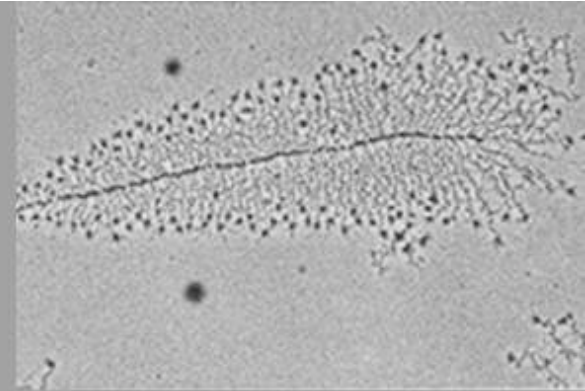
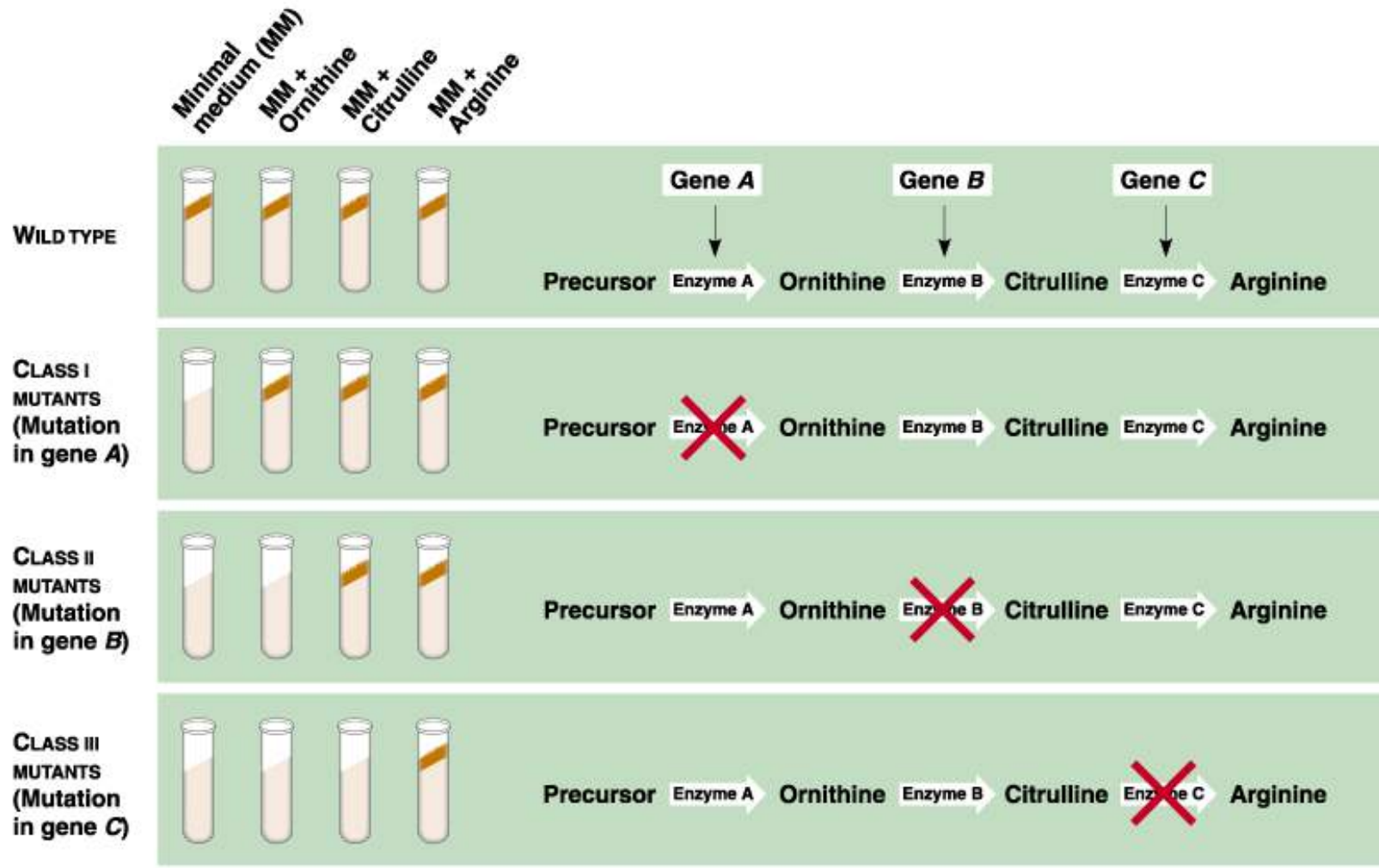
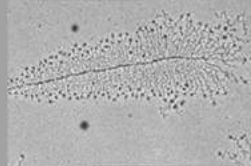


Az eukarióta transzkripció szabályozása



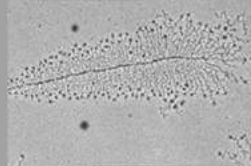
Varga Máté
mvarga@ttk.elte.hu

Mi a gén (fizikailag)?



©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

Beadle – Tatum kísérlet: “egy gén - egy enzim”

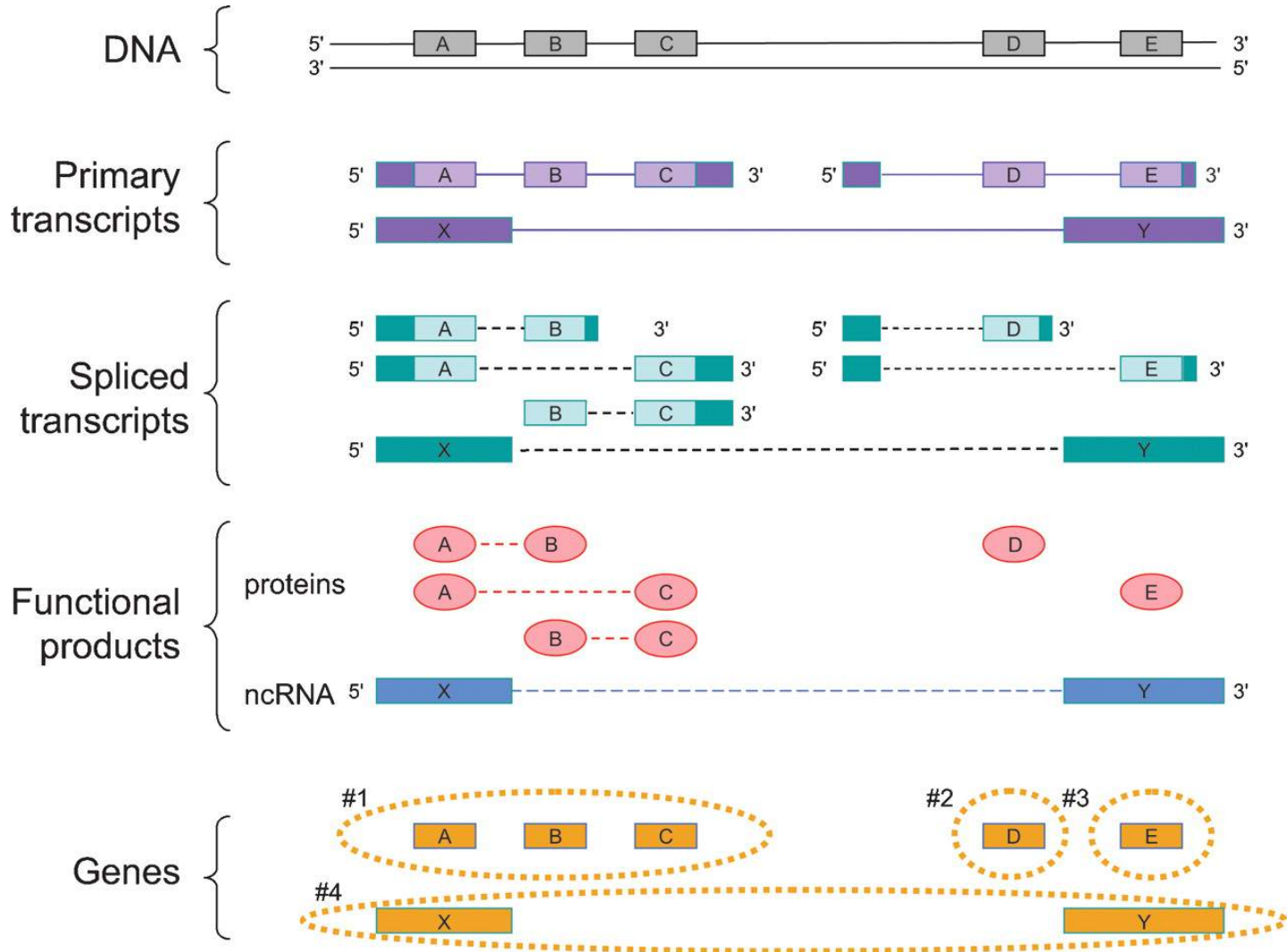
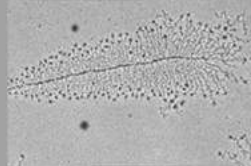


Problémák “az egy gén - egy enzim” definícióval

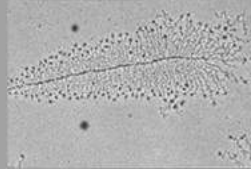
Table 1. Phenomena complicating the concept of the gene

Phenomenon	Description	Issue
<i>Gene location and structure</i>		
Intronic genes	A gene exists within an intron of another (Henikoff et al. 1986)	Two genes in the same locus
Genes with overlapping reading frames	A DNA region may code for two different protein products in different reading frames (Contreras et al. 1977)	No one-to-one correspondence between DNA and protein sequence
Enhancers, silencers	Distant regulatory elements (Spilianakis et al. 2005)	DNA sequences determining expression can be widely separated from one another in genome. Many-to-many relationship between genes and their enhancers.
<i>Post-transcriptional events</i>		
Alternative splicing of RNA	One transcript can generate multiple mRNAs, resulting in different protein products (Berget et al. 1977; Gelinis and Roberts 1977)	Multiple products from one genetic locus; information in DNA not linearly related to that on protein
Alternatively spliced products with alternate reading frames	Alternative reading frames of the INK4a tumor suppressor gene encodes two unrelated proteins (Quelle et al. 1995)	Two alternative splicing products of a pre-mRNA produce protein products with no sequence in common
RNA <i>trans</i> -splicing, homotypic <i>trans</i> -splicing	Distant DNA sequences can code for transcripts ligated in various combinations (Borst 1986). Two identical transcripts of a gene can <i>trans</i> -splice to generate an mRNA where the same exon sequence is repeated (Takahara et al. 2000).	A protein can result from the combined information encoded in multiple transcripts
RNA editing	RNA is enzymatically modified (Eisen 1988)	The information on the DNA is not encoded directly into RNA sequence

Problémák “az egy gén - egy enzim” definícióval



Akkor tehát mi a “gén”?



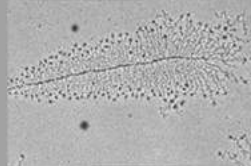
“The gene is a union of genomic sequences encoding a coherent set of potentially overlapping functional products.”

(Gerstein et al. (2007) *Genome Res*)

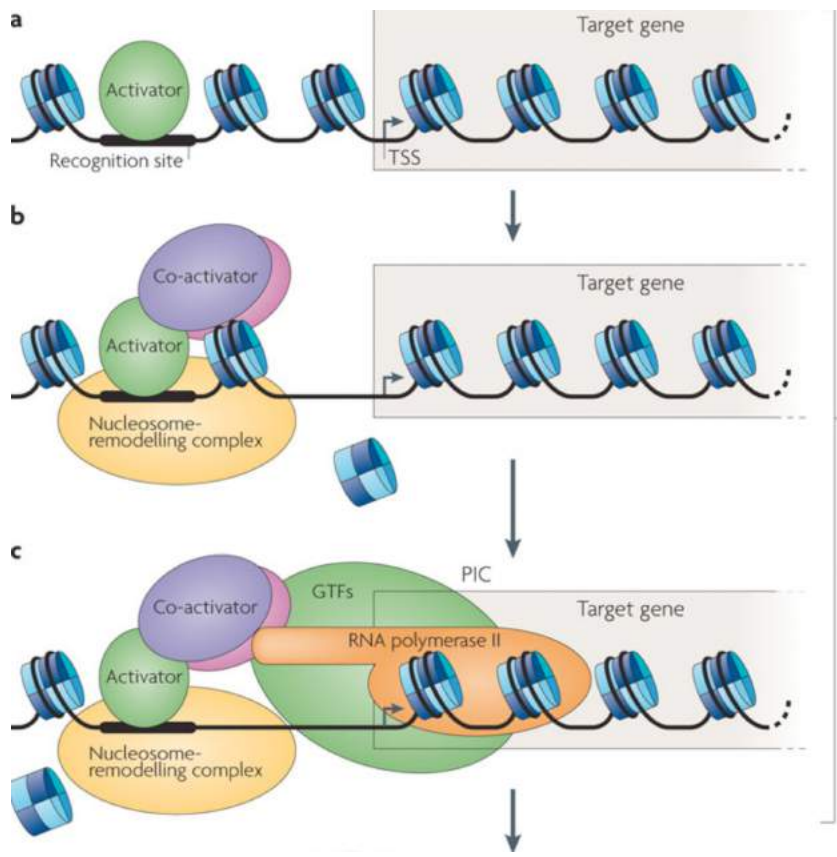
“A gene is a DNA sequence (whose component segments do not necessarily need to be physically contiguous) that specifies one or more sequence-related RNAs/proteins that are both evoked by GRNs and participate as elements in GRNs, often with indirect effects, or as outputs of GRNs, the latter yielding more direct phenotypic effects.”

(GRN - Gene Regulatory Network)

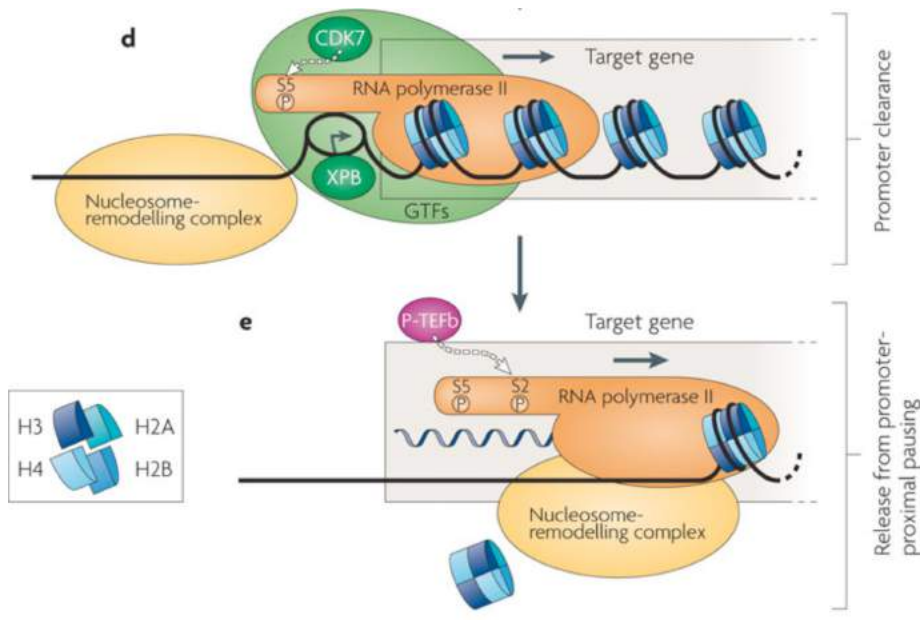
(Portin and Wilkins (2017) *Genetics*)



Az eukarióta transzkripció

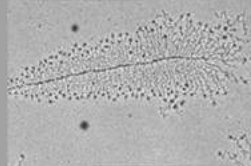


Activator-dependent recruitment

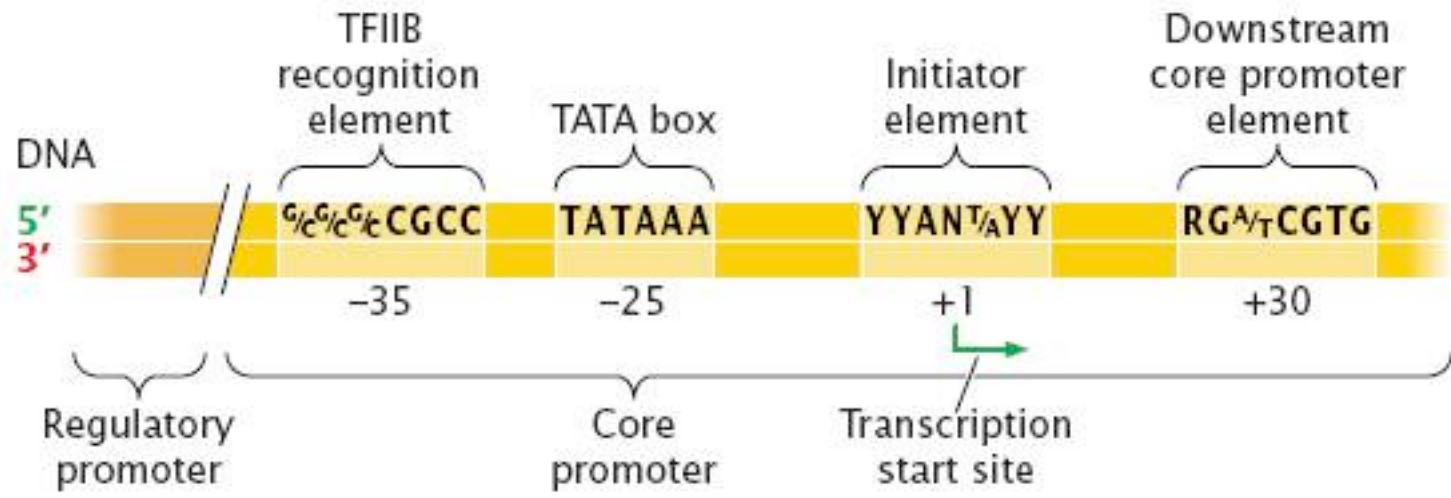


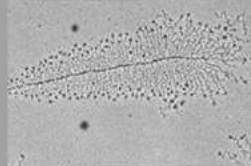
Nature Reviews | Genetics

(Weake and Workman (2010) *Nat Rev Gen*)



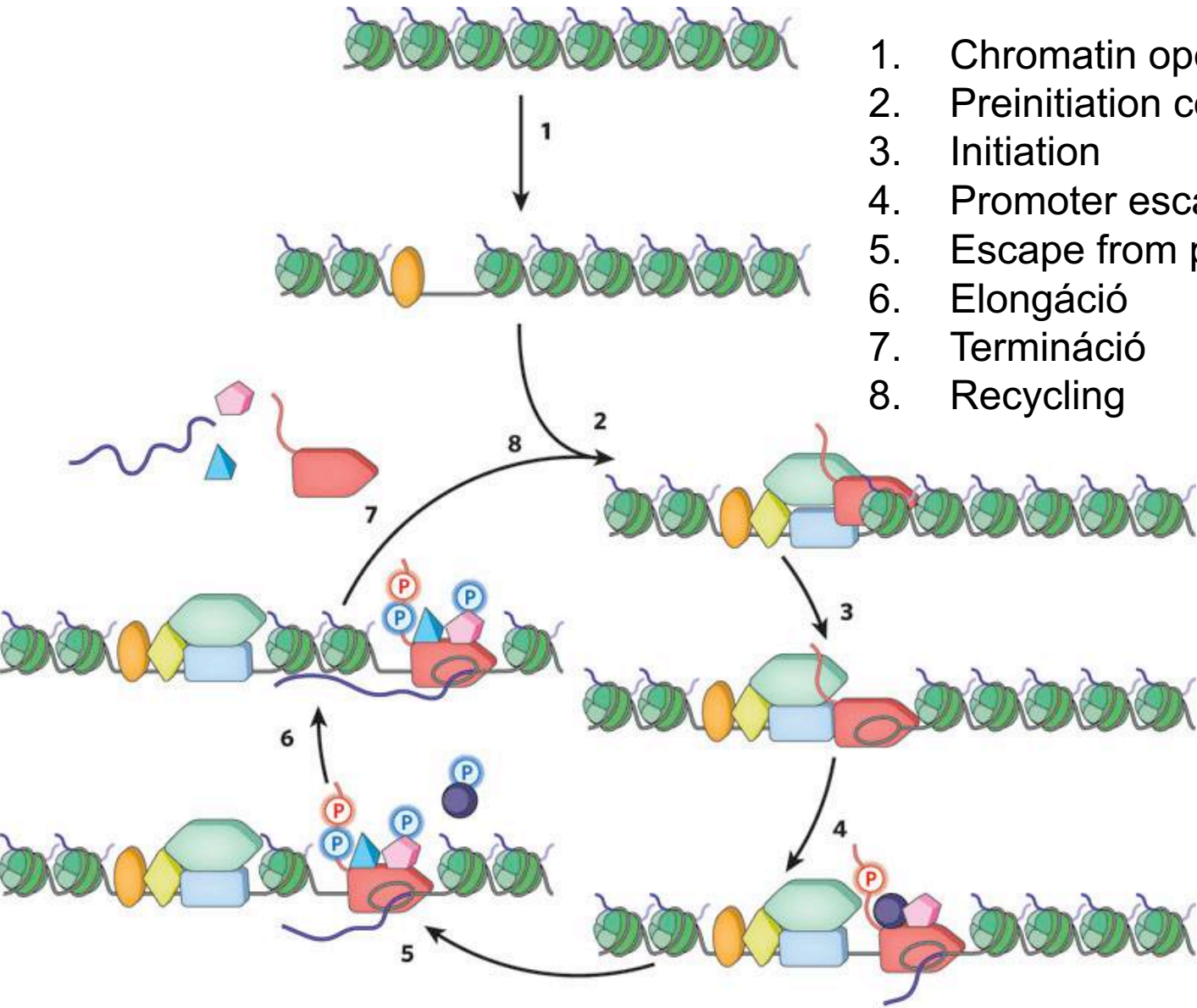
Az alap-promóter (core promoter)

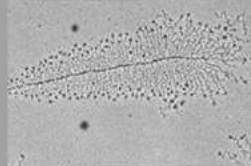




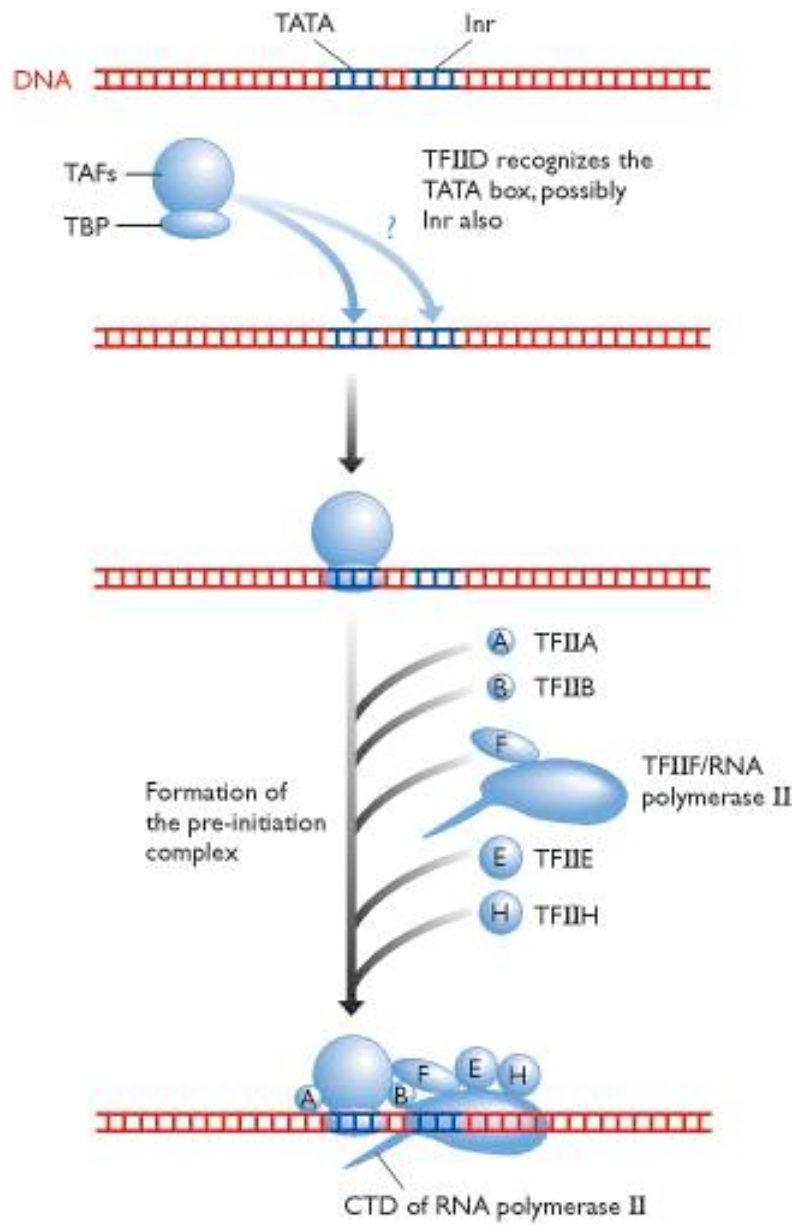
A transzkripció ciklus

1. Chromatin opening
2. Preinitiation complex (PIC) forms
3. Initiation
4. Promoter escape
5. Escape from pausing
6. Elongáció
7. Termináció
8. Recycling

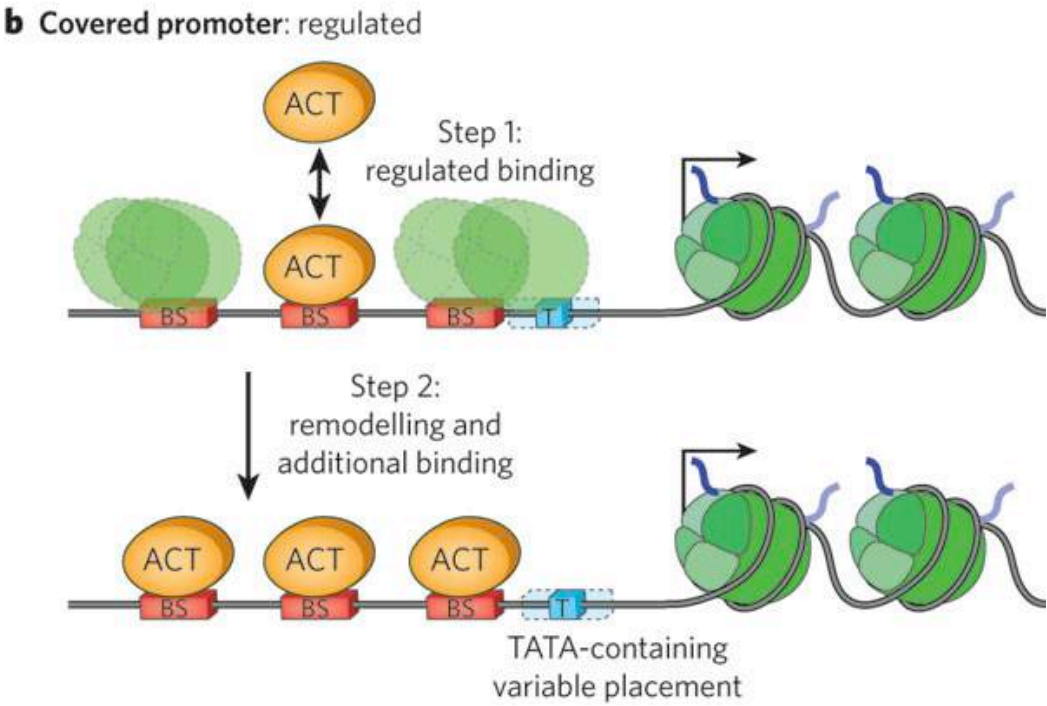
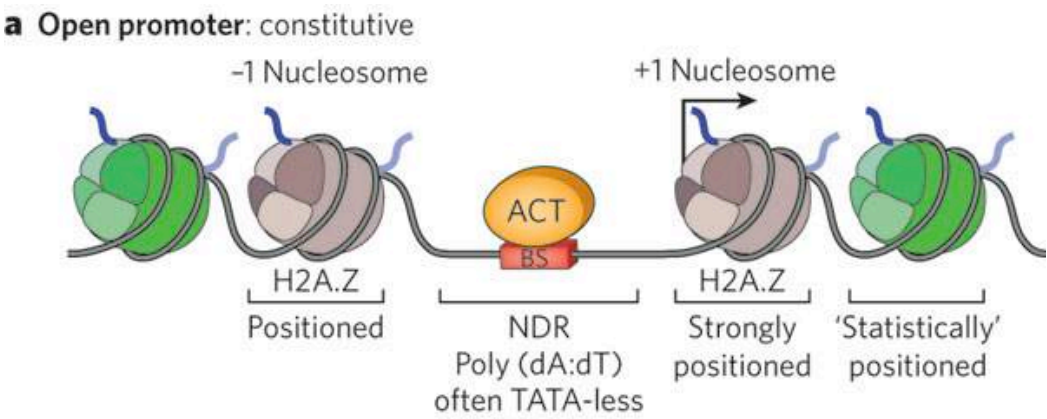
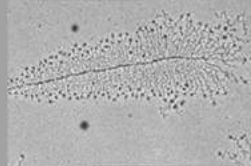




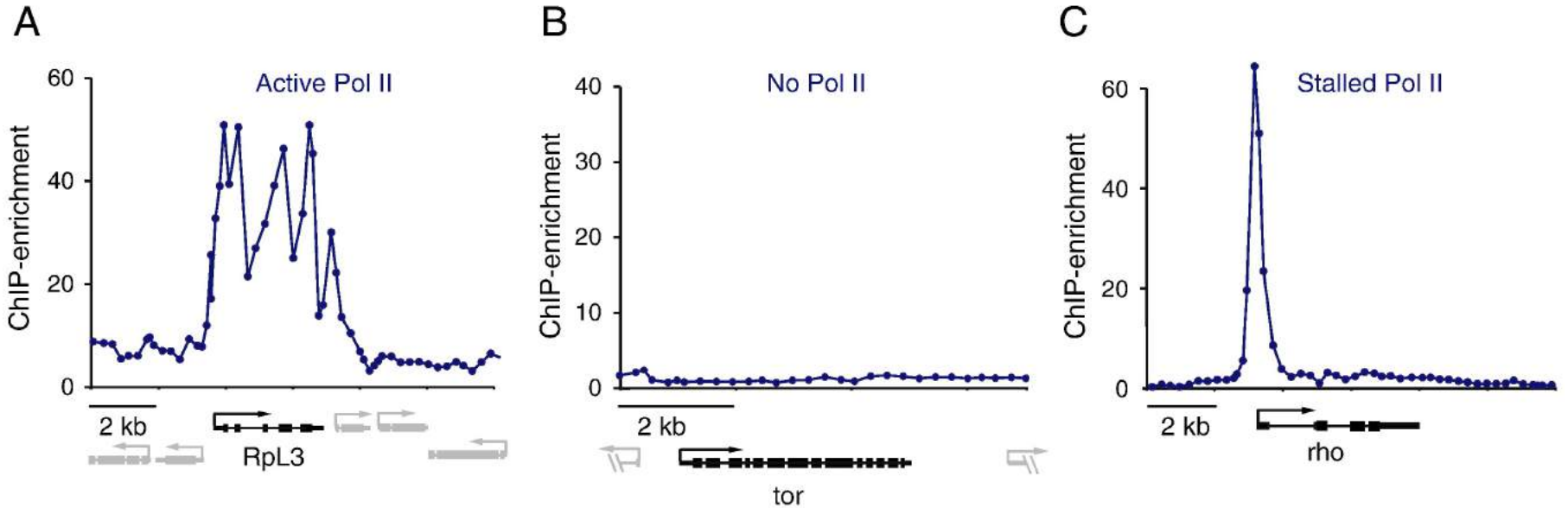
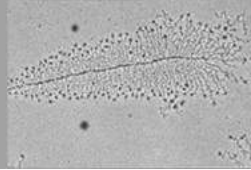
A preiniciációs komplex (PIC) összeállása



Nyitott és zárt promóterek



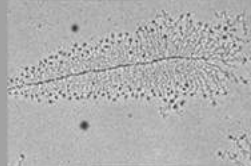
Transzkripció szabályozás: különböző RNS polimeráz II kötődési profiok



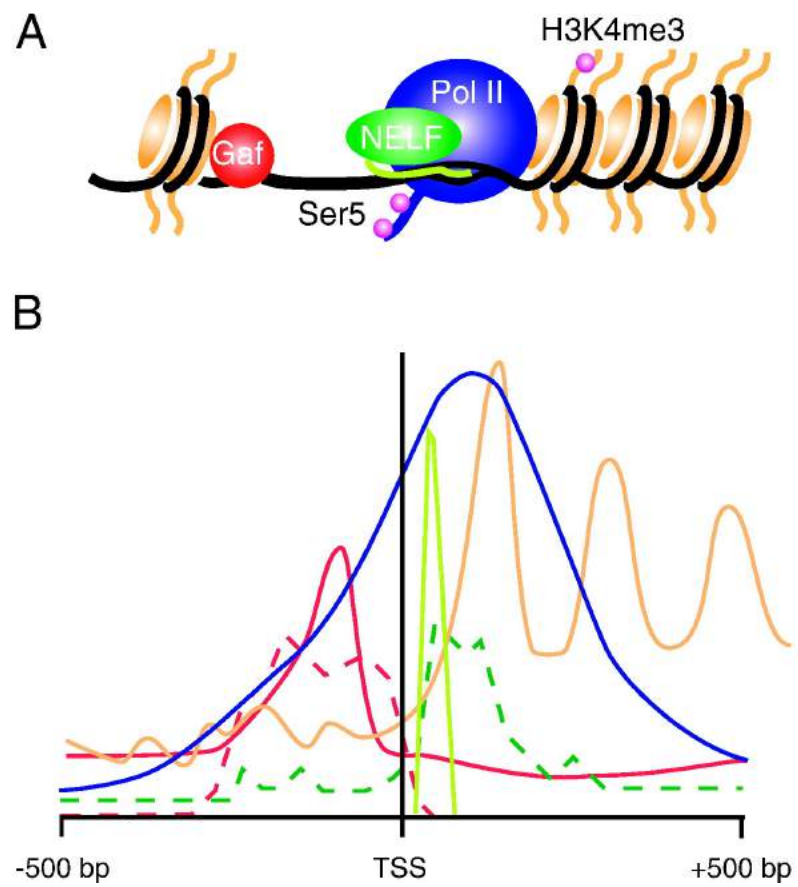
rpl13 = housekeeping gén (folyamatosan átíródik)

tor = nem szükséges a fejlődéshez

rho = fejlődést szabályozó gén



A transzkripció szabályozása: a fejlődést szabályozó gének nyitott promótere



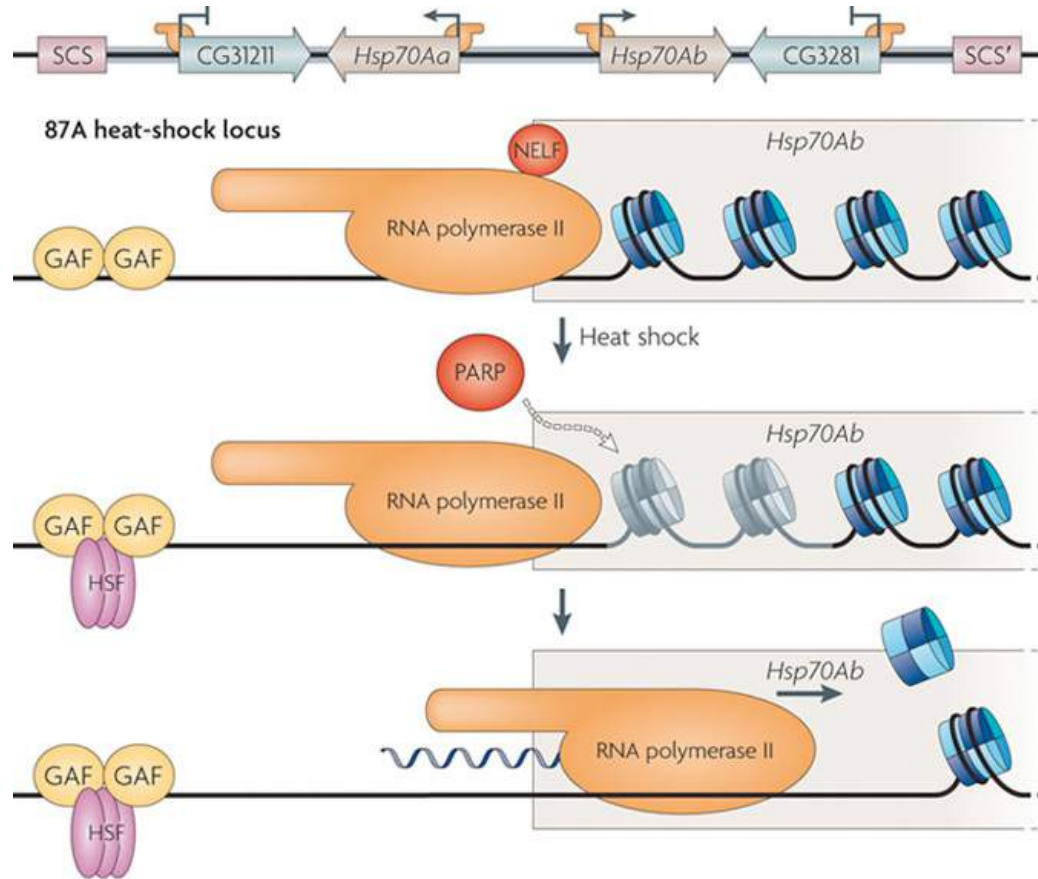
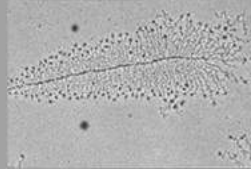
- a fejlődést szabályozó gének szigorú kontroll alatt vannak

- a kromatin nyitott ezeken a genom ezen pozíciójában, és a Pol II is oda tud kötődni

- Pol II megakad a promoternél, de könnyen "továbbengedhető" (a NELF elvonásával), hogy elinduljon a transzkripció

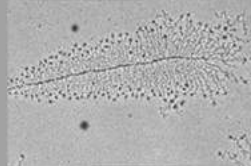
NELF = Negative ELongation Factor

A transzkripció szabályozása: a hő sokk fehérjék nyitott promótere

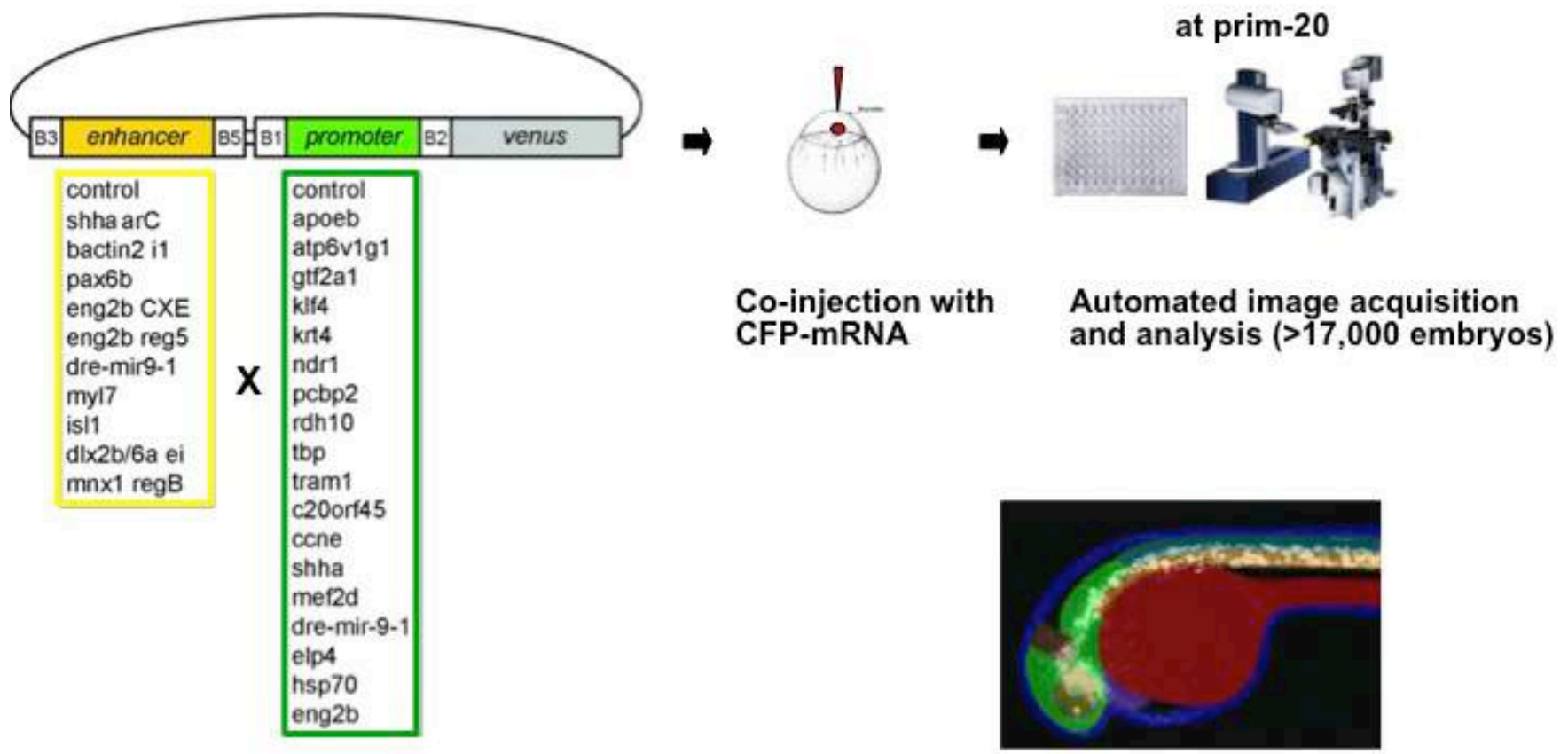


NELF = Negative ELongation Factor

(Weake and Workman (2010) *Nat Rev Gen*)

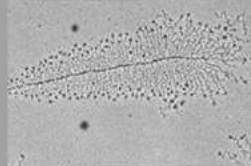


De létezik-e valóban “szabvány”-core promóter?

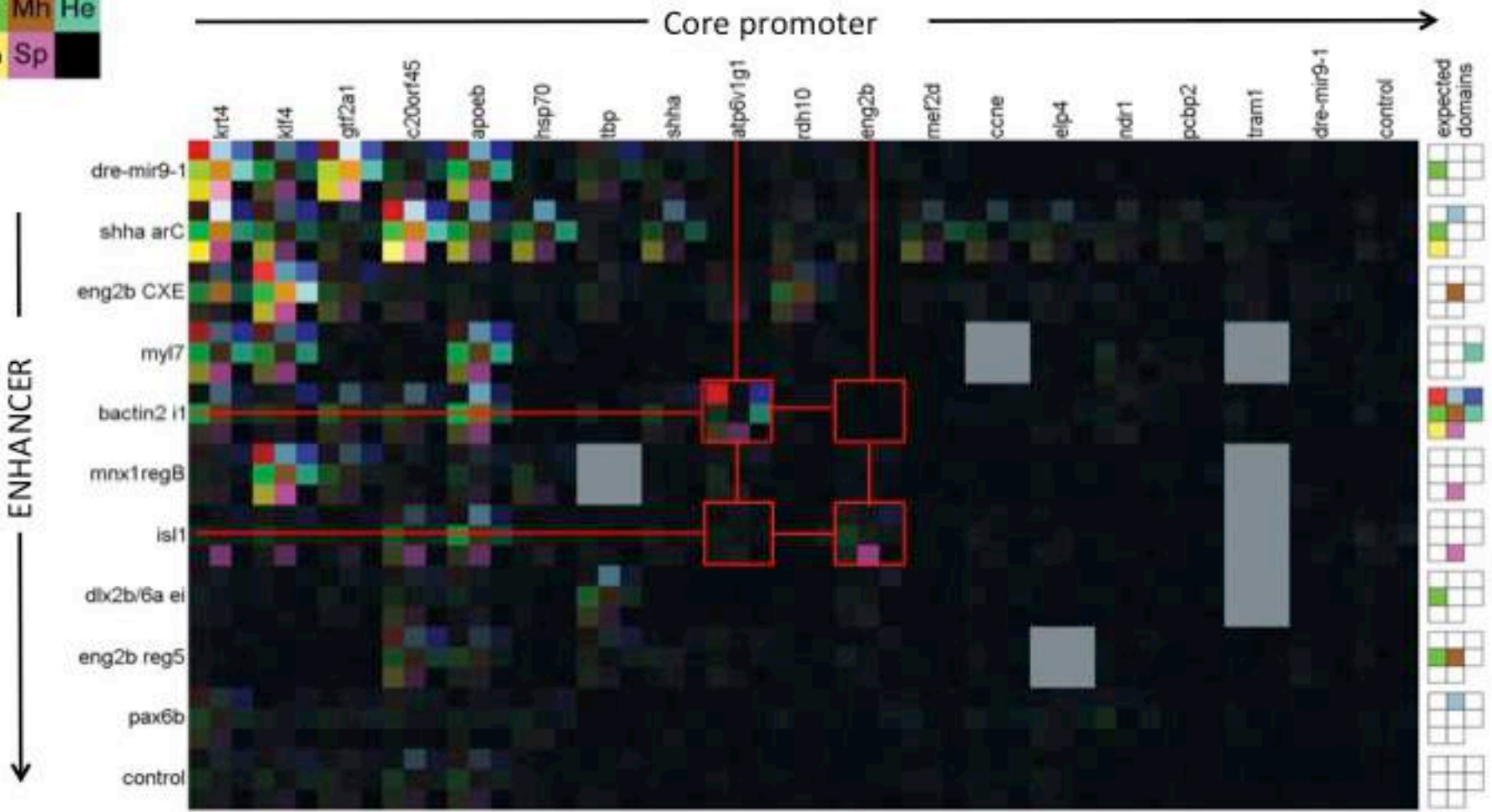


> 200 promóter-enhancer kombináció

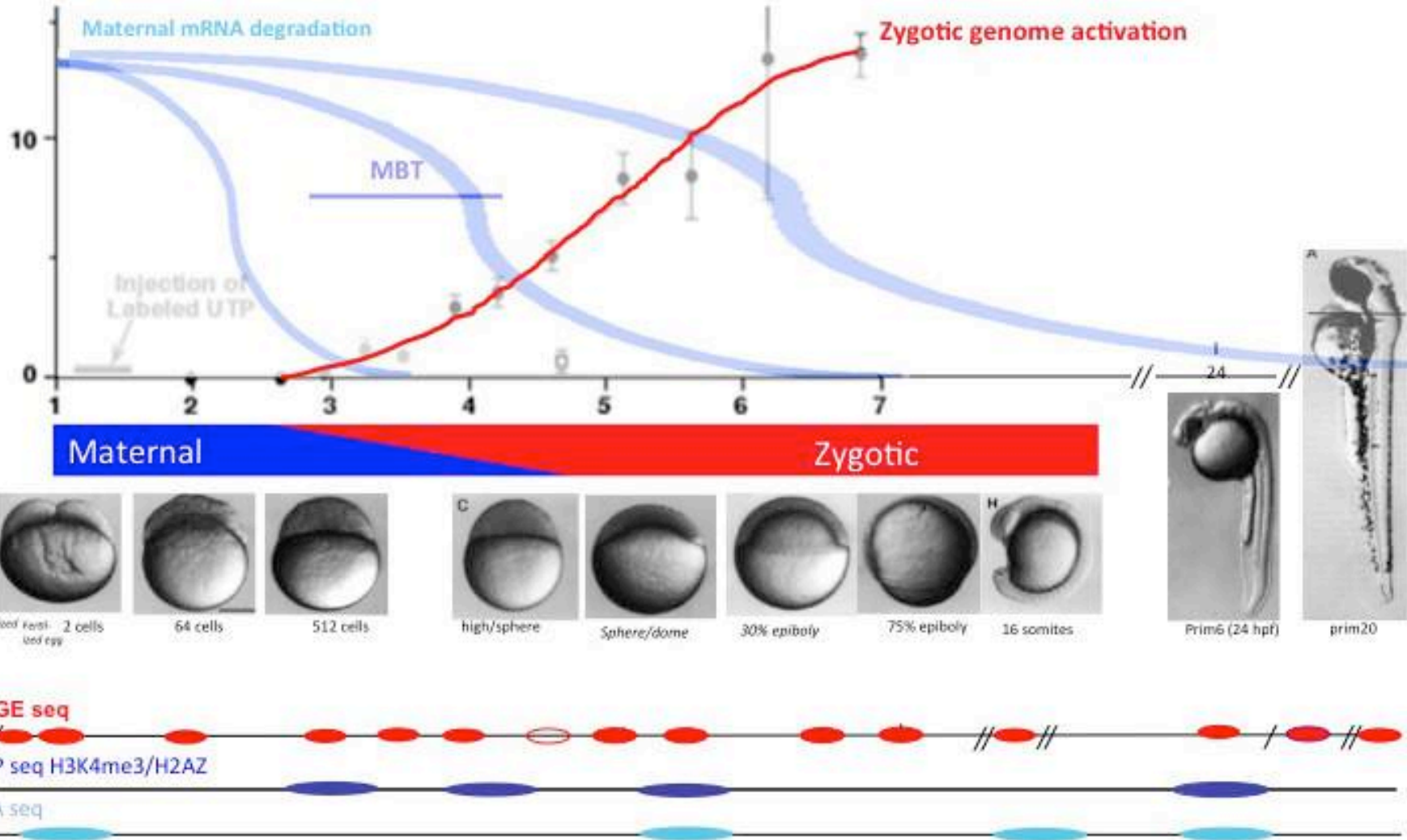
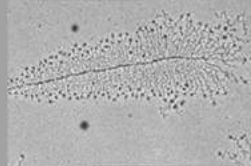
(Müller Ferenc)



De létezik-e valóban “szabvány”-core promóter?

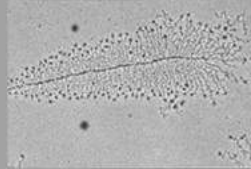


A genom zigotikus aktivációja

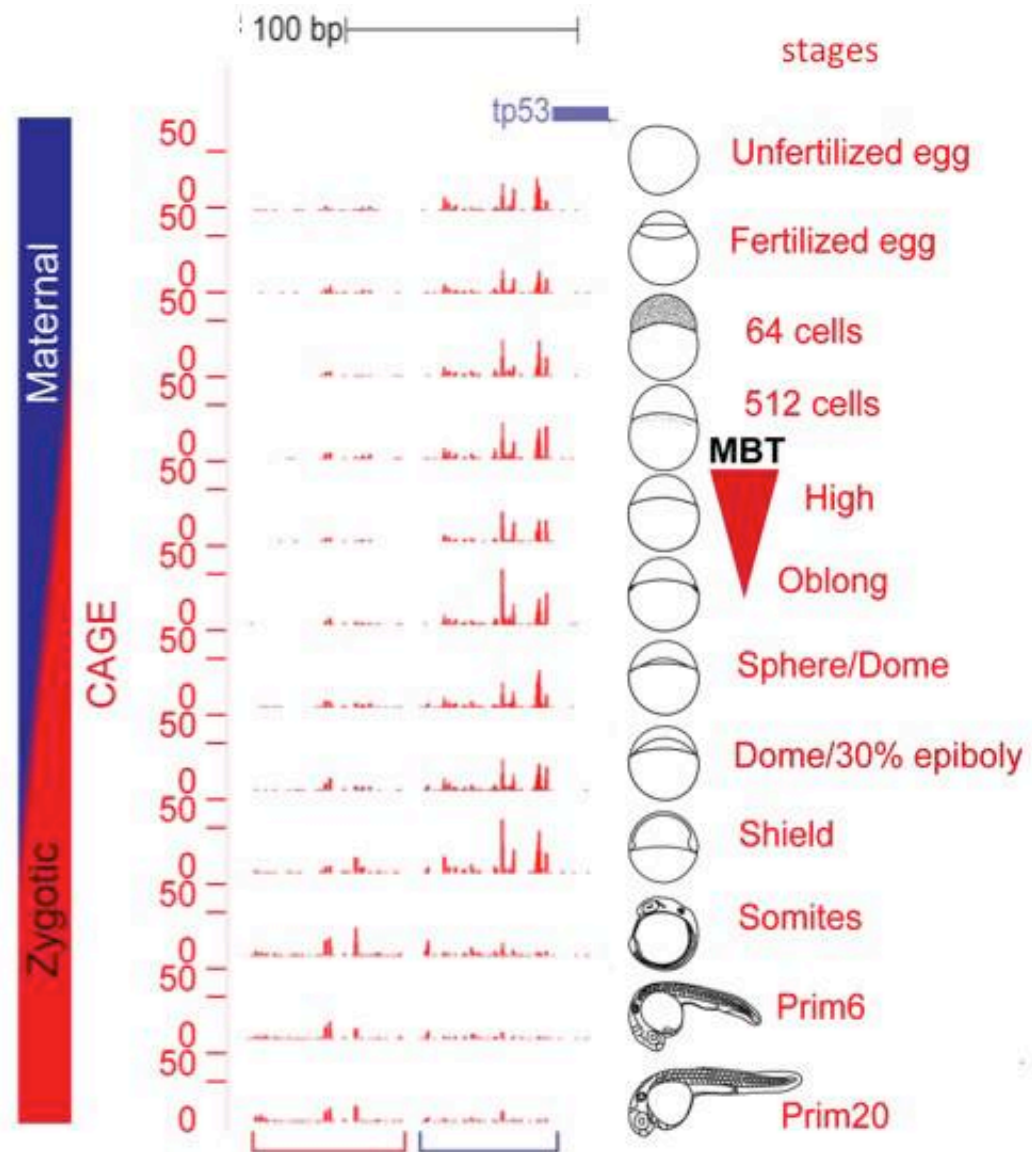


ZEPROME consortium: BHAM, ICL, RIKEN, UCL, KIT
(Müller Ferenc)

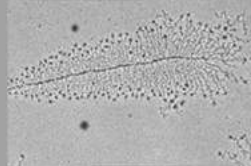
Az “anyai” és “zigotikus” promóterek máshol találhatóak!



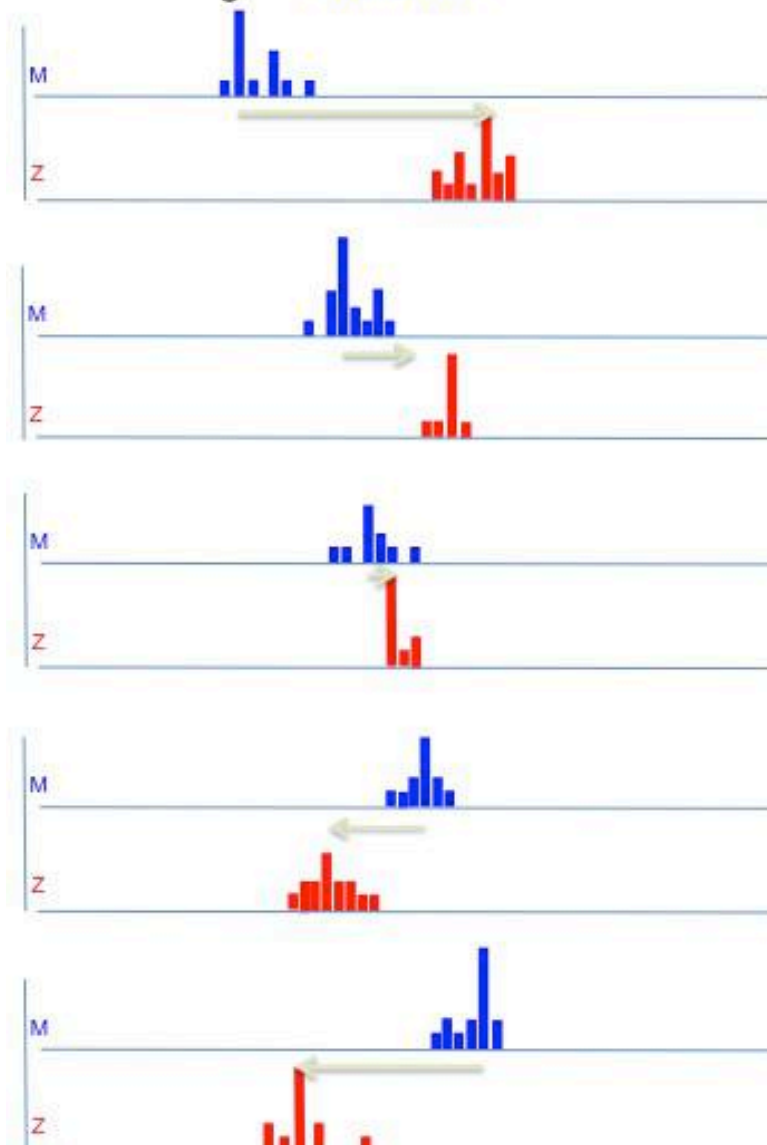
Cap-analysis gene expression (CAGE) – azt nézi, hogy hol van az mRNS-es 5' vége



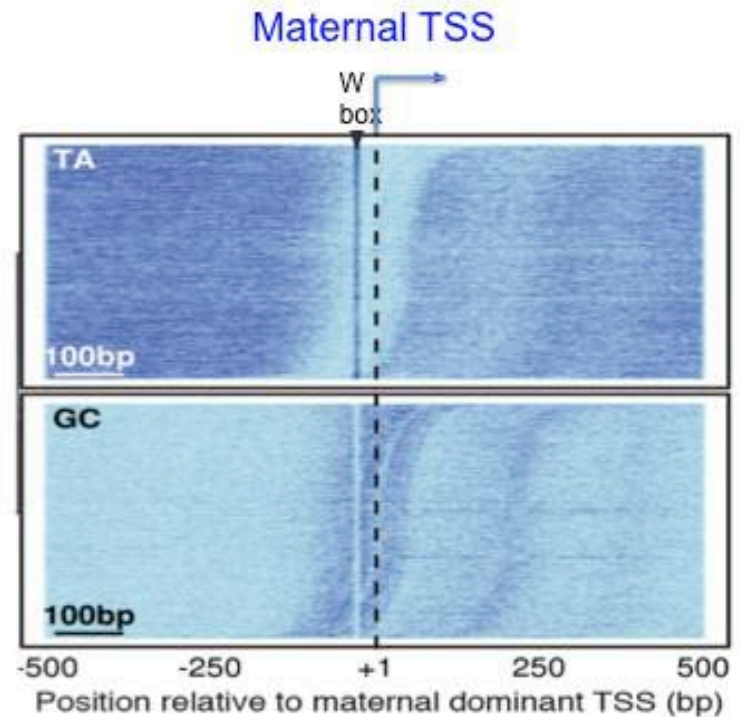
Az "anyai" promóterre a W-box motívum a jellemző, a "zigotikus"-ra pedig egy GC-gazdag régió



Align to Maternal start site:



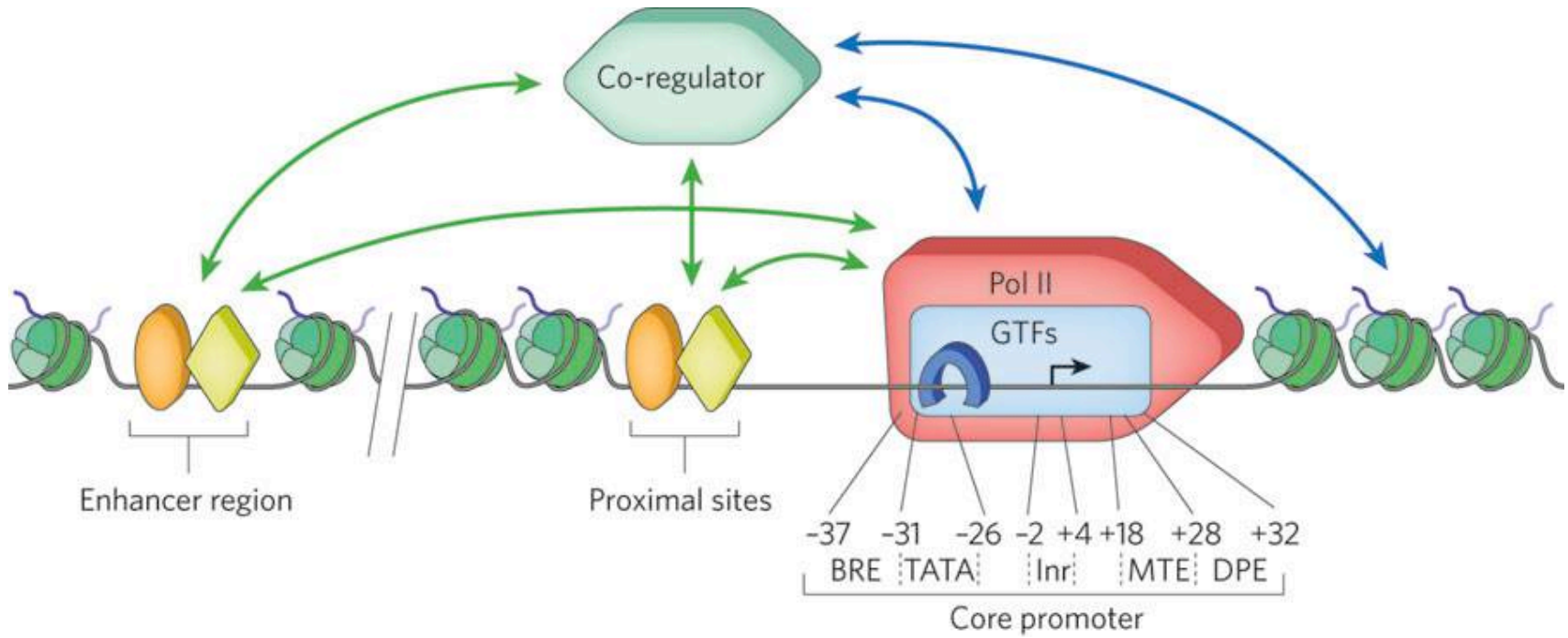
Check DNA sequence:



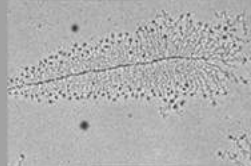
(Müller Ferenc)

Vanja Haberle, Yavr Hadzhiev, Nan Li, Boris Lenhard

Transzkripciót szabályozó kölcsönhatások

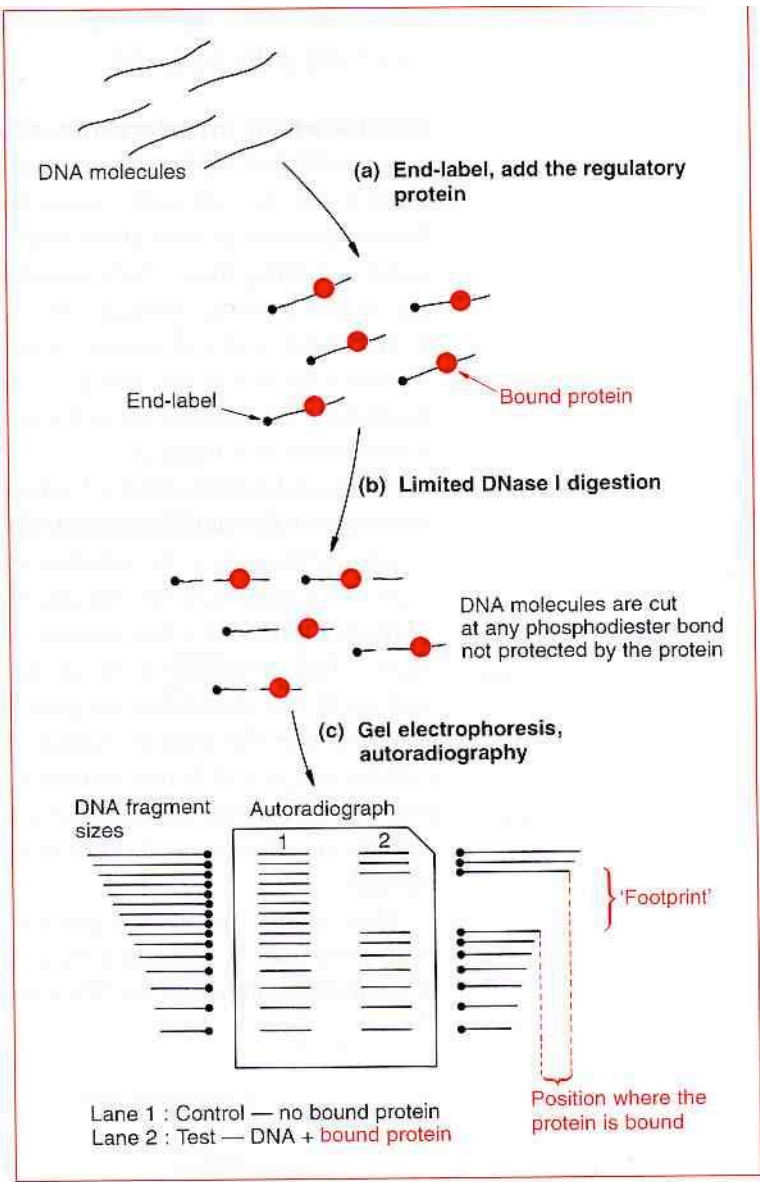


GTF = General Transcription Factors

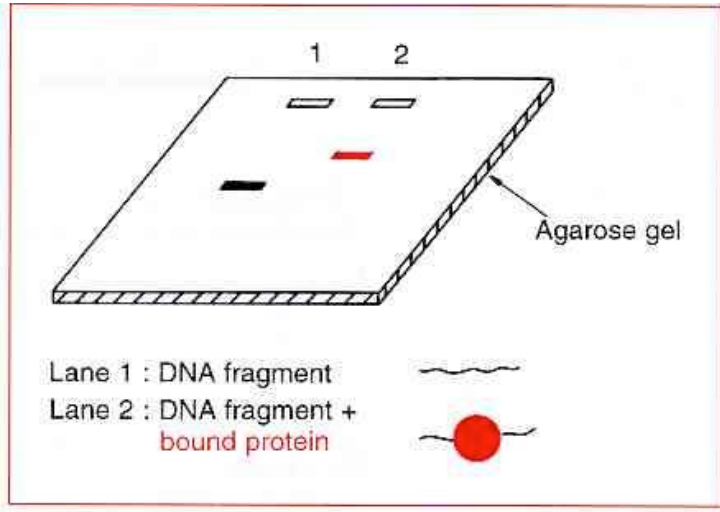


Transzkripció faktorok kötődésének vizsgálata

1. - DNáz "lábnyom" (footprinting)

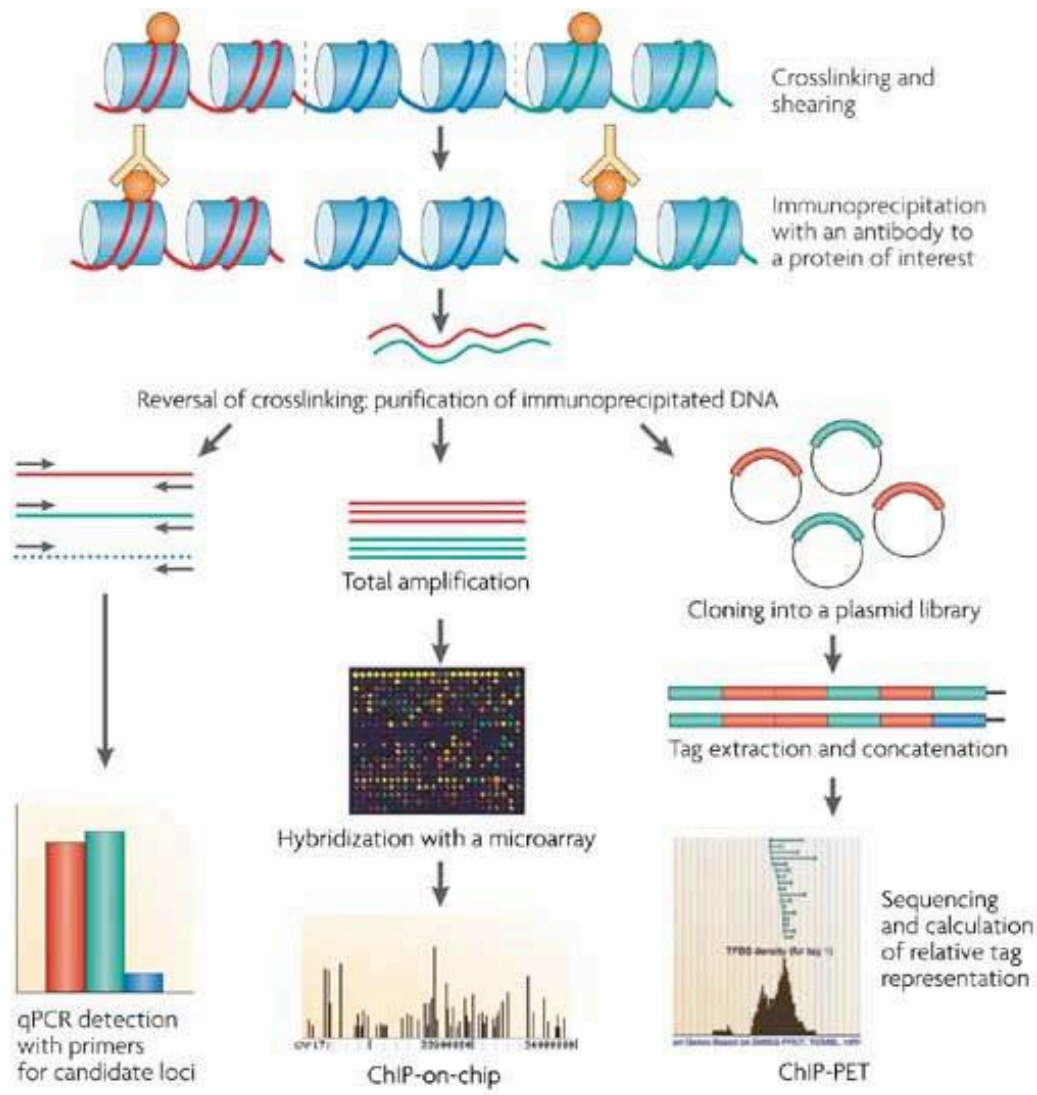
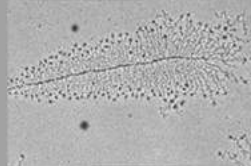


2. - EMSA/Band shift/Gel shift assay

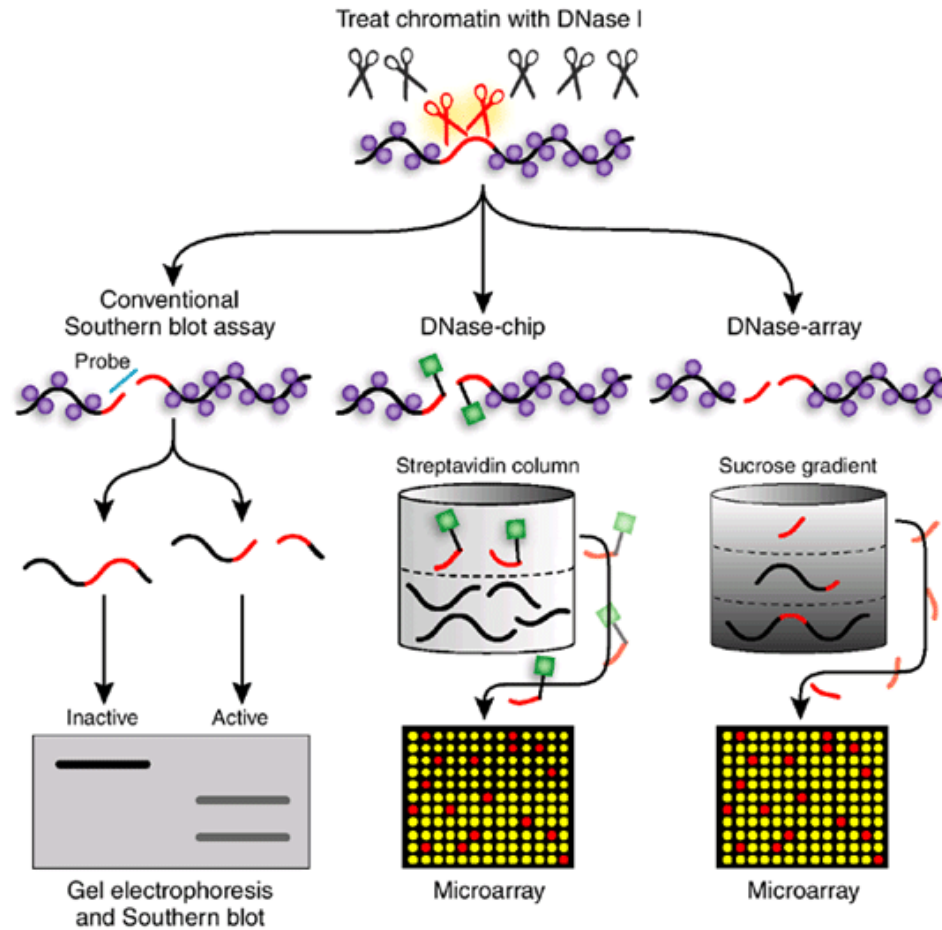
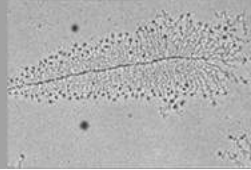


3. - Chromatin immunoprecipitáció (ChIP)

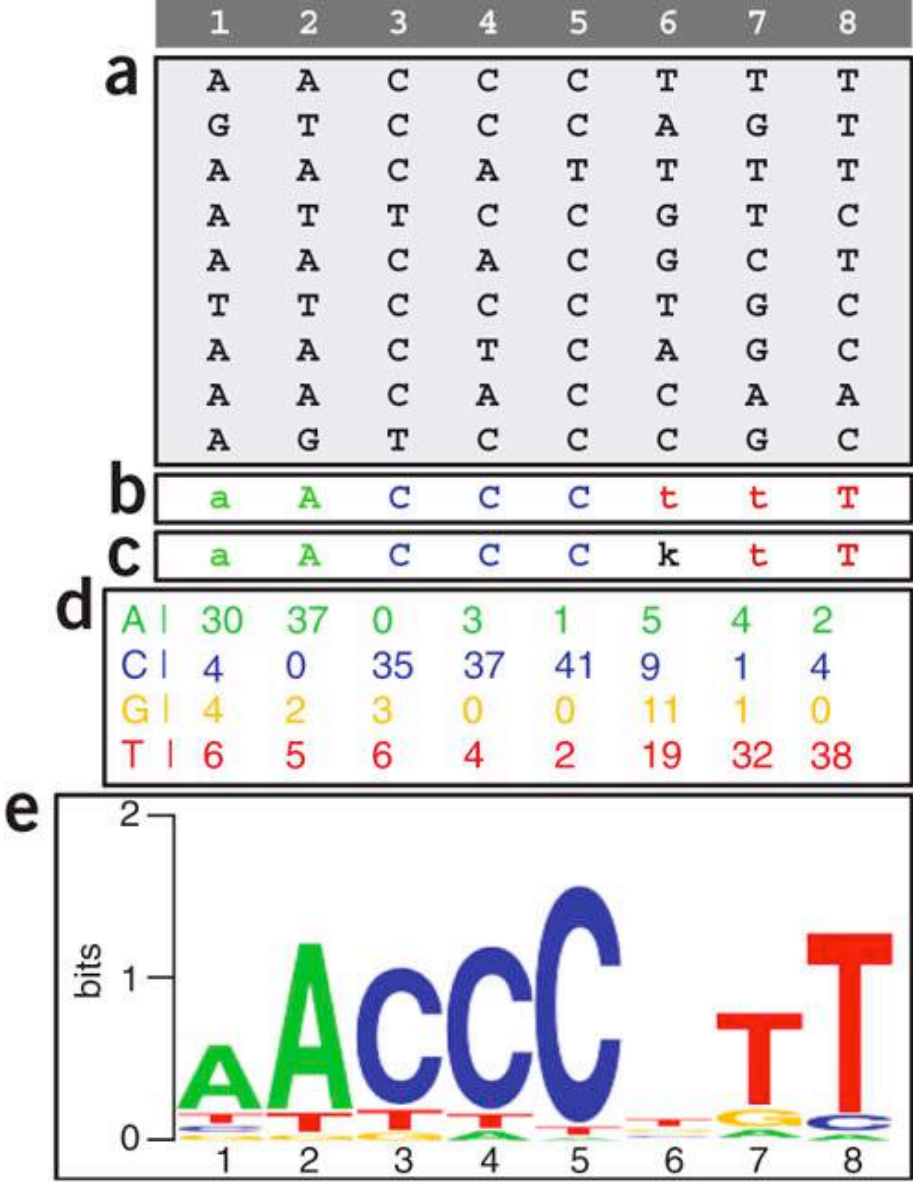
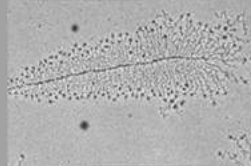
Chromatin-immunoprecipitáció (ChIP) variációk



A kromatin (nukleoszómak, TF kötődés) vizsgálata DNáz hiperszenzitivitási vizsgálatokkal történik



Konszenzus TF kötőhelyek

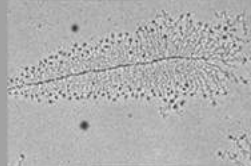


- néhány példa a *Drosophila* Krüppel transzkripció faktorának kötőhelyeire

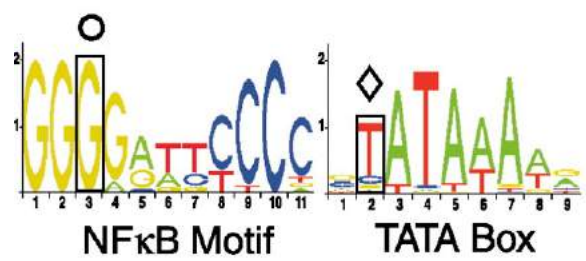
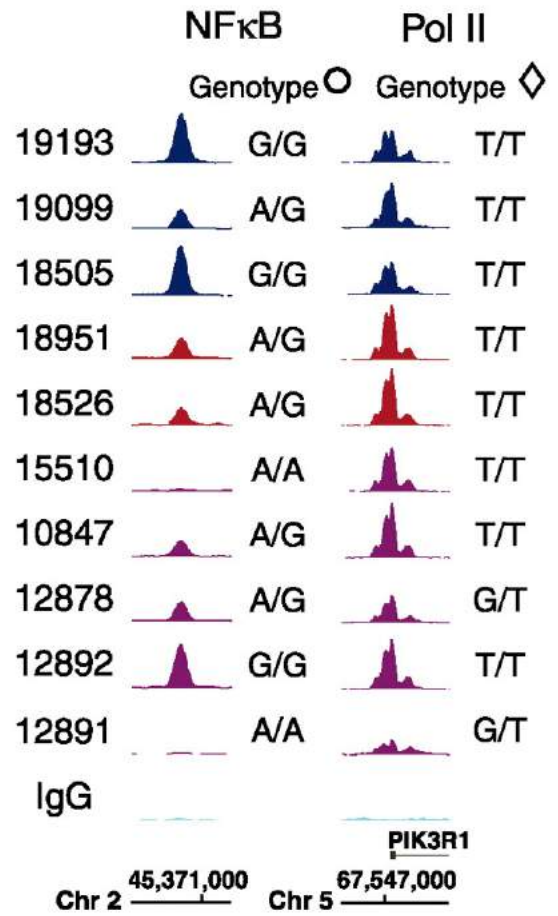
- szigorú konszenzus
- degenerált konszenzus
- PSSM (Position-Specific Scoring Matrix)

- Sequence Logo
 (pl ezzel: <http://weblogo.berkeley.edu/logo.cgi>)

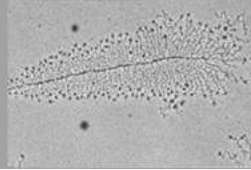
(Turatsinze et al. (2008) *Nat Prot*)



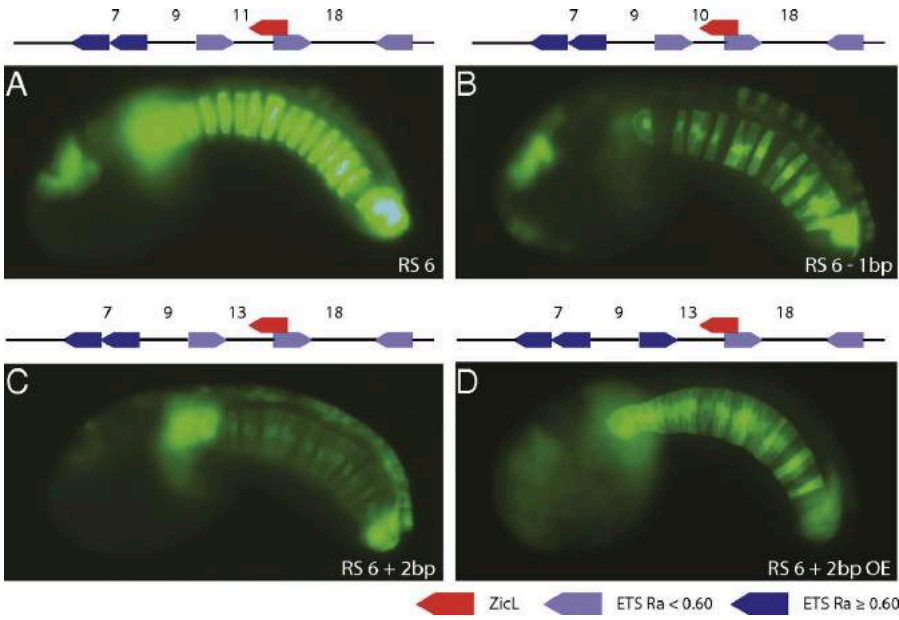
Konszenzus TF-kötő helyek kisebb változásainak komoly transzkripció hatása lehet



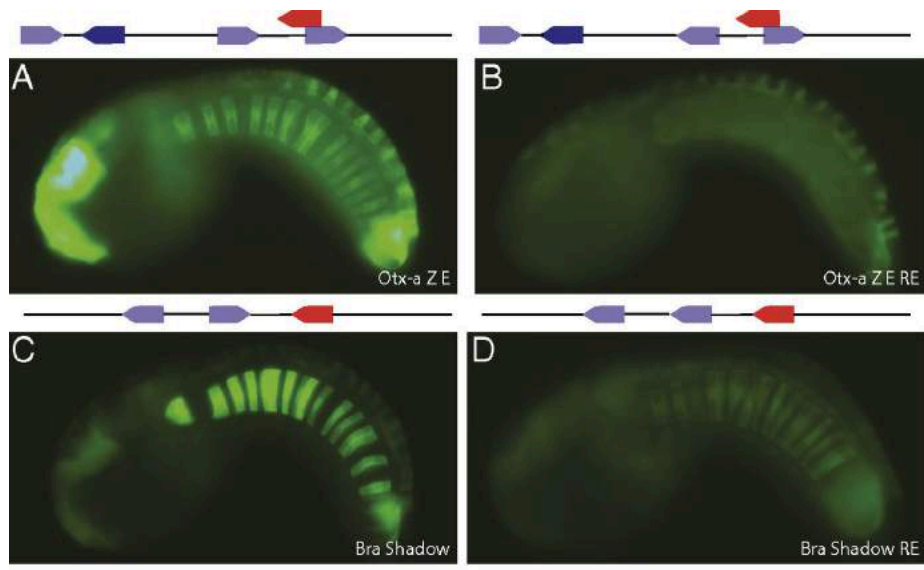
(Kasowski et al. (2010) *Science*)



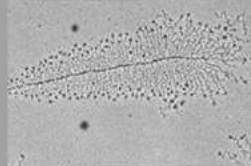
A TF-kötőhelyek iránya és távolsága is fontos lehet a génexpresszió szempontjából



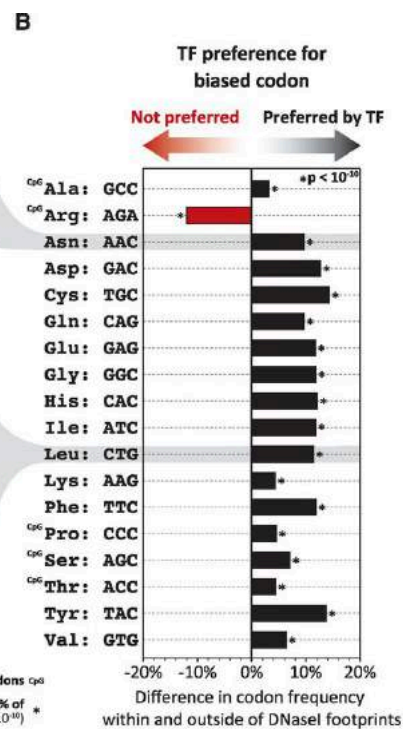
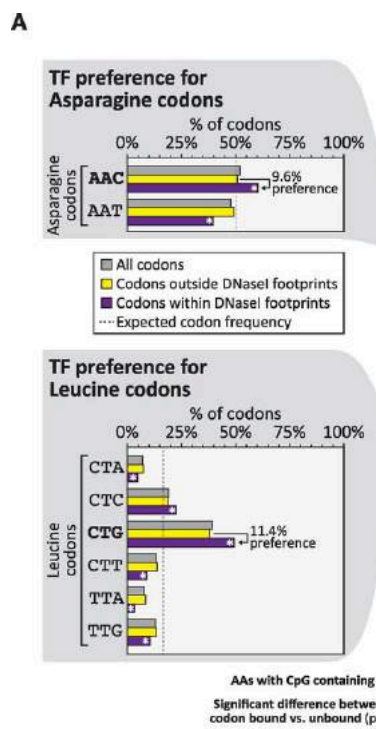
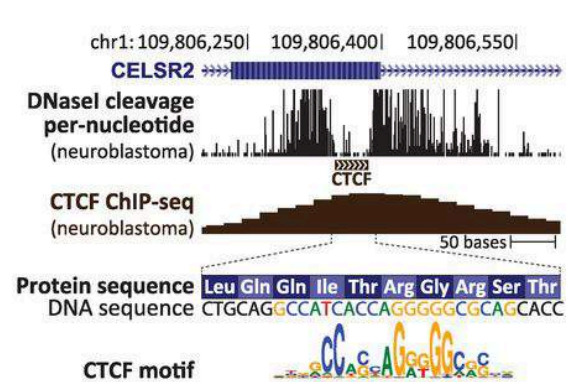
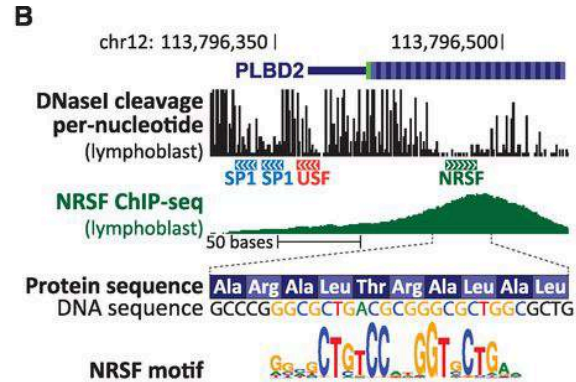
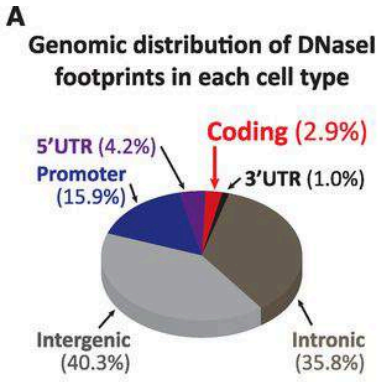
- az egyes kötőhelyek közti távolság nagyban befolyásolja az expressziót



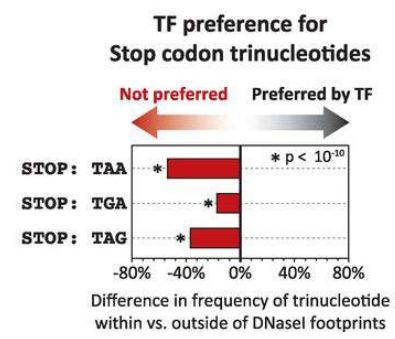
- hasonlóképpen a kötőhelyek iránya is meghatározó



Duonok - olyan tripletek, amelyek fehérjét kódolnak és TF-t is kötnek

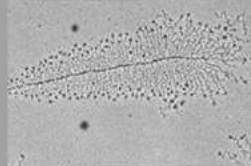


- a TF kötőhelyek konzerváltsága az oka, hogy bizonyos tripletek favorizálva vannak

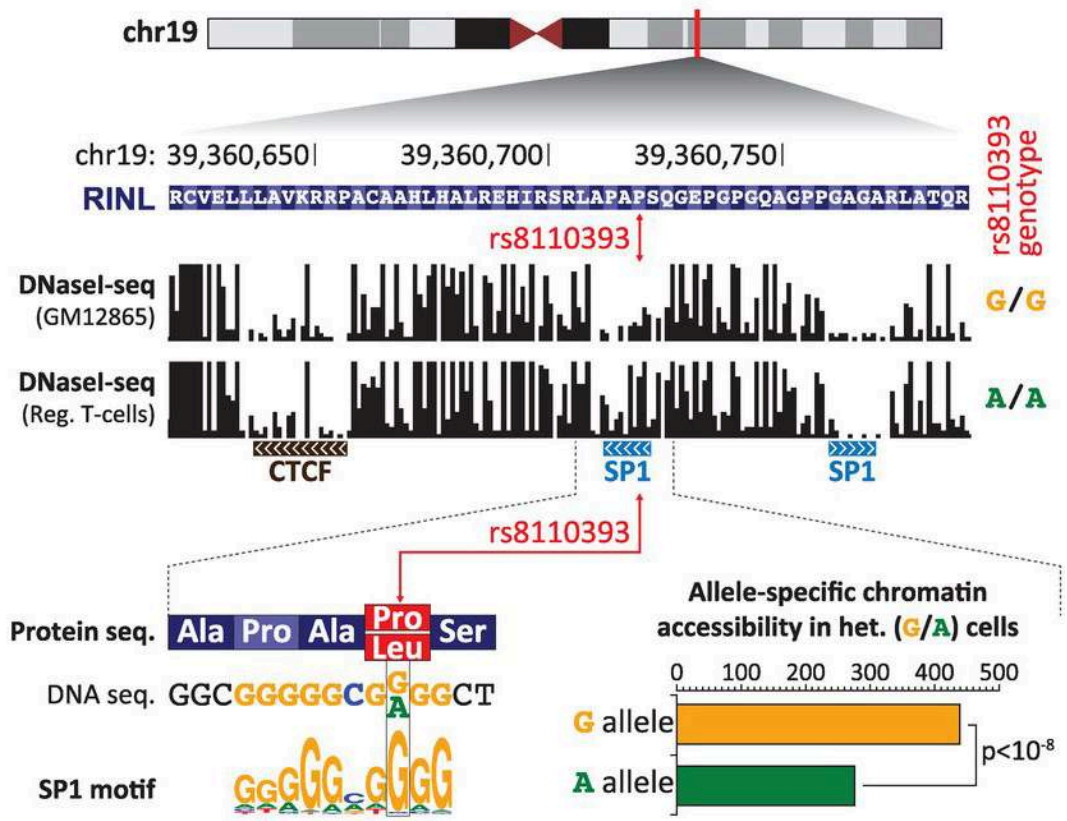


... a STOP kodonok pedig nem

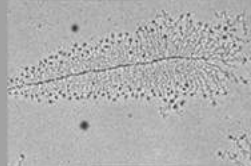
(Stergachis et al. (2013) Science)



A duonokban bekövetkező mutációk aminosavcsere mellett TF-kötést is befolyásolnak

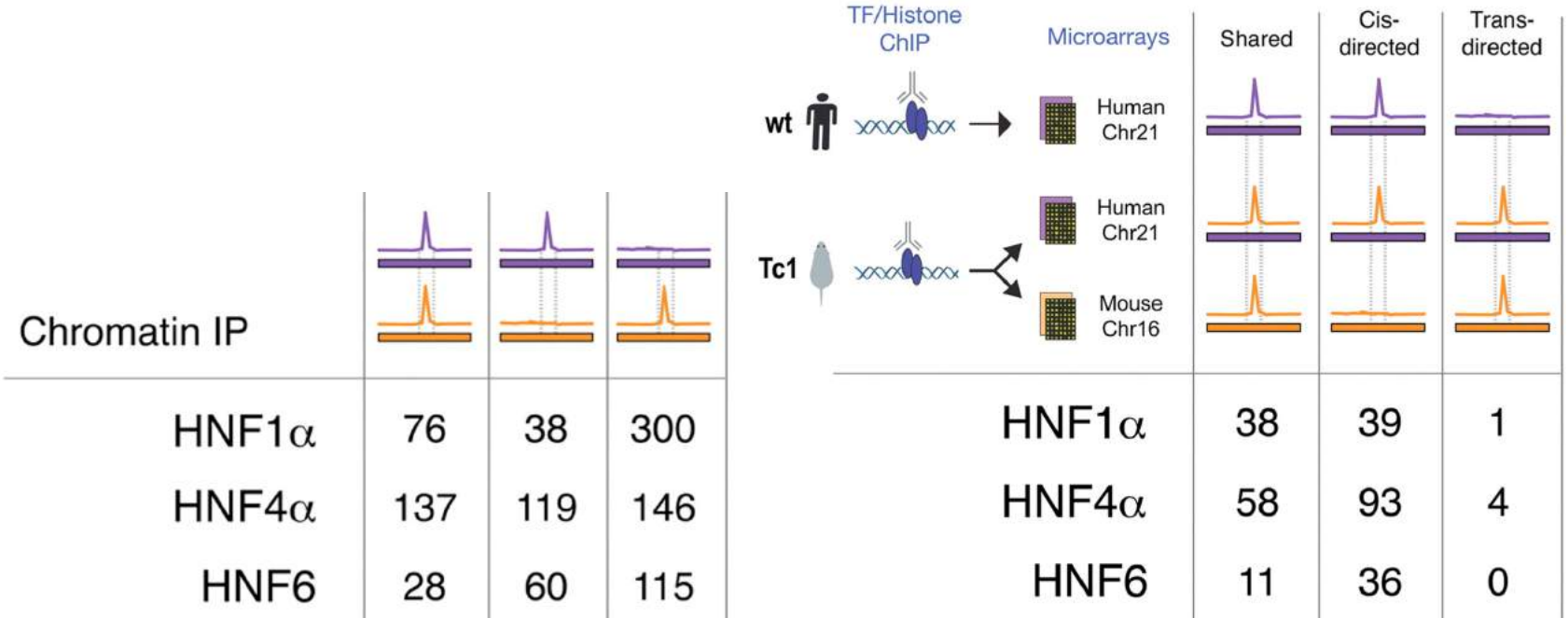


(Stergachis et al. (2013) *Science*)



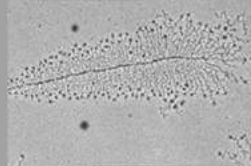
A TF-kötő helyek turnoverje igen magas

- szerkezeti és működési szempontból erősen konzervált májsejtek nagy különbségeket mutatnak az orthológ szekvenciák TF kötéshelyeiben



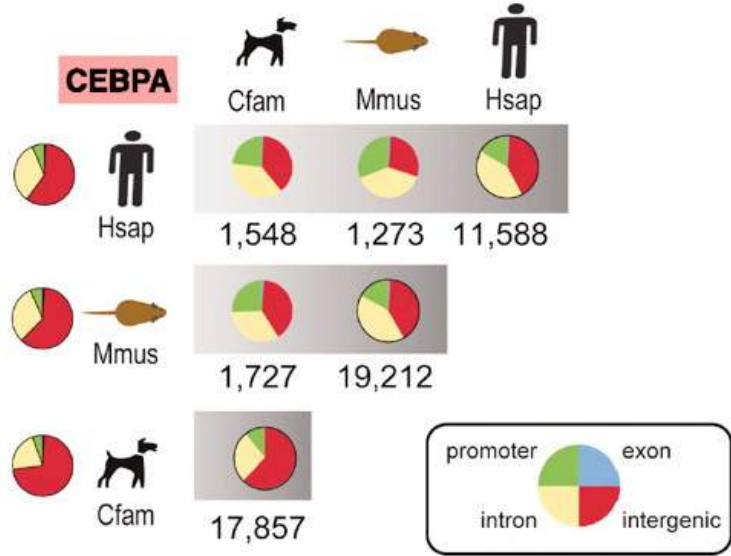
- a különbségek többsége genetikai eredetű, hiszen egy emberi kromoszóma darab az egérben nagyon hasonló TF-kötési profilt mutat, mint emberben

(Wilson et al. (2008) *Science*)

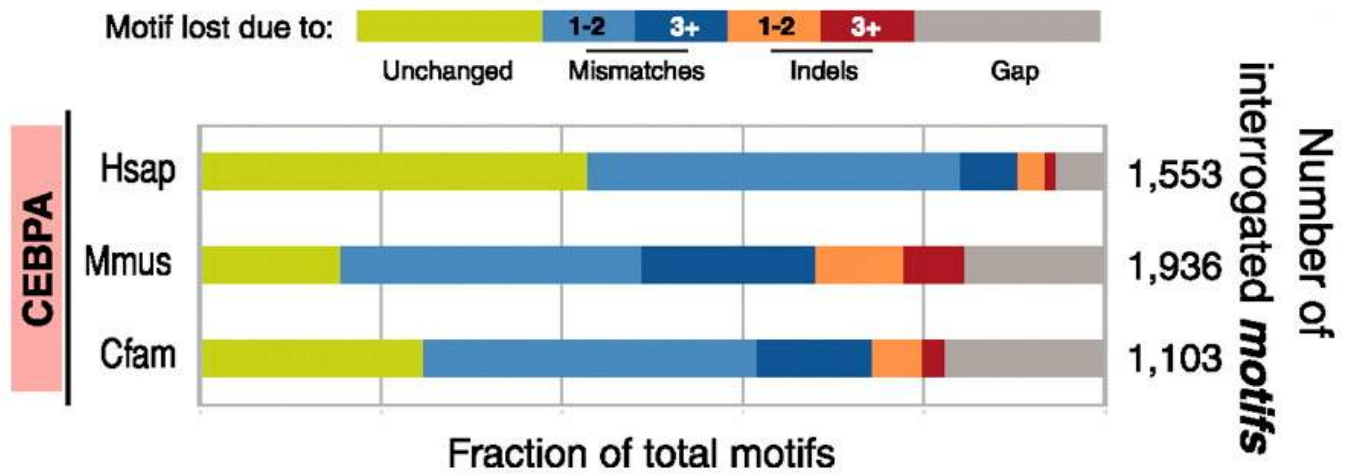
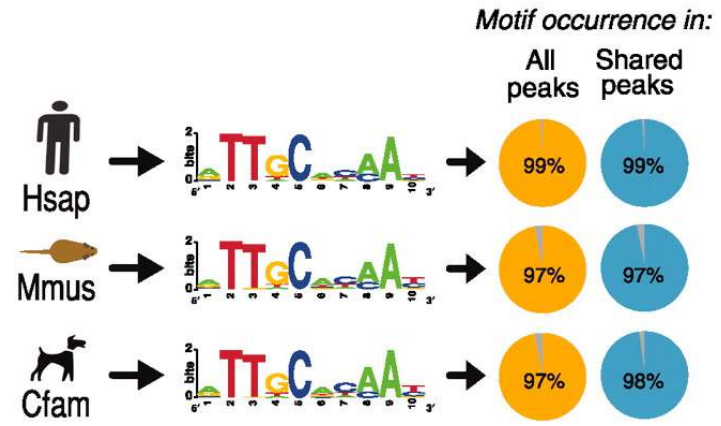


A konzervált kötőhely még nem jelent kötődést is!

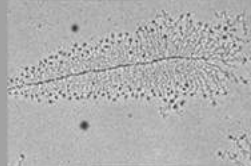
CEBPA: máj specifikus transzkripciós faktor



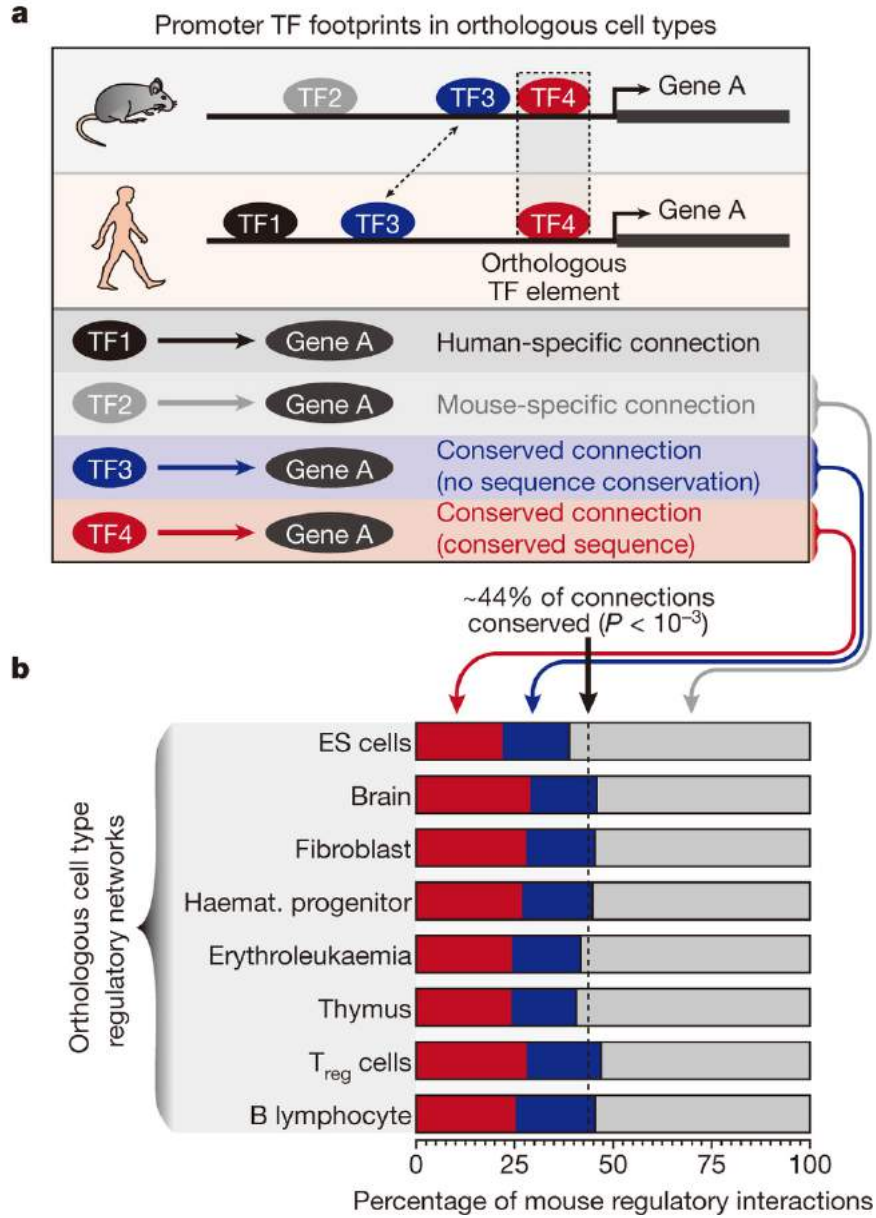
CEBPA



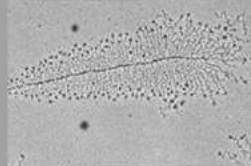
(Schmidt et al. (2010) Science)



TF-kötőhely turnover nem csak májsejtekre jellemző

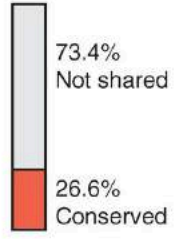


- átlagosan minden szövetben a kötőhelyek fele fajspecifikus és a konzervált kötőhelyek esetében is sok van, aminek az abszolút pozíciója nem konzervált

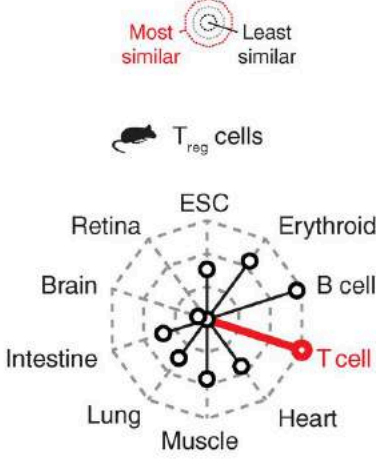


TF-kötőhely turnover nem csak májsejtekre jellemző

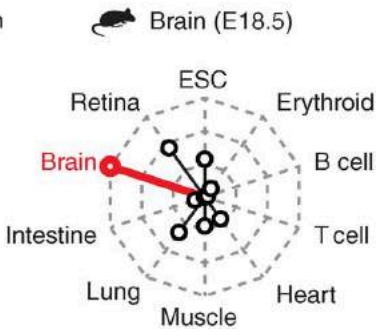
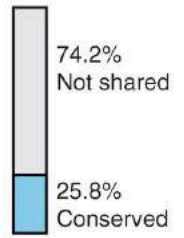
C Conservation of mouse T_{reg} DHSs in human



E Cis-regulatory content similarity w/ human



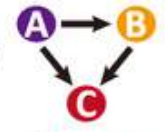
D Conservation of mouse brain (E18.5) DHSs in human



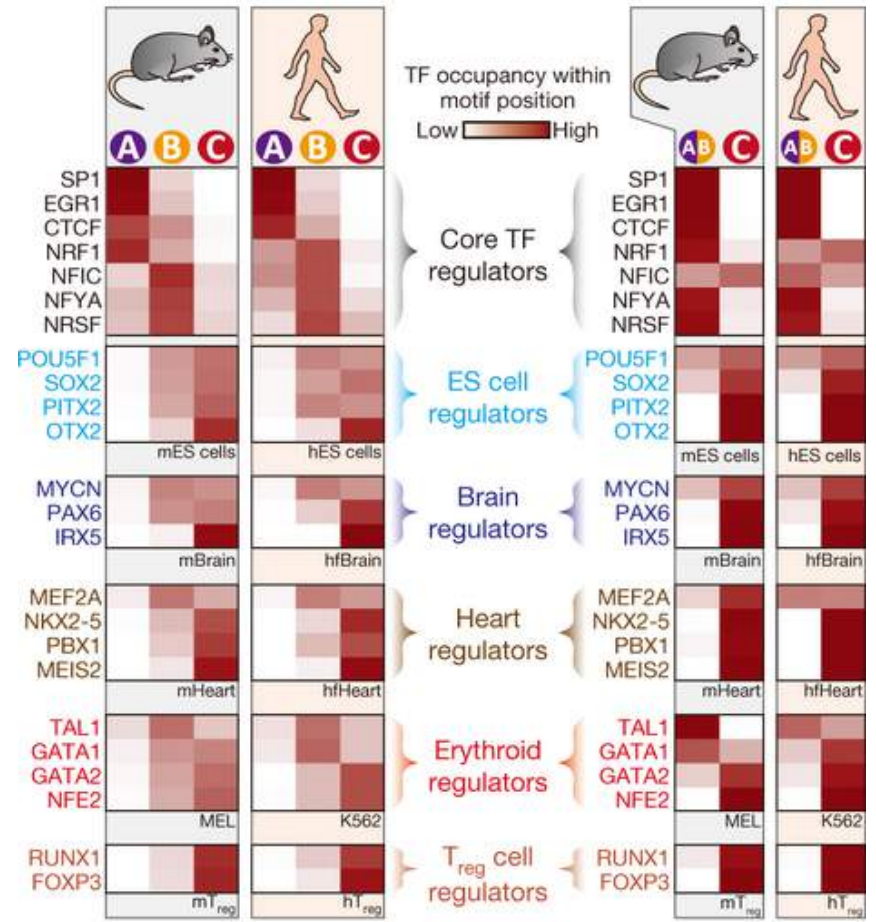
(Vierstra et al. (2014) *Science*)

- bár a kötőhelyek nagy többsége nem konzervált, az egyes szövetekben a DHS-re jellemző TF-kötőhelyek leginkább más fajok azonos szöveteire emlékeztetnek

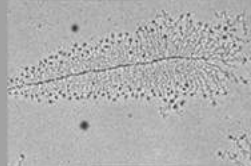
Feed forward loops (FFL)



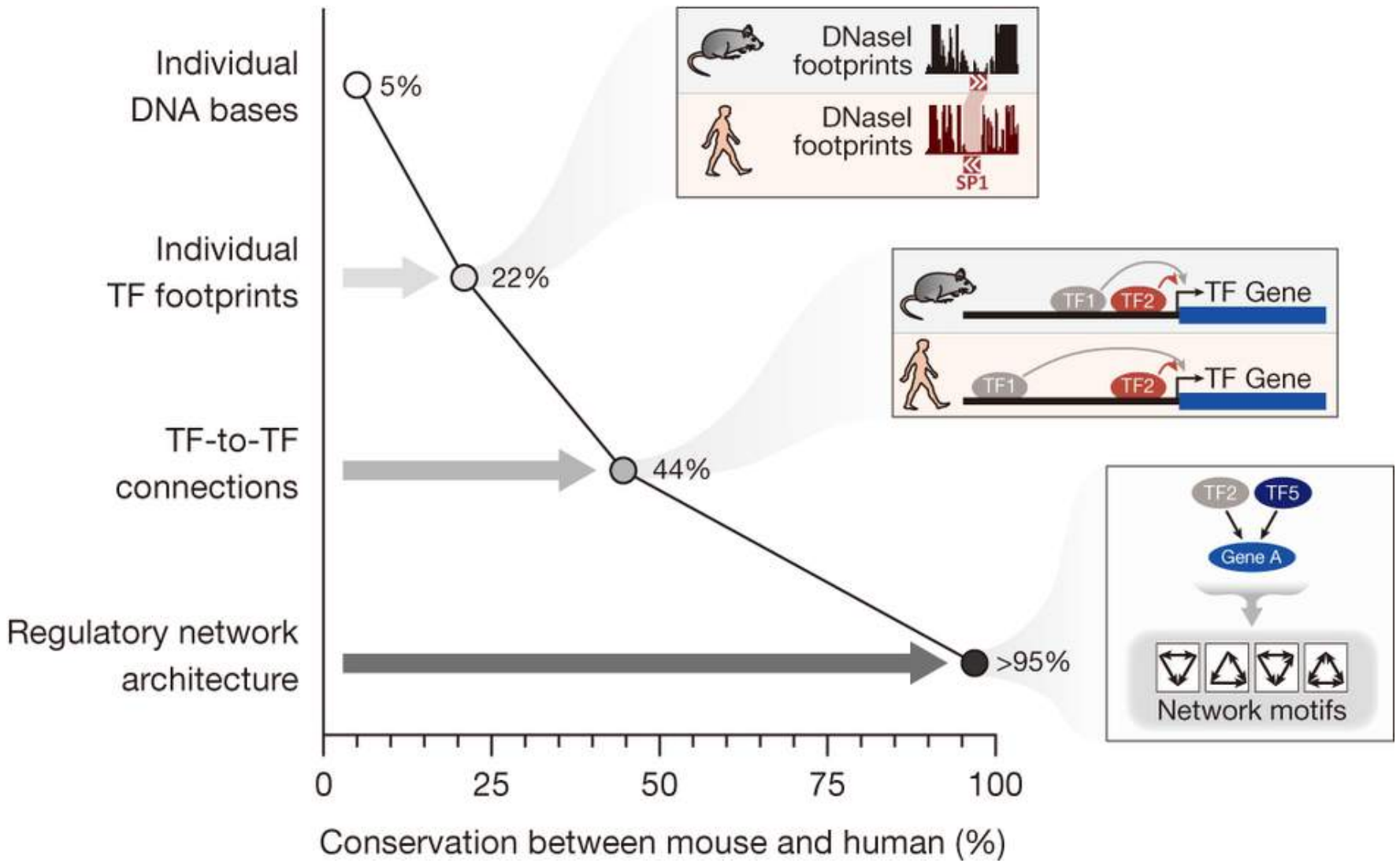
Regulating mutual motifs



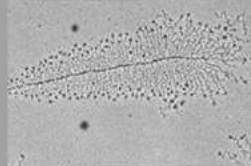
(Stergachis et al. (2014) *Nature*)



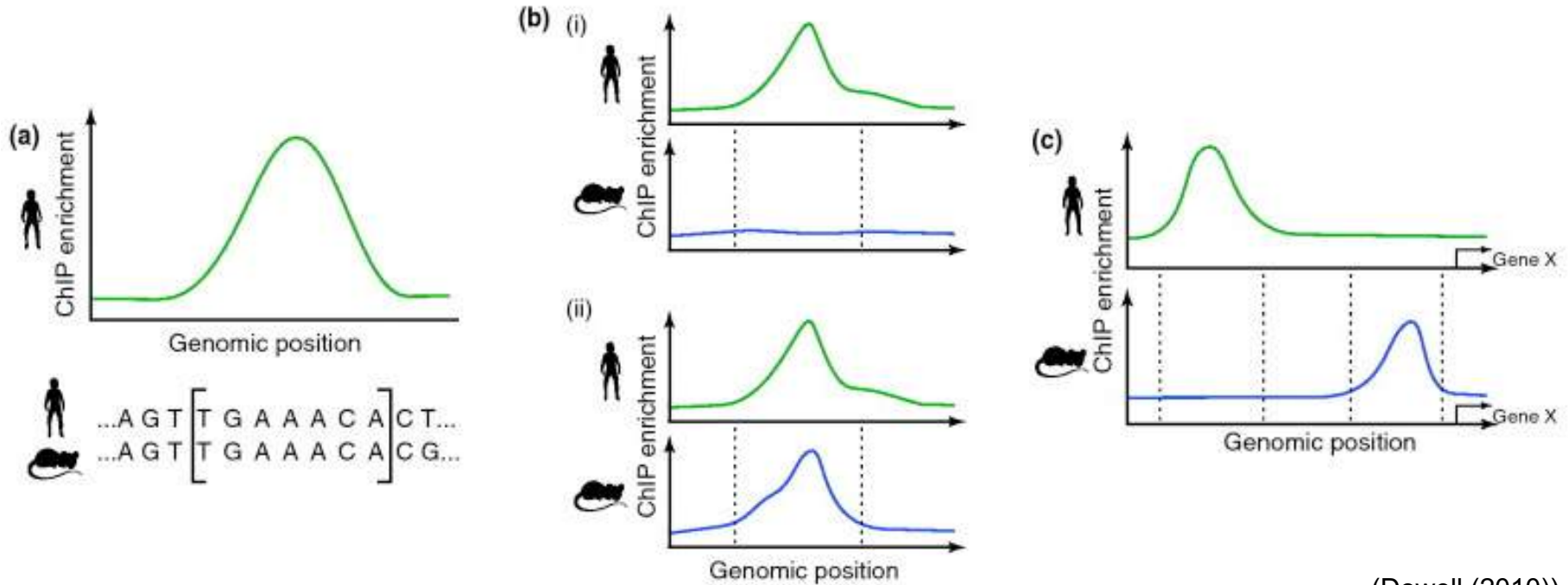
A cis-reguláció konzervációjának hierarchiája



(Stergachis et al. (2014) *Nature*)

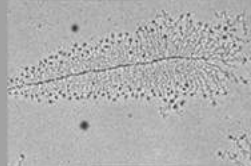


TF-kötőhely összefoglaló

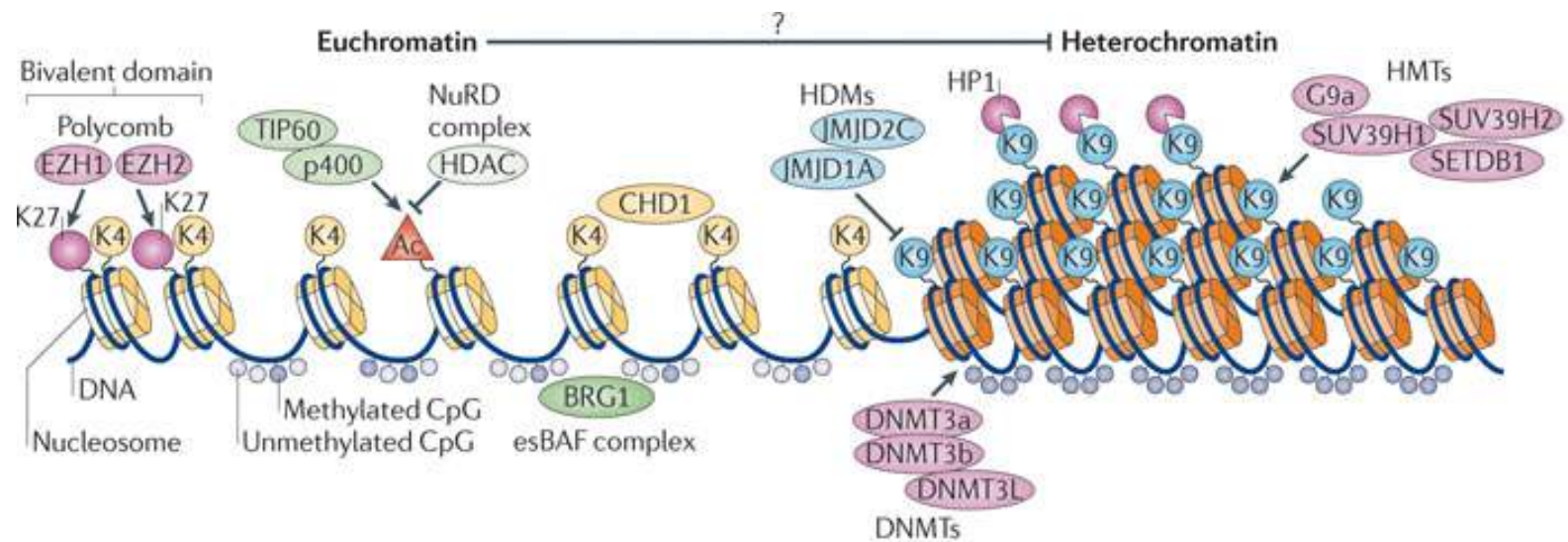


(Dowell (2010))
TRENDS in Genetics

1. - bizonyított kötőhely konzervációja jó kiindulási alap a DNS-fehérje kapcsolat konzerváltágának feltételezésére
2. - de NEM bizonyíték (egy-egy szekvencia környezete megváltozhatott úgy, hogy a TF fizikailag nem képes a kötőhelyhez férni)
3. - egy-egy TF adott gén szabályozásában megőrzött szerepe még nem jelenti automatikusan a TF-kötőhely megőrződését: a valóságban a TF kötőhelyek turnoverje igen magas (májspecifikus enzimek esetében a kötőhelyek 7-48%-a *konzervált* csak!)



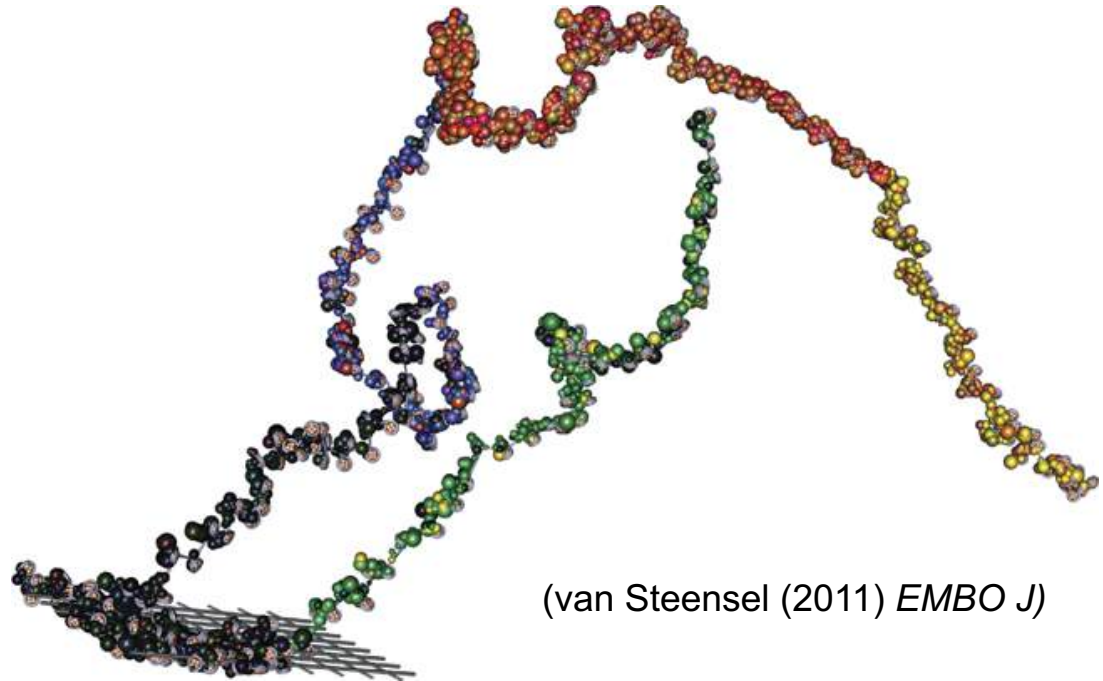
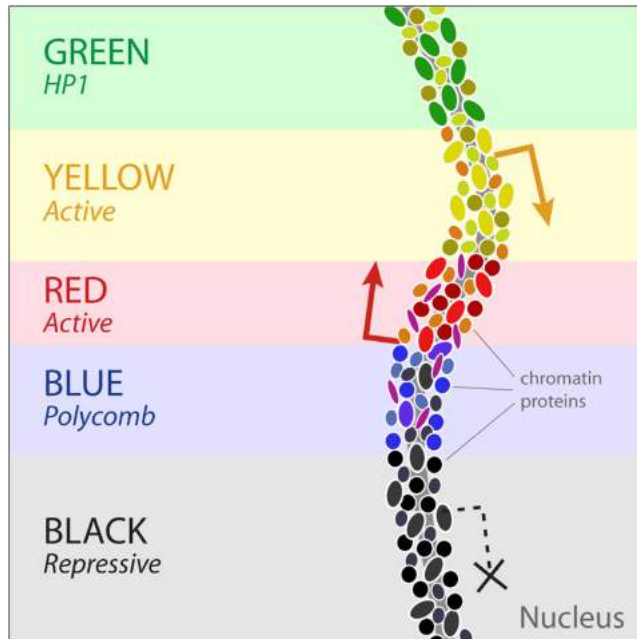
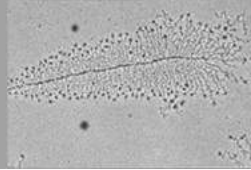
A kromatin szerveződése



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Klasszikusan inaktív **heterokromatint** és aktív **eukromatint** különítünk el.

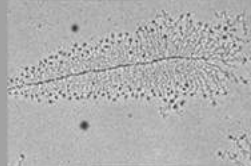
A kromatin szerveződése



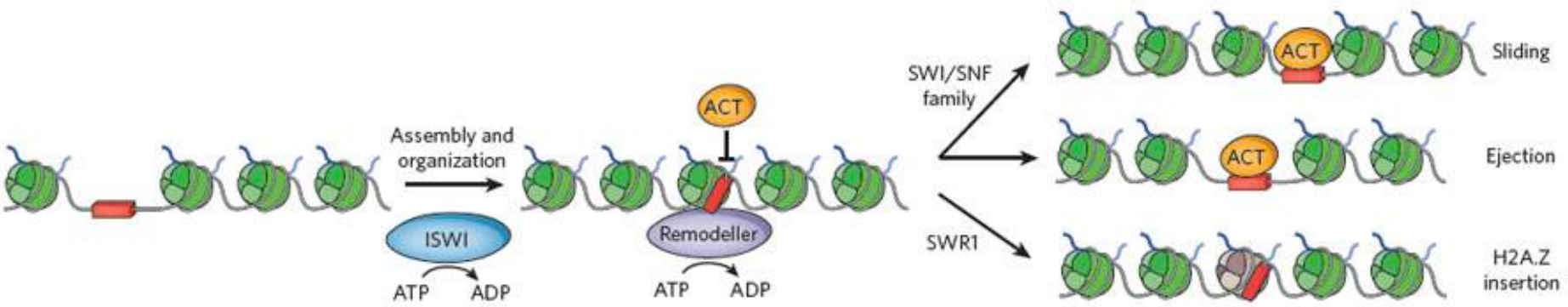
(van Steensel (2011) *EMBO J*)

Egy új, 53 fehérje kromatin-eloszlásán alapuló felosztás *Drosophila* sejtekben öt domént különít el:

- **FEKETE:** sejtmag membránhoz tapadó, valóban inaktív DNS (az inaktív gének kétharmada ilyenben található)
- **SÁRGA:** aktív DNS, elsősorban háztartási gének
- **PIROS:** aktív DNS, főleg szövet-specifikus gének, rengeteg fehérje kötődik hozzá
- **KÉK:** transzkripciót represszáló polycomb komplexek kötődnek hozzá
- **ZÖLD:** a korábban heterokromatin jelének tartott HP1 jellemzi, de transzkripcionálisan aktív részei is vannak!



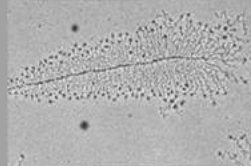
A kromatin remodellezése elengedhetetlen a transzkripció aktivációjához



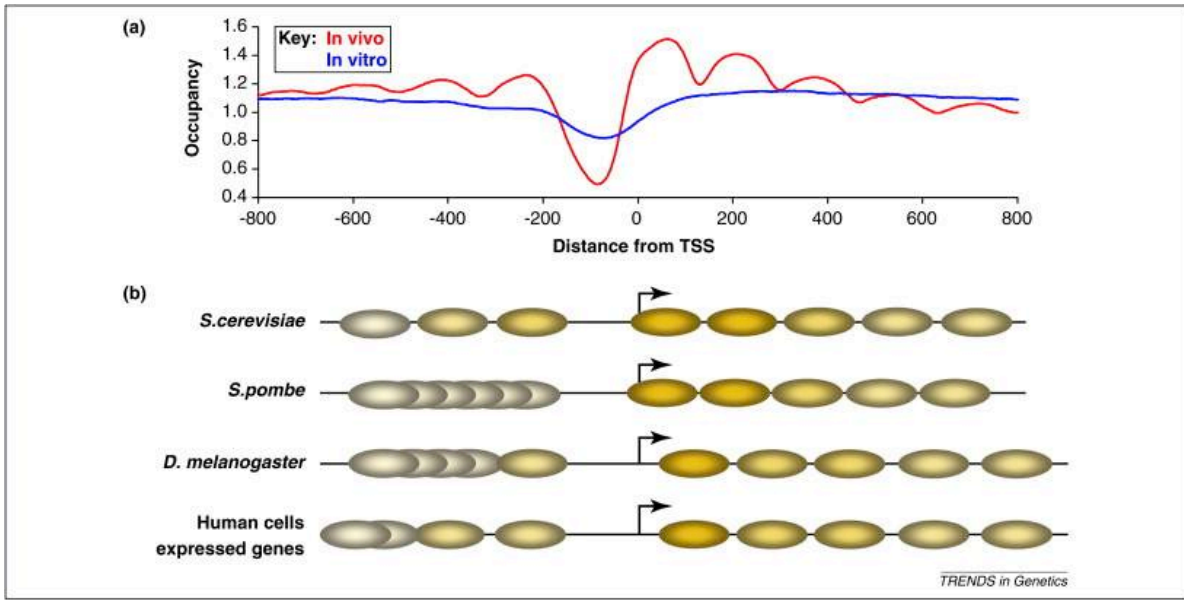
ISWI - help to conduct chromatin assembly and organization and provide consistent spacing of nucleosomes

SWI/SNF - provide access to binding sites in nucleosomal DNA, mainly through nucleosome movement or ejection

SWR1 - reconstruct nucleosomes by inserting the histone variant H2A.Z into nucleosomes, specializing their composition and leading to an unstable nucleosome



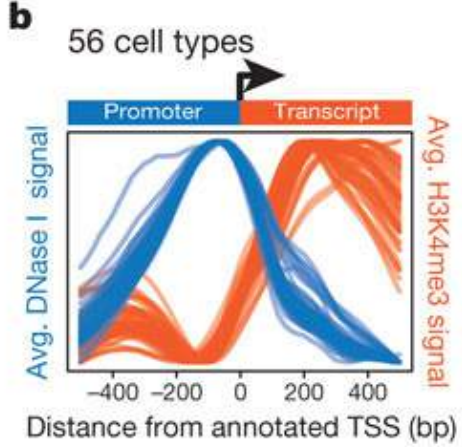
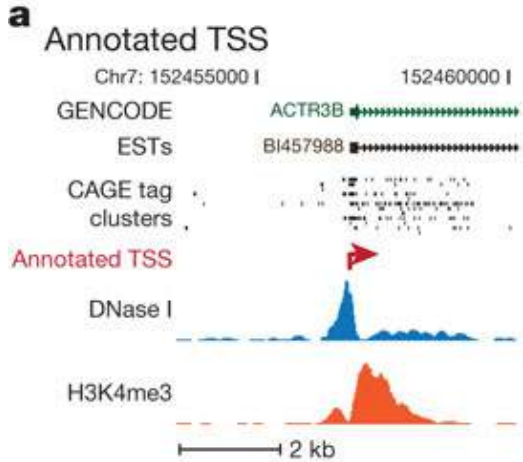
A transzkripció start hely (TSS) közelében sztereotip a nukleoszómák pozíciója



-a TSS előtt (bár gyakran nem közvetlenül) egy nukleoszóma-mentes régió (NDR) található

-a TSS-től távolodva egyre kevésbé sztereotip a nukleoszómák pozíciója

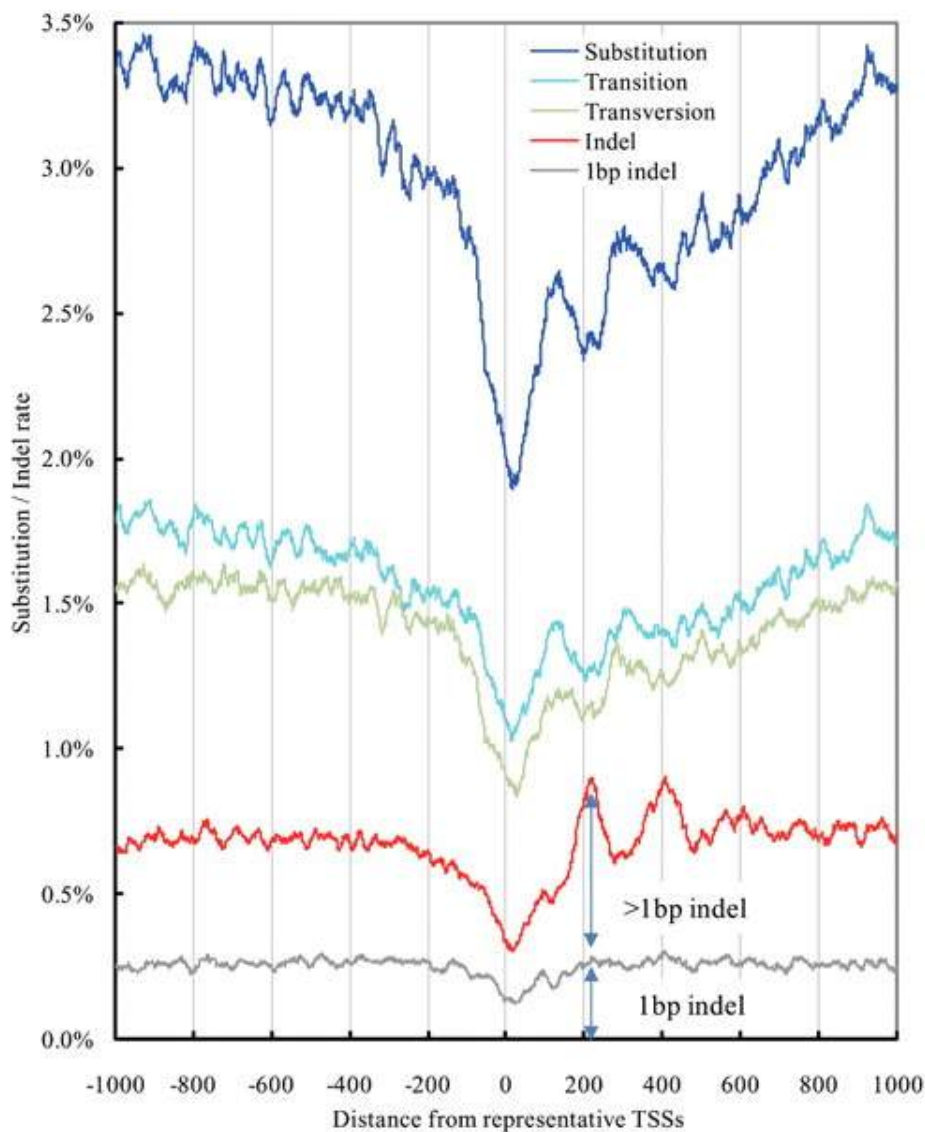
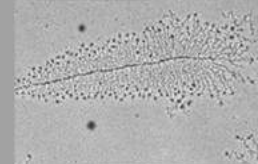
(Bai and Morozov (2010) *TiG*)



- a nukleoszóma mentes régió DNáz hiperszenzitív

(Thurman et al. (2012) *Nature*)

A transzkripció start hely (TSS) közelében konzervált a nukleinsavsorrend

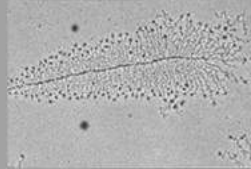


- a TSS környékén ritkábbak a mutációk

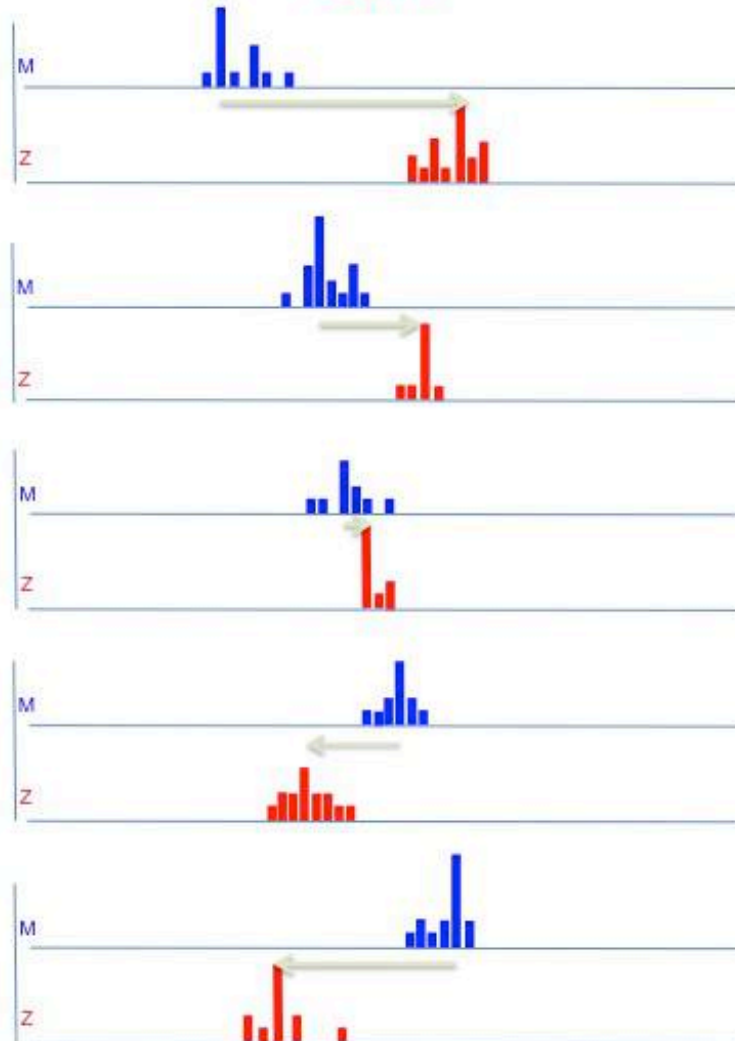
- érdekes módon a TSS mellett is, a nukleoszómák periodicitásának megfelelően ez a jelenség újból megismétlődik (bár a TSS-től távolodva egyre gyengébben)

- feltételezhető, hogy a nukleoszómák pozíciója valamiképpen bele van kódolva a szekvenciába

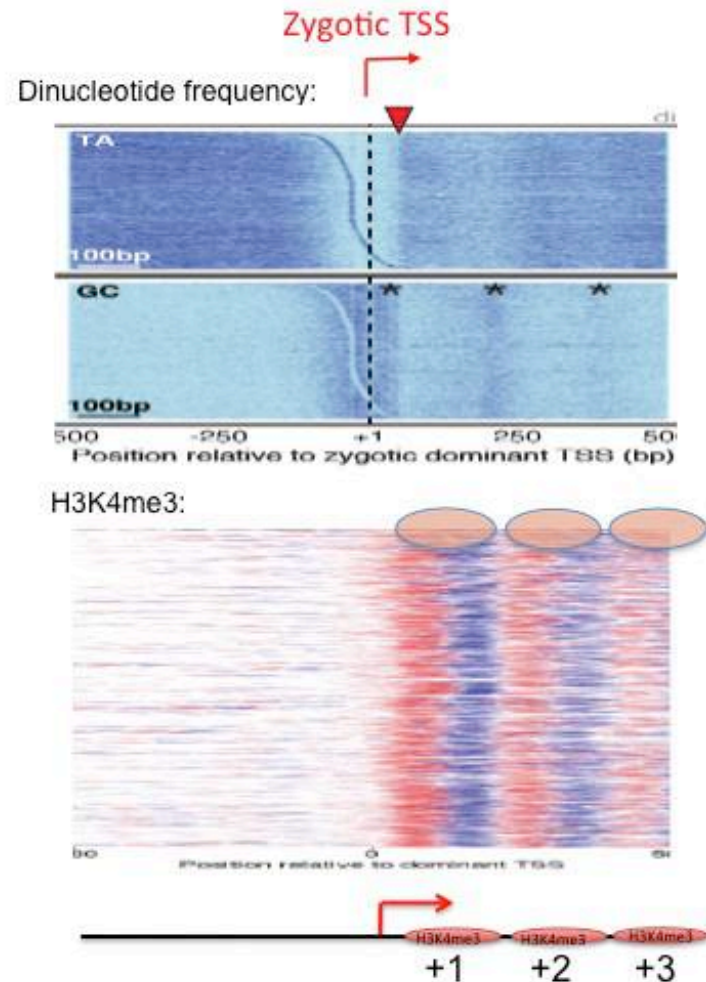
Az “anyai” és “zigotikus” promóterek máshol találhatóak!



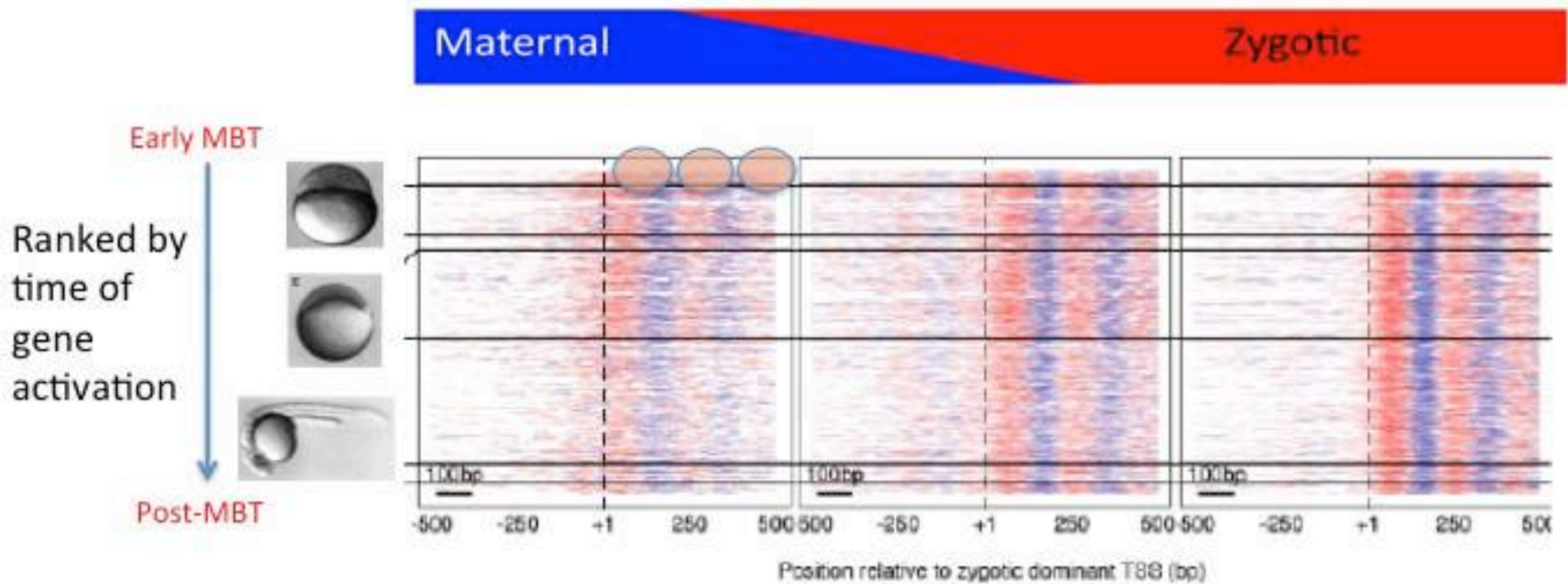
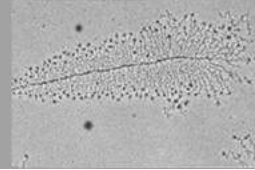
Align to **Zygotic** start site:



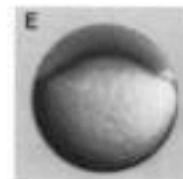
Check DNA and chromatin:



A hiszton-mintázat már a transzkripció megindulása előtt észlelhető



Pre-MBT



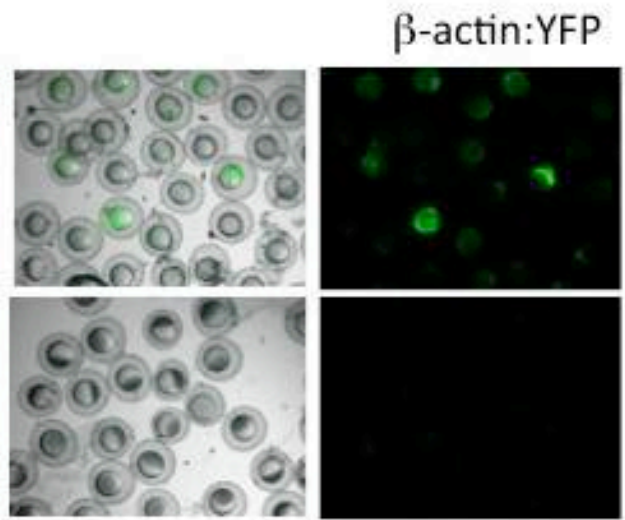
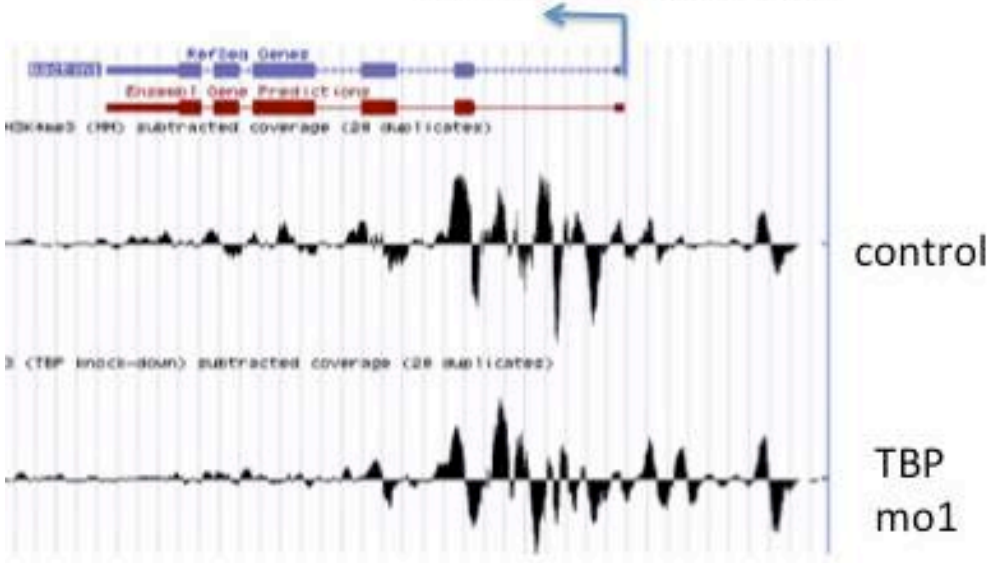
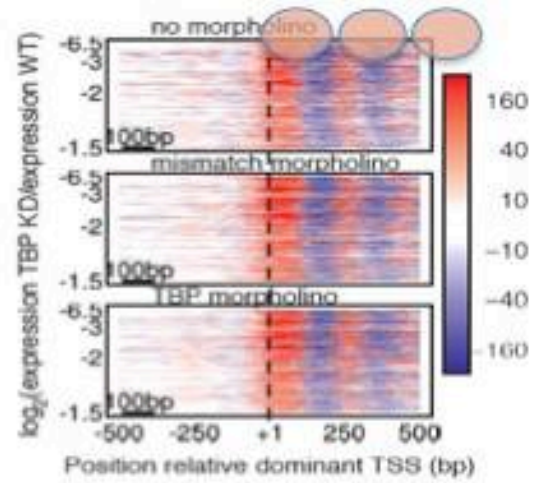
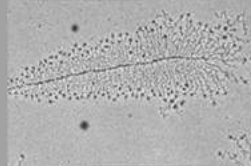
MBT



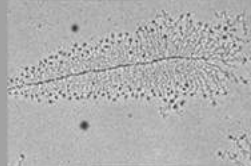
Post-MBT

Vanj Haberle, Nan Li

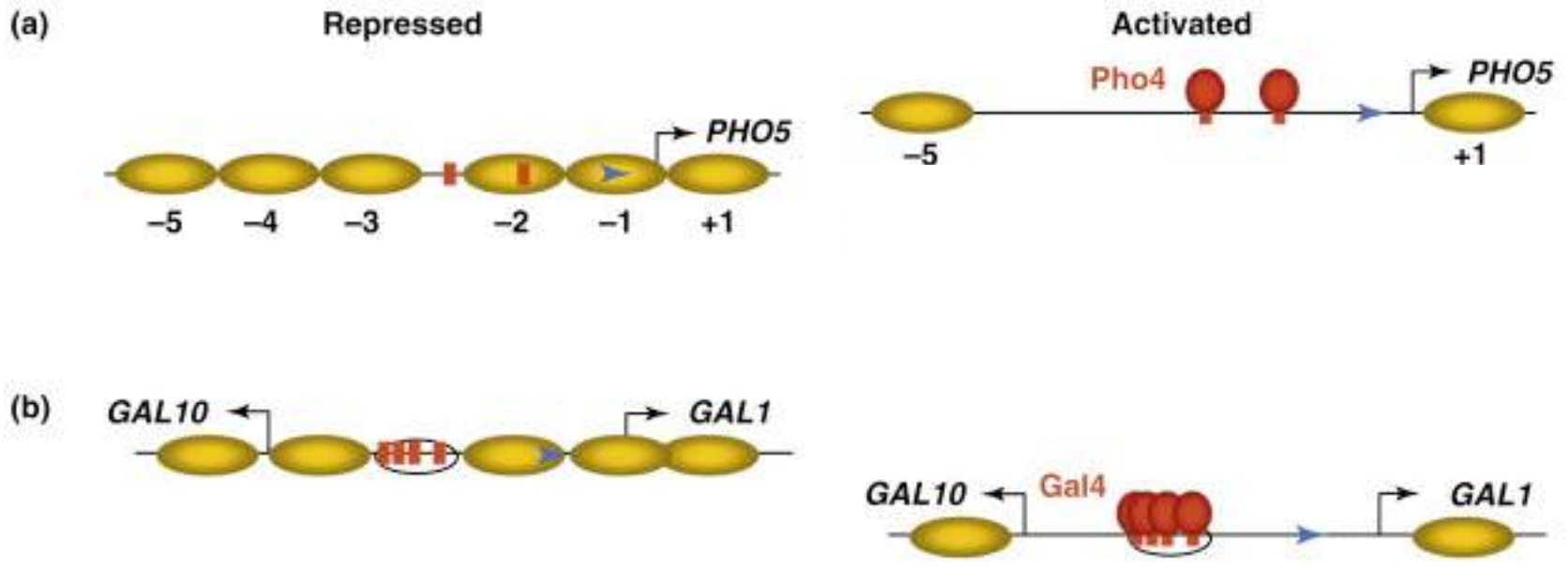
... és független a transzkripció apparátustól!



Vanja Haberle Nan li



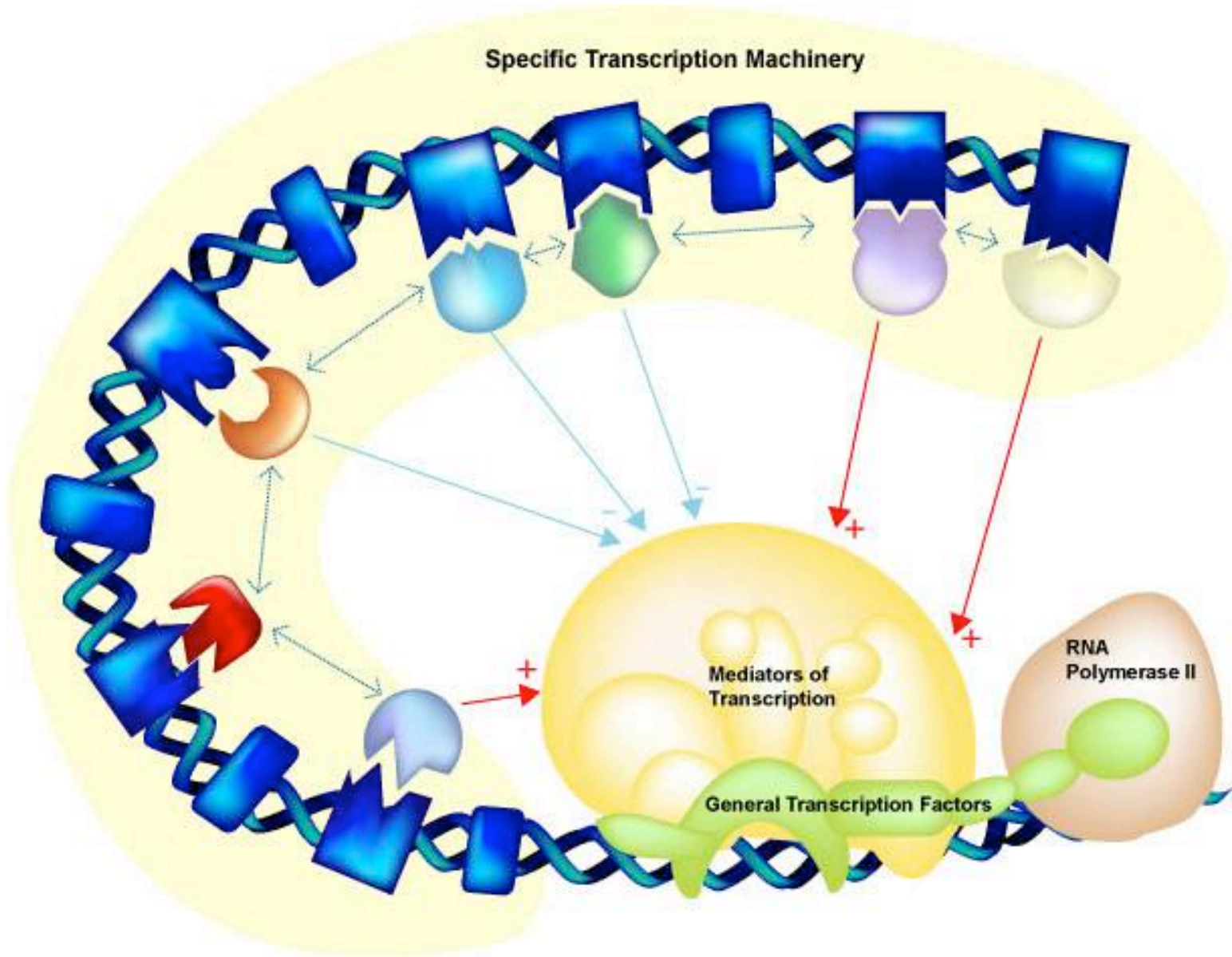
A transzkripció nukleoszómális átrendeződéssel jár



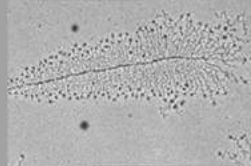
(Bai and Morozov (2010) *TiG*)

- ha a megfelelő transzkripciós faktorok az NDR-ben levő kötőhelyeikhez kötnek, az a nukleoszómák átrendeződésével jár; hozzáférhetővé válik a TSS
- számos génnél hisztonok hiányában nem tudnak újraalakulni a nukleoszómák, és a transzkripció akkor is megmarad, amikor a TF-kötődés megszűnik
- más géneknél azonban a nukleoszómális átrendeződés szükséges de nem elégséges feltétele az átíródásnak

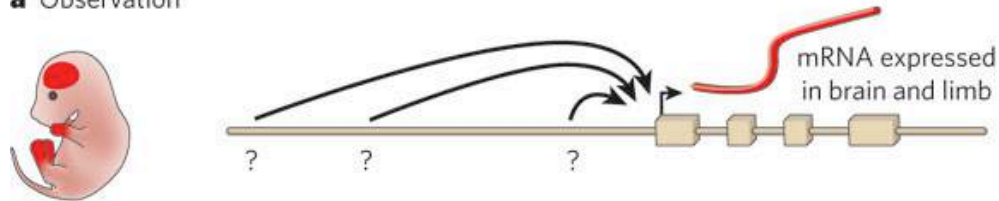
Transzkripció szabályozása: enhancerek



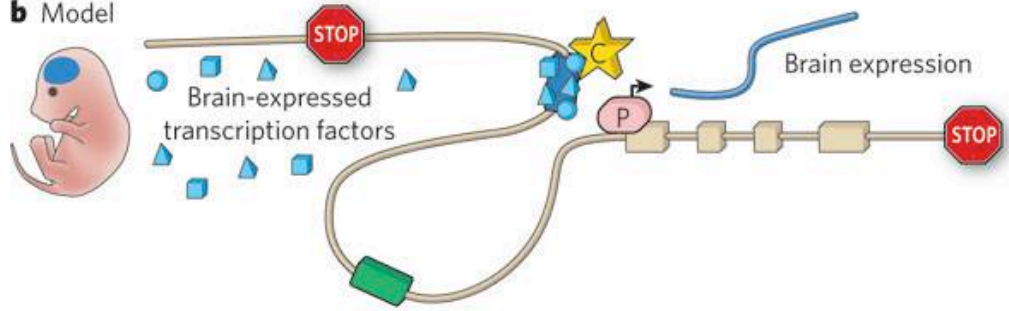
Hosszú távon ható enhancerek



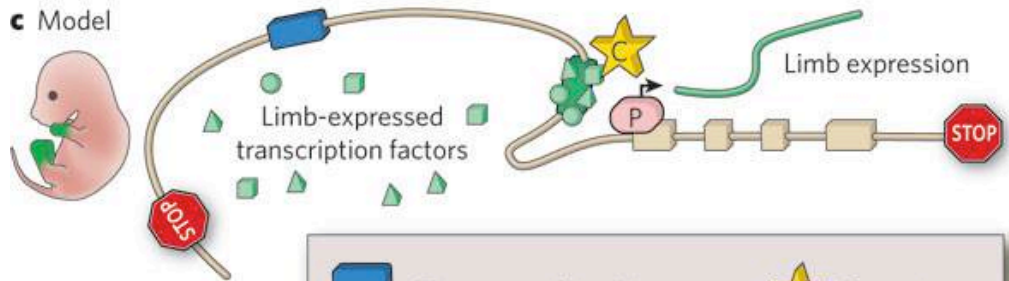
a Observation



b Model

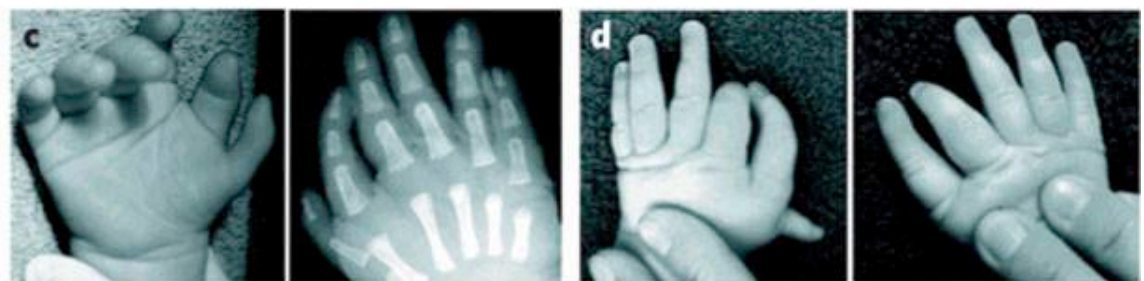
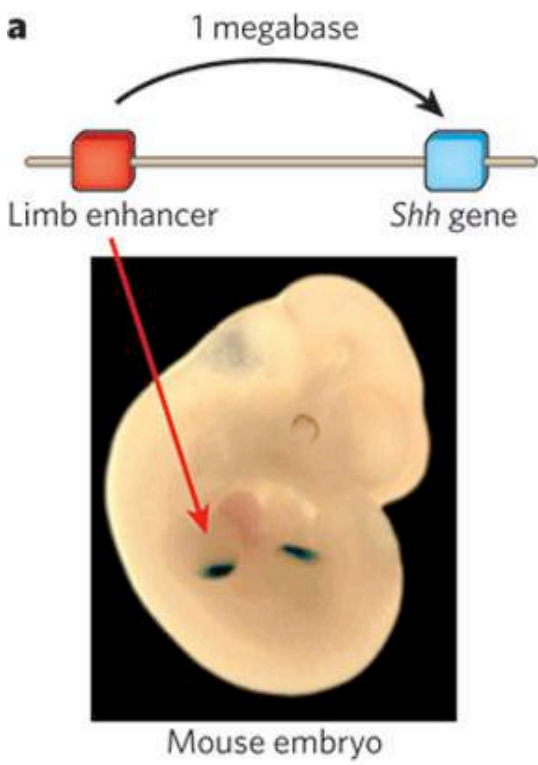
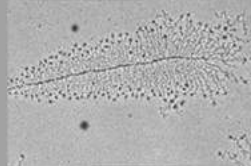


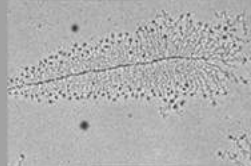
c Model



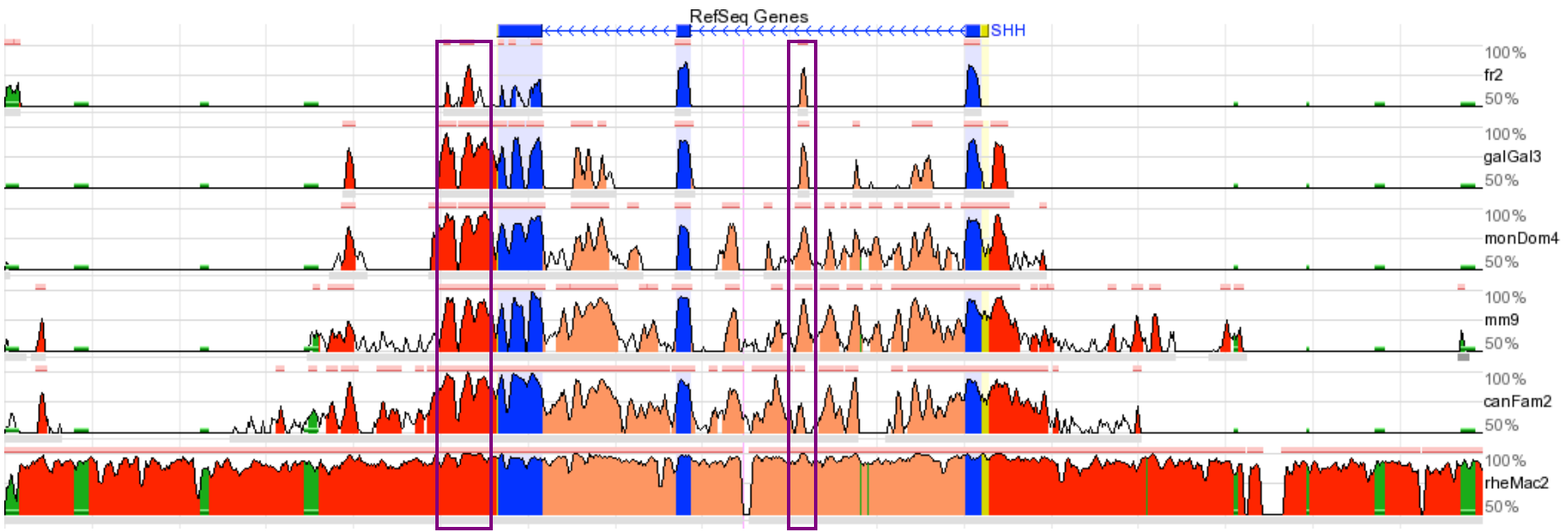
	Tissue-specific enhancers		Coactivator
	RNA polymerase II		Insulator

Hosszú távon ható enhancerek: a *Shh* gén



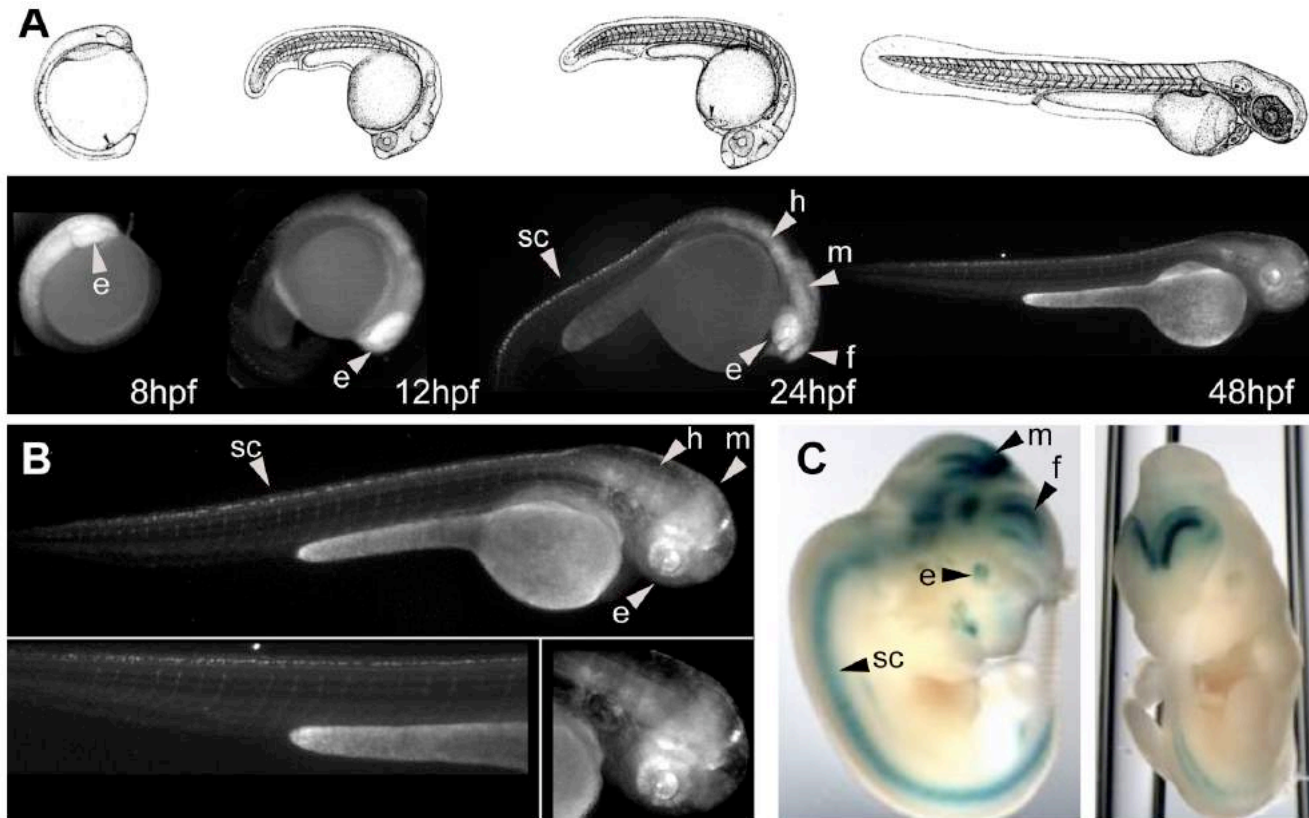
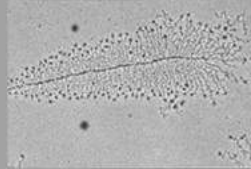


Conserved Non-coding Elements (CNE)



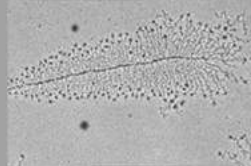
CNE: akár több száz bp hosszúságú DNS darab, amely akár a fehérje kódoló részeknél is nagyobb konzerváltságot mutat

Transzgénikus vizsgálatokban a CNE-k esetenként konzervált enhancerként működnek

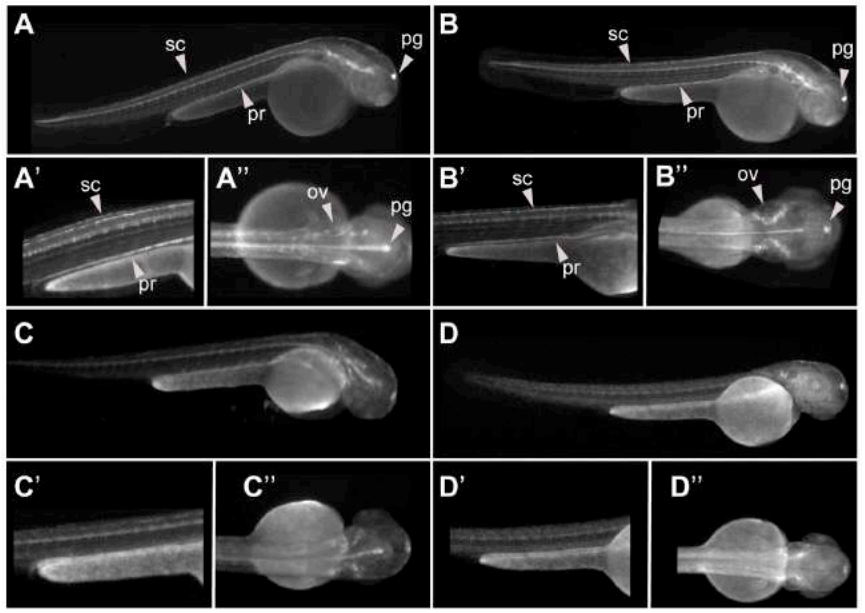


az emberi 16-os kromoszóma HCNR C81 eleme hasonló enhancer aktivitást mutat zebrahalban és egérben

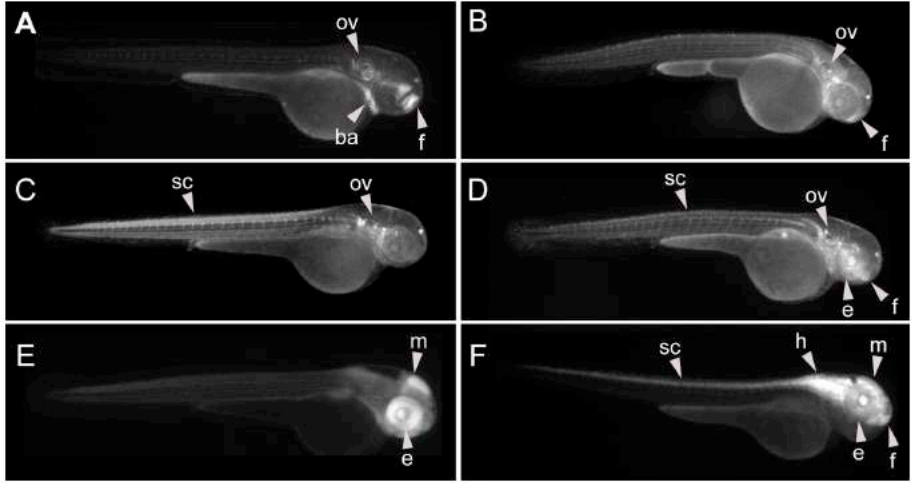
De nincs egyértelmű funkció ami CNE-hez rendelhető



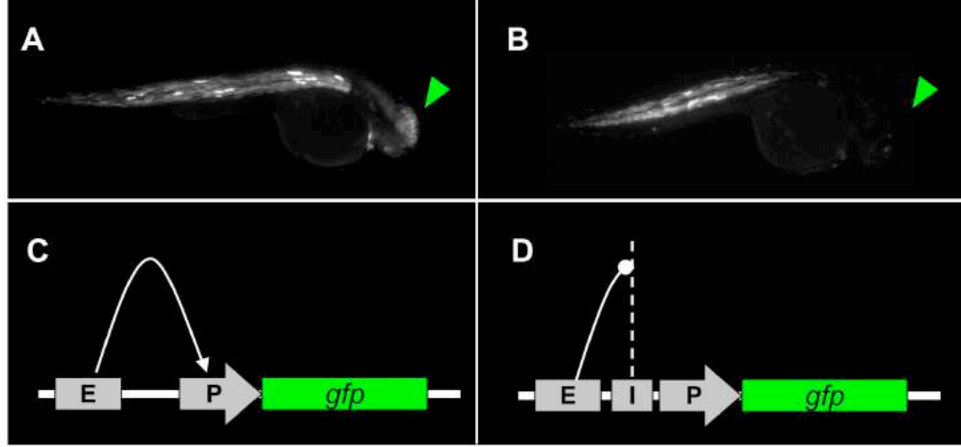
Reprodukálható enhancer: HCNR C32



Genomi régió függő HCNR C60

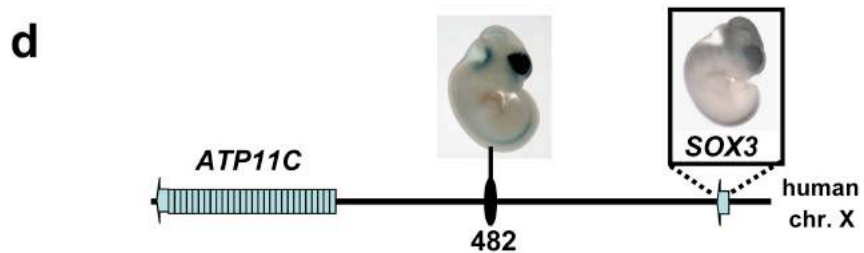
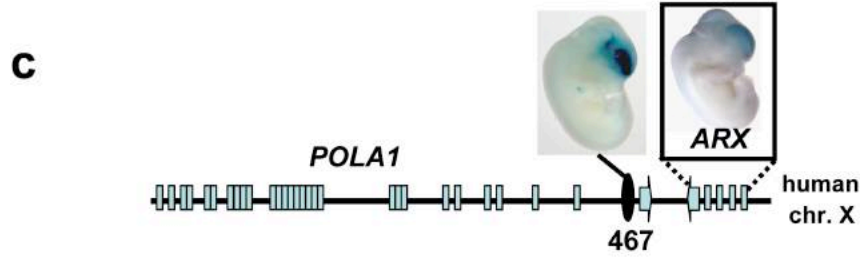
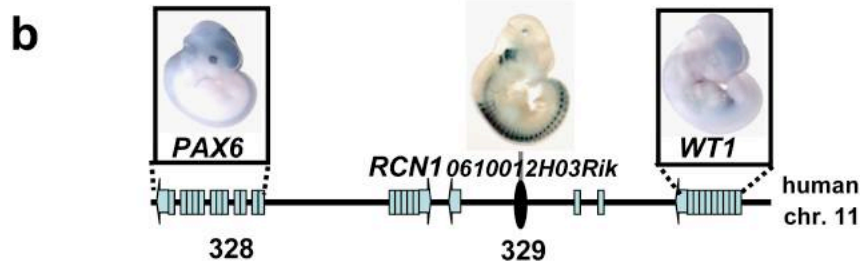
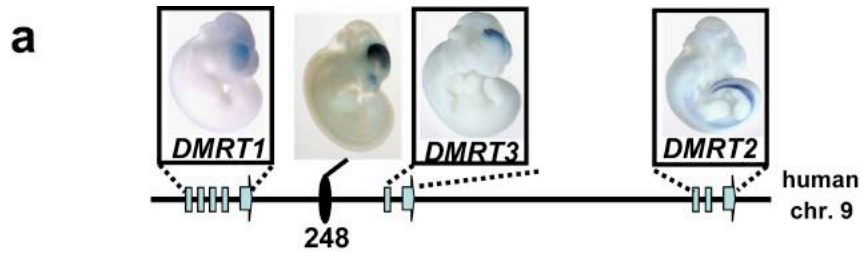
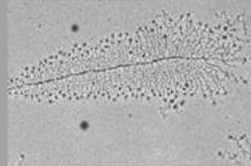


Inzulátor: HCNR C91



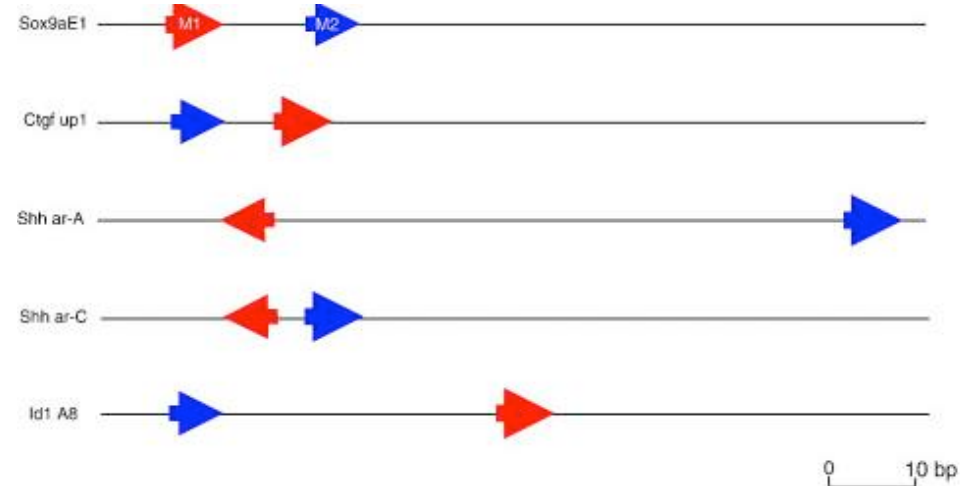
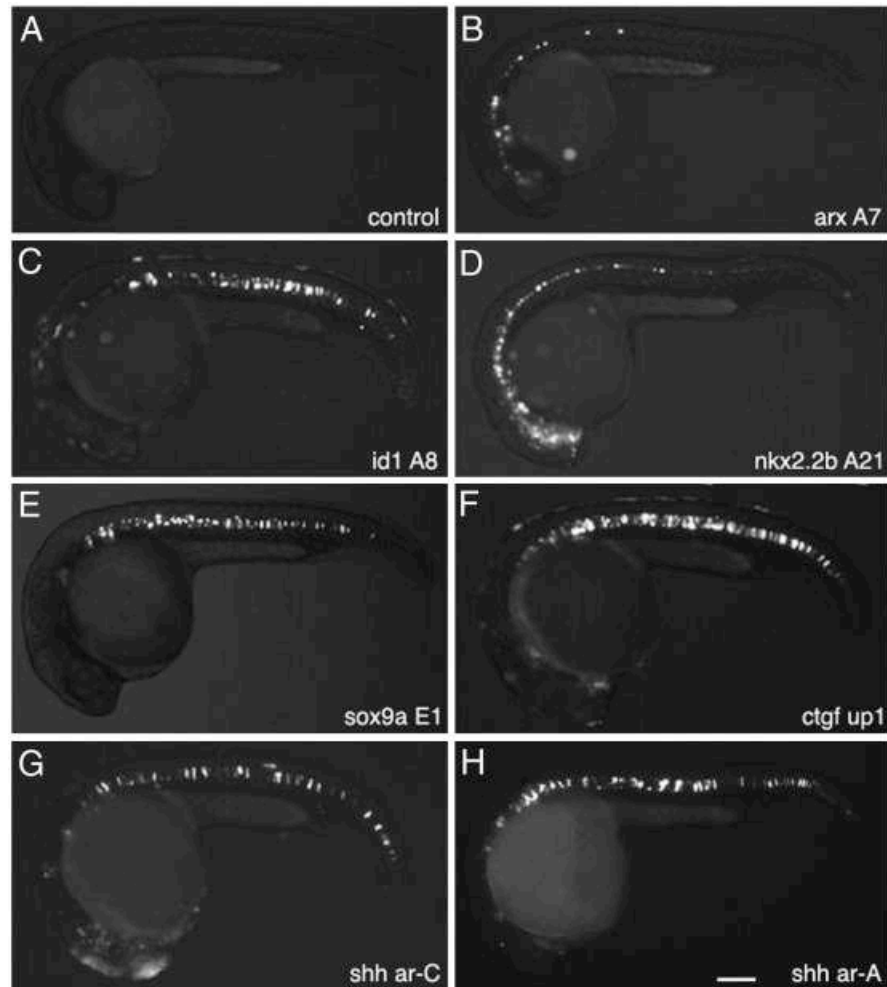
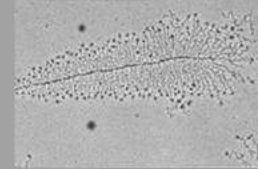
(Royo et al. (2011) *PLoS One*)

Sőt: a CNE deléció túlélhető

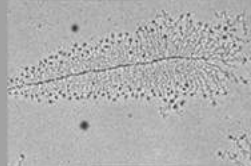


(Ahituv et al. (2007) *PLoS Biol*)

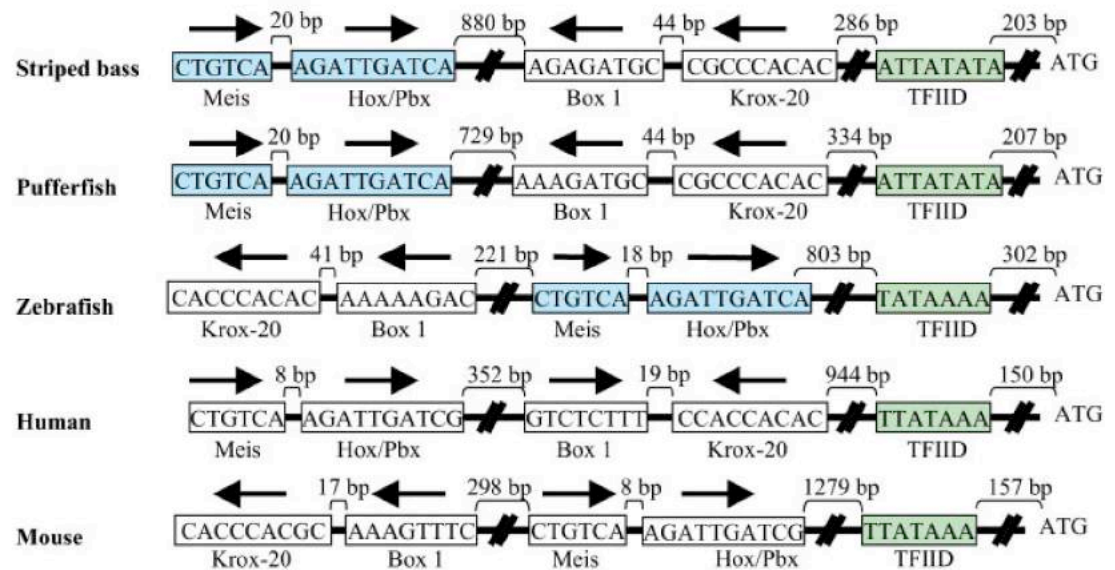
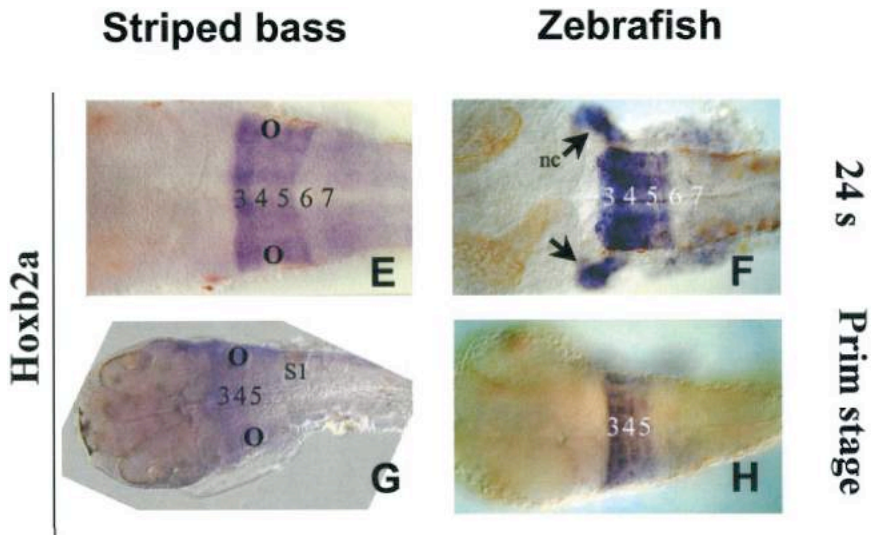
Funkcionálisan homológ CNE-kben a TF-kötőhelyek nem rögzítettek



(Rastegar et al. (2008) *Dev Bio*)

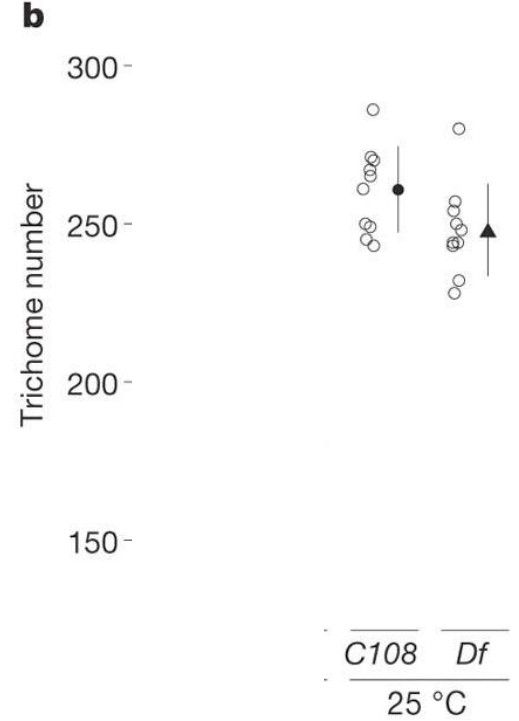
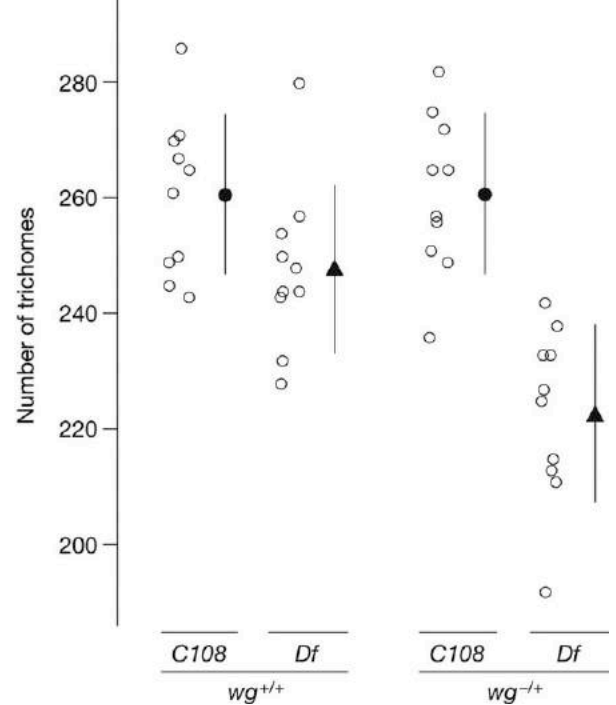
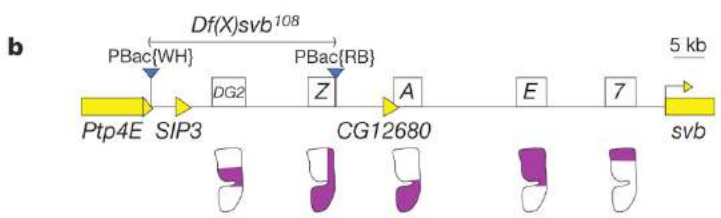
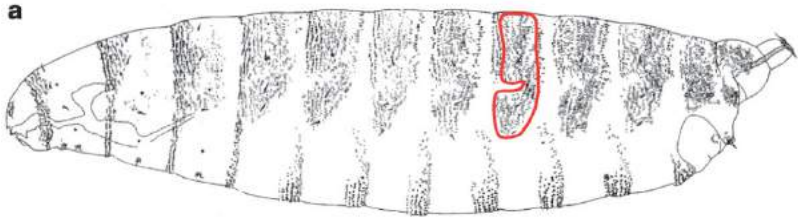
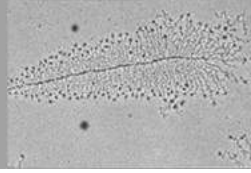


A kulcsfontosságú TF-kötőhelyek nem kötöttek functionálisan homológ enhancerekben

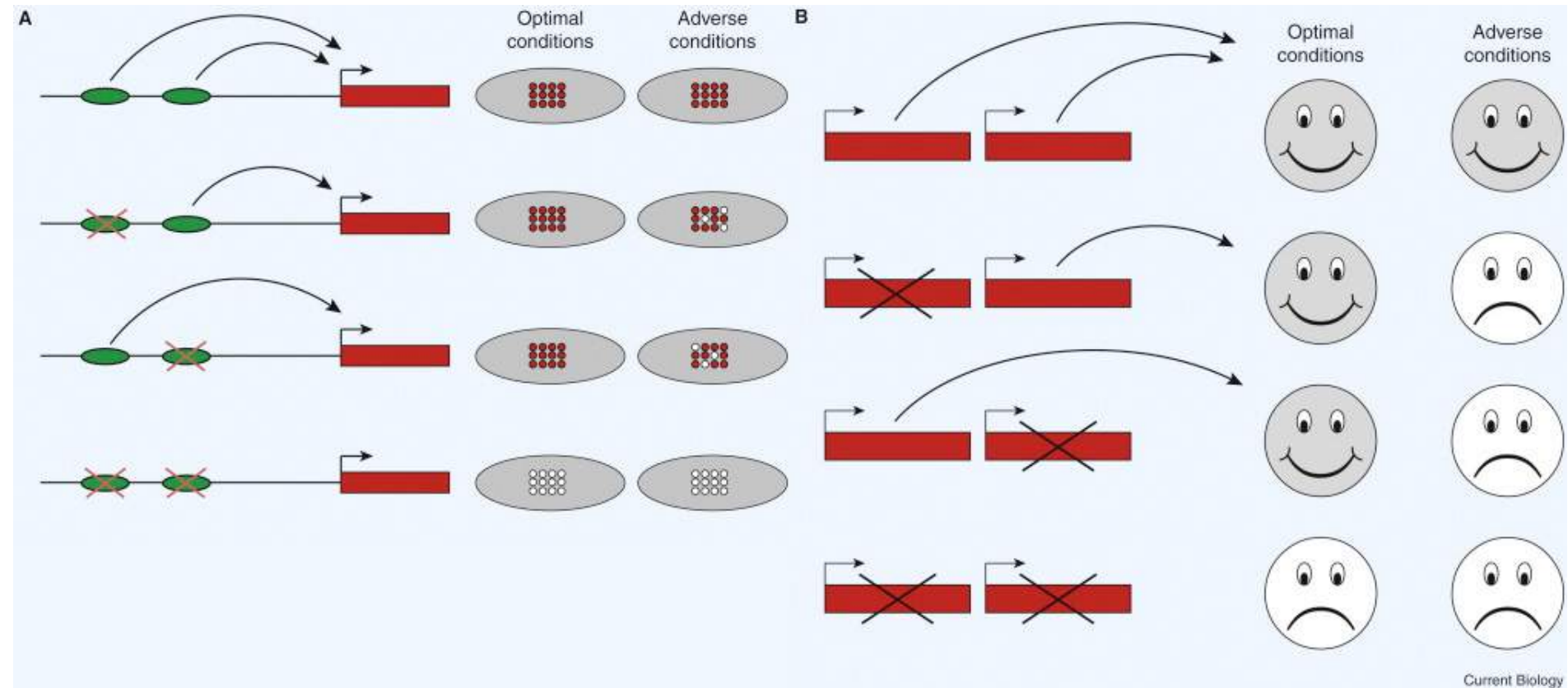
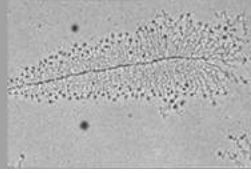


(Scemema et al. (2002)
J Exp Zool B)

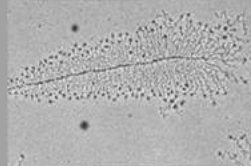
Az "árnyék" enhancerek a fejlődési folyamatok robusztusságát biztosítják



Az "árnyék" enhancerek működési logikája a paralóg génekére emlékeztet



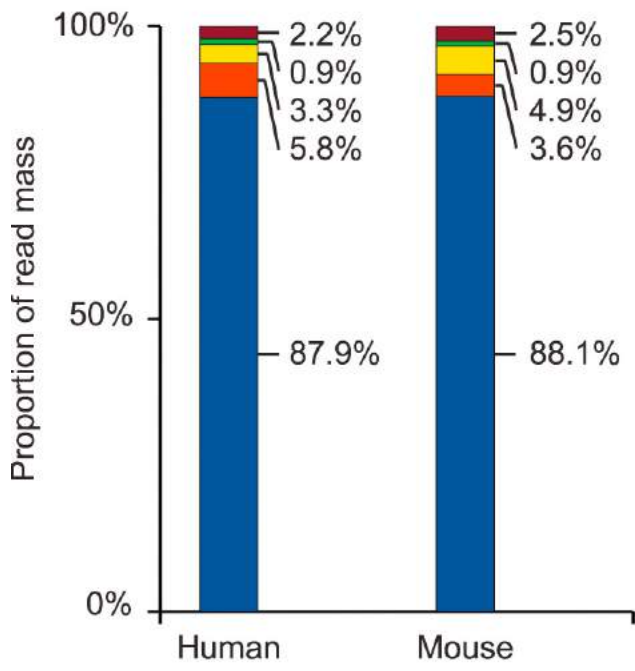
(Holbert (2010) *Curr Bio*)



Nem csak gének íródnak át

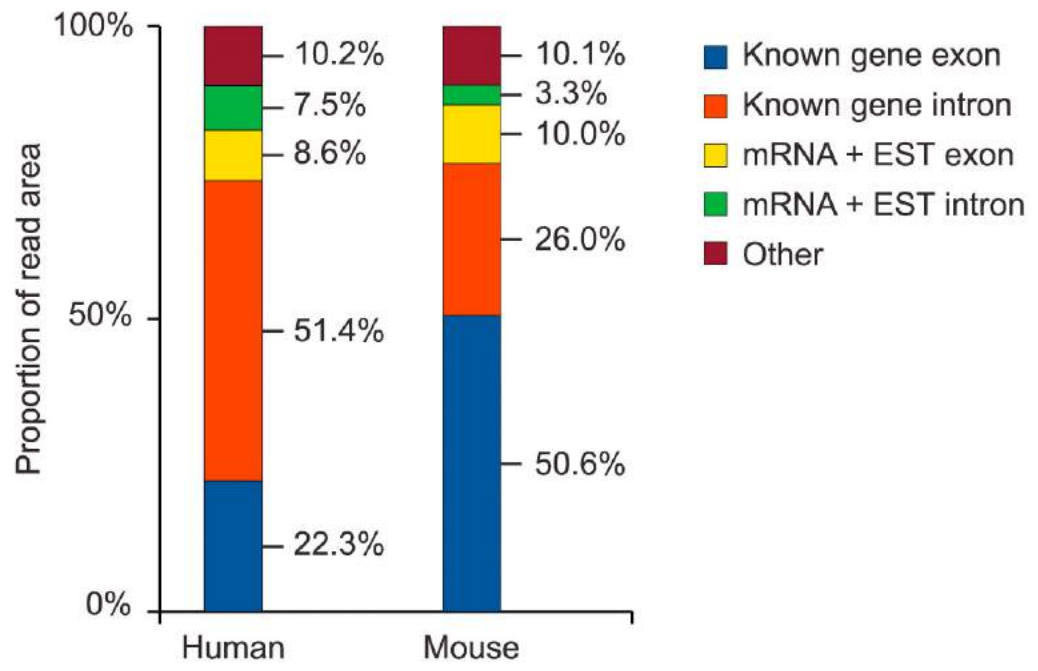
A

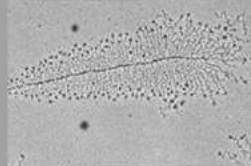
Read count



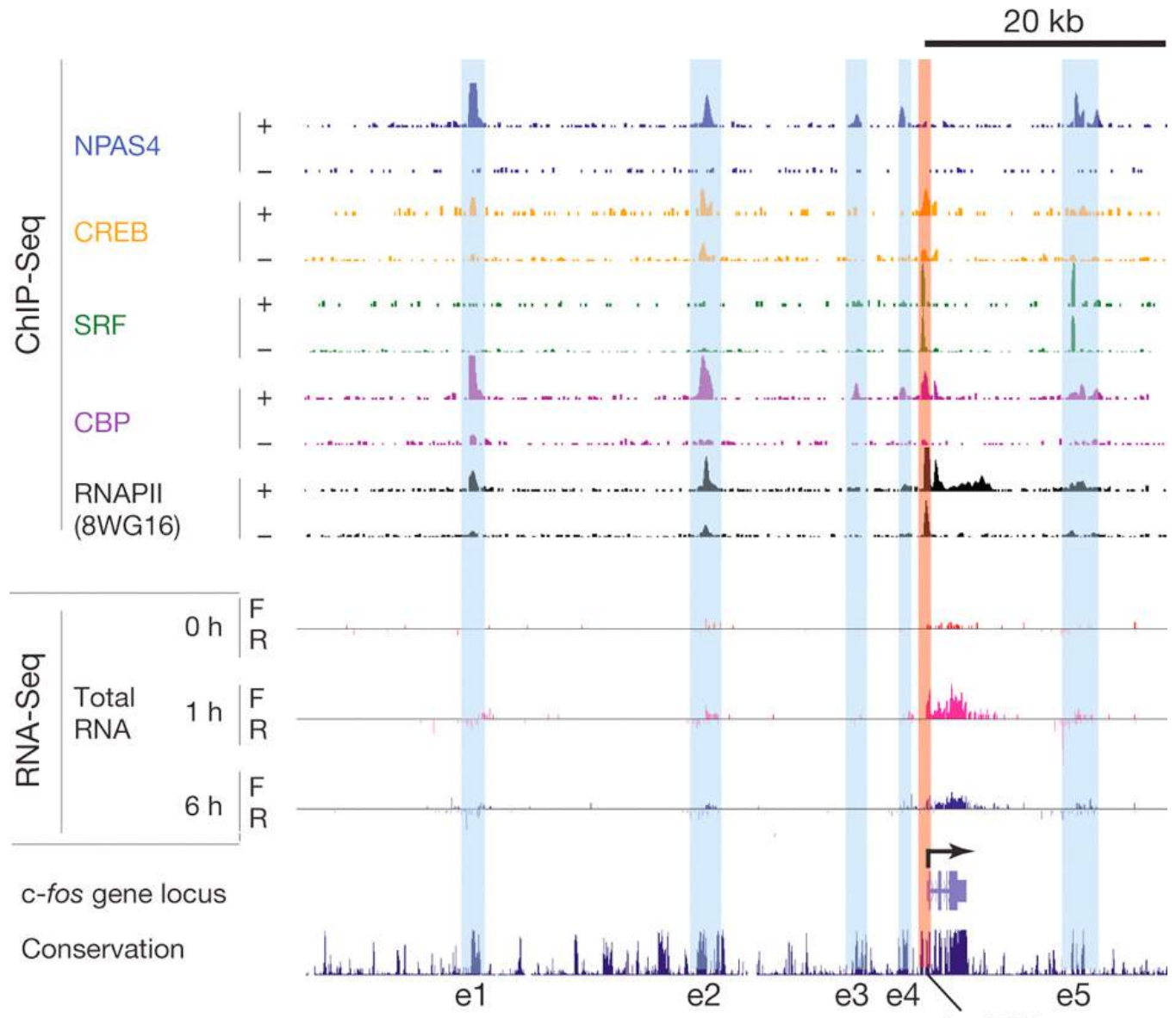
B

Genomic area

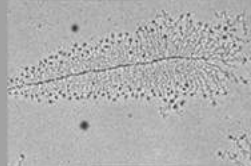




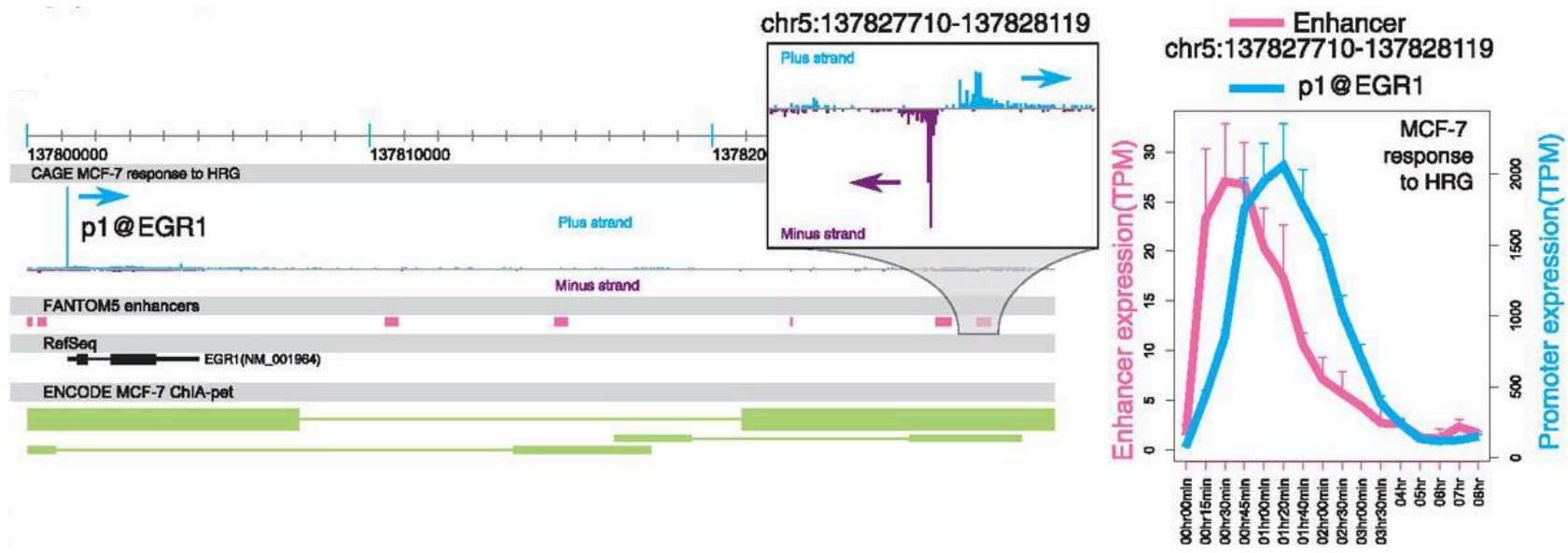
eRNS: transzkripció enhancerek körül



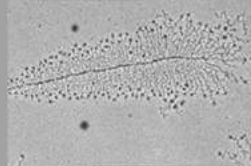
(Kim et al. (2010) *Nature*)



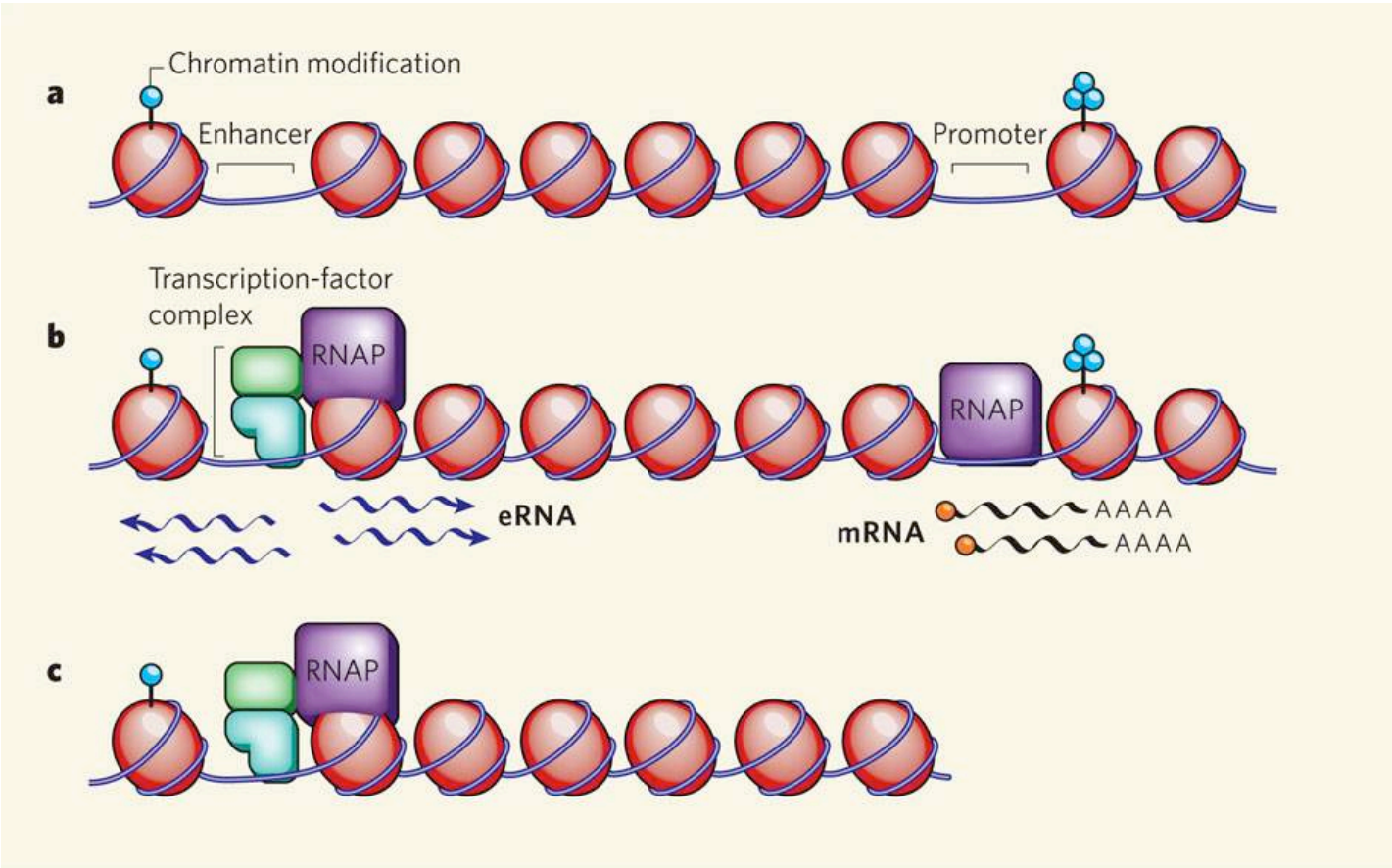
Az enhancerek transzkripciója megelőzi a promotereket



(Arner et al. (2015) Science)

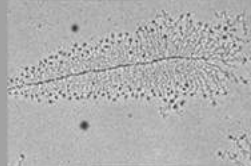


eRNS: transzkripció enhancerek körül

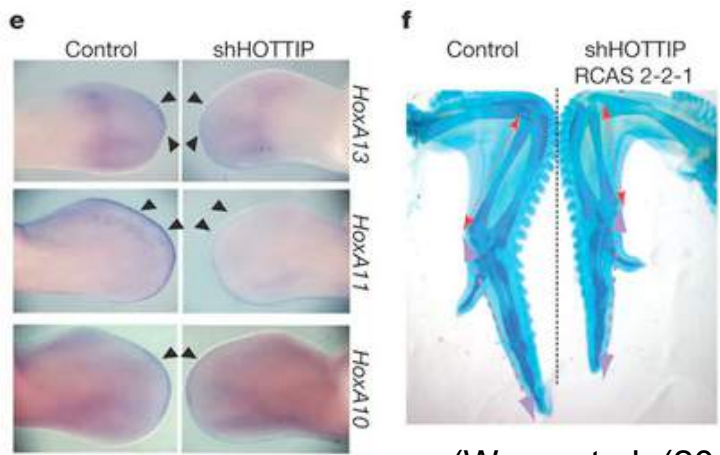
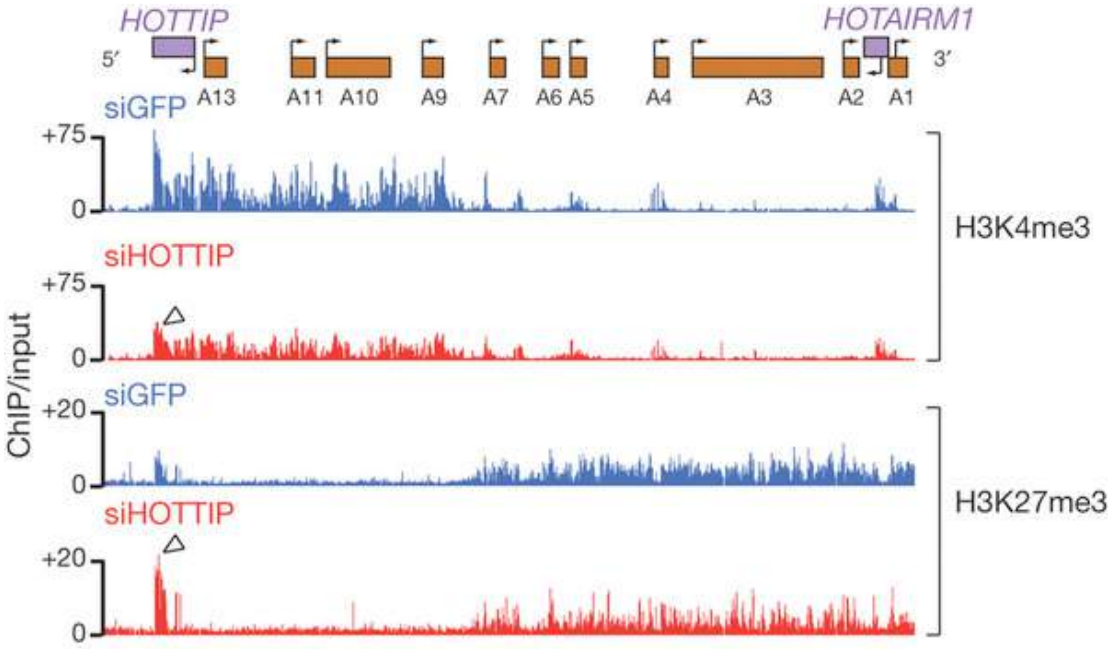
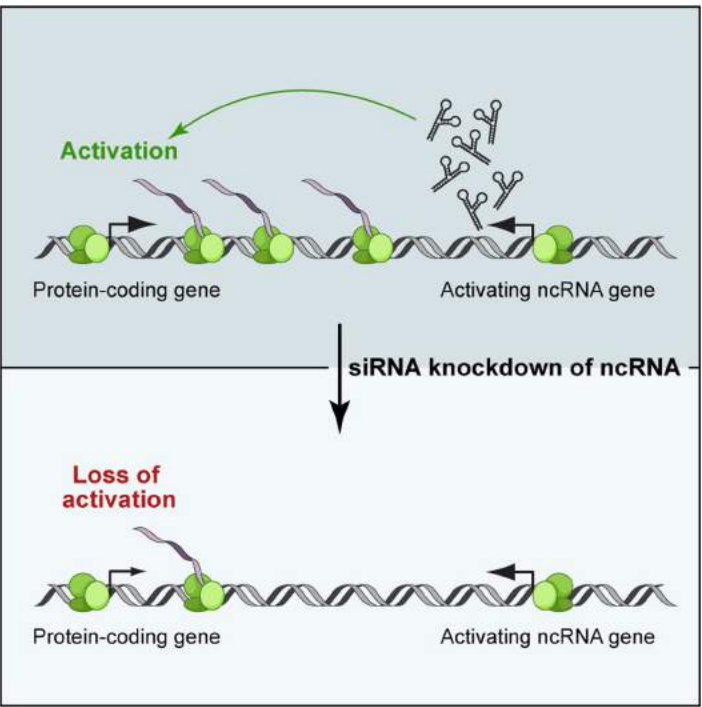


Még nem tudjuk:

- az eRNS-eknek van közvetlen enhancer funkciója?
- az átíródásuk során fellazuló kormatin a fontos csak?



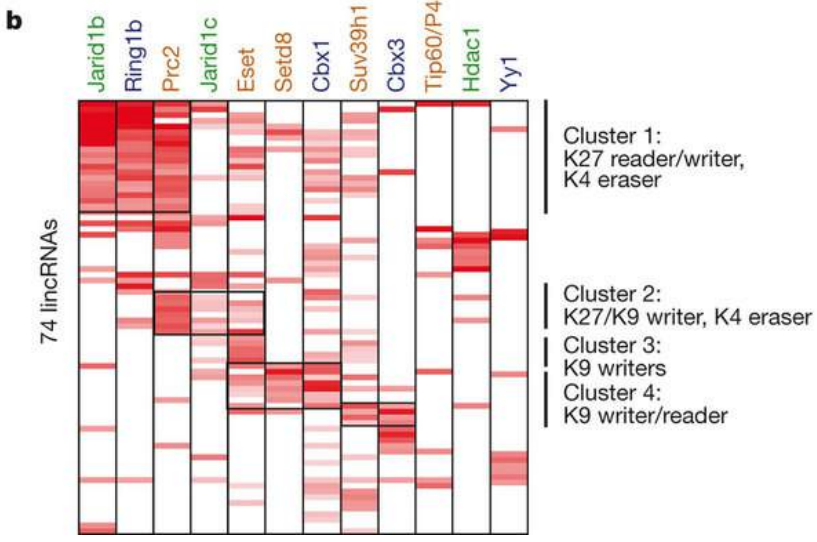
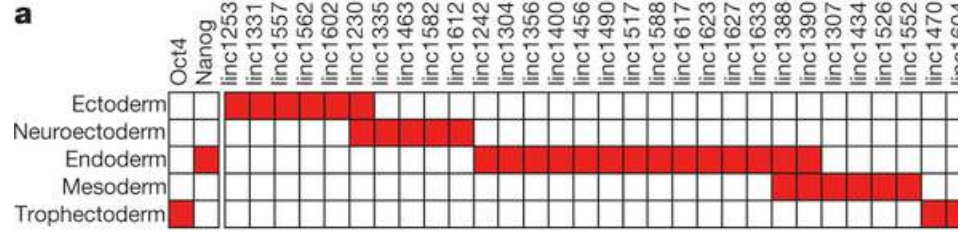
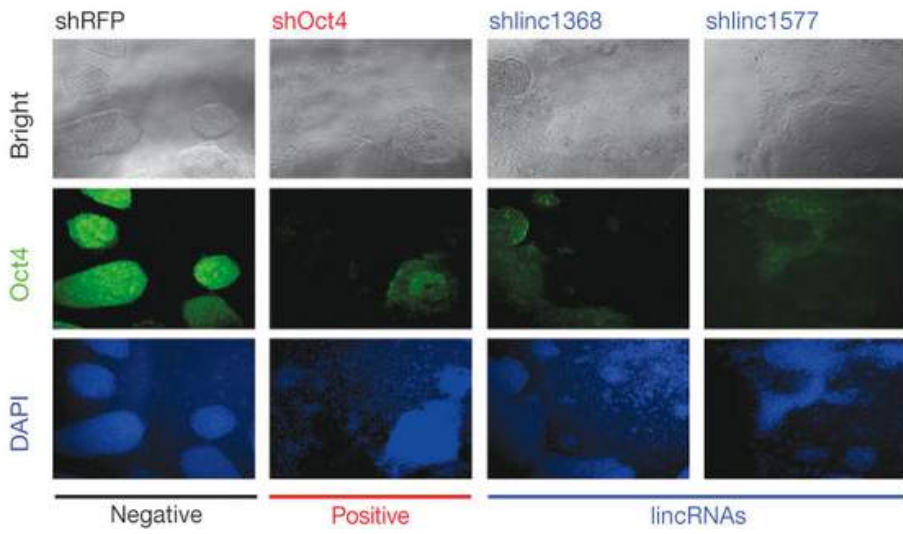
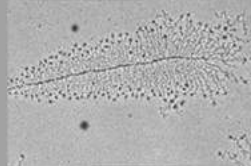
lncRNS-ek funkciója lehet a környező gének átírásának segítése



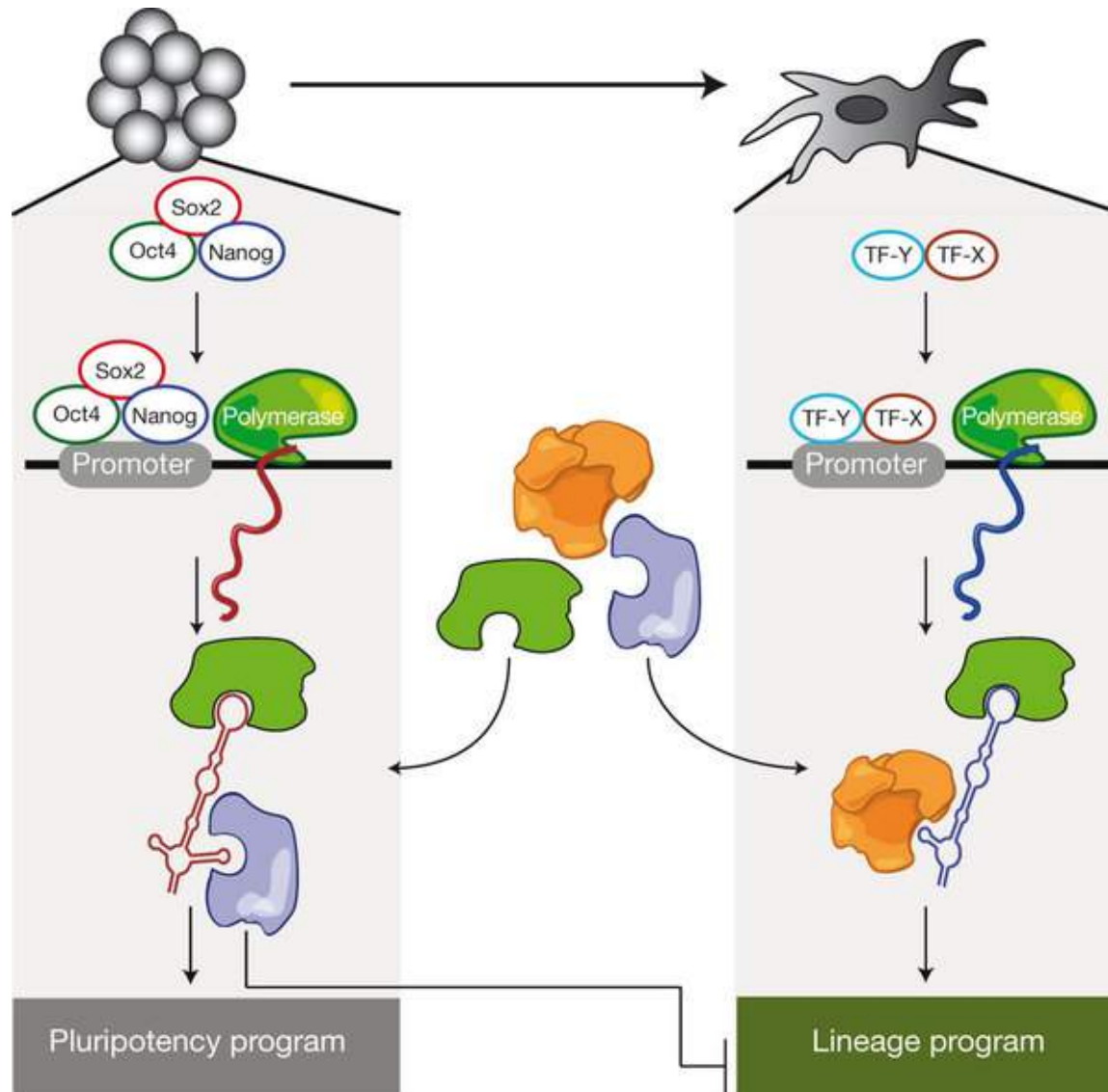
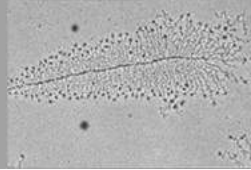
(Ørom et al. (2010) *Cell*)

(Wang et al. (2011) *Nature*)

Egyes lincRNS-ek specifikus adaterökként működhetnek embrionális őssejtekben

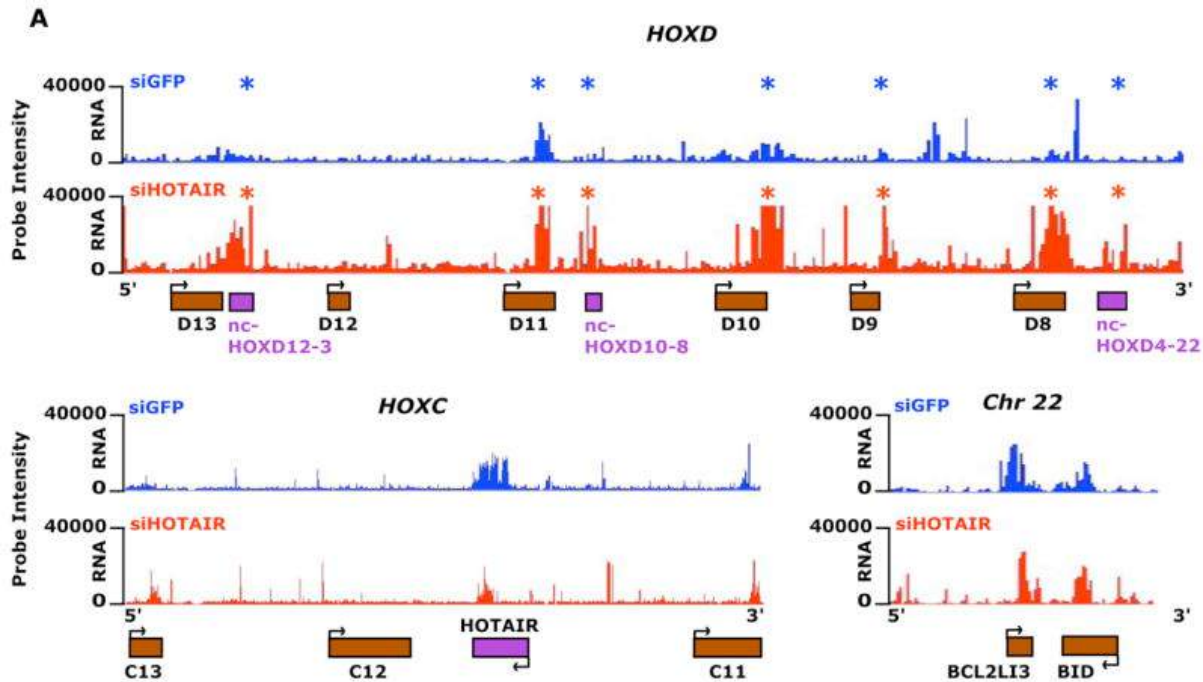
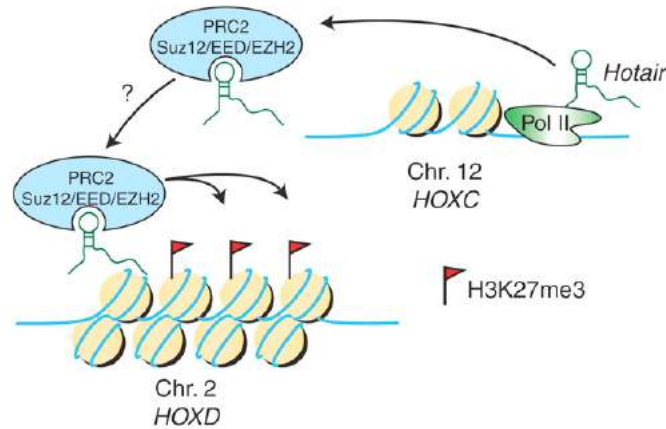
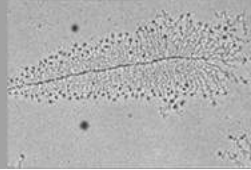


Egyes lncRNS-ek specifikus adaterökként működhetnek embrionális őssejtekben



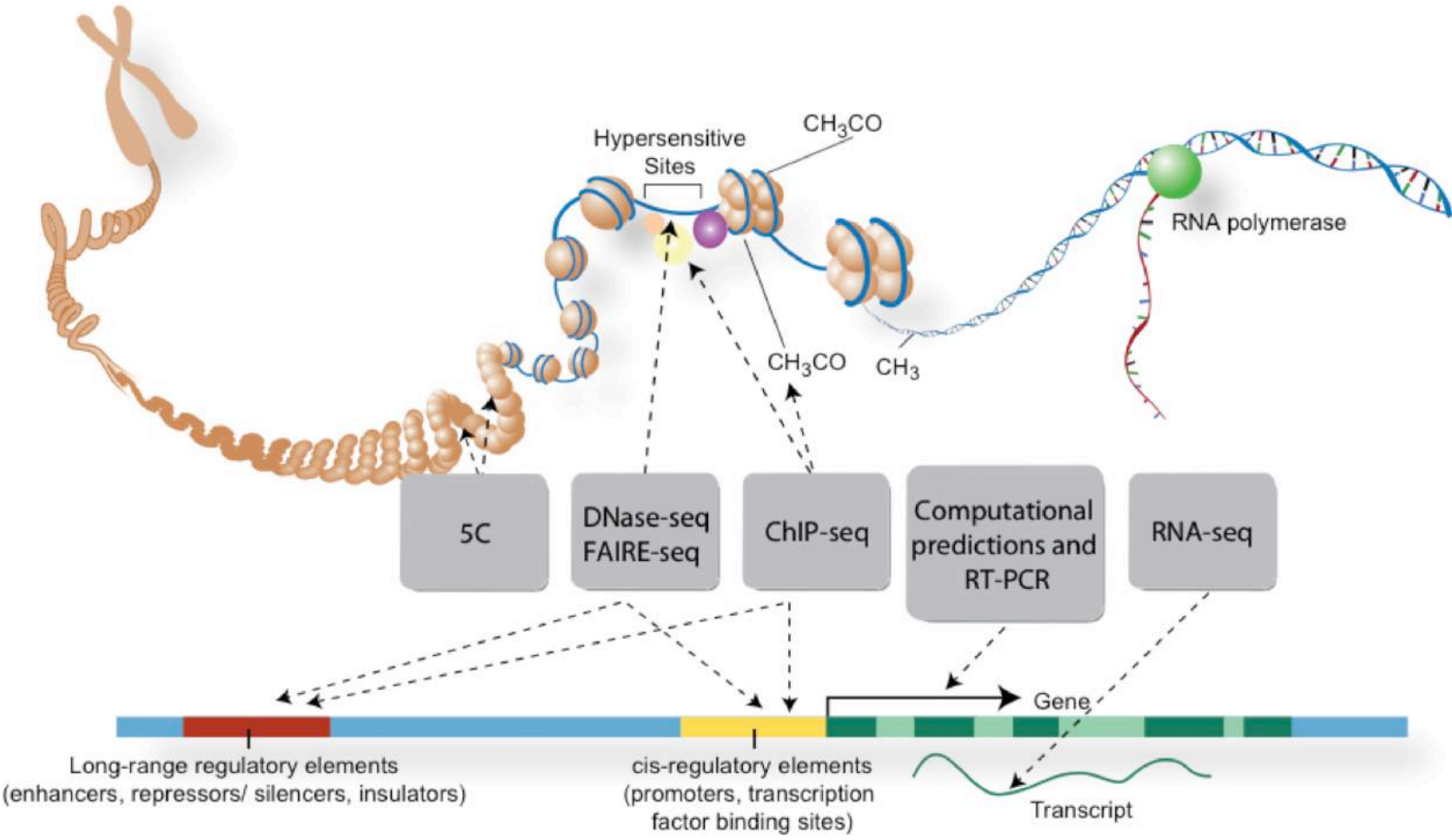
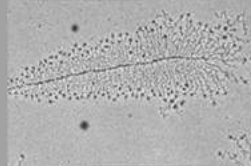
(Guttman et al. (2011) *Nature*)

IncRNS-ek funkciója lehet a más kromoszómákon levő gének csendesítése



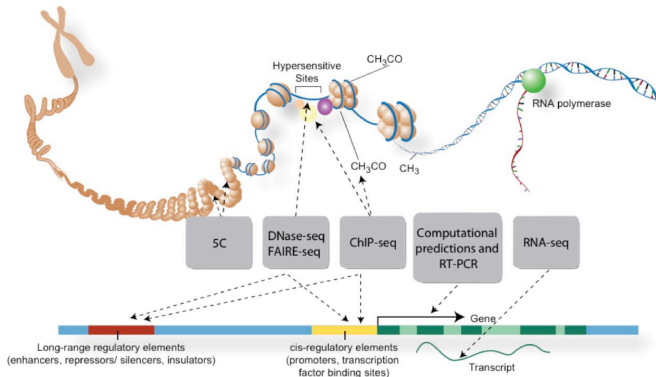
(Rinn et al. (2007) Cell)

ENCODE – Encyclopedia of DNA Elements



(Rinn et al. (2007) Cell)

ENCODE – Encyclopedia of DNA Elements



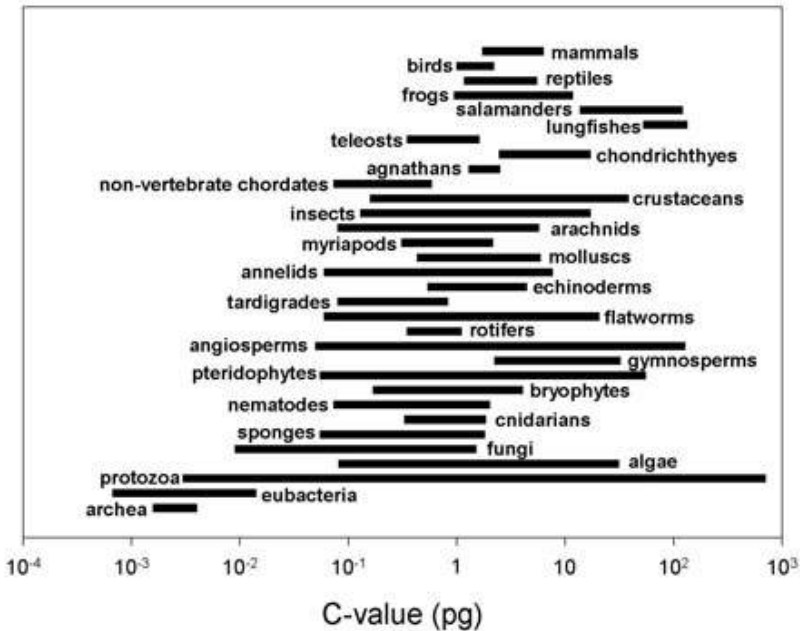
“The vast majority (80.4%) of the human genome participates in at least one biochemical RNA- and/or chromatin-associated event in at least one cell type. Much of the genome lies close to a regulatory event: 95% of the genome lies within 8 kilobases (kb) of a DNA–protein interaction (as assayed by bound ChIP-seq motifs or DNase I footprints), and 99% is within 1.7 kb of at least one of the biochemical events measured by ENCODE.”

(ENCODE Consortium (2012) *Nature*)

DE: az emberi genom <2%-a kódol fehérjét, vagyis ha a nem kódoló rész nagy része funkcionális, akkor az vagy ncRNS-t kell kódoljon, vagy valami szabályozószekvenciát

DE 2: Ha valóban ilyen mértékben funkcionális a genom, akkor hogy magyarázható, hogy csak max.~8%-a van szelekció alatt....?

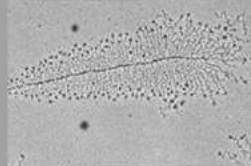
Érvek az ENCODE “funkció” definíciója ellen



C-value paradox: a genom méret azonos csoporton belül is nagyságrendnyit változhat és nem nagyon korellál a szervezeti komplexitással

- pl tüdőshalak genomja 130 Gb körüli (az emberé 3Gb), míg a fugu genom 400 Mb
- ha egy genom 80%-a funkcionális lenne, ilyen mértékű redukció nem lenne elképzelhető

- sok állati genom 30-70%-a ún. “ugráló génekből” és ezek az egykor aktív szekvenciák, amelyeket a sejt aktív módon szupresszál, néha megnyilvánulhatnak
- gének keletkeznek és elpusztulnak és a folyamat fázisaiban fogunk transzkripciónak látni
- hasonló módon, transzkripciós faktorok véletlenszerűen is hozzákötődhetnek a genomhoz (mutációk során nem funkcionális kötőhelyek keletkeznek), és az ilyenkor fellazuló kromatinban transzkripció is detektálható lehet
- az ENCODE definíciója lényegében a zajt is funkcionálisnak veszi



A humán genom kevesebb mint negyede lehet fontos

Table 1

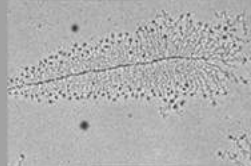
Replacement Level Fertility Values in Humans As a Function of the Deleterious Mutation Rate (μ_{del}) and the Fraction of the Genome that is Functional^{a, b}

μ_{del}	Functional Fraction of the Genome										
	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.50	0.80	1.00
4.0×10^{-10}	1.1	1.3	1.4	1.6	1.8	2.1	2.4	2.7	3.4	7.1	12
5.0×10^{-10}	1.2	1.4	1.6	1.8	2.2	2.5	2.9	3.4	4.6	12	22
6.0×10^{-10}	1.2	1.4	1.7	2.1	2.5	3.0	3.6	4.4	6.3	19	40
7.0×10^{-10}	1.2	1.5	1.9	2.4	2.9	3.6	4.5	5.6	8.6	31	74
8.0×10^{-10}	1.3	1.6	2.1	2.7	3.4	4.4	5.6	7.1	12	51	136
9.0×10^{-10}	1.3	1.7	2.3	3.0	4.0	5.3	6.9	9.1	16	83	252
1.0×10^{-9}	1.4	1.8	2.5	3.4	4.6	6.3	8.6	12	22	136	466
2.0×10^{-9}	1.8	3.4	6.3	12	22	40	74	136	466	1.9×10^4	2.2×10^5
3.0×10^{-9}	2.5	6.3	16	40	100	252	633	1.6×10^3	1.0×10^4	2.5×10^6	1.0×10^8
4.0×10^{-9}	3.4	12	40	136	466	1.6×10^3	5.4×10^3	1.9×10^4	2.2×10^5	3.5×10^8	4.7×10^{10}
5.0×10^{-9}	4.6	22	100	466	2.2×10^3	1.0×10^4	4.7×10^4	2.2×10^5	4.7×10^6	4.7×10^{10}	2.2×10^{13}
6.0×10^{-9}	6.3	40	252	1.6×10^3	1.0×10^4	6.4×10^4	4.0×10^5	2.5×10^6	1.0×10^8	6.4×10^{12}	1.0×10^{16}
7.0×10^{-9}	8.6	74	633	5.4×10^3	4.7×10^4	4.0×10^5	3.4×10^6	3.0×10^7	2.2×10^9	8.8×10^{14}	4.8×10^{18}
8.0×10^{-9}	12	136	1.6×10^3	1.9×10^4	2.2×10^5	2.5×10^6	3.0×10^7	3.5×10^8	4.7×10^{10}	1.2×10^{17}	2.2×10^{21}
9.0×10^{-9}	16	252	4.0×10^3	6.4×10^4	1.0×10^6	1.6×10^7	2.5×10^8	4.0×10^9	1.0×10^{12}	1.6×10^{19}	1.0×10^{24}
1.0×10^{-8}	22	466	1.0×10^4	2.2×10^5	4.7×10^6	1.0×10^8	2.2×10^9	4.7×10^{10}	2.2×10^{13}	2.2×10^{21}	4.8×10^{26}
2.0×10^{-8}	466	2.2×10^5	1.0×10^8	4.7×10^{10}	2.2×10^{13}	1.0×10^{16}	4.8×10^{18}	2.2×10^{21}	4.8×10^{26}	4.9×10^{42}	2.3×10^{53}

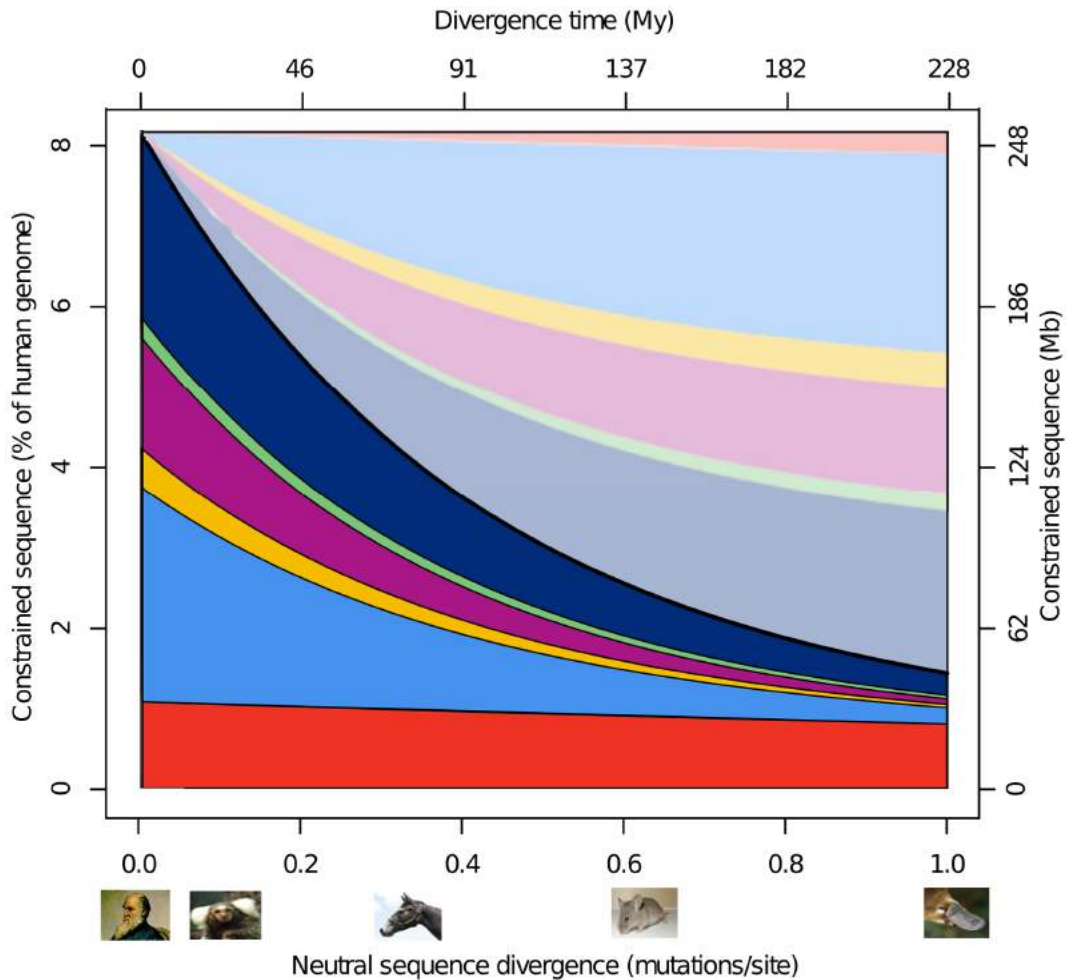
^aValues above 1.8 are unrealistically high in humans.

^bA more comprehensive table can be found in supplementary material, Supplementary Material online.

- $\mu_{del} = 4 \times 10^{-10}$ /nukleotid/generáció – ha csak a nonsense mutációt tekintjük károsnak
- $M_{del} = 2 \times 10^{-8}$ /nukleotid/generáció – ha minden missense mutáció is károsnak



A humán genom kódoló része: kb 8.2%



- Coding
- DNase HS¹
- TFBS²
- Enhancer³
- Promoter, UTR, or LncRNA⁴
- Un-annotated⁵
- Functional, not surviving to present
- Functional, surviving to present

¹Not Coding
²Not Coding or DNase HS
³Not Coding, DNase HS, or TFBS
⁴Not Coding, DNase HS, TFBS, or Enhancer
⁵Not Coding, DNase HS, TFBS, Enhancer, Promoter, UTR, or LncRNA