %
ALUs	247	68273 bp	5.14 %
MIRs	257	38639 bp	2.91 %
LINEs:	525	308076 bp	23.18 %
LINE1	260	242523 bp	18.25 %
LINE2	216	55154 bp	4.15 %
L3/CR1	32	7105 bp	0.53 %
LTR elements:	175	79903 bp	6.01 %
ERV_L	42	18917 bp	1.42 %
ERV_L-MaLRs	90	42255 bp	3.18 %
ERV_classI	33	16151 bp	1.22 %
ERV_classII	0	0 bp	0.00 %
DNA elements:	133	30710 bp	2.31 %
hAT-Charlie	52	8696 bp	0.65 %
TcMar-Tigger	21	6569 bp	0.49 %
Unclassified:	7	2843 bp	0.21 %
Total interspersed repeats:		529355 bp	39.83 %
Small RNA:	3	491 bp	0.04 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	196	10014 bp	0.75 %
Low complexity:	193	8193 bp	0.62 %

Summary: FS 1q21 (FRA1F)

total length: 2734001 bp (2484001 bp excl N/X-runs)

GC level: 42.54 %

bases masked: 1174182 bp (42.95 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1915	475631 bp	17.40 %
ALUs	1638	434219 bp	15.88 %
MIRs	276	41293 bp	1.51 %
LINEs:	661	349583 bp	12.79 %
LINE1	443	292805 bp	10.71 %
LINE2	188	51901 bp	1.90 %
L3/CR1	25	4559 bp	0.17 %
LTR elements:	442	230370 bp	8.43 %
ERV	101	43072 bp	1.58 %
ERV-MaLRs	141	54450 bp	1.99 %
ERV_classI	186	122918 bp	4.50 %
ERV_classII	8	8290 bp	0.30 %
DNA elements:	231	65430 bp	2.39 %
hAT-Charlie	138	22775 bp	0.83 %
TcMar-Tigger	35	11059 bp	0.40 %
Unclassified:	4	5292 bp	0.19 %
Total interspersed repeats:		1126306 bp	41.20 %
Small RNA:	96	9427 bp	0.34 %
Satellites:	9	2582 bp	0.09 %
Simple repeats:	406	21650 bp	0.79 %
Low complexity:	302	14217 bp	0.52 %

Summary: FS 1q31 (FRA1K)

total length: 1733709 bp (1733709 bp excl N/X-runs)

GC level: 36.42 %

bases masked: 874078 bp (50.42 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	662	147086 bp	8.48 %
ALUs	388	106043 bp	6.12 %
MIRs	272	40655 bp	2.34 %
LINEs:	607	436262 bp	25.16 %
LINE1	364	356390 bp	20.56 %
LINE2	213	71775 bp	4.14 %
L3/CR1	20	4892 bp	0.28 %
LTR elements:	353	185540 bp	10.70 %
ERV	80	39754 bp	2.29 %
ERV-MaLRs	174	83935 bp	4.84 %
ERV_classI	82	54948 bp	3.17 %
ERV_classII	6	3836 bp	0.22 %
DNA elements:	218	75894 bp	4.38 %
hAT-Charlie	97	16422 bp	0.95 %
TcMar-Tigger	38	16994 bp	0.98 %
Unclassified:	12	5545 bp	0.32 %
Total interspersed repeats:		850327 bp	49.05 %
Small RNA:	6	600 bp	0.03 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	244	14174 bp	0.82 %
Low complexity:	227	8977 bp	0.52 %

Summary: FS 1q41-1q42 (FRA1H) (214,175-219,809 Mbp; Curatolo *et al.*, 2007)

total length: 5634001 bp (5634001 bp excl N/X-runs)

GC level: 38.25 %

bases masked: 2478780 bp (44.00 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	2644	589495 bp	10.46 %
ALUs	1531	418577 bp	7.43 %
MIRs	1088	166861 bp	2.96 %
LINEs:	1862	1147520 bp	20.37 %
LINE1	937	909312 bp	16.14 %
LINE2	791	208910 bp	3.71 %
L3/CR1	104	23500 bp	0.42 %
LTR elements:	881	454853 bp	8.07 %
ERV	212	104949 bp	1.86 %
ERV-MaLRs	460	196878 bp	3.49 %
ERV_classI	166	136020 bp	2.41 %
ERV_classII	8	6252 bp	0.11 %
DNA elements:	748	207386 bp	3.68 %
hAT-Charlie	332	59169 bp	1.05 %
TcMar-Tigger	122	42216 bp	0.75 %
Unclassified:	26	10177 bp	0.18 %
Total interspersed repeats:		2409431 bp	42.77 %
Small RNA:	26	3401 bp	0.06 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	846	41236 bp	0.73 %
Low complexity:	659	26654 bp	0.47 %

Summary: (219,809-224,809 Mbp)

total length: 5000001 bp (4950001 bp excl N/X-runs)

GC level: 42.34 %

bases masked: 2538910 bp (50.78 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	3628	857054 bp	17.14 %
ALUs	2720	721938 bp	14.44 %
MIRs	899	134038 bp	2.68 %
LINEs:	1625	968289 bp	19.37 %
LINE1	912	786280 bp	15.73 %
LINE2	610	158071 bp	3.16 %
L3/CR1	75	17499 bp	0.35 %
LTR elements:	919	472696 bp	9.45 %
ERV	205	104723 bp	2.09 %
ERV-MaLRs	423	168254 bp	3.37 %
ERV_classI	240	164856 bp	3.30 %
ERV_classII	18	27400 bp	0.55 %
DNA elements:	660	170070 bp	3.40 %
hAT-Charlie	341	60206 bp	1.20 %
TcMar-Tigger	93	29141 bp	0.58 %
Unclassified:	21	10778 bp	0.22 %
Total interspersed repeats:		2478887 bp	49.58 %
Small RNA:	33	3121 bp	0.06 %
Satellites:	11	5402 bp	0.11 %
Simple repeats:	592	31695 bp	0.63 %
Low complexity:	450	20314 bp	0.41 %

Summary: FS 2p11.2 – 2q11.2 (FRA2L)

total length: 8045261 bp (3895261 bp excl N/X-runs)

GC level: 43.75 %

bases masked: 1782702 bp (22.16 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	2110	491613 bp	6.11 %
ALUs	1632	425365 bp	5.29 %
MIRs	478	66248 bp	0.82 %
LINEs:	1150	677426 bp	8.42 %
LINE1	813	601338 bp	7.47 %
LINE2	274	65454 bp	0.81 %
L3/CR1	57	9502 bp	0.12 %
LTR elements:	765	370123 bp	4.60 %
ERV_L	170	89217 bp	1.11 %
ERV_L-MaLRs	352	145405 bp	1.81 %
ERV_classI	215	124038 bp	1.54 %
ERV_classII	8	6747 bp	0.08 %
DNA elements:	392	86180 bp	1.07 %
hAT-Charlie	206	30043 bp	0.37 %
TcMar-Tigger	71	18617 bp	0.23 %
Unclassified:	10	6377 bp	0.08 %
Total interspersed repeats:		1631719 bp	20.28 %
Small RNA:	17	2124 bp	0.03 %
Satellites:	45	74785 bp	0.93 %
Simple repeats:	606	52905 bp	0.66 %
Low complexity:	393	21169 bp	0.26 %

Summary: FS 2q11.2 (FRA2A)

total length: 4740944 bp (4728444 bp excl N/X-runs)

GC level: 42.61 %

bases masked: 2319675 bp (48.93 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	2773	670045 bp	14.13 %
ALUs	2126	577570 bp	12.18 %
MIRs	642	92024 bp	1.94 %
LINEs:	1559	1024489 bp	21.61 %
LINE1	1023	896508 bp	18.91 %
LINE2	444	108641 bp	2.29 %
L3/CR1	67	13296 bp	0.28 %
LTR elements:	819	395266 bp	8.34 %
ERV_L	152	68246 bp	1.44 %
ERV_L-MaLRs	406	163530 bp	3.45 %
ERV_classI	220	131726 bp	2.78 %
ERV_classII	19	27660 bp	0.58 %
DNA elements:	634	176476 bp	3.72 %
hAT-Charlie	297	52564 bp	1.11 %
TcMar-Tigger	103	36258 bp	0.76 %
Unclassified:	11	3564 bp	0.08 %
Total interspersed repeats:		2269840 bp	47.88 %
Small RNA:	19	1446 bp	0.03 %
Satellites:	1	127 bp	0.00 %
Simple repeats:	528	27544 bp	0.58 %
Low complexity:	482	20955 bp	0.44 %

Summary: FS 2q21 (FRA2F)

total length: 2972293 bp (2972293 bp excl N/X-runs)

GC level: 38.69 %

bases masked: 1421835 bp (47.84 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1153	244725 bp	8.23 %
ALUs	589	158906 bp	5.35 %
MIRs	557	85019 bp	2.86 %
LINEs:	1017	698668 bp	23.51 %
LINE1	565	559442 bp	18.82 %
LINE2	381	121406 bp	4.08 %
L3/CR1	52	12543 bp	0.42 %
LTR elements:	606	311349 bp	10.48 %
ERV_L	163	78366 bp	2.64 %
ERV_L-MaLRs	303	140874 bp	4.74 %
ERV_classI	110	77451 bp	2.61 %
ERV_classII	6	8536 bp	0.29 %
DNA elements:	441	127102 bp	4.28 %
hAT-Charlie	233	41308 bp	1.39 %
TcMar-Tigger	52	19694 bp	0.66 %
Unclassified:	7	2016 bp	0.07 %
Total interspersed repeats:		1383860 bp	46.56 %
Small RNA:	6	704 bp	0.02 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	433	23557 bp	0.79 %
Low complexity:	335	14059 bp	0.47 %

Summary: FS 2q24-2q31 (FRA2G; Limongi *et al.*, 2003)

total length: 973001 bp (973001 bp excl N/X-runs)

GC level: 39.29 %

bases masked: 419181 bp (43.08 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	568	126191 bp	12.97 %
ALUs	375	96928 bp	9.96 %
MIRs	193	29263 bp	3.01 %
INEs:	303	192804 bp	19.82 %
LINE1	166	157191 bp	16.16 %
LINE2	115	30090 bp	3.09 %
L3/CR1	15	4078 bp	0.42 %
LTR elements:	113	48458 bp	4.98 %
ERV_L	25	7938 bp	0.82 %
ERV_L-MaLRs	56	22784 bp	2.34 %
ERV_classI	26	16866 bp	1.73 %
ERV_classII	1	139 bp	0.01 %
DNA elements:	134	33180 bp	3.41 %
hAT-Charlie	72	13045 bp	1.34 %
TcMar-Tigger	24	5102 bp	0.52 %
Unclassified:	4	5369 bp	0.55 %
Total interspersed repeats:		406002 bp	41.73 %
Small RNA:	1	87 bp	0.01 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	128	8225 bp	0.85 %
Low complexity:	107	4867 bp	0.50 %

Summary: 2q32 (FRA2H)

total length: 5872868 bp (5872868 bp excl N/X-runs)

GC level: 35.61 %

bases masked: 3055767 bp (52.03 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1722	395303 bp	6.73 %
ALUs	1154	309194 bp	5.26 %
MIRs	564	85499 bp	1.46 %
LINEs:	1947	1653913 bp	28.16 %
LINE1	1347	1474981 bp	25.12 %
LINE2	515	161945 bp	2.76 %
L3/CR1	58	11324 bp	0.19 %
LTR elements:	1292	725548 bp	12.35 %
ERV_L	337	167968 bp	2.86 %
ERV_L-MaLRs	585	285115 bp	4.85 %
ERV_classI	315	245974 bp	4.19 %
ERV_classII	20	17079 bp	0.29 %
DNA elements:	605	188484 bp	3.21 %
hAT-Charlie	245	43980 bp	0.75 %
TcMar-Tigger	120	46619 bp	0.79 %
Unclassified:	25	14736 bp	0.25 %
Total interspersed repeats:		2977984 bp	50.71 %
Small RNA:	14	1374 bp	0.02 %
Satellites:	9	2077 bp	0.04 %
Simple repeats:	764	39978 bp	0.68 %
Low complexity:	835	34955 bp	0.60 %

Summary: FS 2q37 (FRA2J)

total length: 7227001 bp (7139001 bp excl N/X-runs)

GC level: 46.72 %

bases masked: 2864054 bp (39.63 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	3115	732765 bp	10.14 %
ALUs	2227	610397 bp	8.45 %
MIRs	882	121815 bp	1.69 %
LINEs:	2127	1161523 bp	16.07 %
LINE1	1352	991562 bp	13.72 %
LINE2	646	146368 bp	2.03 %
L3/CR1	95	15024 bp	0.21 %
LTR elements:	1453	606861 bp	8.40 %
ERV_L	325	125479 bp	1.74 %
ERV_L-MaLRs	804	310825 bp	4.30 %
ERV_classI	272	154398 bp	2.14 %
ERV_classII	10	7701 bp	0.11 %
DNA elements:	856	235108 bp	3.25 %
hAT-Charlie	419	78783 bp	1.09 %
TcMar-Tigger	105	34637 bp	0.48 %
Unclassified:	24	8734 bp	0.12 %
Total interspersed repeats:		2744991 bp	37.98 %
Small RNA:	19	1664 bp	0.02 %
Satellites:	1	38 bp	0.00 %
Simple repeats:	1029	84120 bp	1.16 %
Low complexity:	605	33638 bp	0.47 %

Summary: FS 3p14 (FRA3B; Becker *et al.*, 2004)

total length: 4161001 bp (4161001 bp excl N/X-runs)

GC level: 39.54 %

bases masked: 1795189 bp (43.14 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	2387	507266 bp	12.19 %
ALUs	1140	310053 bp	7.45 %
MIRs	1246	197124 bp	4.74 %
LINEs:	1510	741152 bp	17.81 %
LINE1	675	538901 bp	12.95 %
LINE2	744	186960 bp	4.49 %
L3/CR1	70	12224 bp	0.29 %
LTR elements:	731	287128 bp	6.90 %
ERV	156	61004 bp	1.47 %
ERV-MaLRs	417	151126 bp	3.63 %
ERV_classI	143	71222 bp	1.71 %
ERV_classII	1	497 bp	0.01 %
DNA elements:	894	201781 bp	4.85 %
hAT-Charlie	517	93444 bp	2.25 %
TcMar-Tigger	85	31439 bp	0.76 %
Unclassified:	21	10209 bp	0.25 %
Total interspersed repeats:		1747536 bp	42.00 %
Small RNA:	20	1875 bp	0.05 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	594	28825 bp	0.69 %
Low complexity:	423	17293 bp	0.42 %

Summary: FS4p15 (FRA4D)

total length: 364431 bp (364431 bp excl N/X-runs)

GC level: 34.66 %

bases masked: 162696 bp (44.64 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	110	23875 bp	6.55 %
ALUs	66	17987 bp	4.94 %
MIRs	44	5888 bp	1.62 %
LINEs:	97	63122 bp	17.32 %
LINE1	61	52655 bp	14.45 %
LINE2	31	9727 bp	2.67 %
L3/CR1	4	643 bp	0.18 %
LTR elements:	83	44600 bp	12.24 %
ERV	27	11858 bp	3.25 %
ERV-MaLRs	35	14392 bp	3.95 %
ERV_classI	18	16883 bp	4.63 %
ERV_classII	3	1467 bp	0.40 %
DNA elements:	47	24055 bp	6.60 %
hAT-Charlie	13	2320 bp	0.64 %
TcMar-Tigger	13	5736 bp	1.57 %
Unclassified:	1	143 bp	0.04 %
Total interspersed repeats:		155795 bp	42.75 %
Small RNA:	0	0 bp	0.00 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	72	4265 bp	1.17 %
Low complexity:	57	2636 bp	0.72 %

Summary: FS 4q21 (FRA4I)

total length: 2357366 bp (2357366 bp excl N/X-runs)

GC level: 38.92 %

bases masked: 1207122 bp (51.21 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1498	345623 bp	14.66 %
ALUs	1060	279517 bp	11.86 %
MIRs	432	65347 bp	2.77 %
LINEs:	838	504992 bp	21.42 %
LINE1	469	404229 bp	17.15 %
LINE2	312	87122 bp	3.70 %
L3/CR1	37	8862 bp	0.38 %
LTR elements:	445	223812 bp	9.49 %
ERV_L	105	48922 bp	2.08 %
ERV_L-MaLRs	210	96312 bp	4.09 %
ERV_classI	109	65897 bp	2.80 %
ERV_classII	11	10225 bp	0.43 %
DNA elements:	320	95806 bp	4.06 %
hAT-Charlie	143	24583 bp	1.04 %
TcMar-Tigger	58	23232 bp	0.99 %
Unclassified:	9	7655 bp	0.32 %
Total interspersed repeats:		1177888 bp	49.97 %
Small RNA:	12	1672 bp	0.07 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	319	15463 bp	0.66 %
Low complexity:	290	12691 bp	0.54 %

Summary: FS 4q22 (FRA4F; Rozier *et al.*, 2007)

total length: 8018001 bp (8018001 bp excl N/X-runs)

GC level: 36.27 %

bases masked: 3751641 bp (46.79 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	3017	671298 bp	8.37 %
ALUs	1777	482562 bp	6.02 %
MIRs	1227	186385 bp	2.32 %
LINEs:	2591	1889998 bp	23.57 %
LINE1	1449	1548574 bp	19.31 %
LINE2	975	298128 bp	3.72 %
L3/CR1	115	30001 bp	0.37 %
LTR elements:	1445	798043 bp	9.95 %
ERV_L	358	182529 bp	2.28 %
ERV_L-MaLRs	753	346811 bp	4.33 %
ERV_classI	261	229963 bp	2.87 %
ERV_classII	18	24214 bp	0.30 %
DNA elements:	882	278902 bp	3.48 %
hAT-Charlie	397	72031 bp	0.90 %
TcMar-Tigger	156	67681 bp	0.84 %
Unclassified:	27	8165 bp	0.10 %
Total interspersed repeats:		3646406 bp	45.48 %
Small RNA:	27	2612 bp	0.03 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	1014	52662 bp	0.66 %
Low complexity:	1165	50771 bp	0.63 %

Summary: FS 4q22 (FRA4F)

total length: 5646414 bp (5646414 bp excl N/X-runs)

GC level: 36.92 %

bases masked: 2845743 bp (50.40 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	2373	541751 bp	9.59 %
ALUs	1553	417692 bp	7.40 %
MIRs	813	122743 bp	2.17 %
LINEs:	1782	1362200 bp	24.13 %
LINE1	1055	1156904 bp	20.49 %
LINE2	622	181940 bp	3.22 %
L3/CR1	62	14863 bp	0.26 %
LTR elements:	1163	679471 bp	12.03 %
ERV_L	258	125807 bp	2.23 %
ERV_L-MaLRs	562	270118 bp	4.78 %
ERV_classI	272	237526 bp	4.21 %
ERV_classII	21	34919 bp	0.62 %
DNA elements:	620	182201 bp	3.23 %
hAT-Charlie	274	48344 bp	0.86 %
TcMar-Tigger	117	46770 bp	0.83 %
Unclassified:	15	4145 bp	0.07 %
Total interspersed repeats:		2769768 bp	49.05 %
Small RNA:	25	2568 bp	0.05 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	718	39061 bp	0.69 %
Low complexity:	804	34649 bp	0.61 %

Summary: FS 4q31 (FRA4C)

total length: 3948249 bp (3948249 bp excl N/X-runs)

GC level: 38.32 %

bases masked: 1993591 bp (50.49 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1626	361003 bp	9.14 %
ALUs	991	264888 bp	6.71 %
MIRs	623	93890 bp	2.38 %
LINEs:	1327	1053394 bp	26.68 %
LINE1	788	897027 bp	22.72 %
LINE2	469	141994 bp	3.60 %
L3/CR1	51	10632 bp	0.27 %
LTR elements:	686	377093 bp	9.55 %
ERV_L	154	86487 bp	2.19 %
ERV_L-MaLRs	380	178993 bp	4.53 %
ERV_classI	112	98713 bp	2.50 %
ERV_classII	6	5647 bp	0.14 %
DNA elements:	503	156165 bp	3.96 %
hAT-Charlie	230	42158 bp	1.07 %
TcMar-Tigger	71	28810 bp	0.73 %
Unclassified:	13	3919 bp	0.10 %
Total interspersed repeats:		1951574 bp	49.43 %
Small RNA:	11	1794 bp	0.05 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	478	21693 bp	0.55 %
Low complexity:	488	19392 bp	0.49 %

Summary: FS 5p15-5p14 (FRA5E)

total length: 6978507 bp (6978507 bp excl N/X-runs)

GC level: 35.27 %

bases masked: 3442270 bp (49.33 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	2053	495489 bp	7.10 %
ALUs	1519	416315 bp	5.97 %
MIRs	528	78576 bp	1.13 %
LINEs:	2041	1573293 bp	22.54 %
LINE1	1463	1394406 bp	19.98 %
LINE2	488	157991 bp	2.26 %
L3/CR1	63	13656 bp	0.20 %
LTR elements:	1782	1014783 bp	14.54 %
ERV_L	447	244629 bp	3.51 %
ERV_L-MaLRs	883	454806 bp	6.52 %
ERV_classI	397	270732 bp	3.88 %
ERV_classII	32	39670 bp	0.57 %
DNA elements:	618	219333 bp	3.14 %
hAT-Charlie	223	42802 bp	0.61 %
TcMar-Tigger	133	58558 bp	0.84 %
Unclassified:	10	2202 bp	0.03 %
Total interspersed repeats:		3305100 bp	47.36 %
Small RNA:	15	1585 bp	0.02 %
Satellites:	4	18281 bp	0.26 %
Simple repeats:	1229	70561 bp	1.01 %
Low complexity:	1069	47066 bp	0.67 %

Summary: FS 5q15-5q21 (FRA5D)

file name: RM2sequpload_1222677615

sequences: 1

total length: 4482536 bp (4459536 bp excl N/X-runs)

GC level: 37.78 %

bases masked: 2086626 bp (46.55 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1724	381542 bp	8.51 %
ALUs	1001	270745 bp	6.04 %
MIRs	716	109631 bp	2.45 %
LINEs:	1412	1109030 bp	24.74 %
LINE1	820	942180 bp	21.02 %
LINE2	494	144241 bp	3.22 %
L3/CR1	70	14408 bp	0.32 %
LTR elements:	731	380337 bp	8.48 %
ERV_L	171	87620 bp	1.95 %
ERV_L-MaLRs	371	154847 bp	3.45 %
ERV_classI	150	127211 bp	2.84 %
ERV_classII	3	1964 bp	0.04 %
DNA elements:	597	161004 bp	3.59 %
hAT-Charlie	304	53046 bp	1.18 %
TcMar-Tigger	75	25542 bp	0.57 %
Unclassified:	15	3151 bp	0.07 %
Total interspersed repeats:		2035064 bp	45.40 %
Small RNA:	15	1652 bp	0.04 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	516	26750 bp	0.60 %
Low complexity:	590	23660 bp	0.53 %

Summary: FS 5q31 (FRA5C; Ruiz-Herrera *et al.*, 2004; Thorland *et al.*, 2003)

total length: 1389001 bp (1389001 bp excl N/X-runs)

GC level: 45.86 %

bases masked: 674861 bp (48.59 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1524	375291 bp	27.02 %
ALUs	1273	339732 bp	24.46 %
MIRs	250	35464 bp	2.55 %
LINEs:	405	185118 bp	13.33 %
LINE1	222	135685 bp	9.77 %
LINE2	166	46454 bp	3.34 %
L3/CR1	16	2877 bp	0.21 %
LTR elements:	154	65000 bp	4.68 %
ERVL	29	13955 bp	1.00 %
ERVL-MaLRs	79	32473 bp	2.34 %
ERV_classI	37	15544 bp	1.12 %
ERV_classII	2	1939 bp	0.14 %
DNA elements:	127	34003 bp	2.45 %
hAT-Charlie	60	10545 bp	0.76 %
TcMar-Tigger	15	4867 bp	0.35 %
Unclassified:	3	2856 bp	0.21 %
Total interspersed repeats:		662268 bp	47.68 %
Small RNA:	11	1174 bp	0.08 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	141	6098 bp	0.44 %
Low complexity:	127	5321 bp	0.38 %

Summary: FS 5q35 (FRA5G)

total length: 908371 bp (908371 bp excl N/X-runs)

GC level: 45.41 %

bases masked: 499973 bp (55.04 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	967	221108 bp	24.34 %
ALUs	617	168785 bp	18.58 %
MIRs	350	52323 bp	5.76 %
LINEs:	343	148140 bp	16.31 %
LINE1	181	113245 bp	12.47 %
LINE2	142	31476 bp	3.47 %
L3/CR1	13	1978 bp	0.22 %
LTR elements:	192	80665 bp	8.88 %
ERVL	36	16949 bp	1.87 %
ERVL-MaLRs	123	44248 bp	4.87 %
ERV_classI	27	12542 bp	1.38 %
ERV_classII	1	5689 bp	0.63 %
DNA elements:	155	36206 bp	3.99 %
hAT-Charlie	86	15807 bp	1.74 %
TcMar-Tigger	15	5349 bp	0.59 %
Unclassified:	3	666 bp	0.07 %
Total interspersed repeats:		486785 bp	53.59 %
Small RNA:	2	88 bp	0.01 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	138	9289 bp	1.02 %
Low complexity:	78	3811 bp	0.42 %

Summary: FS 6p22-6p21 (FRA6H; Fechter *et al.*, 2007)

total length: 9350001 bp (9350001 bp excl N/X-runs)

GC level: 45.43 %

bases masked: 4702425 bp (50.29 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	7848	1886396 bp	20.18 %
ALUs	6124	1637475 bp	17.51 %
MIRs	1718	248086 bp	2.65 %
LINEs:	2985	1533485 bp	16.40 %
LINE1	1819	1223449 bp	13.09 %
LINE2	1011	278670 bp	2.98 %
L3/CR1	126	24205 bp	0.26 %
LTR elements:	1476	851633 bp	9.11 %
ERV	361	216486 bp	2.32 %
ERV-MaLRs	587	232159 bp	2.48 %
ERV_classI	437	311530 bp	3.33 %
ERV_classII	55	84897 bp	0.91 %
DNA elements:	1078	276270 bp	2.95 %
hAT-Charlie	486	86148 bp	0.92 %
TcMar-Tigger	148	43860 bp	0.47 %
Unclassified:	47	44441 bp	0.48 %
Total interspersed repeats:		4592225 bp	49.11 %
Small RNA:	118	10802 bp	0.12 %
Satellites:	1	132 bp	0.00 %
Simple repeats:	1152	57543 bp	0.62 %
Low complexity:	890	42582 bp	0.46 %

Summary: FS 6p11.2-6p11 (FRA6I)

total length: 767556 bp (717556 bp excl N/X-runs)

GC level: 37.91 %

bases masked: 401492 bp (52.31 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	250	56952 bp	7.42 %
ALUs	165	44016 bp	5.73 %
MIRs	85	12936 bp	1.69 %
LINEs:	220	187743 bp	24.46 %
LINE1	145	165099 bp	21.51 %
LINE2	60	18565 bp	2.42 %
L3/CR1	9	2231 bp	0.29 %
LTR elements:	173	76555 bp	9.97 %
ERV	39	15530 bp	2.02 %
ERV-MaLRs	75	30342 bp	3.95 %
ERV_classI	46	26731 bp	3.48 %
ERV_classII	1	1035 bp	0.13 %
DNA elements:	73	25972 bp	3.38 %
hAT-Charlie	34	4996 bp	0.65 %
TcMar-Tigger	8	3358 bp	0.44 %
Unclassified:	2	1502 bp	0.20 %
Total interspersed repeats:		348724 bp	45.43 %
Small RNA:	19	1518 bp	0.20 %
Satellites:	7	43353 bp	5.65 %
Simple repeats:	78	4501 bp	0.59 %
Low complexity:	85	3396 bp	0.44 %

Summary: FS 6q21 (FRA6F; Morelli *et al.*, 2002)

total length: 841001 bp (841001 bp excl N/X-runs)

GC level: 40.82 %

bases masked: 347825 bp (41.36 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	486	109704 bp	13.04 %
ALUs	323	86122 bp	10.24 %
MIRs	160	23171 bp	2.76 %
LINEs:	283	139395 bp	16.57 %
LINE1	146	100789 bp	11.98 %
LINE2	120	34101 bp	4.05 %
L3/CR1	12	3145 bp	0.37 %
LTR elements:	116	51201 bp	6.09 %
ERV L	28	11809 bp	1.40 %
ERV L-MaLRs	67	24559 bp	2.92 %
ERV_classI	11	10541 bp	1.25 %
ERV_classII	2	1935 bp	0.23 %
DNA elements:	149	37139 bp	4.42 %
hAT-Charlie	72	14061 bp	1.67 %
TcMar-Tigger	19	4178 bp	0.50 %
Unclassified:	9	2062 bp	0.25 %
Total interspersed repeats:		339501 bp	40.37 %
Small RNA:	4	355 bp	0.04 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	84	3562 bp	0.42 %
Low complexity:	97	4589 bp	0.55 %

Summary: FS 6q26 (FRA6E; Denison *et al.*, 2003)

total length: 3541001 bp (3541001 bp excl N/X-runs)

GC level: 41.15 %

bases masked: 1494596 bp (42.21 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1526	356443 bp	10.07 %
ALUs	1027	284664 bp	8.04 %
MIRs	492	70760 bp	2.00 %
LINEs:	1002	628678 bp	17.75 %
LINE1	586	518187 bp	14.63 %
LINE2	341	91829 bp	2.59 %
L3/CR1	49	12566 bp	0.35 %
LTR elements:	594	325265 bp	9.19 %
ERV L	111	60766 bp	1.72 %
ERV L-MaLRs	290	114214 bp	3.23 %
ERV_classI	168	140166 bp	3.96 %
ERV_classII	7	6130 bp	0.17 %
DNA elements:	430	127459 bp	3.60 %
hAT-Charlie	194	34997 bp	0.99 %
TcMar-Tigger	81	32333 bp	0.91 %
Unclassified:	10	3389 bp	0.10 %
Total interspersed repeats:		1441234 bp	40.70 %
Small RNA:	9	751 bp	0.02 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	525	36464 bp	1.03 %
Low complexity:	349	16426 bp	0.46 %

Summary: FS 7p22 (FRA7B)

total length: 2318523 bp (2318523 bp excl N/X-runs)

GC level: 47.75 %

bases masked: 1215697 bp (52.43 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	2489	619939 bp	26.74 %
ALUs	2165	578857 bp	24.97 %
MIRs	322	40880 bp	1.76 %
LINEs:	686	321341 bp	13.86 %
LINE1	439	266838 bp	11.51 %
LINE2	213	47074 bp	2.03 %
L3/CR1	21	3583 bp	0.15 %
LTR elements:	391	167674 bp	7.23 %
ERV_L	70	25671 bp	1.11 %
ERV_L-MaLRs	213	70518 bp	3.04 %
ERV_classI	94	48454 bp	2.09 %
ERV_classII	5	20958 bp	0.90 %
DNA elements:	235	62268 bp	2.69 %
hAT-Charlie	114	21354 bp	0.92 %
TcMar-Tigger	35	11282 bp	0.49 %
Unclassified:	6	3522 bp	0.15 %
Total interspersed repeats:		1174744 bp	50.67 %
Small RNA:	9	676 bp	0.03 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	362	25217 bp	1.09 %
Low complexity:	223	15200 bp	0.66 %

Summary: FS 7p14 (FRA7C)

total length: 1054075 bp (1054075 bp excl N/X-runs)

GC level: 39.55 %

bases masked: 404730 bp (38.40 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	494	111400 bp	10.57 %
ALUs	290	78476 bp	7.45 %
MIRs	201	32559 bp	3.09 %
LINEs:	366	172587 bp	16.37 %
LINE1	194	128706 bp	12.21 %
LINE2	138	37691 bp	3.58 %
L3/CR1	29	5718 bp	0.54 %
LTR elements:	151	60435 bp	5.73 %
ERV_L	45	18782 bp	1.78 %
ERV_L-MaLRs	75	26392 bp	2.50 %
ERV_classI	18	10894 bp	1.03 %
ERV_classII	2	891 bp	0.08 %
DNA elements:	168	43485 bp	4.13 %
hAT-Charlie	90	16769 bp	1.59 %
TcMar-Tigger	17	5068 bp	0.48 %
Unclassified:	8	1437 bp	0.14 %
Total interspersed repeats:		389344 bp	36.94 %
Small RNA:	0	0 bp	0.00 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	153	9474 bp	0.90 %
Low complexity:	130	5912 bp	0.56 %

Summary: FS 7q11.2 (FRA7J)

total length: 9520317 bp (9108317 bp excl N/X-runs)

GC level: 45.43 %

bases masked: 5070269 bp (54.18 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINES:	11314	2838304 bp	30.33 %
ALUs	9788	2628601 bp	28.09 %
MIRs	1520	208897 bp	2.23 %
LINES:	2641	1127105 bp	12.04 %
LINE1	1506	867871 bp	9.27 %
LINE2	917	209566 bp	2.24 %
L3/CR1	165	34522 bp	0.37 %
LTR elements:	1654	686677 bp	7.34 %
ERV_L	288	109192 bp	1.17 %
ERV_L-MaLRs	818	289824 bp	3.10 %
ERV_classI	510	270951 bp	2.90 %
ERV_classII	18	12790 bp	0.14 %
DNA elements:	983	242952 bp	2.60 %
hAT-Charlie	493	89877 bp	0.96 %
TcMar-Tigger	131	36021 bp	0.38 %
Unclassified:	24	12004 bp	0.13 %
Total interspersed repeats:		4907042 bp	52.44 %
Small RNA:	49	5090 bp	0.05 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	1556	100331 bp	1.07 %
Low complexity:	927	58113 bp	0.62 %

Summary: FS 7q21 (FRA7E; Zlotorynski *et al.*, 2003)

total length: 4432001 bp (4432001 bp excl N/X-runs)

GC level: 35.23 %

bases masked: 1748674 bp (39.46 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINES:	1603	362170 bp	8.17 %
ALUs	995	271314 bp	6.12 %
MIRs	598	89067 bp	2.01 %
LINES:	1331	800758 bp	18.07 %
LINE1	776	651710 bp	14.70 %
LINE2	479	134049 bp	3.02 %
L3/CR1	51	8659 bp	0.20 %
LTR elements:	705	384880 bp	8.68 %
ERV_L	165	100141 bp	2.26 %
ERV_L-MaLRs	351	154488 bp	3.49 %
ERV_classI	161	121111 bp	2.73 %
ERV_classII	4	3822 bp	0.09 %
DNA elements:	480	127952 bp	2.89 %
hAT-Charlie	212	38344 bp	0.87 %
TcMar-Tigger	69	19866 bp	0.45 %
Unclassified:	14	4233 bp	0.10 %
Total interspersed repeats:		1679993 bp	37.91 %
Small RNA:	14	1485 bp	0.03 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	707	39718 bp	0.90 %
Low complexity:	658	28219 bp	0.64 %

Summary: FS 7q22-7q31 (FRA7F+K)

total length: 5008001 bp (5008001 bp excl N/X-runs)

GC level: 37.39 %

bases masked: 2376283 bp (47.45 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1942	442722 bp	8.84 %
ALUs	1233	335888 bp	6.71 %
MIRs	699	105478 bp	2.11 %
LINEs:	1759	1231833 bp	24.60 %
LINE1	1027	1015206 bp	20.27 %
LINE2	620	187753 bp	3.75 %
L3/CR1	80	15459 bp	0.31 %
LTR elements:	880	464608 bp	9.28 %
ERV1	218	130079 bp	2.60 %
ERV1-MaLRs	437	184534 bp	3.68 %
ERV_classI	186	132202 bp	2.64 %
ERV_classII	16	12371 bp	0.25 %
DNA elements:	603	167432 bp	3.34 %
hAT-Charlie	281	51107 bp	1.02 %
TcMar-Tigger	105	37997 bp	0.76 %
Unclassified:	21	8635 bp	0.17 %
Total interspersed repeats:		2315230 bp	46.23 %
Small RNA:	12	1501 bp	0.03 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	661	34256 bp	0.68 %
Low complexity:	594	25953 bp	0.52 %

Summary: FS 7q31.1 (FRA7K, Helmrich *et al.*, 2007)

total length: 453001 bp (453001 bp excl N/X-runs)

GC level: 35.58 %

bases masked: 178737 bp (39.46 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	163	36852 bp	8.14 %
ALUs	93	26241 bp	5.79 %
MIRs	70	10611 bp	2.34 %
LINEs:	170	91211 bp	20.13 %
LINE1	90	68621 bp	15.15 %
LINE2	70	19187 bp	4.24 %
L3/CR1	6	1083 bp	0.24 %
LTR elements:	58	26756 bp	5.91 %
ERV1	22	10520 bp	2.32 %
ERV1-MaLRs	25	10434 bp	2.30 %
ERV_classI	9	5320 bp	1.17 %
ERV_classII	0	0 bp	0.00 %
DNA elements:	44	17169 bp	3.79 %
hAT-Charlie	19	4243 bp	0.94 %
TcMar-Tigger	10	7852 bp	1.73 %
Unclassified:	5	741 bp	0.16 %
Total interspersed repeats:		172729 bp	38.13 %
Small RNA:	1	75 bp	0.02 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	56	3330 bp	0.74 %
Low complexity:	63	2603 bp	0.57 %

Summary: FS 7q31.2 (FRA7G; Hellman *et al.*, 2002)

```
=====
file name: RM2seqpload_1223628231
sequences: 1
total length: 4209001 bp (4209001 bp excl N/X-runs)
GC level: 36.29 %
bases masked: 1864416 bp ( 44.30 %)
=====
```

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence

SINEs:	1372	300564 bp	7.14 %
ALUs	752	204678 bp	4.86 %
MIRs	609	94034 bp	2.23 %
LINEs:	1457	1012913 bp	24.07 %
LINE1	812	816907 bp	19.41 %
LINE2	536	166192 bp	3.95 %
L3/CR1	72	17463 bp	0.41 %
LTR elements:	694	355512 bp	8.45 %
ERV_L	162	84656 bp	2.01 %
ERV_L-MaLRs	400	186853 bp	4.44 %
ERV_classI	93	74011 bp	1.76 %
ERV_classII	2	1494 bp	0.04 %
DNA elements:	482	129374 bp	3.07 %
hAT-Charlie	228	43124 bp	1.02 %
TcMar-Tigger	83	28862 bp	0.69 %
Unclassified:	19	7479 bp	0.18 %
Total interspersed repeats:		1805842 bp	42.90 %
Small RNA:	14	1587 bp	0.04 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	640	33221 bp	0.79 %
Low complexity:	604	24595 bp	0.58 %

Summary: FS 7q31 (FRA7G; Schmith *et al.*, 1998)

```
=====
total length: 544001 bp (544001 bp excl N/X-runs)
GC level: 38.64 %
bases masked: 218117 bp ( 40.09 %)
=====
```

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence

SINEs:	219	48408 bp	8.90 %
ALUs	115	32098 bp	5.90 %
MIRs	102	15778 bp	2.90 %
LINEs:	178	103146 bp	18.96 %
LINE1	90	78261 bp	14.39 %
LINE2	71	21625 bp	3.98 %
L3/CR1	13	2354 bp	0.43 %
LTR elements:	95	41602 bp	7.65 %
ERV_L	27	11507 bp	2.12 %
ERV_L-MaLRs	55	20774 bp	3.82 %
ERV_classI	6	7221 bp	1.33 %
ERV_classII	0	0 bp	0.00 %
DNA elements:	61	15961 bp	2.93 %
hAT-Charlie	29	4910 bp	0.90 %
TcMar-Tigger	5	1526 bp	0.28 %
Unclassified:	2	1319 bp	0.24 %
Total interspersed repeats:		210436 bp	38.68 %
Small RNA:	2	299 bp	0.05 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	86	4855 bp	0.89 %
Low complexity:	65	2784 bp	0.51 %

Summary: FS 7q34~35 (FRA7M)

total length: 5102514 bp (5102514 bp excl N/X-runs)

GC level: 41.73 %

bases masked: 2388852 bp (46.82 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	2912	696871 bp	13.66 %
ALUs	2120	577733 bp	11.32 %
MIRs	790	118877 bp	2.33 %
LINEs:	1782	1038676 bp	20.36 %
LINE1	1058	838998 bp	16.44 %
LINE2	595	169228 bp	3.32 %
L3/CR1	114	28246 bp	0.55 %
LTR elements:	773	416457 bp	8.16 %
ERV_L	173	87625 bp	1.72 %
ERV_L-MaLRs	371	168006 bp	3.29 %
ERV_classI	183	135908 bp	2.66 %
ERV_classII	19	18139 bp	0.36 %
DNA elements:	660	161943 bp	3.17 %
hAT-Charlie	317	55484 bp	1.09 %
TcMar-Tigger	93	23507 bp	0.46 %
Unclassified:	16	8400 bp	0.16 %
Total interspersed repeats:		2322347 bp	45.51 %
Small RNA:	29	3601 bp	0.07 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	684	41255 bp	0.81 %
Low complexity:	509	21897 bp	0.43 %

Summary: FS 7q35~36 (FRA7I; Ciullo *et al.*, 2002)

total length: 1383001 bp (1383001 bp excl N/X-runs)

GC level: 36.07 %

bases masked: 702192 bp (50.77 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	429	97171 bp	7.03 %
ALUs	270	73659 bp	5.33 %
MIRs	157	23178 bp	1.68 %
LINEs:	490	390082 bp	28.21 %
LINE1	355	352786 bp	25.51 %
LINE2	113	32896 bp	2.38 %
L3/CR1	18	3637 bp	0.26 %
LTR elements:	279	156810 bp	11.34 %
ERV_L	85	39538 bp	2.86 %
ERV_L-MaLRs	141	65629 bp	4.75 %
ERV_classI	44	47450 bp	3.43 %
ERV_classII	5	3234 bp	0.23 %
DNA elements:	132	35745 bp	2.58 %
hAT-Charlie	59	11160 bp	0.81 %
TcMar-Tigger	20	6355 bp	0.46 %
Unclassified:	3	706 bp	0.05 %
Total interspersed repeats:		680514 bp	49.21 %
Small RNA:	4	604 bp	0.04 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	209	11792 bp	0.85 %
Low complexity:	204	9540 bp	0.69 %

Summary: FS 7q36 (FRA7I)

total length: 2334118 bp (2334118 bp excl N/X-runs)

GC level: 42.54 %

bases masked: 1174591 bp (50.32 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1540	375461 bp	16.09 %
ALUs	1207	328347 bp	14.07 %
MIRs	330	46792 bp	2.00 %
LINEs:	736	444873 bp	19.06 %
LINE1	481	380367 bp	16.30 %
LINE2	202	54472 bp	2.33 %
L3/CR1	38	6911 bp	0.30 %
LTR elements:	497	239415 bp	10.26 %
ERV_L	133	60058 bp	2.57 %
ERV_L-MaLRs	234	106197 bp	4.55 %
ERV_classI	107	63417 bp	2.72 %
ERV_classII	6	5083 bp	0.22 %
DNA elements:	281	76403 bp	3.27 %
hAT-Charlie	137	25353 bp	1.09 %
TcMar-Tigger	35	11119 bp	0.48 %
Unclassified:	6	5233 bp	0.22 %
Total interspersed repeats:		1141385 bp	48.90 %
Small RNA:	7	786 bp	0.03 %
Satellites:	2	543 bp	0.02 %
Simple repeats:	331	22620 bp	0.97 %
Low complexity:	213	9347 bp	0.40 %

Summary: FS 8q24 (FRA8C)

total length: 4253001 bp (4253001 bp excl N/X-runs)

GC level: 41.42 %

bases masked: 2212282 bp (52.02 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	3261	707598 bp	16.64 %
ALUs	1768	482624 bp	11.35 %
MIRs	1492	224906 bp	5.29 %
LINEs:	1670	813173 bp	19.12 %
LINE1	751	582924 bp	13.71 %
LINE2	800	208112 bp	4.89 %
L3/CR1	101	18579 bp	0.44 %
LTR elements:	967	447598 bp	10.52 %
ERV_L	229	103598 bp	2.44 %
ERV_L-MaLRs	526	200335 bp	4.71 %
ERV_classI	174	126466 bp	2.97 %
ERV_classII	5	9320 bp	0.22 %
DNA elements:	762	179893 bp	4.23 %
hAT-Charlie	395	67730 bp	1.59 %
TcMar-Tigger	83	28609 bp	0.67 %
Unclassified:	16	7386 bp	0.17 %
Total interspersed repeats:		2155648 bp	50.69 %
Small RNA:	23	2149 bp	0.05 %
Satellites:	2	501 bp	0.01 %
Simple repeats:	608	34444 bp	0.81 %
Low complexity:	418	19608 bp	0.46 %

Summary: FS 9q22 (FRA9G)

total length: 354567 bp (354567 bp excl N/X-runs)

GC level: 38.56 %

bases masked: 196982 bp (55.56 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	260	65324 bp	18.42 %
ALUs	220	60154 bp	16.97 %
MIRs	40	5170 bp	1.46 %
LINEs:	141	88091 bp	24.84 %
LINE1	97	75666 bp	21.34 %
LINE2	38	11164 bp	3.15 %
L3/CR1	5	777 bp	0.22 %
LTR elements:	44	23677 bp	6.68 %
ERV	13	9474 bp	2.67 %
ERV-MaLRs	19	5471 bp	1.54 %
ERV_classI	9	8218 bp	2.32 %
ERV_classII	0	0 bp	0.00 %
DNA elements:	61	15718 bp	4.43 %
hAT-Charlie	30	5686 bp	1.60 %
TcMar-Tigger	9	2008 bp	0.57 %
Unclassified:	0	0 bp	0.00 %
Total interspersed repeats:		192810 bp	54.38 %
Small RNA:	0	0 bp	0.00 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	54	2518 bp	0.71 %
Low complexity:	50	1654 bp	0.47 %

Summary: FS 9q32 (FRA9E; Callahan *et al.*, 2003)

total length: 9687001 bp (9687001 bp excl N/X-runs)

GC level: 41.84 %

bases masked: 4734925 bp (48.88 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	7514	1637118 bp	16.90 %
ALUs	4296	1154096 bp	11.91 %
MIRs	3213	482232 bp	4.98 %
LINEs:	3862	1845934 bp	19.06 %
LINE1	1875	1331952 bp	13.75 %
LINE2	1670	446872 bp	4.61 %
L3/CR1	239	46868 bp	0.48 %
LTR elements:	1592	713398 bp	7.36 %
ERV	313	135716 bp	1.40 %
ERV-MaLRs	919	376359 bp	3.89 %
ERV_classI	249	155374 bp	1.60 %
ERV_classII	19	23477 bp	0.24 %
DNA elements:	1573	380534 bp	3.93 %
hAT-Charlie	836	144532 bp	1.49 %
TcMar-Tigger	188	58864 bp	0.61 %
Unclassified:	57	24364 bp	0.25 %
Total interspersed repeats:		4601348 bp	47.50 %
Small RNA:	49	4759 bp	0.05 %
Satellites:	1	427 bp	0.00 %
Simple repeats:	1426	78718 bp	0.81 %
Low complexity:	1004	50285 bp	0.52 %

Summary: FS 10q11.2 (FRA10G)

total length: 597420 bp (447420 bp excl N/X-runs)

GC level: 41.63 %

bases masked: 211933 bp (35.47 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	267	60084 bp	10.06 %
ALUs	199	50490 bp	8.45 %
MIRs	68	9594 bp	1.61 %
LINEs:	157	87267 bp	14.61 %
LINE1	111	75989 bp	12.72 %
LINE2	40	10125 bp	1.69 %
L3/CR1	5	1125 bp	0.19 %
LTR elements:	85	42865 bp	7.18 %
ERVL	23	14189 bp	2.38 %
ERVL-MaLRs	35	16033 bp	2.68 %
ERV_classI	24	11873 bp	1.99 %
ERV_classII	1	340 bp	0.06 %
DNA elements:	53	14464 bp	2.42 %
hAT-Charlie	29	4754 bp	0.80 %
TcMar-Tigger	7	2447 bp	0.41 %
Unclassified:	1	1317 bp	0.22 %
Total interspersed repeats:		205997 bp	34.48 %
Small RNA:	3	253 bp	0.04 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	74	4158 bp	0.70 %
Low complexity:	40	1525 bp	0.26 %

Summary: FS 10q25 (FRA10E; Zlotorynski *et al.*, 2003)

total length: 174001 bp (174001 bp excl N/X-runs)

GC level: 40.22 %

bases masked: 87264 bp (50.15 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	72	13701 bp	7.87 %
ALUs	22	6496 bp	3.73 %
MIRs	50	7205 bp	4.14 %
LINEs:	70	42168 bp	24.23 %
LINE1	42	36277 bp	20.85 %
LINE2	24	4976 bp	2.86 %
L3/CR1	2	434 bp	0.25 %
LTR elements:	43	18738 bp	10.77 %
ERVL	10	3940 bp	2.26 %
ERVL-MaLRs	24	10436 bp	6.00 %
ERV_classI	5	2320 bp	1.33 %
ERV_classII	1	1049 bp	0.60 %
DNA elements:	27	9875 bp	5.68 %
hAT-Charlie	16	3054 bp	1.76 %
TcMar-Tigger	1	2364 bp	1.36 %
Unclassified:	0	0 bp	0.00 %
Total interspersed repeats:		84482 bp	48.55 %
Small RNA:	0	0 bp	0.00 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	30	2124 bp	1.22 %
Low complexity:	14	658 bp	0.38 %

Summary: FS 10q26 (FRA10F)

total length: 2295001 bp (2295001 bp excl N/X-runs)

GC level: 44.26 %

bases masked: 967194 bp (42.14 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1329	302641 bp	13.19 %
ALUs	898	242128 bp	10.55 %
MIRs	428	60255 bp	2.63 %
LINEs:	727	428208 bp	18.66 %
LINE1	427	362652 bp	15.80 %
LINE2	257	56642 bp	2.47 %
L3/CR1	25	5178 bp	0.23 %
LTR elements:	326	126081 bp	5.49 %
ERV_L	65	25693 bp	1.12 %
ERV_L-MaLRs	192	72626 bp	3.16 %
ERV_classI	56	24250 bp	1.06 %
ERV_classII	3	2014 bp	0.09 %
DNA elements:	308	81351 bp	3.54 %
hAT-Charlie	158	28757 bp	1.25 %
TcMar-Tigger	32	14451 bp	0.63 %
Unclassified:	9	4041 bp	0.18 %
Total interspersed repeats:		942322 bp	41.06 %
Small RNA:	8	566 bp	0.02 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	261	16645 bp	0.73 %
Low complexity:	180	7766 bp	0.34 %

Summary: FS 11p13 (FRA11E; Bester *et al.*, 2007)

total length: 2063001 bp (2063001 bp excl N/X-runs)

GC level: 41.60 %

bases masked: 1046976 bp (50.75 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1735	408276 bp	19.79 %
ALUs	1217	328612 bp	15.93 %
MIRs	509	78332 bp	3.80 %
LINEs:	740	385652 bp	18.69 %
LINE1	409	296156 bp	14.36 %
LINE2	294	81352 bp	3.94 %
L3/CR1	25	4944 bp	0.24 %
LTR elements:	339	143387 bp	6.95 %
ERV_L	70	25895 bp	1.26 %
ERV_L-MaLRs	196	79508 bp	3.85 %
ERV_classI	58	33029 bp	1.60 %
ERV_classII	3	1974 bp	0.10 %
DNA elements:	307	79746 bp	3.87 %
hAT-Charlie	168	30270 bp	1.47 %
TcMar-Tigger	35	11781 bp	0.57 %
Unclassified:	11	4832 bp	0.23 %
Total interspersed repeats:		1021893 bp	49.53 %
Small RNA:	14	1468 bp	0.07 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	313	15924 bp	0.77 %
Low complexity:	199	8404 bp	0.41 %

Summary: FS11q23 (FRA11G; Fechter *et al.*, 2007)

total length: 4549001 bp (4549001 bp excl N/X-runs)

GC level: 44.39 %

bases masked: 1969058 bp (43.29 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	3193	688233 bp	15.13 %
ALUs	1717	460574 bp	10.12 %
MIRs	1469	226877 bp	4.99 %
LINEs:	1618	810181 bp	17.81 %
LINE1	629	552806 bp	12.15 %
LINE2	792	216289 bp	4.75 %
L3/CR1	170	34828 bp	0.77 %
LTR elements:	589	270612 bp	5.95 %
ERV L	130	64166 bp	1.41 %
ERV L-MaLRs	326	131765 bp	2.90 %
ERV_classI	101	65143 bp	1.43 %
ERV_classII	3	2463 bp	0.05 %
DNA elements:	580	135511 bp	2.98 %
hAT-Charlie	280	48143 bp	1.06 %
TcMar-Tigger	69	20091 bp	0.44 %
Unclassified:	25	6279 bp	0.14 %
Total interspersed repeats:		1910816 bp	42.01 %
Small RNA:	16	1607 bp	0.04 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	672	37627 bp	0.83 %
Low complexity:	372	19637 bp	0.43 %

Summary: FS13q13 (FRA13A; Savelyeva *et al.*, 2006)

total length: 637001 bp (637001 bp excl N/X-runs)

GC level: 34.76 %

bases masked: 297889 bp (46.76 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	220	48643 bp	7.64 %
ALUs	127	34757 bp	5.46 %
MIRs	92	13821 bp	2.17 %
LINEs:	241	191606 bp	30.08 %
LINE1	138	159222 bp	25.00 %
LINE2	83	26195 bp	4.11 %
L3/CR1	14	4385 bp	0.69 %
LTR elements:	53	27113 bp	4.26 %
ERV L	9	3762 bp	0.59 %
ERV L-MaLRs	31	13844 bp	2.17 %
ERV_classI	12	8444 bp	1.33 %
ERV_classII	1	1063 bp	0.17 %
DNA elements:	83	23883 bp	3.75 %
hAT-Charlie	39	7694 bp	1.21 %
TcMar-Tigger	17	4274 bp	0.67 %
Unclassified:	0	0 bp	0.00 %
Total interspersed repeats:		291245 bp	45.72 %
Small RNA:	2	100 bp	0.02 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	71	3329 bp	0.52 %
Low complexity:	86	3325 bp	0.52 %

Summary: FS 13q21 (FRA13C)

total length: 4314069 bp (4314069 bp excl N/X-runs)

GC level: 34.49 %

bases masked: 2178093 bp (50.49 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINES:	1063	247354 bp	5.73 %
ALUs	741	201060 bp	4.66 %
MIRs	317	45405 bp	1.05 %
LINEs:	1389	1079002 bp	25.01 %
LINE1	994	945415 bp	21.91 %
LINE2	343	124004 bp	2.87 %
L3/CR1	37	6020 bp	0.14 %
LTR elements:	1026	614623 bp	14.25 %
ERV_L	261	151798 bp	3.52 %
ERV_L-MaLRs	406	211037 bp	4.89 %
ERV_classI	330	238090 bp	5.52 %
ERV_classII	10	9820 bp	0.23 %
DNA elements:	366	141615 bp	3.28 %
hAT-Charlie	131	22876 bp	0.53 %
TcMar-Tigger	83	35688 bp	0.83 %
Unclassified:	8	1321 bp	0.03 %
Total interspersed repeats:		2083915 bp	48.31 %
Small RNA:	8	609 bp	0.01 %
Satellites:	6	24624 bp	0.57 %
Simple repeats:	662	37620 bp	0.87 %
Low complexity:	691	31656 bp	0.73 %

Summary: FS13q22 (FRA13E; Fechter *et al.*, 2007)

total length: 3100001 bp (3100001 bp excl N/X-runs)

GC level: 38.21 %

bases masked: 1391929 bp (44.90 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINES:	1649	378204 bp	12.20 %
ALUs	1109	297675 bp	9.60 %
MIRs	534	79776 bp	2.57 %
LINEs:	1107	606666 bp	19.57 %
LINE1	590	469976 bp	15.16 %
LINE2	439	117569 bp	3.79 %
L3/CR1	49	12440 bp	0.40 %
LTR elements:	489	235977 bp	7.61 %
ERV_L	86	50729 bp	1.64 %
ERV_L-MaLRs	289	129994 bp	4.19 %
ERV_classI	79	45855 bp	1.48 %
ERV_classII	5	4177 bp	0.13 %
DNA elements:	439	126577 bp	4.08 %
hAT-Charlie	206	35859 bp	1.16 %
TcMar-Tigger	73	30981 bp	1.00 %
Unclassified:	20	6121 bp	0.20 %
Total interspersed repeats:		1353545 bp	43.66 %
Small RNA:	13	1145 bp	0.04 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	427	21561 bp	0.70 %
Low complexity:	387	15982 bp	0.52 %

Summary: FS 14q23 (FRA14B)

total length: 4500595 bp (4500595 bp excl N/X-runs)

GC level: 41.22 %

bases masked: 2208852 bp (49.08 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINES:	3147	729590 bp	16.21 %
ALUs	2205	588337 bp	13.07 %
MIRs	927	139162 bp	3.09 %
LINES:	1427	897129 bp	19.93 %
LINE1	801	734014 bp	16.31 %
LINE2	543	144328 bp	3.21 %
L3/CR1	65	13087 bp	0.29 %
LTR elements:	705	332722 bp	7.39 %
ERV L	130	57320 bp	1.27 %
ERV L-MaLRs	339	143851 bp	3.20 %
ERV_classI	200	119029 bp	2.64 %
ERV_classII	9	5639 bp	0.13 %
DNA elements:	652	188004 bp	4.18 %
hAT-Charlie	297	56834 bp	1.26 %
TcMar-Tigger	100	35146 bp	0.78 %
Unclassified:	25	15091 bp	0.34 %
Total interspersed repeats:		2162536 bp	48.05 %
Small RNA:	23	2977 bp	0.07 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	524	25844 bp	0.57 %
Low complexity:	460	18066 bp	0.40 %

Summary: FS 16q22 (FRA16C)

total length: 3443739 bp (3443739 bp excl N/X-runs)

GC level: 43.86 %

bases masked: 1639373 bp (47.60 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINES:	2997	734511 bp	21.33 %
ALUs	2408	647649 bp	18.81 %
MIRs	582	86064 bp	2.50 %
LINES:	1027	570089 bp	16.55 %
LINE1	643	467962 bp	13.59 %
LINE2	324	89814 bp	2.61 %
L3/CR1	51	11008 bp	0.32 %
LTR elements:	417	187291 bp	5.44 %
ERV L	87	33495 bp	0.97 %
ERV L-MaLRs	223	82398 bp	2.39 %
ERV_classI	96	68334 bp	1.98 %
ERV_classII	1	1078 bp	0.03 %
DNA elements:	447	97722 bp	2.84 %
hAT-Charlie	249	42346 bp	1.23 %
TcMar-Tigger	44	12084 bp	0.35 %
Unclassified:	13	8706 bp	0.25 %
Total interspersed repeats:		1598319 bp	46.41 %
Small RNA:	22	1728 bp	0.05 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	470	25146 bp	0.73 %
Low complexity:	319	14473 bp	0.42 %

Summary: FS16q23 (FRA16D; Mangelsdorf *et al.*, 2000)

total length: 983001 bp (983001 bp excl N/X-runs)
 GC level: 42.54 %
 bases masked: 374548 bp (38.10 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	773	179319 bp	18.24 %
ALUs	520	141026 bp	14.35 %
MIRs	252	38198 bp	3.89 %
LINEs:	246	68890 bp	7.01 %
LINE1	125	49325 bp	5.02 %
LINE2	103	16960 bp	1.73 %
L3/CR1	10	1662 bp	0.17 %
LTR elements:	193	75354 bp	7.67 %
ERV L	27	10491 bp	1.07 %
ERV L-MaLRs	136	48496 bp	4.93 %
ERV_classI	26	15012 bp	1.53 %
ERV_classII	1	970 bp	0.10 %
DNA elements:	170	35054 bp	3.57 %
hAT-Charlie	87	16103 bp	1.64 %
TcMar-Tigger	12	2943 bp	0.30 %
Unclassified:	3	487 bp	0.05 %
Total interspersed repeats:		359104 bp	36.53 %
Small RNA:	0	0 bp	0.00 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	183	9263 bp	0.94 %
Low complexity:	118	6181 bp	0.63 %

Summary: FS16q23 (FRA16D; Krummel *et al.*, 2000)

total length: 1521001 bp (1521001 bp excl N/X-runs)
 GC level: 42.78 %
 bases masked: 609370 bp (40.06 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	1223	280287 bp	18.43 %
ALUs	786	214570 bp	14.11 %
MIRs	436	65622 bp	4.31 %
LINEs:	414	113298 bp	7.45 %
LINE1	190	73266 bp	4.82 %
LINE2	194	35467 bp	2.33 %
L3/CR1	16	2335 bp	0.15 %
LTR elements:	330	129263 bp	8.50 %
ERV L	55	21214 bp	1.39 %
ERV L-MaLRs	218	77982 bp	5.13 %
ERV_classI	49	27553 bp	1.81 %
ERV_classII	1	970 bp	0.06 %
DNA elements:	283	58218 bp	3.83 %
hAT-Charlie	148	26585 bp	1.75 %
TcMar-Tigger	21	6102 bp	0.40 %
Unclassified:	5	818 bp	0.05 %
Total interspersed repeats:		581884 bp	38.26 %
Small RNA:	1	63 bp	0.00 %
Satellites:	6	5855 bp	0.38 %
Simple repeats:	263	13212 bp	0.87 %
Low complexity:	162	8356 bp	0.55 %

Summary: FS18q12.2 (FRA18A; Ruiz-Herrera *et al.*, 2004)

total length: 177001 bp (177001 bp excl N/X-runs)

GC level: 41.87 %

bases masked: 71585 bp (40.44 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	61	14340 bp	8.10 %
ALUs	42	11615 bp	6.56 %
MIRs	19	2725 bp	1.54 %
LINEs:	65	41507 bp	23.45 %
LINE1	37	34112 bp	19.27 %
LINE2	20	5837 bp	3.30 %
L3/CR1	7	1275 bp	0.72 %
LTR elements:	17	9209 bp	5.20 %
ERV	4	1770 bp	1.00 %
ERV-MaLRs	11	6175 bp	3.49 %
ERV_classI	2	1264 bp	0.71 %
ERV_classII	0	0 bp	0.00 %
DNA elements:	19	5214 bp	2.95 %
hAT-Charlie	9	2000 bp	1.13 %
TcMar-Tigger	3	692 bp	0.39 %
Unclassified:	0	0 bp	0.00 %
Total interspersed repeats:		70270 bp	39.70 %
Small RNA:	1	56 bp	0.03 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	17	728 bp	0.41 %
Low complexity:	12	531 bp	0.30 %

Summary: FS18q21 (FRA18B)

total length: 1276849 bp (1276849 bp excl N/X-runs)

GC level: 36.56 %

bases masked: 576088 bp (45.12 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	430	93114 bp	7.29 %
ALUs	232	62565 bp	4.90 %
MIRs	197	30422 bp	2.38 %
LINEs:	499	307082 bp	24.05 %
LINE1	320	251803 bp	19.72 %
LINE2	151	47294 bp	3.70 %
L3/CR1	19	5374 bp	0.42 %
LTR elements:	255	110712 bp	8.67 %
ERV	67	26911 bp	2.11 %
ERV-MaLRs	132	55043 bp	4.31 %
ERV_classI	43	25277 bp	1.98 %
ERV_classII	0	0 bp	0.00 %
DNA elements:	137	46014 bp	3.60 %
hAT-Charlie	56	11123 bp	0.87 %
TcMar-Tigger	26	11323 bp	0.89 %
Unclassified:	5	1231 bp	0.10 %
Total interspersed repeats:		558153 bp	43.71 %
Small RNA:	1	109 bp	0.01 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	203	11020 bp	0.86 %
Low complexity:	160	6806 bp	0.53 %

Summary: FS 18q22 (FRA18C; Debacker *et al.*, 2007)

total length: 155001 bp (155001 bp excl N/X-runs)
 GC level: 36.48 %
 bases masked: 55160 bp (35.59 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	56	12216 bp	7.88 %
ALUs	33	8792 bp	5.67 %
MIRs	23	3424 bp	2.21 %
LINES:	47	23265 bp	15.01 %
LINE1	36	21846 bp	14.09 %
LINE2	11	1419 bp	0.92 %
L3/CR1	0	0 bp	0.00 %
LTR elements:	37	13914 bp	8.98 %
ERV L	9	3375 bp	2.18 %
ERV L-MaLRs	16	6338 bp	4.09 %
ERV_classI	11	3955 bp	2.55 %
ERV_classII	0	0 bp	0.00 %
DNA elements:	15	3571 bp	2.30 %
hAT-Charlie	7	1799 bp	1.16 %
TcMar-Tigger	1	74 bp	0.05 %
Unclassified:	0	0 bp	0.00 %
Total interspersed repeats:		52966 bp	34.17 %
Small RNA:	0	0 bp	0.00 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	28	1469 bp	0.95 %
Low complexity:	18	725 bp	0.47 %

Summary: FS-Xp22.3 (FRAXB; Arlt *et al.*, 2002)

total length: 830001 bp (830001 bp excl N/X-runs)
 GC level: 40.79 %
 bases masked: 350797 bp (42.26 %)

	number of elements*	length occupied	percentage of sequence
SINEs:	354	83413 bp	10.05 %
ALUs	271	72494 bp	8.73 %
MIRs	83	10919 bp	1.32 %
LINES:	220	100025 bp	12.05 %
LINE1	153	81504 bp	9.82 %
LINE2	58	15020 bp	1.81 %
L3/CR1	8	3309 bp	0.40 %
LTR elements:	257	115656 bp	13.93 %
ERV L	37	15121 bp	1.82 %
ERV L-MaLRs	127	51680 bp	6.23 %
ERV_classI	87	47339 bp	5.70 %
ERV_classII	0	0 bp	0.00 %
DNA elements:	134	33995 bp	4.10 %
hAT-Charlie	74	14302 bp	1.72 %
TcMar-Tigger	21	6820 bp	0.82 %
Unclassified:	1	201 bp	0.02 %
Total interspersed repeats:		333290 bp	40.16 %
Small RNA:	2	196 bp	0.02 %
Satellites:	0	0 bp	0.00 %
Simple repeats:	163	12336 bp	1.49 %
Low complexity:	82	4975 bp	0.60 %

* most repeats fragmented by insertions or deletions
 have been counted as one element

18A Auflistung aller bisher kartierter FS, einschließlich Datenbankanalyse

FS	GTG/DAPI	Molekularzytog. Lokal.	Mbp start/stop	Ausdehnung in Mbp	ITS/ OR	CNV/ INDEL	gap	SD (%)	GC- Gehalt (%)	LINEs %	SINEs %	LTRs %	Referenz
FRA1A	1p36	1p36.22 1p36.21	12,112 14,890	2,778	x / -	x	x	40	44,98	14,40	19,23	10,48	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA1B	1p32	1p32.3	55,214	single FISH	n.b.	-	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
		1p32.2	57,859	single FISH	n.b.	-	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	McAvoy <i>et al.</i> , 2007
FRA1D	1p22	1p22.2	88,092	single FISH	n.b.	x	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
FRA1E	1p21.3	1p21.3 1p21.3	95,578 98,197	2,619	-/-	x	-	1	36,67	25,30	7,56	9,05	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA1E	1p21.2	1p21.3 1p21.3	97,521 97,932	0,411	-/-	x	-	-	35,4 Lit.	21,80	7,9	5,20	Hormozian <i>et al.</i> , 2007
FRA1F	1q21	1q21.1~21.2 1q21.2	146,154 148,888	2,734	-/-	x	x	60	42,54	12,79	17,4	8,43	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA1K	1q31		184,235	single FISH	-/-	-	-	1	k.a	k.a	k.a	k.a	Ferber <i>et al.</i> , 2003
FRA1K	1q31	1q31.2 1q31.3	190,843 192,577	1,735	-/-	x	-	1	36,42	25,16	8,48	10,70	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA1H	1q42	1q42.2	232,687	single FISH	-/-	-	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
FRA1H	1q42	1q41 1q42.12	214,175 224,809	10,634	x / -	x/x	-	4	40,3	19,87	13,8	8,76	Curatolo <i>et al.</i> , 2007
FRA2E	2p13	2p14	67,154	single FISH	-/-	x	-	1	k.a	k.a	k.a	k.a	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA2L*	2p11.2	2p11.2 2q11.2	89,240 97,284	8,045	-/-	x	x	20	43,75	8,42	6,11	4,60	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA2R	2p11	2p11.2	95,960	single FISH	-/-	x		-	k.a	k.a	k.a	k.a	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA2A*	2q11.2 2q11.2	2q11.2 2q11.2	97,244 101,985	4,741	-/-	x	x	10	42,61	21,61	14,13	8,34	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA2B*	2q13	2q13	112,356	single FISH	-/-	x	-	50	k.a	k.a	k.a	k.a	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA2F	2q21.3	2q22.1	141,140	single FISH	-/-	-	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ferber <i>et al.</i> , 2003
FRA2F	2q21.3	2q21.3 2q22.1	136,522 139,494	2,972	-/-	x	-	-	38,69	23,51	8,23	10,48	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA2G	2q31	2q24.3 2q31.1	169,207 170,180	0,973	-/-	x	-	-	39,29	19,82	12,97	4,98	Limongi <i>et al.</i> , 2003

FS	GTG/DAPI	Molekularzytogen. Lokal.	Mbp start/stop	Ausdehnung in Mbp	ITS/OR	CNV/INDEL	gap	SD (%)	GC-Gehalt (%)	LINES %	SINES %	LTRs %	Referenz
FRA2H	2q32.1	2q32.1 2q32.2	183,433 189,305	5,872	-/-	x	-	1	35,61	28,16	6,73	12,35	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA2J	2q37.3	2q37.1 2q37.3	233,994 241,221	7,227	x/x	x	x	1	46,72	16,07	10,14	8,40	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA3B	3p14.2	3p14.2 3p14.1	59,701 63,862	4,161	x/-	x	-	- <1	39,54	17,81	12,19	6,90	Becker <i>et al.</i> , 2002
FRA4D	4p15	4p15.1 4p15.1	31,774 32,138	0,364	-/-	x	-	-	34,66	17,32	6,55	12,24	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA4I	4q21	4q21.22 4q21.23	84,003 86,360	2,357	-/-	x	-	1	38,92	21,42	14,66	9,49	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA4F	4q22	4q22.1 4q22.3	89,514 97,532	8,018	-/-	x	-	1	36,27	23,57	8,37	9,95	Rozier <i>et al.</i> , 2004
FRA4F	4q22	4q22.1 4q22.2	88,364 94,011	5,647	-/-	x	-	1	36,92	24,13	9,59	12,03	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA4C	4q31.1	4q31.21 4q31.22	144,127 148,075	3,948	-/-	x	-	10	38,32	26,68	9,14	9,55	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA5E	5p14	5p15.1	17,465	single FISH	-/-	x	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
FRA5E	5p15	5p15.1 5p14.1	18,466 25,444	6,978	-/-	x	-	15	35,27	22,54	7,1	14,54	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA5A	5p13	5p13.3	41,237	single FISH	x/-	x	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
FRA5D	5q15	5q15	93,747	single FISH	-/-	x	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ferber <i>et al.</i> , 2003
FRA5D		5q15 5q21.1	93,747 98,229	4,313	-/-	x	-	1	37,78	24,74	8,51	8,48	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA5C	5q31	5q31.1	133,085	single FISH	-/-	x	-	1	45,86	13,33	27,02	4,68	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
	5q31	5q31.1	134,474	single FISH	-/-	x							Thorland <i>et al.</i> , 2003
FRA5G*	5q35	5q35.1 5q35.2	171,047 171,955	0,908	-/-	x	-	1	45,41	16,31	24,34	8,88	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA6H	6p21.1	6p22.1 6p21.2	27,912 37,262	9,350	-/x	x	-	10	45,43	16,40	20,18	9,11	Fechter <i>et al.</i> , 2007b
FRA6I	6p11/q11	6p11.2 6p11.1	57,807 58,574	0,767	-/-	x	x	20	37,91	24,46	7,42	9,97	Im Rahmen dieser Arbeit

FS	GTG/DAPI	Molekularzytog. Lokal.	Mbp start/stop	Ausdehnung in Mbp	ITS/ OR	CNV/ INDEL	gap	SD (%)	GC- Gehalt (%)	LINES %	SINEs %	LTRs %	Referenz
6q16 G	6q15	6q16.1	93,297	single FISH	-/-	x	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA6F	6q21	6q21	106,914	single FISH	-/-	x	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Thorland <i>et al.</i> , 2003
FRA6F	6q21	6q21 6q21	111,685 112,526	0,841	-/-	x	-	1	40,82	16,57	13,04	6,09	Morelli <i>et al.</i> , 2002
FRA6E	6q26	6q25.3 6q26	160,097 163,638	3,541	-/-	x	-	4	41,15	17,75	10,07	9,19	Denison <i>et al.</i> , 2003
FRA7B	7p22	7p22.1	5,915	single FISH	-/x	x	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
FRA7B	7p22	7p22.2 7p22.1	3,527 5,845	2,318	-/x	x	-	15	47,75	13,86	26,74	7,23	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA7D	7p13	7p13	46,192	single FISH	-/-	-	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
FRA7J	7q11(.23)	7q11.2 7q11.23	67,038 76,558	9,520	-/-	x	x	40	45,43	12,04	30,33	7,34	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA7E	7q21.2	7q21.11 7q21.11	80,295 84,727	4,432	x/-	x	-	1	35,23	18,07	8,17	8,68	Zlotorynski <i>et al.</i> , 2003
FRA7F	7q22	7q22.3	106,822	single FISH	-/-	x	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
FRA7F+K	7q22q31	7q22.3 7q31.1	106,822 111,830	5,008	-/-	x	-	1	37,78	24,74	8,51	8,48	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA7K	7q31.1	7q31.1	110,439 110,892	0,453	-/-	x	-	1	35,58	20,13	8,14	5,91	Helmrich <i>et al.</i> , 2007
FRA7G	7q31.2	7q31.1 7q31.2	112,017 116,226	4,209	-/-	x	-	1	36,29	24,07	7,14	8,45	Hellman <i>et al.</i> , 2002
FRA7G	7q31.2	7q31.2 7q31.2	115,682 116,226	0,544	-/-	x	-	-	36,29	24,07	7,14	8,45	Smith <i>et al.</i> , 1998
FRA7H	7q32.3	7q32.1	128,914	single FISH	-/-	x	-	10	k.a	k.a	k.a	k.a	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
FRA7H	7q32.3	7q32.2	129,964 ?130,400	0,436	-/-	x	-	-	42,00 Lit.	13,80	13,10	5,00	Mishmar <i>et al.</i> , 1998
FRA7M	7q34	7q34 7q35	139,131 144,233	5,102	-/x	x	-	20	41,73	20,36	13,66	8,16	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA7I	7q36	7q35 7q35	144,399 145,782	1,383	-/-	x	-	-	36,07	28,21	7,03	11,34	Ciullo <i>et al.</i> , 2002
FRA7I	7q36	7q36.1 7q36.2	151,567 153,902	2,335	-/-	x	-	20	42,54	19,06	16,09	10,26	Im Rahmen dieser Arbeit

FS	GTG/DAPI	Molekularzytog. Lokal.	Mbp start/stop	Ausdehnung in Mbp	ITS/ OR	CNV/ INDEL	gap	SD (%)	GC- Gehalt (%)	LINES %	SINEs %	LTRs %	Referenz
FRA8C FRA8C	8q24.1 8q24.1	8q24.21 8q24.21	?124,237 128,490	4,253	x / -	-	-	2	41,42	19,12	16,64	10,52	Ferber <i>et al.</i> , 2003
FRA9G	9p22	9p22.2 9p22.2	17,136 17,489	0,353	-/-	x	-	-	36,2 Lit.	40,10	8,4	8,30	Sawinska <i>et al.</i> , 2007
FRA9D	9q22.1	9q22.32	97,106	single FISH	-/-	-	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ferber <i>et al.</i> , 2003
FRA9D	9q22.1	9q21.33 9q21.33	87,398 87,753	0,355	-/-	x	-	25	38,56	24,84	18,42	6,68	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA9E	9q32	9q31.2 9q33.1	108,394 118,081	9,687	-/x	x	-	2	41,84	19,06	16,9	7,36	Callahan <i>et al.</i> , 2003
FRA10G	10q11.2	10q11.21 10q11.22	45,577 46,174	0,597	x / x	x	x	80	41,63	14,61	10,06	7,18	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA10D	10q22.1	10q22.3	79,688 79,845	single FISH	x / -	x	-	-	48,11	18,41	10,87	8,51	Thorland <i>et al.</i> , 2003
FRA10E	10q25.2	10q25.2	112,963 113,137	0,174	-/-	-	-	-	40,22	24,23	7,87	10,77	Zlotorynski <i>et al.</i> , 2003
FRA10F	10q26.1	10q26.13 10q26.2	126,244 128,539	2,295	-/-	x	x	2	44,26	18,65	13,18	5,49	Li et al., in press; In dieser Arbeit
FRA11E	11p13	11p13 11p13	31,922 33,985	2,063	-/-	x	-	1	41,6	18,69	19,79	6,95	Bester <i>et al.</i> , 2007
FRA11F	11q14.2	11q14.1 11q14.3	83,932 91,370	7,438	-/x	x	-	20	37,4 Lit.	27,30	10	7,90	Reshmi <i>et al.</i> , 2007
FRA11G	11q23.3	11q23.2 11q23.3	113,120 117,669	4,549	-/-	x	-	1	44,39	17,81	15,13	5,95	Fechter <i>et al.</i> , 2007a
FRA13A	13q13.2	13q13.2 13q13.3	34,444 35,081	0,637	-/-	x	-	5	34,81 Lit.	35,3	6	2,6	Savelyeva <i>et al.</i> , 2006
FRA13C	13q21.2	13q21.2~31 13q21.32	60,475 64,789	4,314	-/x	x	-	2	34,49	25,01	5,73	14,25	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA13E	13q22	13q22.1 13q22.3	72,184 75,284	3,100	-/-	x	-	1	38,21	19,57	12,2	7,61	Fechter <i>et al.</i> , 2007b
FRA14B	14q23	14q23.2 14q24.1	63,629 68,130	4,501	-/-	x	-	1	41,22	19,93	16,21	7,39	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA14C	14q24.1	14q24.1	68,430	single FISH	-/-	x	-	2	k.a	k.a	k.a	k.a	Ferber <i>et al.</i> , 2003
FRA15A	15q23	15q23	69,840	single FISH	-/-	x	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ferber <i>et al.</i> , 2003

FS	GTG/DAPI	Molekularzytog. Lokal..	Mbp start/stop	Ausdehnung in Mbp	ITS/ OR	CNV/ INDEL	gap	SD (%)	GC- Gehalt (%)	LINEs %	SINEs %	LTRs %	Referenz
		15q22.2	58,868	single FISH	-/-				k.a	k.a	k.a	k.a	Zhu <i>et al.</i> , 2006
FRA16C	16q22.1	16q21	63,914	single FISH	x/-	x	-	1	k.a	k.a	k.a	k.a	Zlotorynski <i>et al.</i> , 2003
FRA16C	16q22.1	16q22.1 16q22.3	68,592 72,036	3,444	-/-	x	-	1	43,86	16,55	21,33	5,44	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA16D	16q23.2	16q23.1 16q23.1	76,596 77,579	0,983	-/-	x	-	-	42,45	7,01	18,24	7,67	Mangelsdorf <i>et al.</i> , 2000
	16q23.2	16q23.1 16q23.1	76,161 77,682	1,521	-/-	x	-	-	40,79	7,45	18,43	8,50	Krummel <i>et al.</i> , 2000
FRA17B	17q23.1	17q23.1	55,254	single FISH	-/-	x	-	-					Thorland <i>et al.</i> , 2003
FRA18A	18q12.2	18q12.2	32,376 32,553	0,177	-/-	x	-	-	41,87	23,45	8,1	5,20	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
FRA18B	18q21.3	18q21.33	57,340	single FISH	-/-	x	-	-	k.a	k.a	k.a	k.a	Ruiz-Herrera <i>et al.</i> , 2004
FRA18B	18q21.3	18q21.32	56,064 57,340	1,276	-/-	x	-	-	36,56	24,05	7,29	8,67	Im Rahmen dieser Arbeit
FRA18C	18q22	18q22.2	65,506 65,661	0,155	-/-	x	-	-	36,48	15,01	7,88	8,98	Debacker <i>et al.</i> , 2007
FRA18B	Xp22.31	Xp22.31	6,605 7,435	0,830	-/-	x	-	6	40,79	12,05	10,05	13,93	Artl <i>et al.</i> , 2002

Legende (von li. nach re.):

Benennung der FS, zytogenetische und molekularzytogenetische Kartierung, FS-Ausdehnung (Mbp), Vorhandensein von ITS/OR, CNV/INDEL, gap und SD (in %) innerhalb der FS-Region, GC-Gehalt, Repeatanalyse (LINEs, SINEs, LTRs in %) und Referenz.

k.a.: keine Angaben; Lit.: aus entsprechenden Veröffentlichungen übernommen

Hellblau: Teilkartierung

Dunkelblau: exakte Kartierung

Weiß: Einzelhybridisierungen von BACs/YACs bzw. fragliche exakte Kartierung

19A Zusätzliche evolutionäre Bp im Bereich von FS (nach UCSC 2006).

Cytogenet. Lokalisation	cFS (Aph. induz.)	Mbp start stop	evol. BP (Quelle)	Typ (Größe in Mbp)	Mbp start stop
1p36.2	FRA1A	12,112	X ¹⁰	inv PPY	13,246
		14,89		0,109	13,355
1p32 (1p32.3)	FRA1B	55,214		-	-
				-	-
1p22 (1p22.2)	FRA1D	88,092	X ¹⁰	gap Pan	89,562
				0,033	89,595
			X ¹⁰	gap PPY	89,638
				0,043	89,681
1p21.2 (1p21.3)	FRA1E	95,578	X ¹⁰	gap Pan	105,602
		98,197		0,049	105,651
1q21	FRA1F	146,15	X ¹⁰	gap Pan	105,164
		148,89		0,018	105,182
			X ¹⁰	inv Pan	105,164
				17,366	105,181
			X ¹⁰	gap PPY	146,092
				0,186	146,278
			X ¹⁰	gap PPY	146,475
				1,308	147,784
			X ¹⁰	gap PPY	147,904
				0,053	147,958
			X ¹⁰	gap PPY	147,986
				0,069	148,056
			X ¹⁰	gap Pan	146,101
				0,200	146,301
			X ¹⁰	gap Pan	146,329
				0,506	146,835
			X ¹⁰	gap Pan	146,927
				0,356	147,283
			X ¹⁰	gap Pan	147,59
				0,385	147,974
			X ¹⁰	gap PPY	144,094
				560,662	144,655
			X ¹⁰	gap Pan	143,628
				897,361	144,525
			X ¹⁰	inv PTR	120,396
				25,838	146,234
1q31	FRA1K	190,84	X ¹⁰	inv PPY	192,478
		192,58		0,157	192,635
1q42	FRA1H	214,18	X ¹⁰	gap Pan/PPY	222,143
(1q41-1q42.12)		224,81		0,152	222,295
2p14	FRA2E	67,154	X ¹⁰	gap PPY	69,08
(2p13)				0,165	69,246
2q21.3-	FRA2F	136,52	X ¹⁰	gap PPY	134,493

Cytogenet. Lokalisation	cFS (Aph. induz.)	Mbp start stop	evol. BP (Quelle)	Typ (Größe in Mbp)	Mbp start stop
2q22.1		139,49		0,048	134,541
			X ¹⁰	gap PPY	137,089
				74,117	137,163
2q31	FRA2G	169,21	X ¹⁰	gap PPY	174,003
(2q24.3-2q31.1)		170,18		0,105	174,108
2q32.1	FRA2H	183,43	X ¹⁰	gap PPY	188,191
		189,31		0,079	188,27
2q37	FRA2J	233,99	X ¹⁰	gap PPY	234,826
(2q37.1-2q37.3)		241,22		0,105	234,931
			X ¹⁰	gap PPY	239,421
				0,034	239,455
			X ¹⁰	gap Pan	239,421
				0,033	239,454
3p14.2	FRA3B	59,701	X ¹⁰	gap Pan/PPY	66,116
(3p14.1)		63,86		0,26	66,376
4p51	FRA4D	31,774	X ¹⁰	gap Pan/PPY	31,421
		32,138		0,07	31,492
			X ¹⁰	gap PPY	31,715
				0,051	31,766
4q21.2	FRA4I	84,003	X ¹⁰	gap Pan	74,455
		86,36		11,727	86,182
4q22	FRA4F	88,364	X ¹⁰	gap PPY	89,612
(4q22.1-4q22.3)		94,011		0,042	89,654
4q31.2	FRA4C	144,13	X ¹⁰	gap PPY	145,107
		148,08		0,103	145,21
5p15-5p14	FRA5E	18,466	X ¹⁰	gap PPY	17,581
		25,444		0,066	17,647
			X ¹⁰	gap Pan	17,58
				0,043	17,624
			X ¹⁰	inv Pan	18,589
				0,272	21,307
			X ¹⁰	inv Pan	21,596
				47,33	68,926
			X ⁴	inv PTR	18,466
				0,139	18,605
5q15-5q21	FRA5D/B	93,747	X ¹⁰	gap Pan	96,691
		98,229		0,029	96,72
			X ¹⁰	inv Pan	70,69
				25,257	95,947
5q31.1	FRA5C	133,09	X ¹⁰	gap PPY	131,215
		134,47		0,063	131,278
			X ¹⁰	gap Pan/PPY	135,127
				0,032	135,16
5q35	FRA5G	171,05	X ¹⁰	gap PPY	174,98
		171,96		0,090	175,071

Cytogenet. Lokalisation	cFS (Aph. induz.)	Mbp start stop	evol. BP (Quelle)	Typ (Größe in Mbp)	Mbp start stop
			X ¹⁰	gap PPY	175,567
				(0,075,526 Mb)	175,642
			X ¹⁰	gap Pan	175,408
				(0,035,386 mb)	175,443
6p22.1-6p21.2	FRA6H	27,912	X ¹⁰	gap PPY	30,069
		37,262		0,314	30,383
			X ¹⁰	gap PPY	31,096
				0,191	31,288
			X ¹⁰	gap PPY	32,86
				0,219	33,08
			X ¹⁰	gap PPY	33,18
				0,25	33,431
6p11.2-6p11.1	FRA6I	57,807	X ¹⁰	gap Pan	57,561
		58,547		0,686	58,248
			X ¹⁰	gap PPY	58,363
				3,901	62,264
			X ¹⁰	gap Pan	58,865
				4,685	63,55
6q21	FRA6F	111,69		-	-
		112,53		-	-
				-	-
6q25.3-6q26	FRA6E	160,1	X ¹⁰	gap PPY	160,962
		163,64		0,025	160,987
			X ¹⁰	gap PPY	161,694
				0,035	161,729
			X ¹⁰	gap PPY	162,246
				0,041	162,287
7p22	FRA7B	3,527	X ⁶	inv PPY	6,873
		5,845		0,215	7,088
			X ¹⁰	inv PPY	5,896
				0,085	5,981
			X ¹⁰	gap PPY	6,839
				90,599	97,437
			X ¹⁰	inv PPY	7,006
				68,982	75,988
7p14.2	FRA7C	38,56	X ¹⁰	gap PPY	35,916
		39,614		0,071	35,987
			X ¹⁰	gap PPY	37,636
				0,078	37,714
			X ¹⁰	inv Pan	39,64
				1,206	40,846
			X ¹⁰	gap PPY	39,768
				0,121	39,889
7q11(.23)	FRA7J	67,038	X ¹⁰	gap PPY	6,839
		76,558		90,599	97,437

Cytogenet. Lokalisation	cFS (Aph. induz.)	Mbp start stop	evol. BP (Quelle)	Typ (Größe in Mbp)	Mbp start stop
			X ¹⁰	gap PPY	72,172
				0,103	72,275
			X ¹⁰	gap PPY	72,048
				0,065	72,113
			X ¹⁰	gap PPY	73,829
				0,122	73,95
			X ¹⁰	gap PPY	74,204
				0,405	74,61
			X ¹⁰	gap PPY	74,723
				0,157	74,88
			X ¹⁰	gap Pan	72,064
				0,297	72,361
			X ¹⁰	gap Pan	73,924
				0,679	74,604
			X ⁶	inv GGO	76,028
				0,292	76,32
7q21.2	FRA7E	80,295	X ¹⁰	gap PPY	6,839
(7q21.11)		84,727		90,599	97,437
			X ¹⁰	gap PPY	85,085
				0,125	85,21
7q21.3			X ⁶	inv PPY	97,363
				0,047	97,41
7q22.3-31.1	FRA7F+K	106,82	X ¹⁰	gap PPY	110,978
		111,83		(0,044	111,022
			X ¹⁰	gap PPY	105,014
				0,576	105,59
7q31.2	FRA7G	112,02	X ¹⁰	gap PPY	115,742
(7q31.1-7q31.2)		116,23		(0,066	115,808
7q32.2	FRA7H	129,96	X ¹⁰	gap PPY	131,896
		130,38		0,048	131,944
7q34-7q35	FRA7M	139,13	X ¹⁰	gap PPY	141,125
		144,23		0,045	141,171
			X ¹⁰	inv Pan/PPY	142,994
				0,141	143,136
7q36	FRA7I	151,57	X ¹⁰	gap PPY	153,902
		153,9		0,1	154,002
			X ¹⁰	gap PPY	143,515
				0,109	143,624
			X ¹⁰	gap Pan	143,486
				0,143	143,629
			X ¹⁰	inv PPY	149,332
				0,164	149,496
			X ¹⁰	gap PPY	149,535
				0,105	149,64
8q24.1	FRA8C	124,237	X ¹⁰	gap PPY	128,709

Cytogenet. Lokalisation	cFS (Aph. induz.)	Mbp start stop	evol. BP (Quelle)	Typ (Größe in Mbp)	Mbp start stop
		128,490		0,021	128,73
			X ¹⁰	gap PPY	124,503
				0,09	124,592
			X ¹⁰	gap PPY	126,96
				0,053	127,013
9p22	FRA9G	17,136		-	-
		17,489		-	-
9q22.1	FRA9D	87,398	X ¹⁰	gap Pan	87,648
		87,753		0,024	87,672
			X ¹⁰	gap PPY	88,316
				0,095	88,326
			X ¹⁰	inv PPY	89,915
				0,03	89,945
			X ¹⁰	gap Pan	89,639
				0,034	89,673
			X ¹⁰	inv Pan	89,771
				0,068	89,839
			X ¹⁰	inv Pan	89,915
				0,029	89,944
9q32	FRA9E	108,39	X ¹⁰	gap PPY	117,779
(9q31.2-9q33.1)		118,08		0,061	117,84
10q11.2	FRA10G	45,577	X ¹⁰	inv Pan	46,182
(10q11.21-10q11.22)		46,174		0,028	46,210
			X ¹⁰	gap PPY	45,622
				0,79	46,412
			X ¹⁰	gap PPY	46,669
				0,336	47,005
			X ¹⁰	gap PPY	47,108
				0,335	47,443
			X ¹⁰	gap PPY	47,452
				0,45	47,902
			X ¹⁰	gap Pan	45,746
				0,532	46,279
			X ¹⁰	gap Pan	46,828
				0,24	47,068
			X ¹⁰	gap Pan	47,443
				0,287	47,730
10q22.1	FRA10D	79,688	X ¹⁰	gap PPY	75,794
(10q22.3)		79,845		5,137	80,931
			X ¹⁰	inv PPY	81,283
				0,062	81,345
			X ¹⁰	inv Pan	81,015
				0,065	81,08
			X ¹⁰	inv Pan	81,294
				0,097	81,391

Cytogenet. Lokalisation	cFS (Aph. induz.)	Mbp start stop	evol. BP (Quelle)	Typ (Größe in Mbp)	Mbp start stop
10q25.2	FRA10E	112,96		-	-
		113,14		-	-
10q26.1	FRA10F	126,24	X ¹⁰	gap PPY	128,598
(10q26.13-10q26.2)		128,54		0,059	128,656
			X ¹⁰	gap Pan	125,859
				0,05	125,909
			X ¹⁰	gap PPY	120,601
				0,047	120,648
11p13	FRA11E	31,922	X ¹⁰	gap PPY	33,351
		33,985		0,033	33,384
11q14.2	FRA11F	83,932	X ¹⁰	gap PPY	88,273
(11q14.1-11q14.3)		91,37		0,066	88,339
			X ¹⁰	inv PPY	89,415
				0,055	89,470
			X ¹⁰	inv Pan	89,123
				0,041	89,164
			X ¹⁰	gap Pan	89,308
				0,162	89,470
11q23.3	FRA11G	113,12		-	-
(11q23.2)		117,67		-	-
13q13.2	FRA13A	34,444		-	-
(13q13.2-13q13.3)		35,081		-	-
13q21.2	FRA13C/B	60,475	X ¹⁰	gap PPY	60,561
(13q21.2-13q21.32)		64,789		0,077	60,638
			X ¹⁰	gap PPY	60,893
				0,054	60,946
			X ¹⁰	gap PPY	63,189
				0,042	63,231
13q22	FRA13E	72,184	X ¹⁰	gap PPY	75,532
13q22.1-13q22.3)		75,284		0,038	75,57
			X ¹⁰	gap PPY	75,705
				0,061	75,766
14q23	FRA14B	63,629	X ¹⁰	gap PPY	63,371
(14q23.2-14q24.1)		68,13		0,026	63,397
			X ¹⁰	gap PPY	64,784
				0,022	64,807
			X ¹⁰	gap PPY	65,509
				0,026	65,534
14q24.1	FRA14C	68,43		-	-
				-	-
				-	-
16q22.1	FRA16C	58,592	X ¹⁰	gap PPY	68,584
(16q22.1-16q22.3)		72,036		0,055	68,639
			X ¹⁰	inv PPY	68,667
				0,348	69,015

Cytogenet. Lokalisation	cFS (Aph. induz.)	Mbp start stop	evol. BP (Quelle)	Typ (Größe in Mbp)	Mbp start stop
			X ¹⁰	gap PPY	68,535
				0,481	69,016
			X ¹⁰	inv PPY	69,017
				3,902	72,919
			X ¹⁰	gap Pan	68,546
				0,035	68,582
			X ¹⁰	gap Pan	68,657
				0,046	68,704
			X ¹⁰	gap Pan	68,766
				0,032	68,797
16q23.2	FRA16D	76,596	X ¹⁰	gap PPY	75,136
(16q23.1-16q23.2)		77,579		0,031	75,167
18q12.2	FRA18A	32,376		-	-
		32,553		-	-
18q21.3	FRA18B	56,064	X ¹⁰	gap PPY	56,114
(18q21.32)		57,34		0,016	56,130
			X ¹⁰	gap PPY	57,525
				0,012	57,537
18q22	FRA18C	65,506	X ¹⁰	gap PPY	67,106
(18q22.2)		65,661		0,050	67,156
Xp22.31	FRAXB	6,605		-	-
(Xq22.32-Xq22.31)		7,435		-	-

Legende (von li. nach re.):

Zytogenetische Lokalisation, FS, Ausdehnung in Mbp, evolutionärer Bp vorhanden mit Literaturangabe, Typ der evolutionären chromosomalen Veränderung und Größe in Mbp und Ausdehnung in Mbp.

10: UCSC 2006

4: Gross et al., 2006

6: Müller et al., 2004

9 Kurzer wissenschaftlicher Lebenslauf mit Publikationen

Name, Vorname : Kristin Mrasek, geb. Nennstiel

Geburtsdatum: 08.08.1972

Geburtsort: Mühlhausen/Th.

Familienstand: verheiratet
ein Kind

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schul- und Berufsausbildung:

Grundschule: 09/1979 - 08/1983 Grundschule in Niederdorla

Weiterführende Schulen: 09/1983 - 08/1989 Artur-Becker-Oberschule in Oberdorla
09/1993 - 07/1996 Thüringenkolleg Weimar –Abschluss Allg.
Hochschulreife

Berufsausbildung: 09/1989 - 08/1992 Ausbildung zur Medizinisch Technischen Assistentin
(MTA) an der medizinischen Fachschule Erfurt

Universität: 10/1996 - 10/2001 Biologiestudium an der Friedrich- Schiller-
Universität Jena (FSU)

Abschluß: Diplom; Dipl.-Arbeit am Institut für Humangenetik und
Anthropologie der Friedrich- Schiller- Universität Jena;

Thema der Diplomarbeit: Vergleichende molekularzytogenetische
Untersuchung der Karyotypen von Homo sapiens (HSA), Gorilla gorilla (GGO)
und Hylobates lar (HLA) mittels multicolorbanding (MCB).

Berufliche Stationen:

12/1992 - 08/1993 MTA einer urologischen Praxis in Fürth

10/2001 - 11/2001 Hilfswissenschaftler am Institut für Humangenetik und Anthropologie Jena

11/2001 - 01/2003 Schwangerschafts- und Erziehungsurlaub

02/2003 - 12/2004 wissenschaftliche Angestellte am Institut für Humangenetik & Anthropologie
Jena

01/2005 - 01/2005 Hilfswissenschaftler am Institut für Humangenetik und Anthropologie Jena

02/2005 - 08/2005 wissenschaftliche Angestellte am Institut für Humangenetik & Anthropologie
Jena

09/2005 - 08/2008 Promotionsstipendiatin des Evangelischen Studienwerks Villigst

seit 09/2008 Schwangerschaftsvertretung in der Abteilung Tumorgenetik des Institutes für
Humangenetik & Anthropologie Jena

Preise: Poster-Preis des 3. European Cytogenetic Conference, Paris 07.-10.07.2001

10 Publikationsliste

- K Mrasek, A Heller, N Rubtsov, V Trifonov, H Starke, M Rocchi, U Claussen, T Liehr.** Reconstruction of the female Gorilla gorilla karyotype by Zoo-FISH using 25-color FISH and multicolor banding (MCB). *Cytogenet Cell Genet* 2001, Vol 93, pp 242-248.
- T Liehr, A Heller, H Starke, N Rubtsov, V Trifonov, K Mrasek, A Weise, A Kuechler, U Claussen.** Microdissection based high resolution multicolor banding (MCB) for all 24 human chromosomes. *Int J Mol Med* 2002, Vol 9, pp 335-339.
- T Liehr, A Nietzel, H Starke, A Heller, A Weise, K Mrasek, U Claussen.** Characterization of small human marker chromosomes by centromere-specific multicolor-FISH (cenM-FISH) and high resolution multicolor banding (MCB). *ECA-newsletter* 2002, Vol 10, pp 3-8.
- T Liehr, A Weise, A Heller, H Starke, K Mrasek, A Kuechler, H-UG Weier, U Claussen.** Multicolor chromosome banding (MCB) with YAC/BAC-based probes and region-specific microdissection DNA libraries. *Cytogenet Genome Res* 2002, Vol 97, pp 43-47.
- K Mrasek, A Heller, N Rubtsov, V Trifonov, H Starke, U Claussen, T Liehr.** Detailed Hylobates lar karyotype defined by 25-color FISH and multicolor banding. *Int J Mol Med, Int J Mol Med* 2003, Vol 12, pp 139-146.
- H Starke, A Nietzel, A Weise, A Heller, K Mrasek, B Belitz, C Kelbova, M Volleth, B Albrecht, B Mitulla, R Trappe, I Bartels, S Adolph, A Dufke, S Singer, M Stumm, R-D Wegner, J Seidel, A Schmidt, A Kuechler, I Schreyer, U Claussen, F von Eggeling, T Liehr.** Small supernumerary marker chromosomes (SMC): genotype-phenotype correlation and classification. *Hum Genet* 2003, Vol 114, pp 51-67.
- A Weise, A Heller, H Starke, K Mrasek, A Kuechler, BL Pool-Zobel, U Claussen, T Liehr.** Multitude multicolor chromosome banding (mMCB)- a comprehensive one-step multicolor FISH banding method. *Cytogenet Genome Res* 2003, Vol 103, pp 34-39.
- T Liehr, A Nietzel, A Weise, K Mrasek, F von Eggeling, U Claussen, H Starke.** A strategy for the characterization of small supernumerary marker chromosomes (SMC). *Balk J Med Gen* 2003, Vol 6, pp 69-72.
- T Liehr, K Mrasek, A Weise, A Kuechler, F von Eggeling, U Claussen, H Starke.** Characterization of small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in human. *Current Genomics* 2004, Vol 5, pp 279-286.
- J Camps, K Mrasek, E Prat, A Weise, H Starke, J Egozcue, R Miró, T Liehr.** Molecular cytogenetic characterisation of the colorectal cancer cell line SW480. *Oncol Rep* 2004, Vol 11, pp 1215-1218.
- H Lehrer, A Weise, S Michel, H Starke, K Mrasek, A Heller, A Kuechler, U Claussen, T Liehr.** The hierarchically organized splitting of chromosomal bands into sub-bands analyzed by multicolor banding (MCB). *Cytogenet Genome Res* 2004, Vol 105, pp 25-28.
- C Rudolph, D Steinemann, N Von Neuhoff, D Gadzicki, T Ripperger, HG Drexler, K Mrasek, T Liehr, U Claussen, M Emura, E Schröck, B Schlegelberger.** Molecular cytogenetic characterization of the mantle cell lymphoma cell line GRANTA-519. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; Vol 153, pp 144-150.
- A Weise, H Starke, K Mrasek, U Claussen, T Liehr.** New insights into the evolution of chromosome 1. *Cytogenet Genome Res*, Vol 108, pp 217-222.
- K Mrasek, H Starke, T Liehr.** Another small supernumerary marker chromosome (sSMC) derived from chromosome 2 – towards a genotype/ phenotype correlation. *J Histochem Cytochem*, 2005, Vol 53, pp 367-370.

- H Starke, K Mrasek, T Liehr.** 3 cases with enlarged acrocentric p-arms – 2 cases with cryptic partial trisomies. *J Histochem Cytochem*, 2005, Vol 53, pp 359-360.
- T Liehr, E Brude, G Gillissen-Kaesbach, R König, K Mrasek, F von Eggeling, H Starke.** Prader-Willi syndrome with a karyotype 47,XY,+min(15)(pter->q11.1:) and maternal UPD 15 - case report plus review of similar cases. *European Journal of Medical Genetics*, 2005, Vol 48, pp 175-181.
- V Trifonov, C Karst, U Claussen, K Mrasek, S Michel, P Avner, T Liehr.** Microdissection derived murine mcb probes from somatic cell hybrids. *J Histochem Cytochem* 2005, Vol 53, pp 791-792.
- T Liehr, K Mrasek, H Starke, U Claussen, G Schreiber.** Unusual small supernumerary marker chromosome (sSMC) 9 in a Klinefelter patient. *Cytogenet Genome Res* 2005, Vol 111, pp 179-181.
- T Liehr, K Mrasek, A Weise, A Dufke, L Rodríguez, N Martínez Guardia, A Sanchís, JR Vermeesch, C Ramel, A Polityko, O Haas, J Anderson, U Claussen, F von Eggeling, H Starke.** Small supernumerary marker chromosomes - progress towards a genotype-phenotype correlation. *Cytogenet Genome Res* 2006, Vol 112, pp23-34.
- T Liehr, M Gross, C Karst, M Glaser, H Mkrtychyan, K Mrasek, H Starke, A Kuechler, A Weise.** FISH-banding in tumor cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet* 2006, Vol 164, pp 88-89.
- C Karst, V Trifonov, SA Romanenko, U Claussen, K Mrasek, S Michel, P Avner, T Liehr.** Molecular cytogenetic characterization of the mouse cell line WMP2 by spectral karyotyping (SKY) and multicolor banding (mcb) applying murine probes. *Int J Mol Med* 2006, Vol 17, pp 209-213.
- S Balci, Ö Engiz, D Aktaş, I Vargel, MS Beksac, K Mrasek, T Liehr.** Ring Chromosome 4 and Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) in a child with multiple malformations. *Am J Med Gen* 2006, Vol 140A, pp 628-632.
- C Rudolph, T Liehr, D Steinemann, M Emura, M Daibata, Y Matsuo, N Emi, M Abe, R Lai, K Mrasek, U Claussen, B Schlegelberger.** Different breakage-prone regions on chromosome 1 detected in t(11;14)-positive mantle cell lymphoma cell lines and multiple myeloma cell lines are associated with different tumor progression-related mechanisms. *Cytogenet Genome Res* 2006, Vol 112, pp 213-221.
- T Liehr, H Starke, A Heller, N Kosyakova, K Mrasek, M Gross, C Karst, M Glaser, I Fickelscher, A Kuechler, V Trifonov, SA Romanenko, A Weise.** Multicolor fluorescence in situ hybridization (FISH) applied for FISH-banding. *Cytogenet Genome Res* 2006, Vol 114, pp 319-324.
- L Brecevic, S Michel, H Starke, K Müller, N Kosyakova, K Mrasek, A Weise, T Liehr.** Multicolor FISH used for the characterization of small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in commercially available immortalized cell lines. *Cytogenet Genome Res* 2006, Vol 114, pp 319-324.
- E Papadopoulou, S Sifakis, C Sarri, J Gyftodimou, T Liehr, K Mrasek, M Kalmanti, MB Petersen.** A case report of pure 7p duplication syndrome and review of the literature. *Am J Med Gen A* 2006, Vol 140A, pp 2802-2806.
- S Balci, A Ünal, D Aktaş, Ö Engiz, T Liehr, M Gross, K Mrasek, S Saygi.** Bilateral periventricular nodular heterotopia (PNH), severe mental retardation and epilepsy in a male patient with 46,XY,der(19)t(X;19)(q11.1-11.2;p13.3) due to maternal balanced translocation) *Develop Med Child Neurol* 2007, Vol 49, pp 219-224.
- M Manvelyan, I Schreyer, I Höls-Herpertz, S Köhler, R Niemann, U Hehr, B Belitz, I Bartels, J Götz, D Huhle, M Kossakiewicz, H Tittelbach, S Neubauer, A Polityko, M-L Mazauric, R Wegner, M Stumm, P Küpferling, F Süß, H Kunze, A Weise, T Liehr, K Mrasek.** 48 new cases with infertility due to balanced chromosomal rearrangements – detailed molecular cytogenetic analysis of the 90 involved breakpoints. *Int J Mol Med* 2007, Vol 19, pp 855-864.
- J Pietrzak, K Mrasek, E Obersztyn, P Stankiewicz, N Kosyakova, A Weise, SW Cheung, WW Cai, F von Eggeling, T Mazurczak, E Bocian, T Liehr.** Molecular cytogenetic characterization of eight supernumerary marker chromosomes (sSMC) originating from chromosomes 2, 4, 8, 18, and 21 in three patients. *J Appl Genet* 2007, Vol 48, pp 167-175.

- H Tönnies, J Pietrzak, E Bocian, K MacDermont, A Kuechler, B Belitz, U Trautmann, A Schmidt, B Schulze, L Rodríguez, F Binkert, C Yardin, N Kosyakova, M Volleth, H Mkrтчyan, I Schreyer, F von Eggeling, A Weise, K Mrasek, T Liehr.** 16 new immortalized cell lines of patients with small supernumerary marker chromosome (sSMC) – towards the establishment of a cell bank. *J Histochem Cytochem* 2007, Vol 55, pp 651-660.
- M Santos, K Mrasek, MA Rigola, H Starke, T Liehr, C Fuster.** Identification of a “cryptic mosaicism” involving at least 4 different small supernumerary markers, derived from chromosome 9, in a woman without reproductive success. *Fertility and Sterility. Fertil Steril* 2007, Vol 88, pp 969.e11-7.
- GE Utine, D Aktas, Y Alanay, S Gücer, E Tuncbilek, K Mrasek, T Liehr.** Distal Partial Trisomy 1q: Report of Two Cases and a Review of the Literature. *Prenatal Diagnosis Prenat Diagn* 2007, Vol 27, pp 865-71. Reivew.
- T Liehr, GE Utine, U Trautmann, A Rauch, A Kuechler, J Pietracz, E Bocian, N Kosyakova, K Mrasek, K Boduroglu, A Weise, D Aktas.** Neocentric small supernumerary marker chromosomes (sSMC) - three more cases plus review of the literature. *Cytogenet Genome Res* 2007, Vol 118, pp 31-7. Review.
- T Liehr, V Trifonov, A Polityko, L Brecevic, K Mrasek, A Weise, E Ewers, D Reich, I Iourov, H Mkrтчyan, M Manvelyan, N Kosyakova.** Characterization of small supernumerary marker chromosomes (sSMC) by a simple molecular and molecular cytogenetics approach. *Balkan J Med Gen.*
- L Rodríguez, T Liehr, K Mrasek, E Mansilla, ML Martínez-Fernández, A Garcia, ML Martínez-Frías.** Small supernumerary chromosome marker generating complete and pure trisomy 18p, characterized by molecular cytogenetic techniques and review. *Am J Med Genet A* 2007, Vol 15, pp 2727-2732. Review.
- T Liehr, K Mrasek, S Hinreiner, D Reich, E Ewers, I Bartels, J Seidel, N Emmanuil, M Petesen, A Polityko, A Dufke, I Iourov, V Trifonov, J Vermeesch, A Weise.** Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in patients with a 45,X/46,X,+mar karyotype - 17 new cases and a review of the literature. *Sex Dev* 2007, Vol 6, pp 353-62. Review.
- T Liehr, K Mrasek, N Kosyakova, CM Ogilvie, J Vermeesch, V Trifonov, N Rubtsov.** Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans; are there B chromosomes hidden among them. *Mol Cytogenet* 2008, Vol 4, pp 1(1):12.
- S Bhatt, K Moradkhani, K Mrasek, J Puechberty, M Manvelyan, F Hunstig, G Lefort, A Weise, J Lespinasse, P Sarda, T Liehr, S Hamamah, F Pellestor.** Breakpoint mapping and complete analysis of meiotic segregation patterns in three men heterozygous for paracentric inversions. *Eur J Hum Genet* 2008. (in Druck).
- N Karadeniz, K Mrasek, A Weise.** Further delineation of complex chromosomal rearrangements in fertile male using multicolor banding. *Mol Cytogenet* 2008, Vol 7, pp 1(1):17.
- K Mrasek, G Krüger, I Bauer, J Müller-Navia, T Liehr, A Weise.** A new unbalanced chromosomal abnormality in 1q31.1 to 1q32 without phenotypic consequences. *Cytogenet Genome Res* 2008, Vol 121, pp 286-287.
- M Manvelyan, M Riegel, M Santos, C Fuster, F Pellestor, ML Mazaurik, B Schulze, A Polityko, H Tittelbach, G Reising-Ackermann, B Belitz, U Hehr, C Kelbova, M Volleth, E Gödde, J Anderson, P Küpferling, S Köhler, HC Duba, A Dufke, D Aktas, T Martin, I Schreyer, E Ewers, D Reich, K Mrasek, A Weise, T Liehr.** Thirty-two new cases with small supernumerary marker chromosomes detected in connection with fertility problems: detailed molecular cytogenetic characterization and review of the literature. *Int J Mol Med* 2008, Vol 21, pp 705-14.

11 Danksagung

Prof. Dr. U. Claussen danke ich für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit am Institut für Humangenetik und Anthropologie der Friedrich-Schiller-Universität, Jena und für seine Anregungen und stetige Diskussionsbereitschaft.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. rer. nat. med. habil. T. Liehr für seine hilfsbereite Unterstützung, für seine vielen praktischen Anregungen und den anregenden Diskussionen.

Ebenfalls besonderer Dank gilt Frau Dr. A. Weise für ihre immerwährende Hilfsbereitschaft in praktischen Angelegenheiten, ihren vielen Anregungen bezüglich dieses Themas, der Ermunterung, Dinge auch mal aus einer anderen Perspektive zu betrachten und ihrer Freundschaft.

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern des Institutes bedanken, die mich während der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meiner Diplomandin Frau Britta Franze, der Fachhochschulabsolventin Frau Anne-Christin Teichmann sowie meinen Medizin-Doktorandinnen Frau Katja Behr und Frau Christiane Schoder, welche ihre jeweiligen Arbeiten teilweise im Rahmen dieser Dissertation durchgeführt haben.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeitern des molekularzytogenetischen Labors Dank sagen für die Hilfsbereitschaft und praktischen Hilfestellungen sowie für die sehr gute Arbeitsatmosphäre. Besonderer Dank gilt hierbei Frau Monika Ziegler für ihre stetige Ermunterung und Hilfsbereitschaft, sowie Frau Dr. Nadezka Kosjakowa für ihre Hilfe bei der Durchführung der Mikrosezierung.

Für die Aufarbeitung der Zellsuspensionen danke ich der zytogenetischen Arbeitsgruppe, Frau Großwendt, Frau Kittner, Frau Neumann und Frau Prechtel.

Frau Anja Kirschner und ihrer Familie für das Korrekturlesen recht herzlichen Dank.

Für die Bereitstellung des verwendeten DOP-Primers danke ich Herrn Dr. Birch-Hirschfeld vom Institut für Virologie, Jena.

Bedanken möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung dieses Promotionsprojektes im Rahmen eines Stipendium bei dem Evangelischen Studienwerkes Villigst e.V.. Danke für die sehr gute Zusammenarbeit und die offene und menschliche Atmosphäre.

Weiterhin möchte ich mich bedanken für die finanzielle Unterstützung eines Studienaufenthaltes am Baylor College of Medicine in Houston/Texas bei dem Boehringer Ingelheim Fonds.

Ein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Mann und meiner Tochter für ihre stetige und liebevolle Unterstützung, für ihre Geduld und Aufmunterung in schwierigen Situationen.

Des Weiteren herzlichen Dank an meine Familie, besonders meinen Eltern und Schwiegereltern, für ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

12 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter der Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Jena, den 03.01.2009

Kristin Mrasek