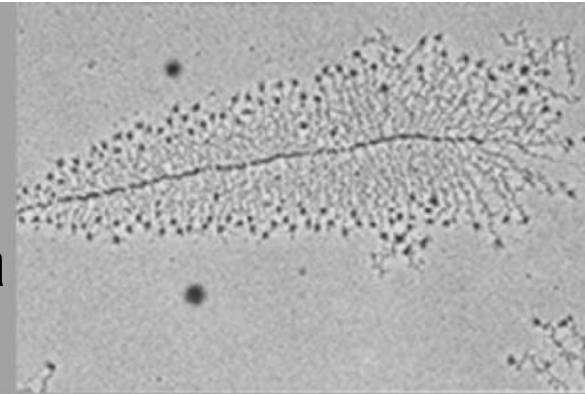




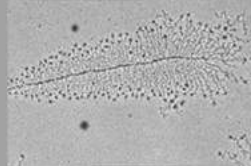
# Genomika

## Az eukarióta transzkripció szabályozása

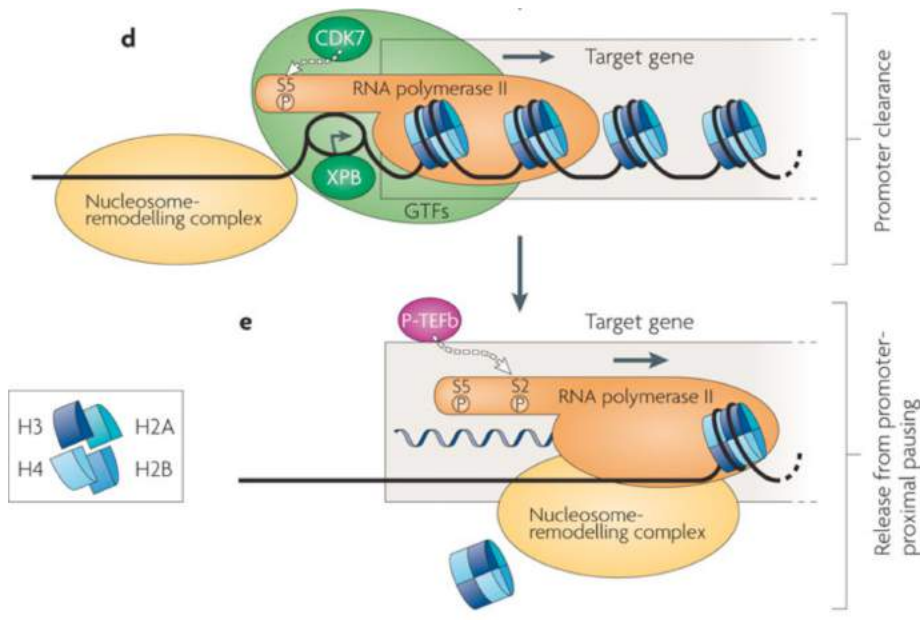
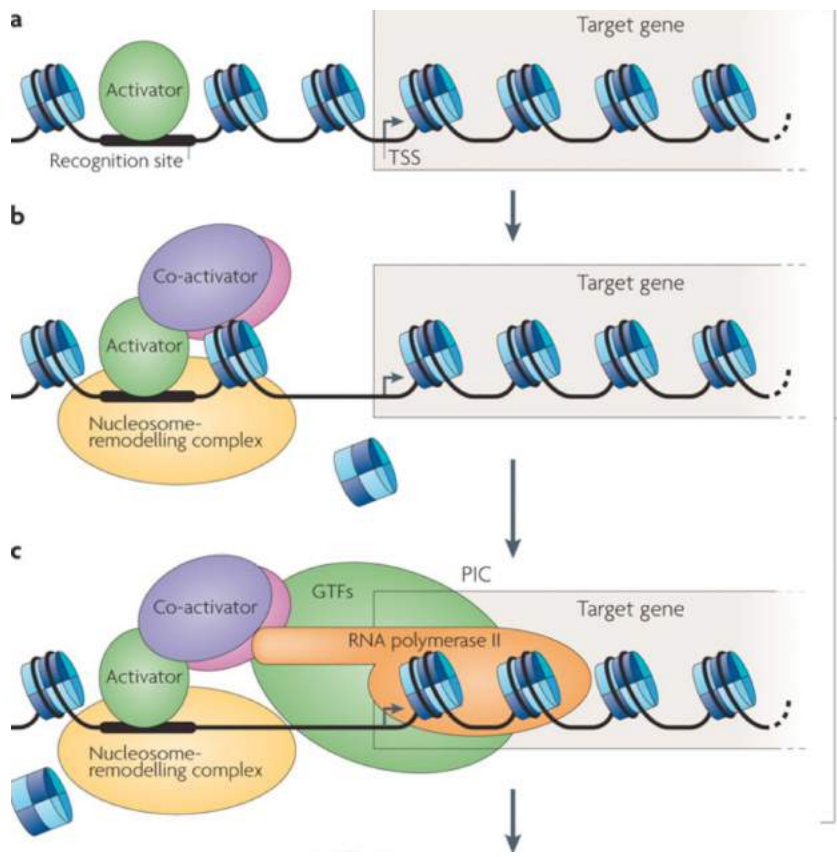


Varga Máté – ELTE Genetikai Tanszék  
([mvarga@ttk.elte.hu](mailto:mvarga@ttk.elte.hu))

2019.09.16.

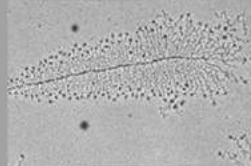


# Az eukarióta transzkripció

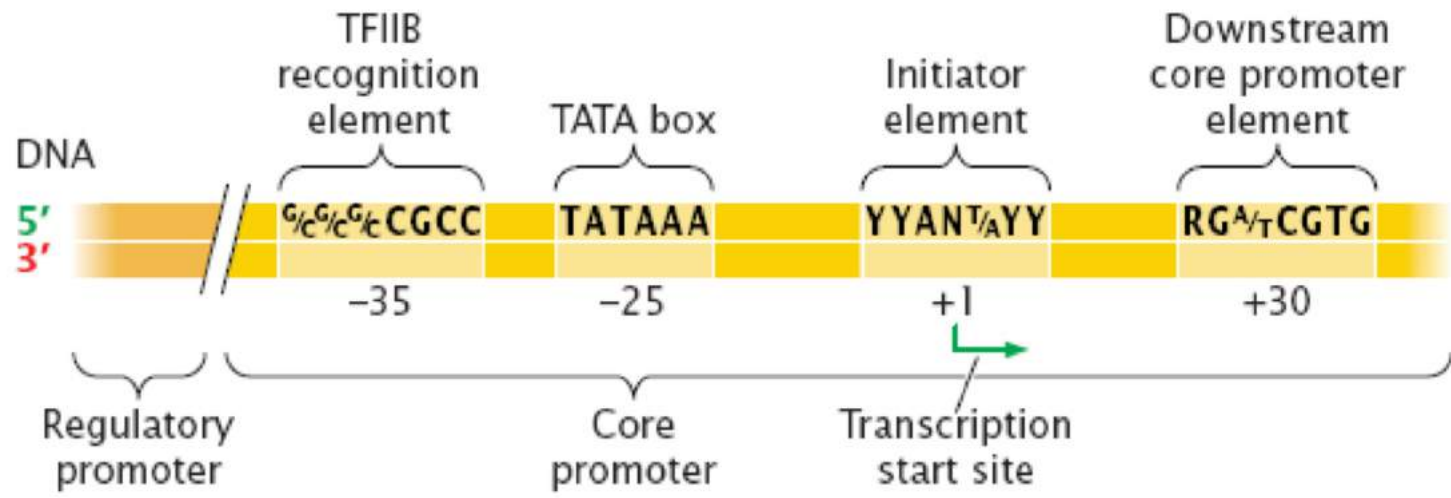


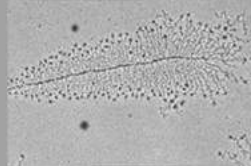
Nature Reviews | Genetics

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



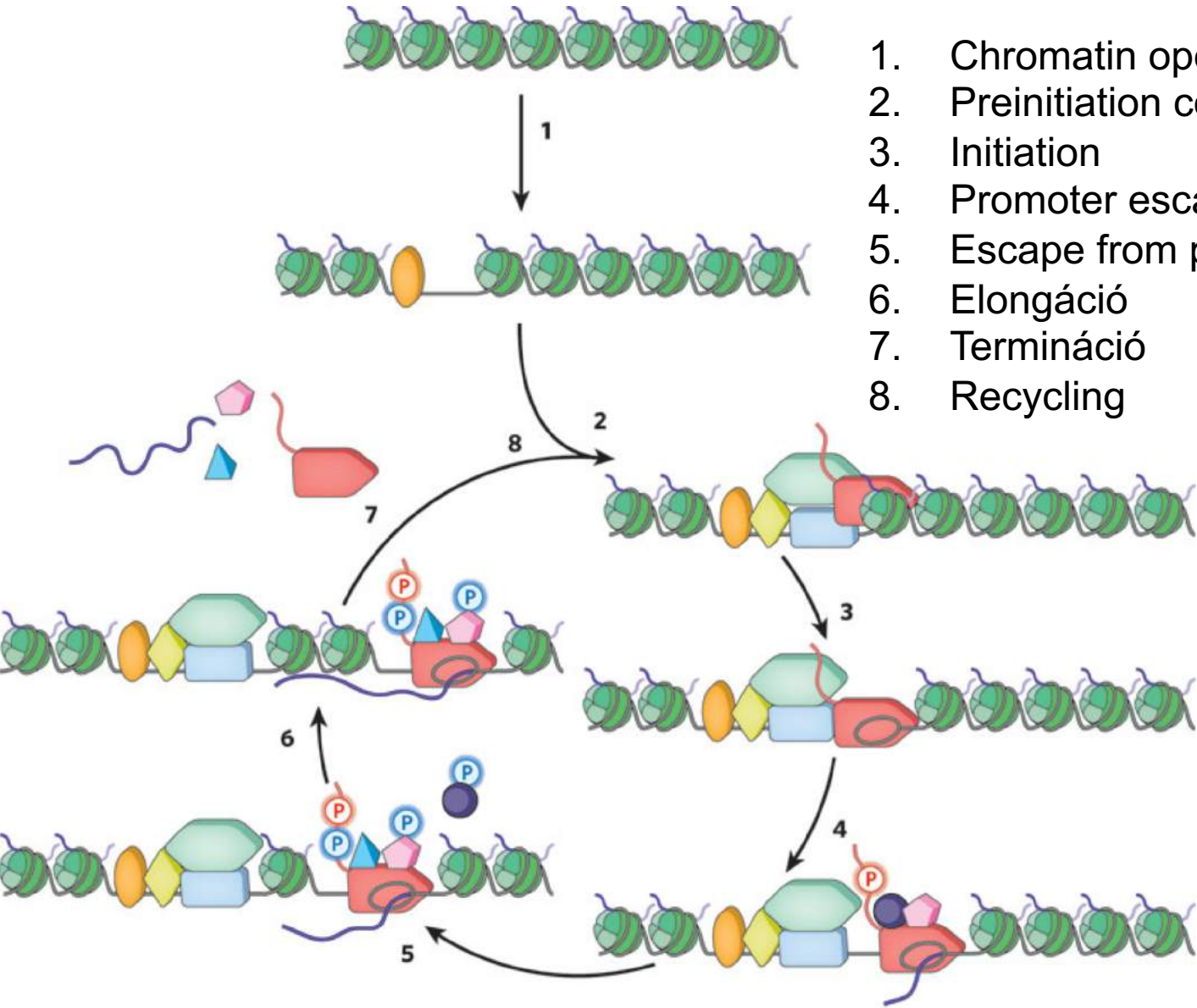
# Az alap-promóter (core promoter)

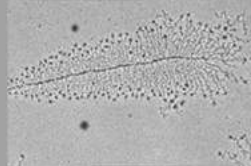




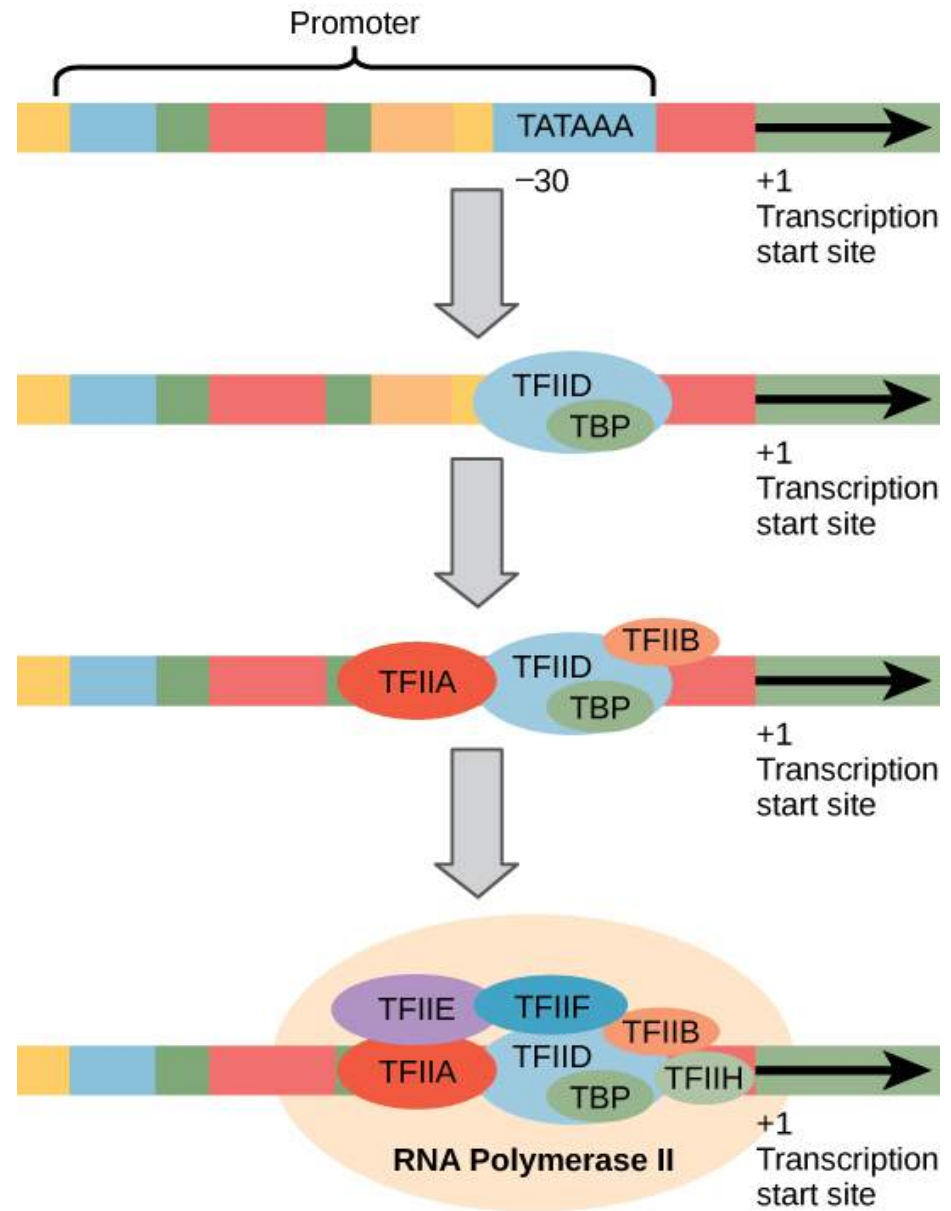
# A transzkripció ciklus

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

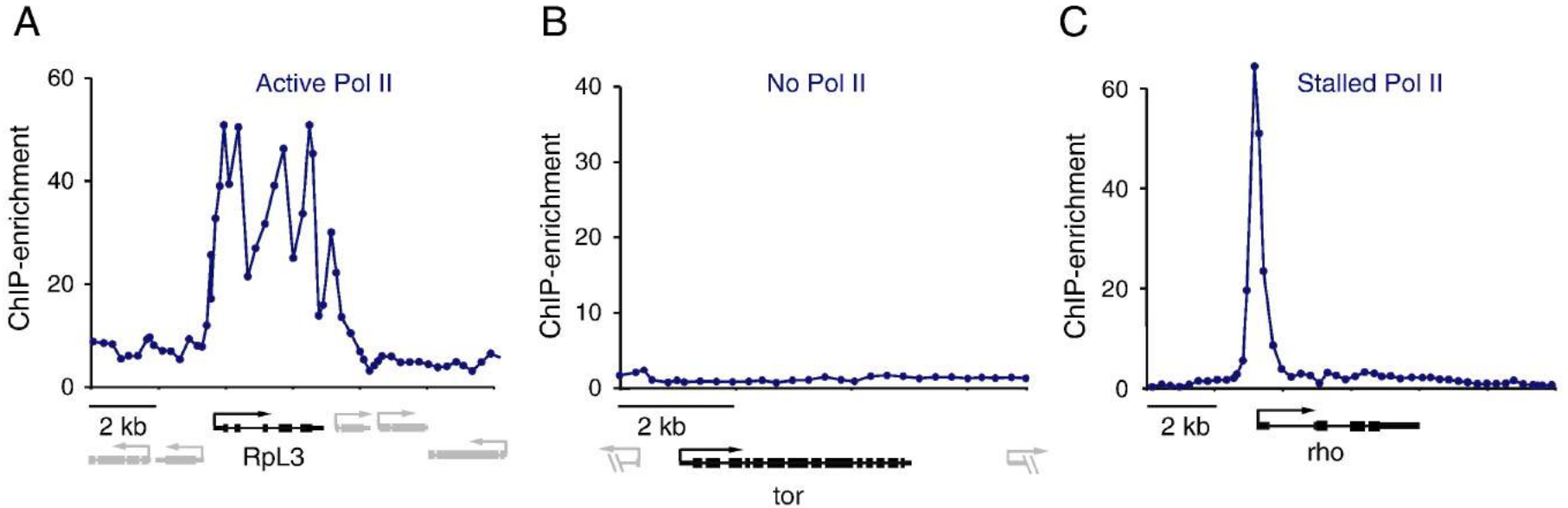
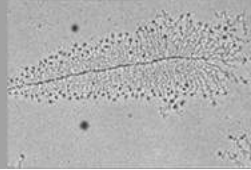




# A preiniciációs komplex (PIC) összeállása



# Transzkripció szabályozása: különböző RNS polimeráz II kötődési profiok



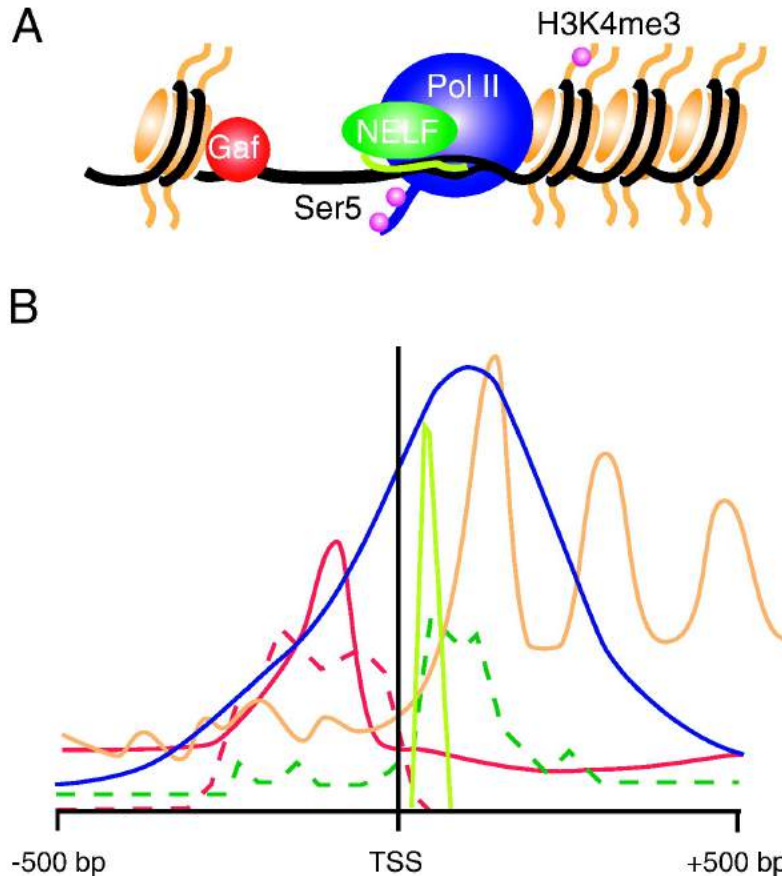
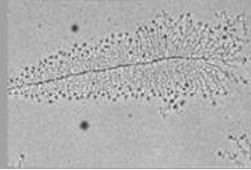
*rpl13* = housekeeping gén (folyamatosan átíródik)

*tor* = nem szükséges a fejlődéshez

*rho* = fejlődést szabályozó gén



# A transzkripció szabályozása: a fejlődést szabályozó gének nyitott promótere



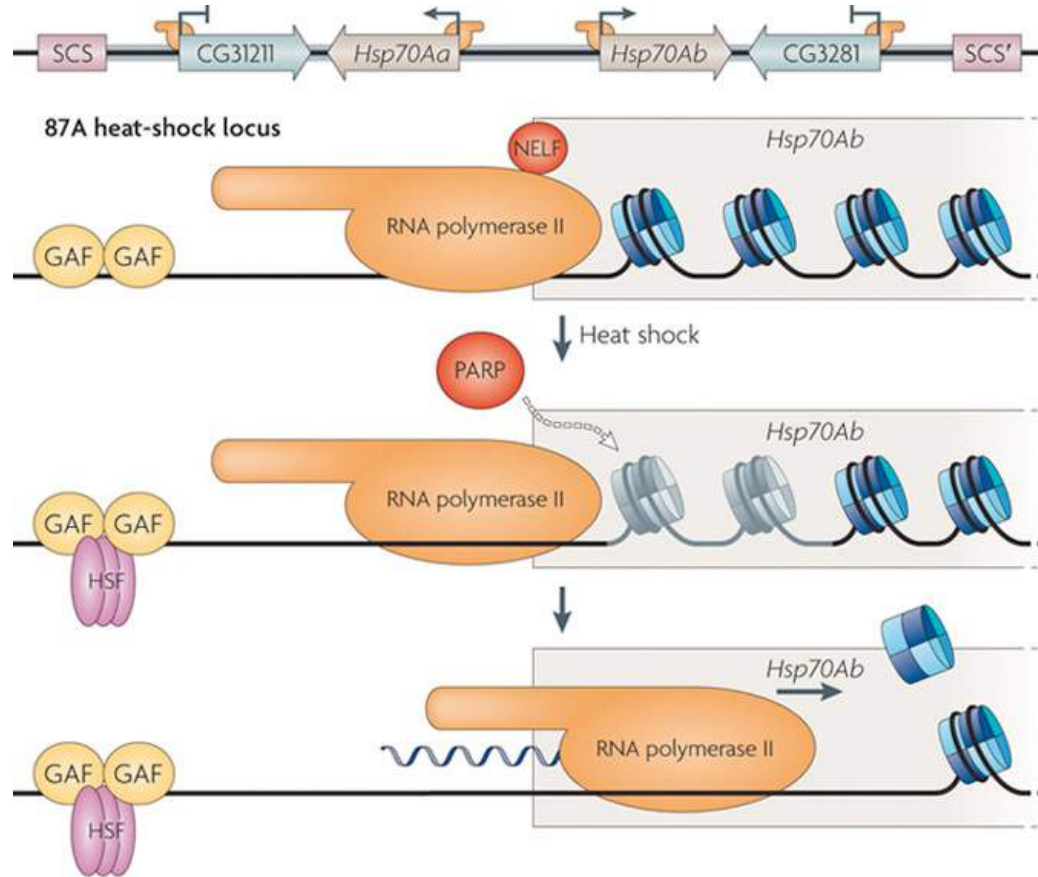
- a fejlődést szabályozó gének szigorú kontroll alatt vannak

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

- PolII megakad a promoternél, de könnyen “továbbengedhető” (a NELF elvonásával), hogy elinduljon a transzkripció

NELF = Negative ELongation Factor

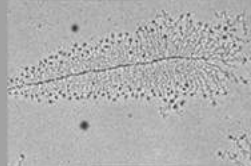
# A transzkripció szabályozása: a hő sokk fehérjék nyitott promótere



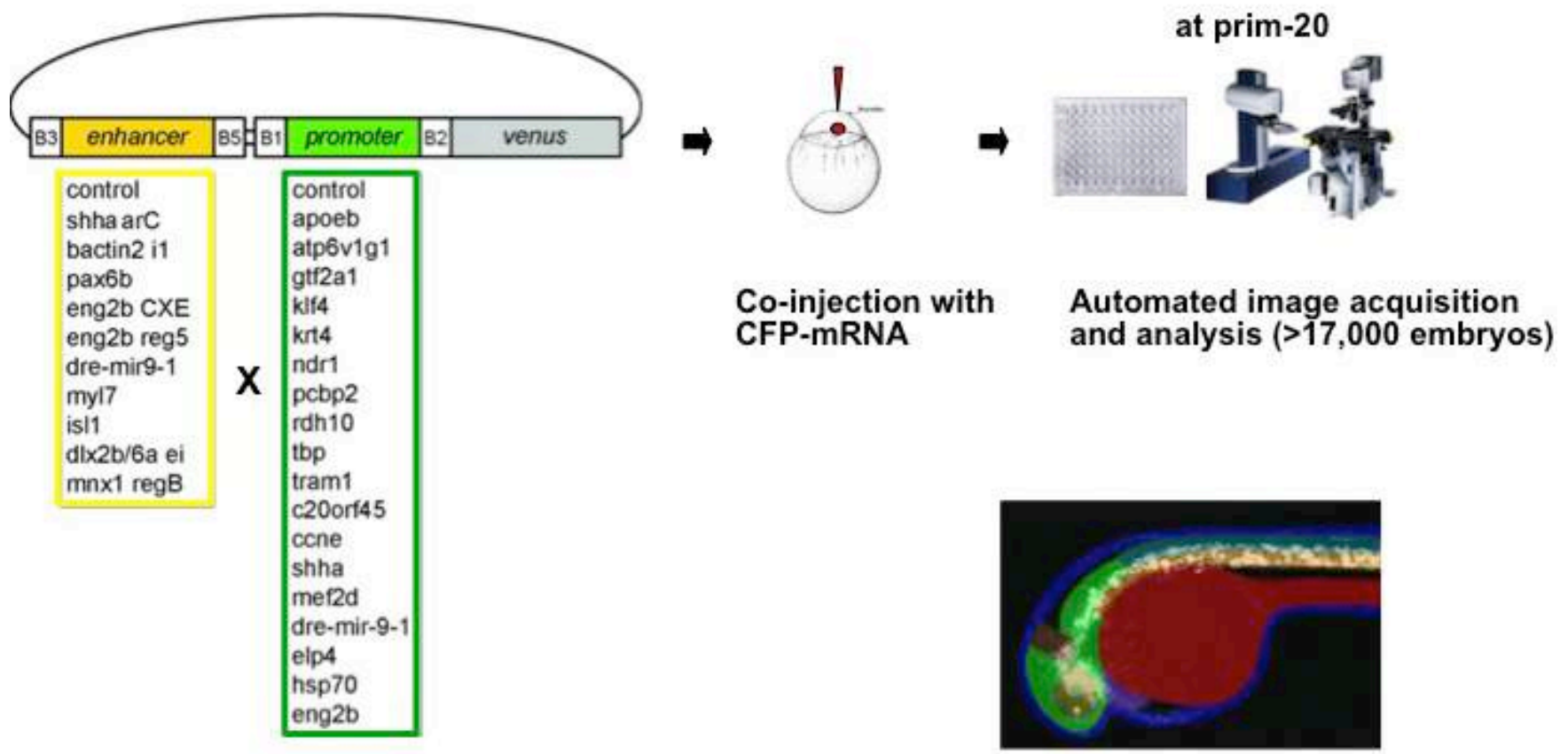
NELF = Negative ELongation Factor

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





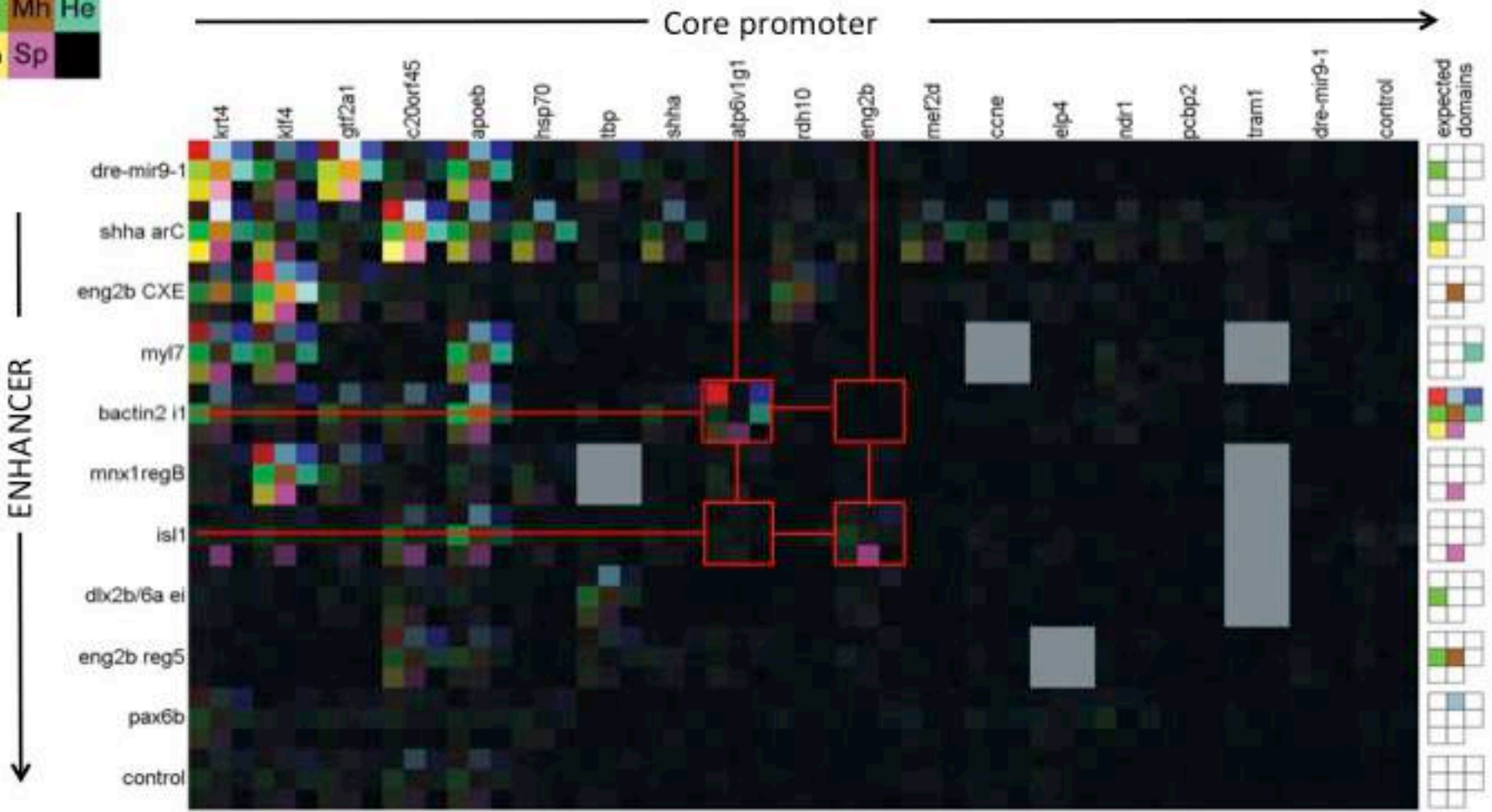
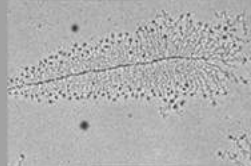
# De létezik-e valóban “szabvány”-core promóter?



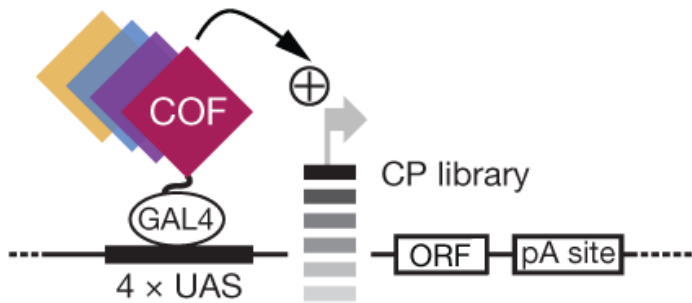
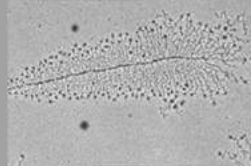
> 200 promóter-enhancer kombináció

(Müller Ferenc)

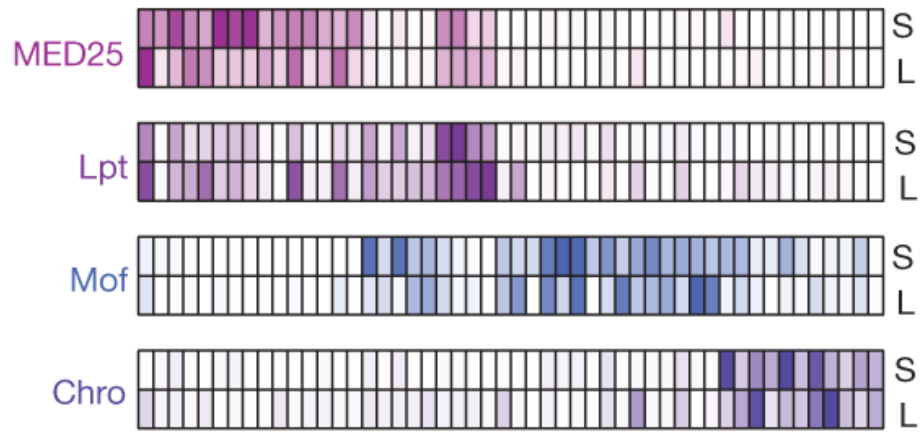
# De létezik-e valóban “szabvány”-core promóter?



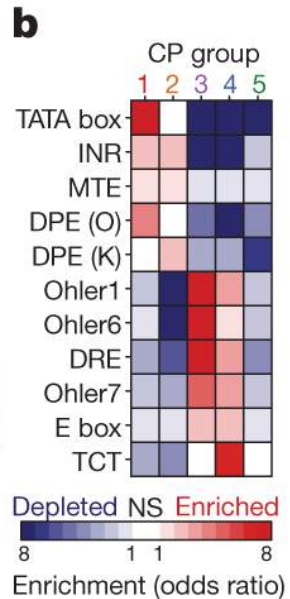
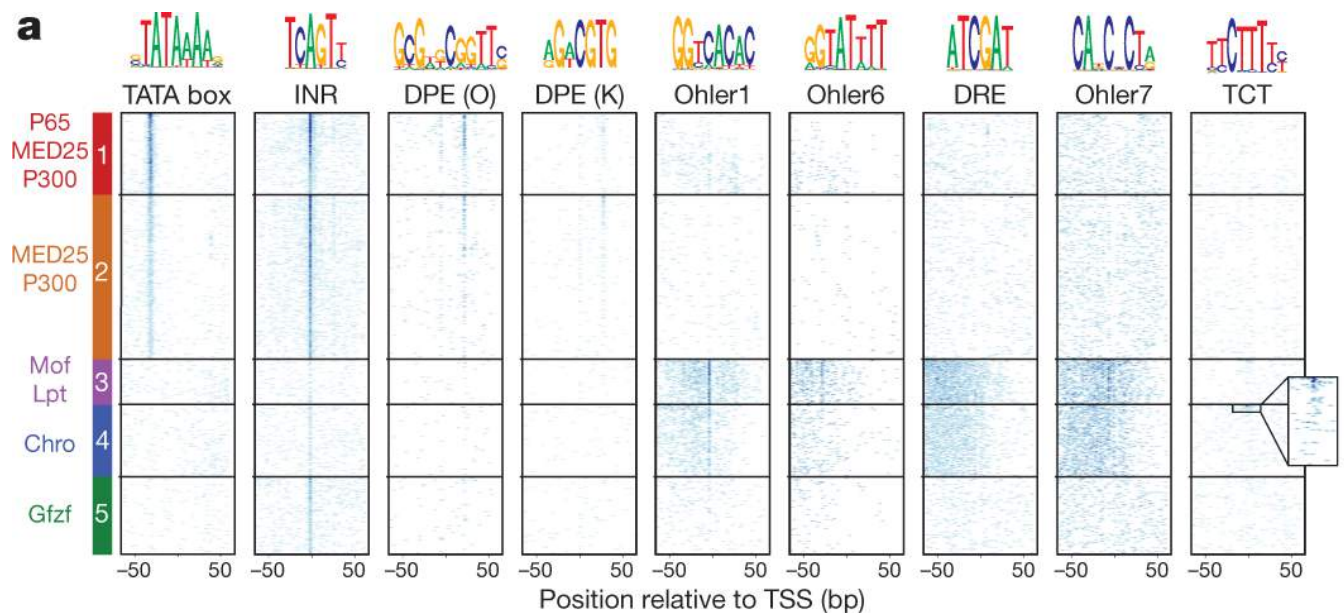
# De létezik-e valóban “szabvány”-core promóter?



CP candidates tested in luciferase assay

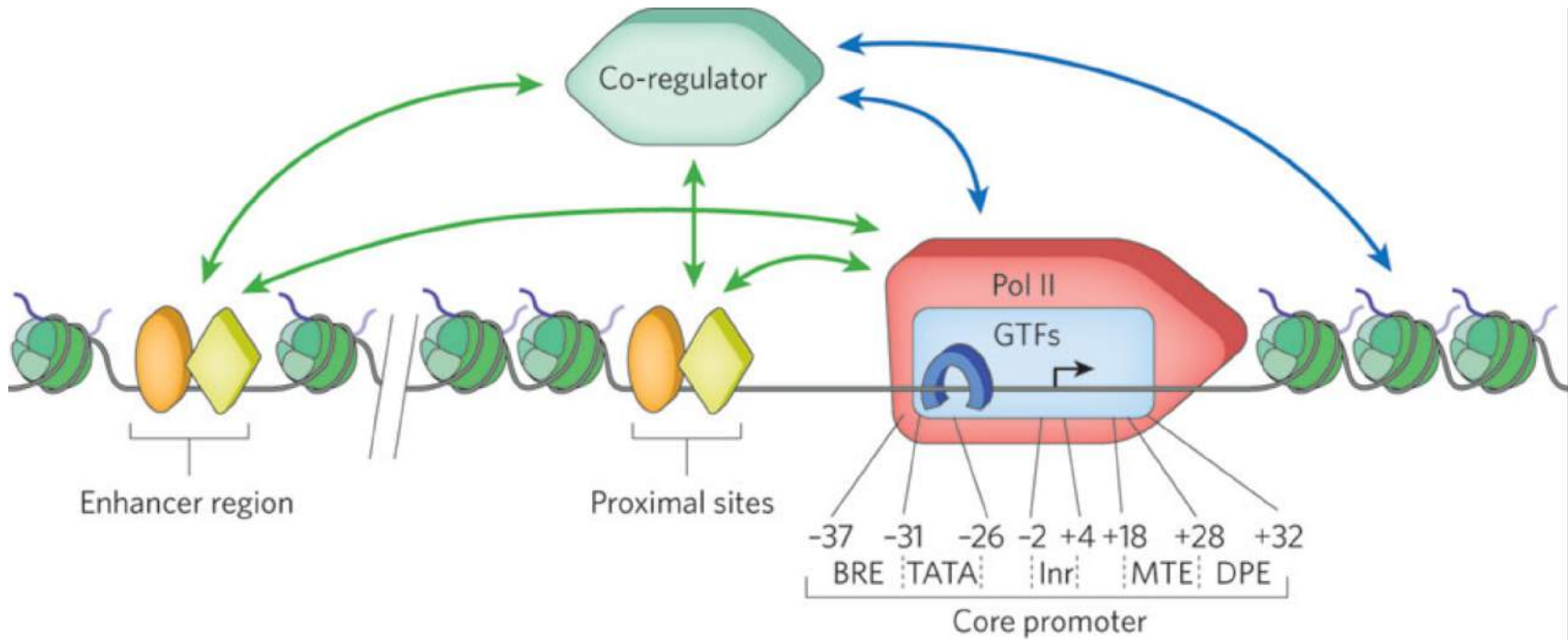


COF – transcriptional cofactor, CP – core promoter

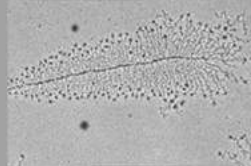


(Haberle et al., 2019 Nature)

# Transzkripciót szabályozó kölcsönhatások

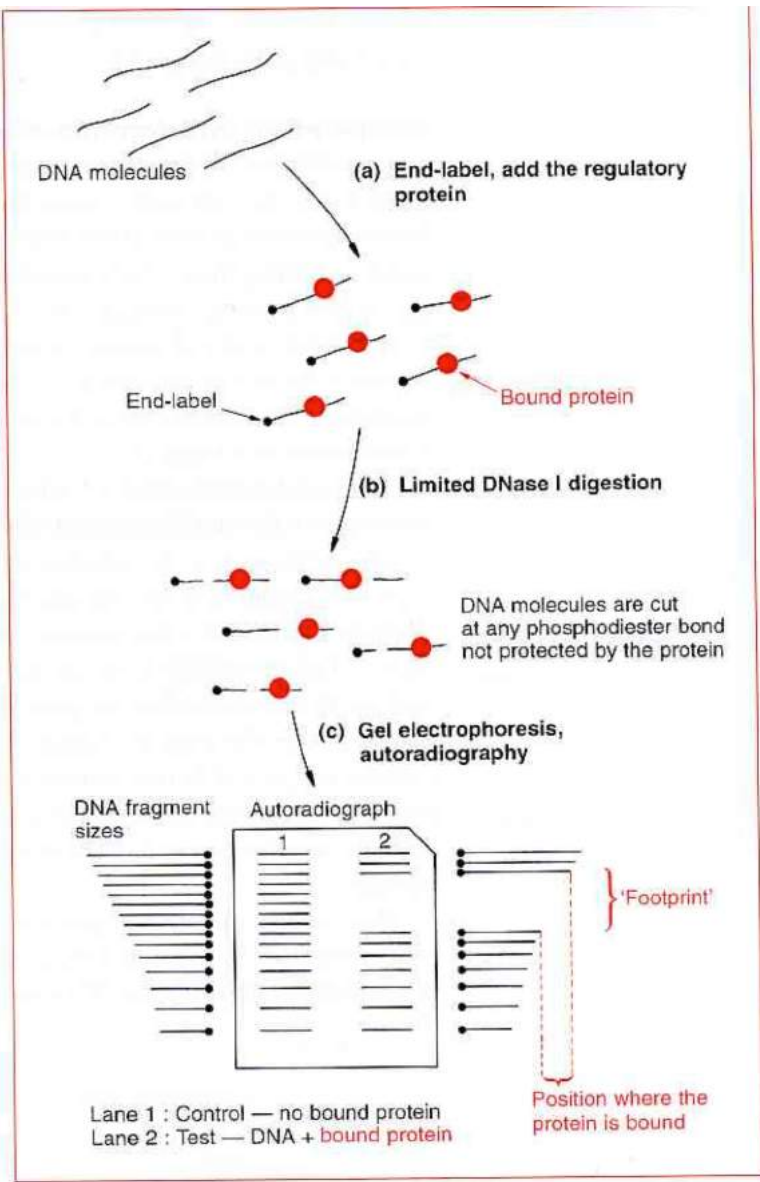


GTF = General Transcription Factors

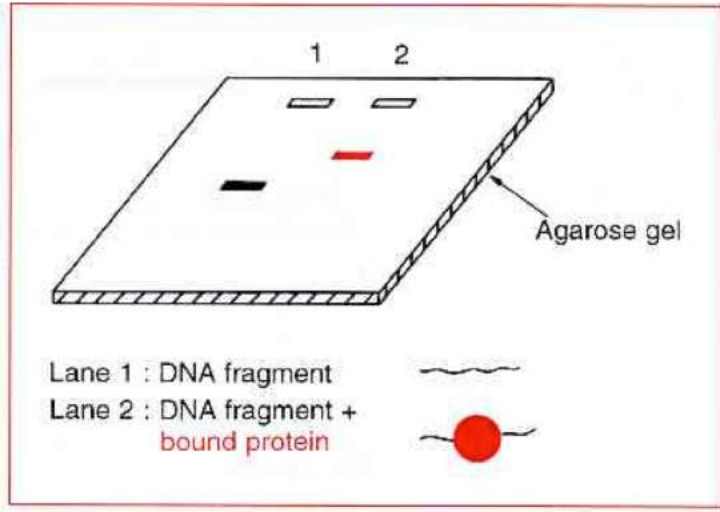


# Transzkripció faktorok kötődésének vizsgálata

## 1. - DNáz "lábnyom" (footprinting)

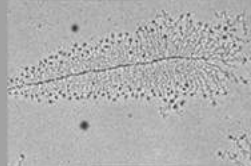


## 2. - EMSA/Band shift/Gel shift assay

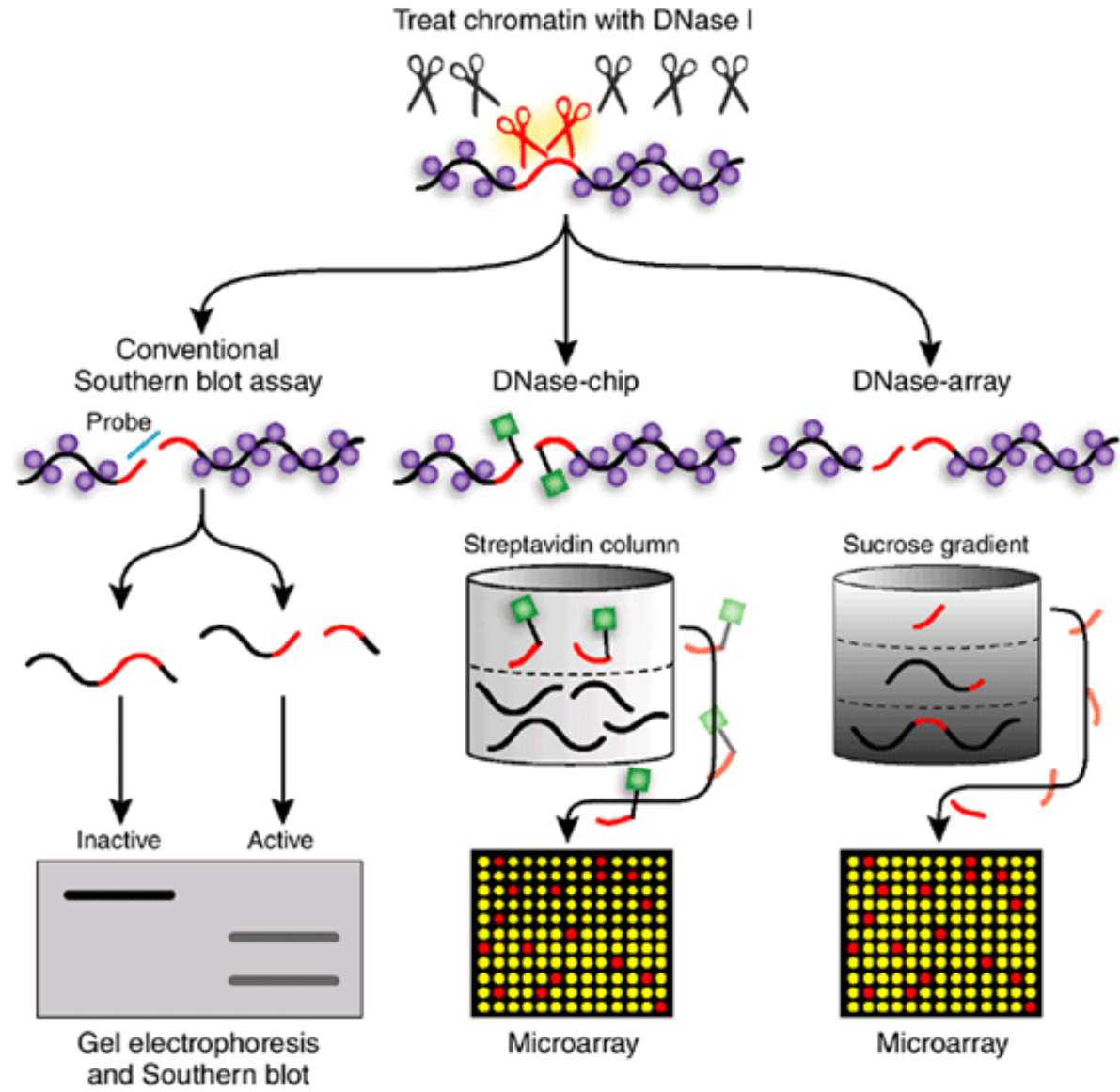


## 3. - Chromatin immunoprecitáció (ChIP)



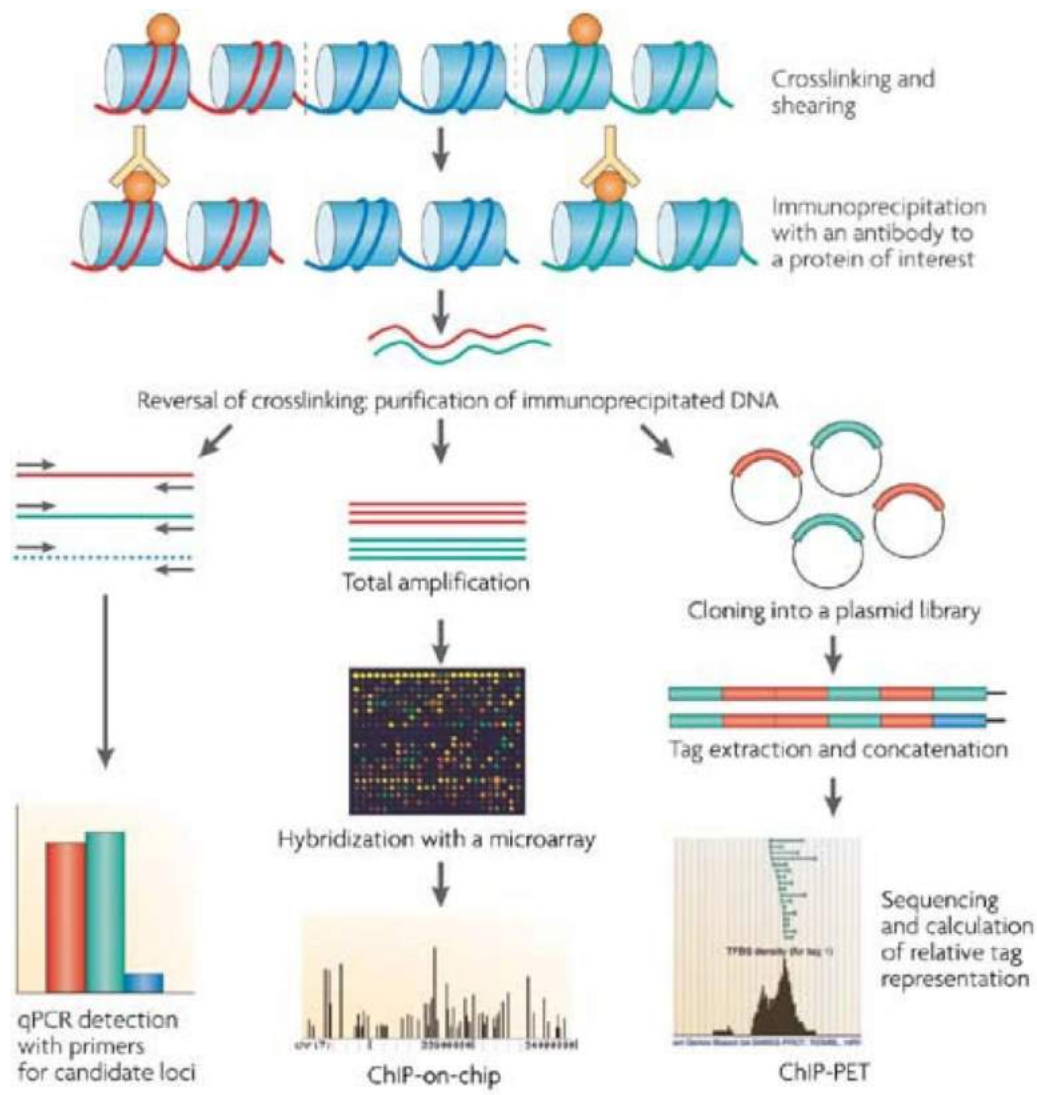
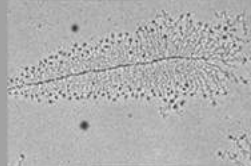


# A kromatin (nukleoszómák, TF kötődés) vizsgálata DNáz hiperszenzitivitási vizsgálatokkal történik

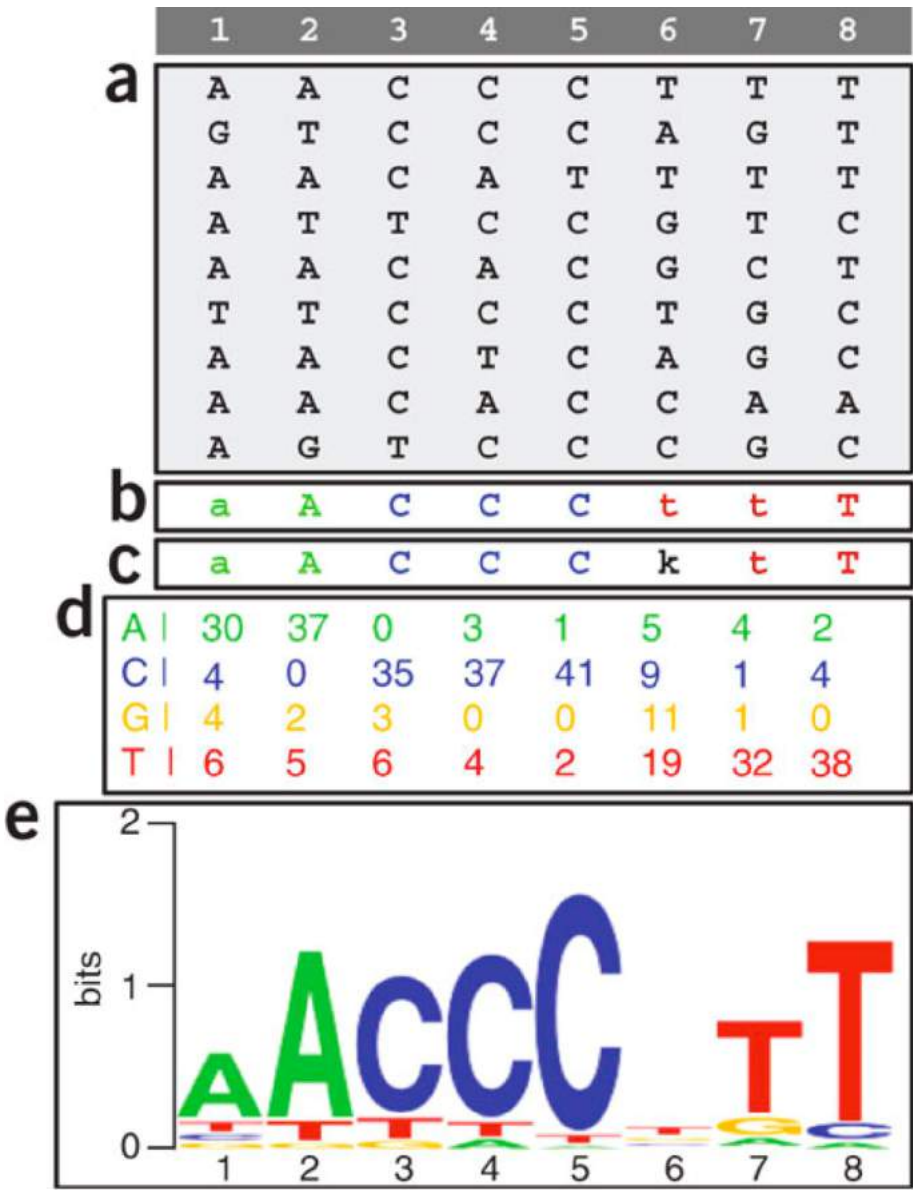
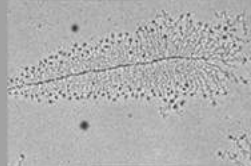




# Chromatin-immunoprecipitáció (ChIP) variációk



# Konszenzus TF kötőhelyek

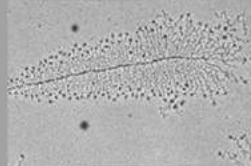


- néhány példa a *Drosophila* Krüppel transzkripció faktorának kötőhelyeire

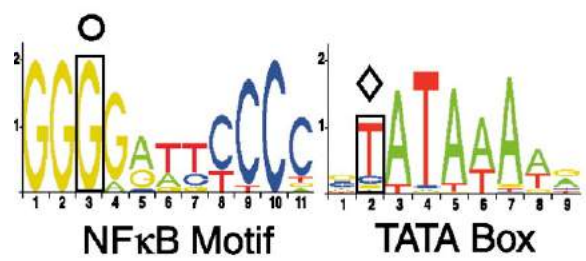
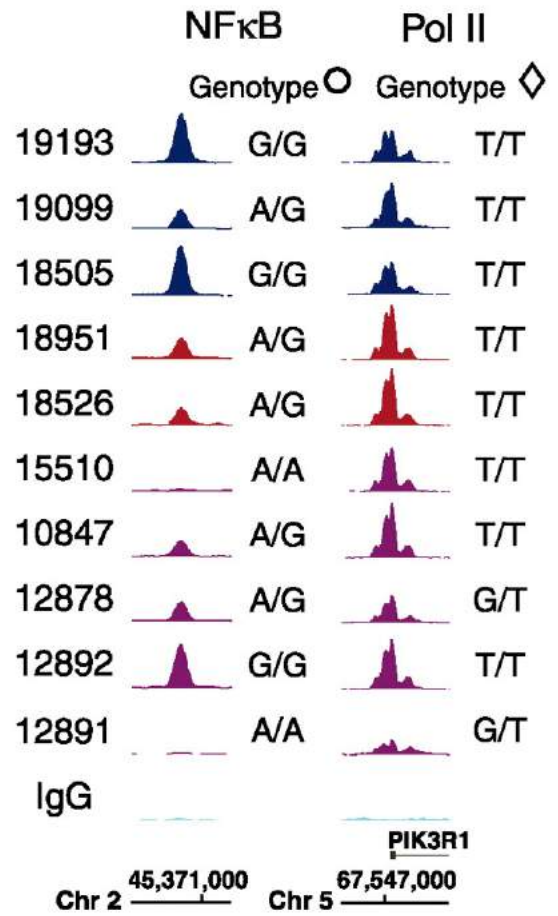
- szigorú konszenzus
- degenerált konszenzus
- PSSM (Position-Specific Scoring Matrix)

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

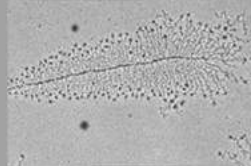
(Turatsinze et al. (2008) *Nat Prot*)



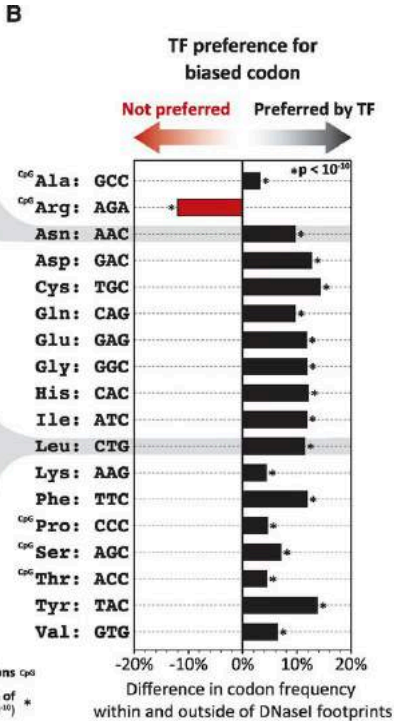
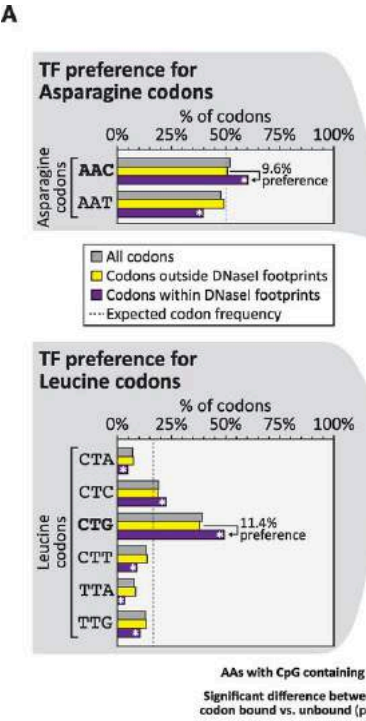
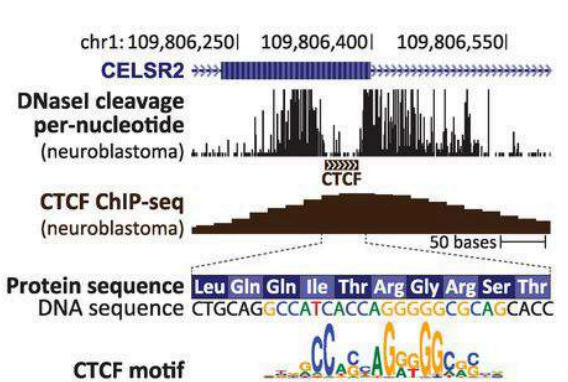
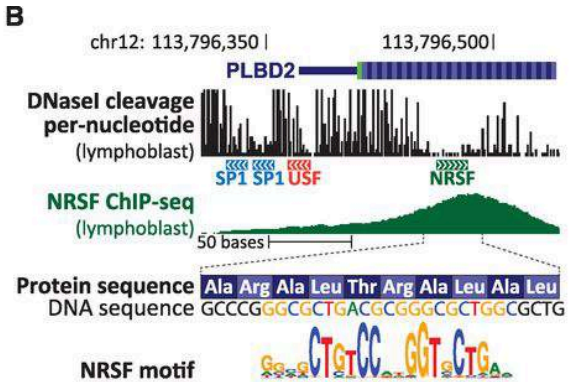
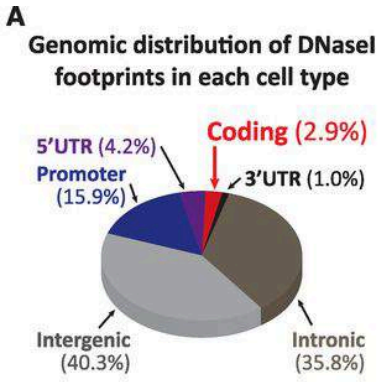
# Konszenzus TF-kötő helyek kisebb változásainak komoly transzkripció hatása lehet



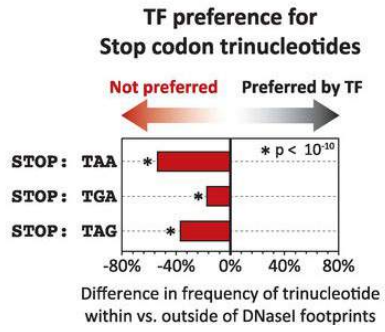
(Kasowski et al. (2010) *Science*)



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

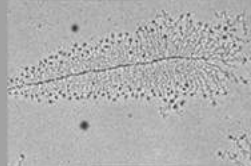


- a TF kötőhelyek konzerváltsága az oka, hogy bizonyos tripletek favorizálva vannak ....

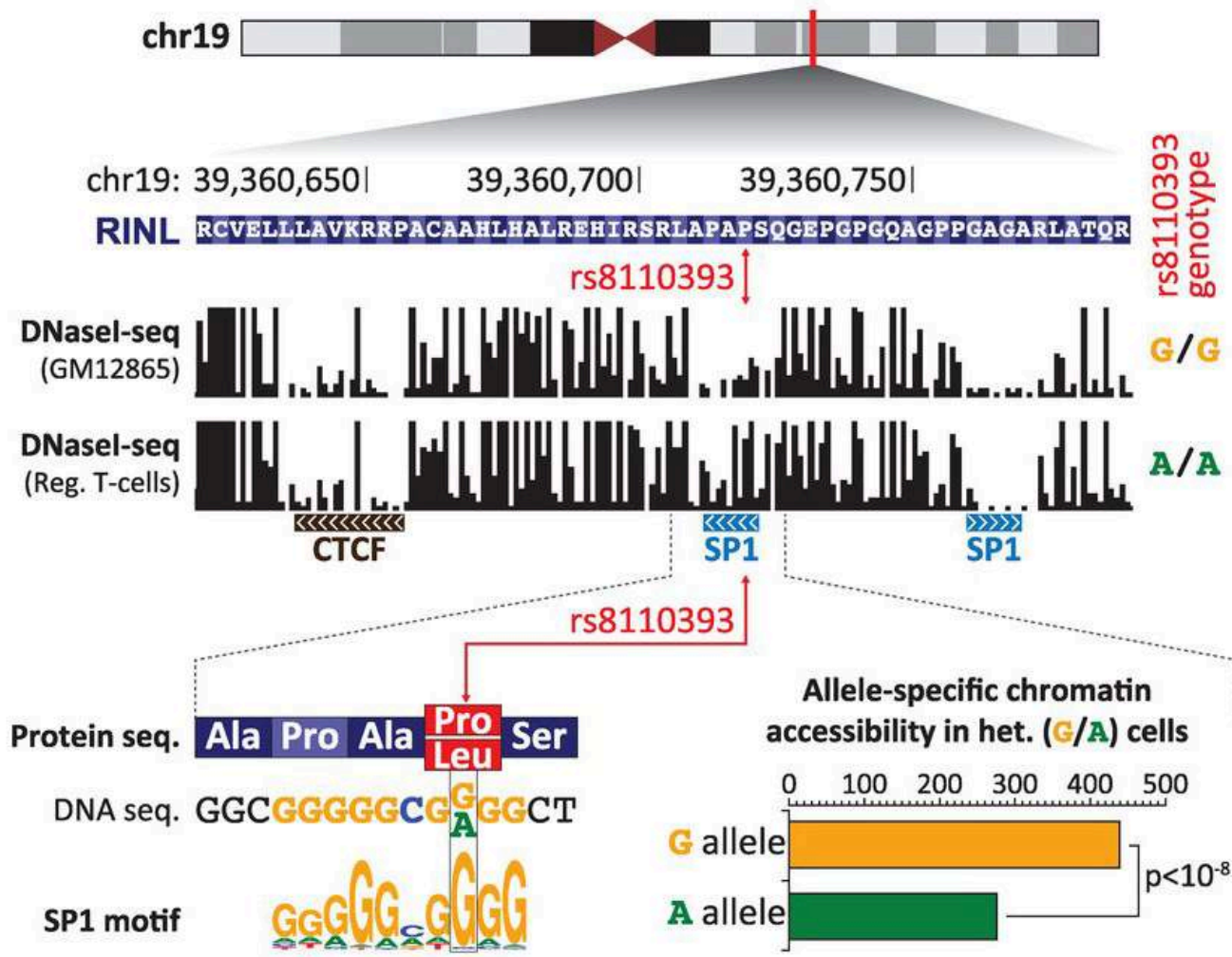


... a STOP kodonok pedig nem

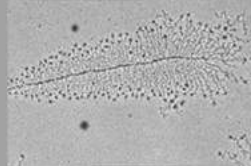




# A duonokban bekövetkező mutációk aminosavcsere mellett TF-kötést is befolyásolnak

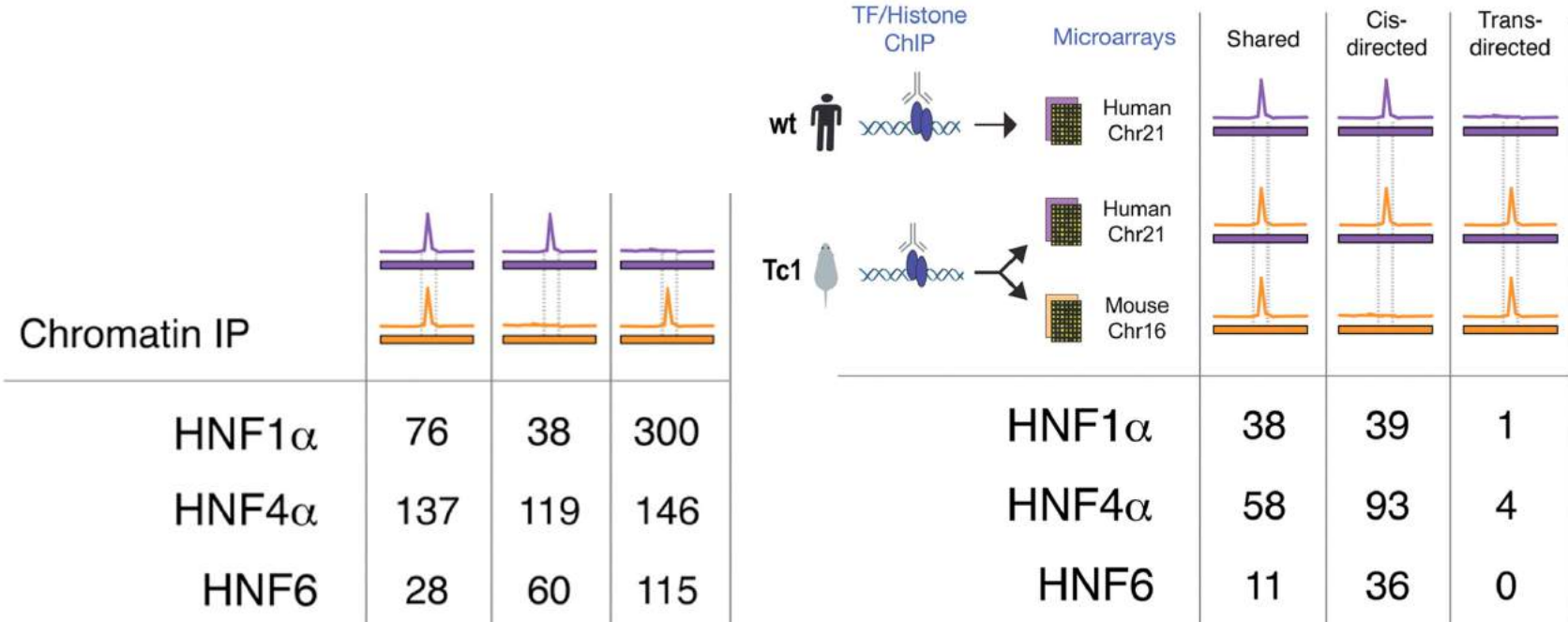


(Stergachis et al. (2013) *Science*)



# A TF-kötőhelyek turnoverje igen magas

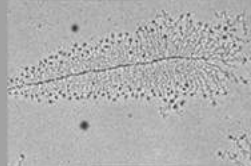
- szerkezeti és működési szempontból erősen konzervált májsejtek nagy különbségeket mutatnak az orthológ szekvenciák TF kötéshelyeiben



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

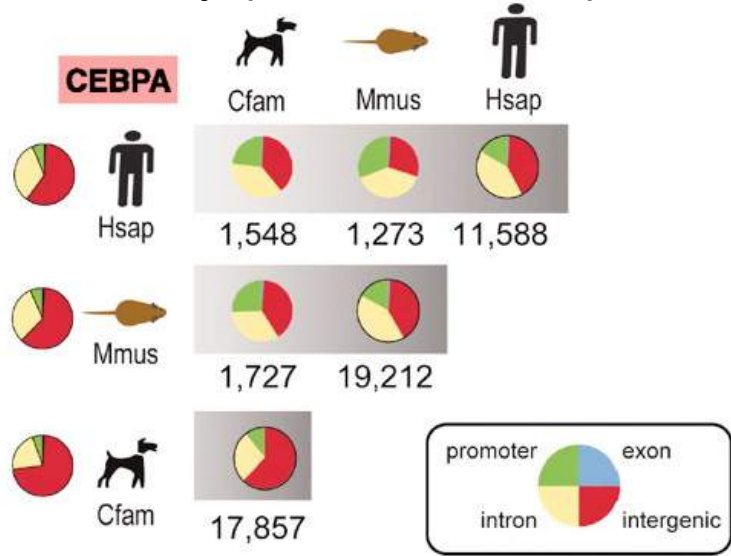
(Wilson et al. (2008) *Science*)



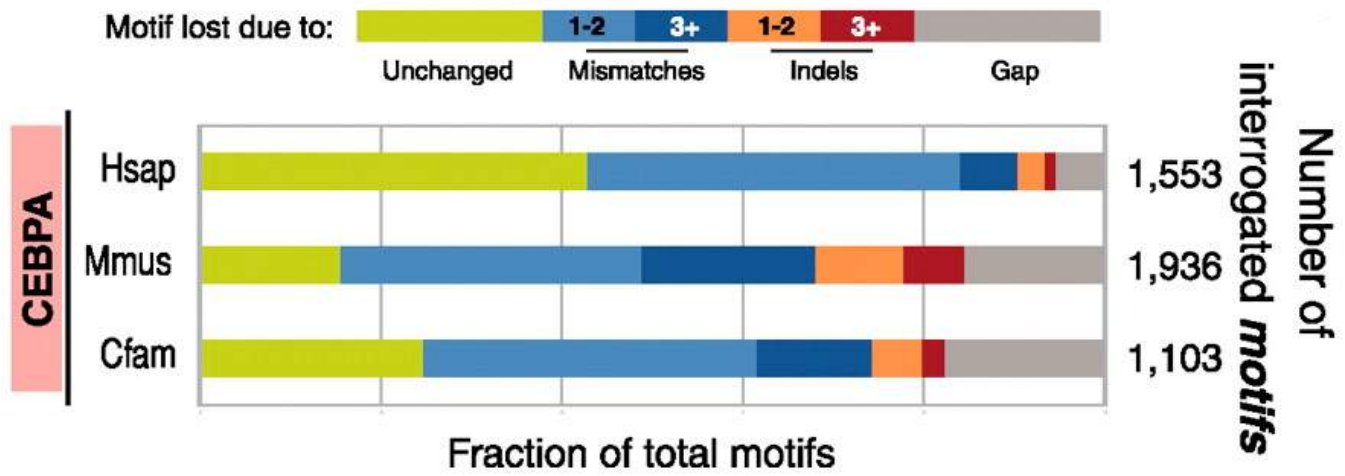
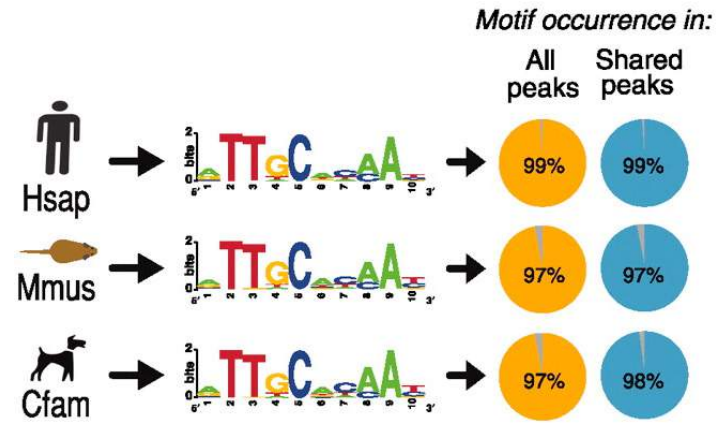


# A konzervált kötőhely még nem jelent kötődést is!

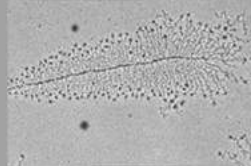
CEBPA: máj specifikus transzkripciós faktor



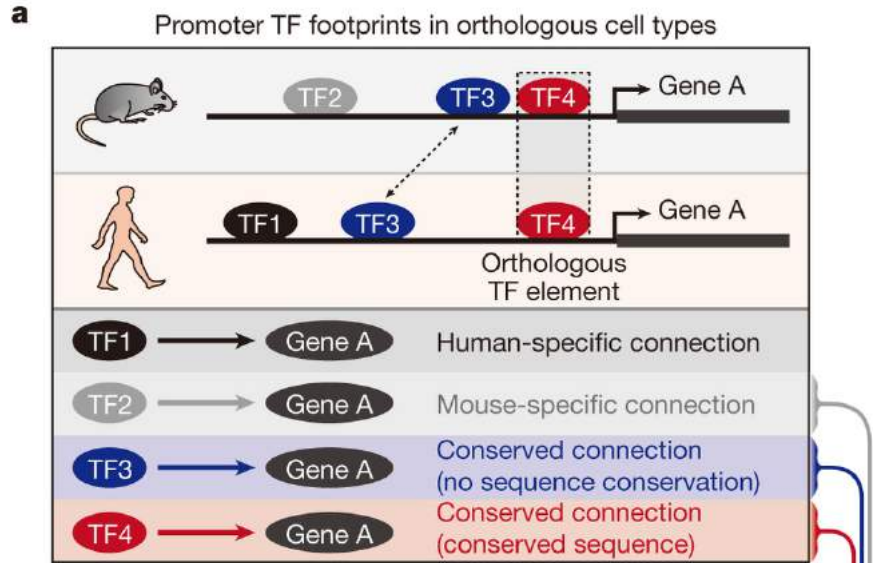
## CEBPA



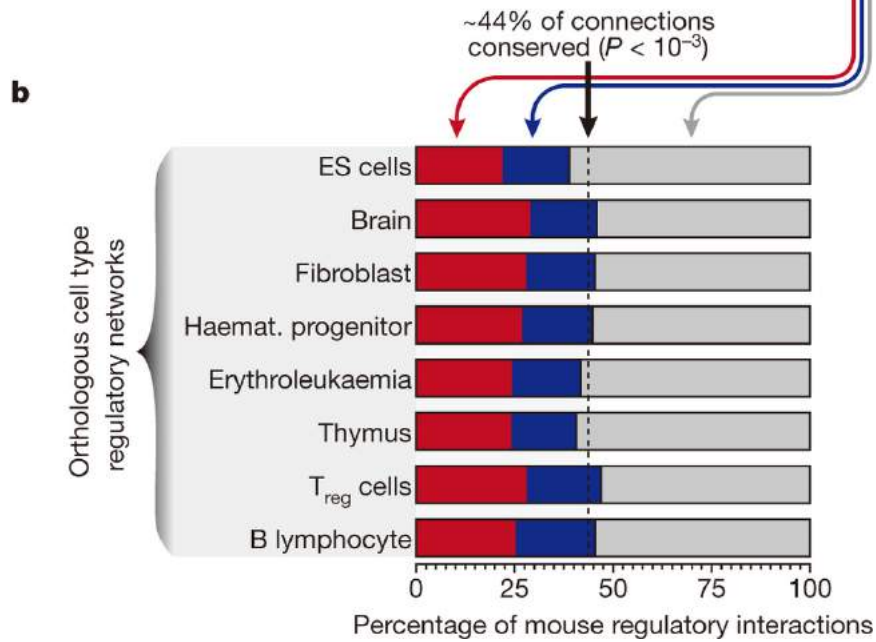
(Schmidt et al. (2010) Science)



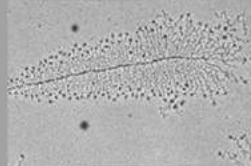
# TF-kötőhely turnover nem csak májsejtekre jellemző



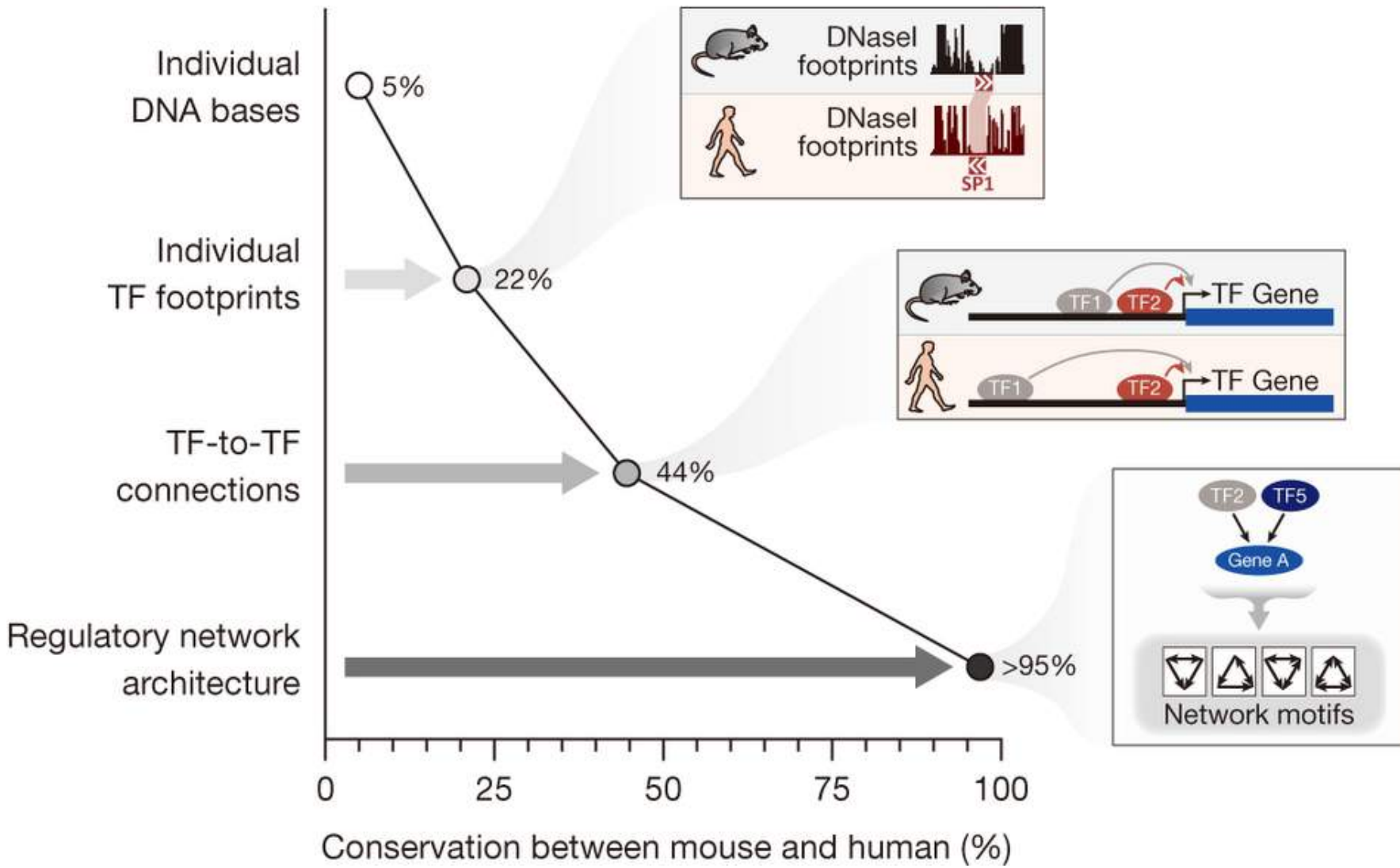
- átlagosan minden szövetben a kötőhelyek fele fajspecifikus és a konzervált kötőhelyek esetében is sok van, aminek az abszolút pozíciója nem konzervált



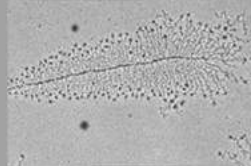
(Stergachis et al. (2014) *Nature*)



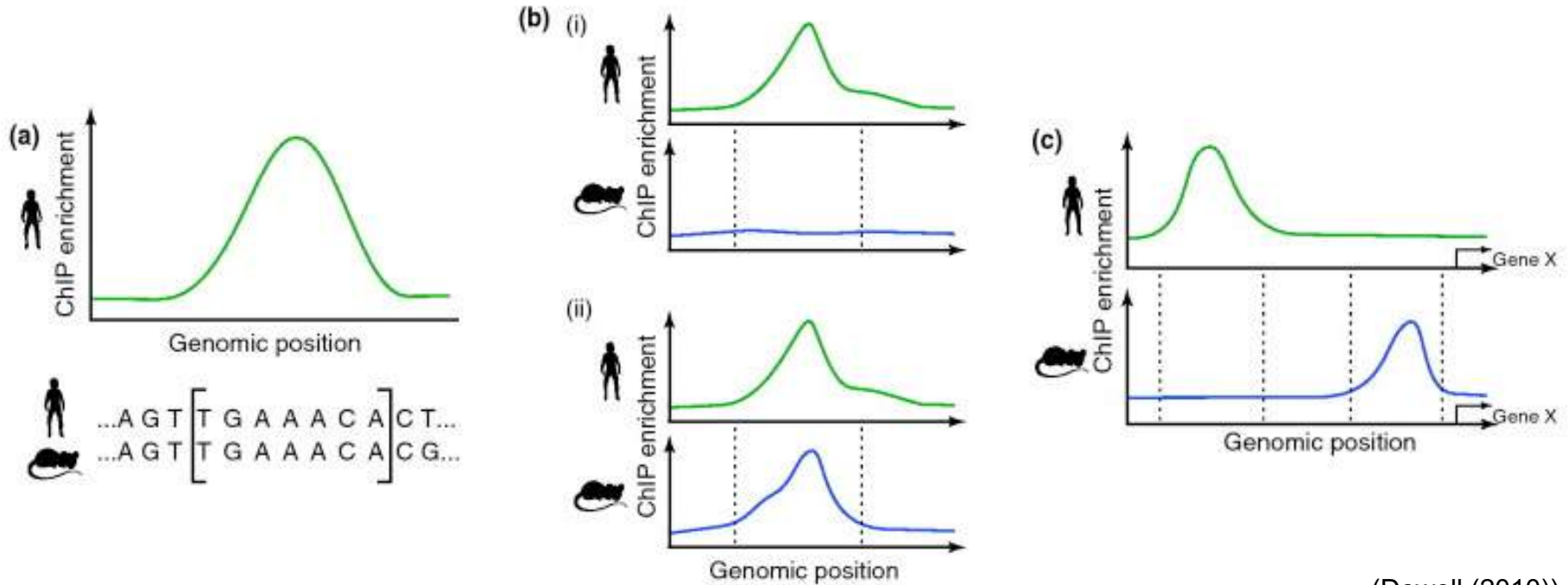
# A cis-reguláció konzervációjának hierarchiája



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



# TF-kötőhely összefoglaló

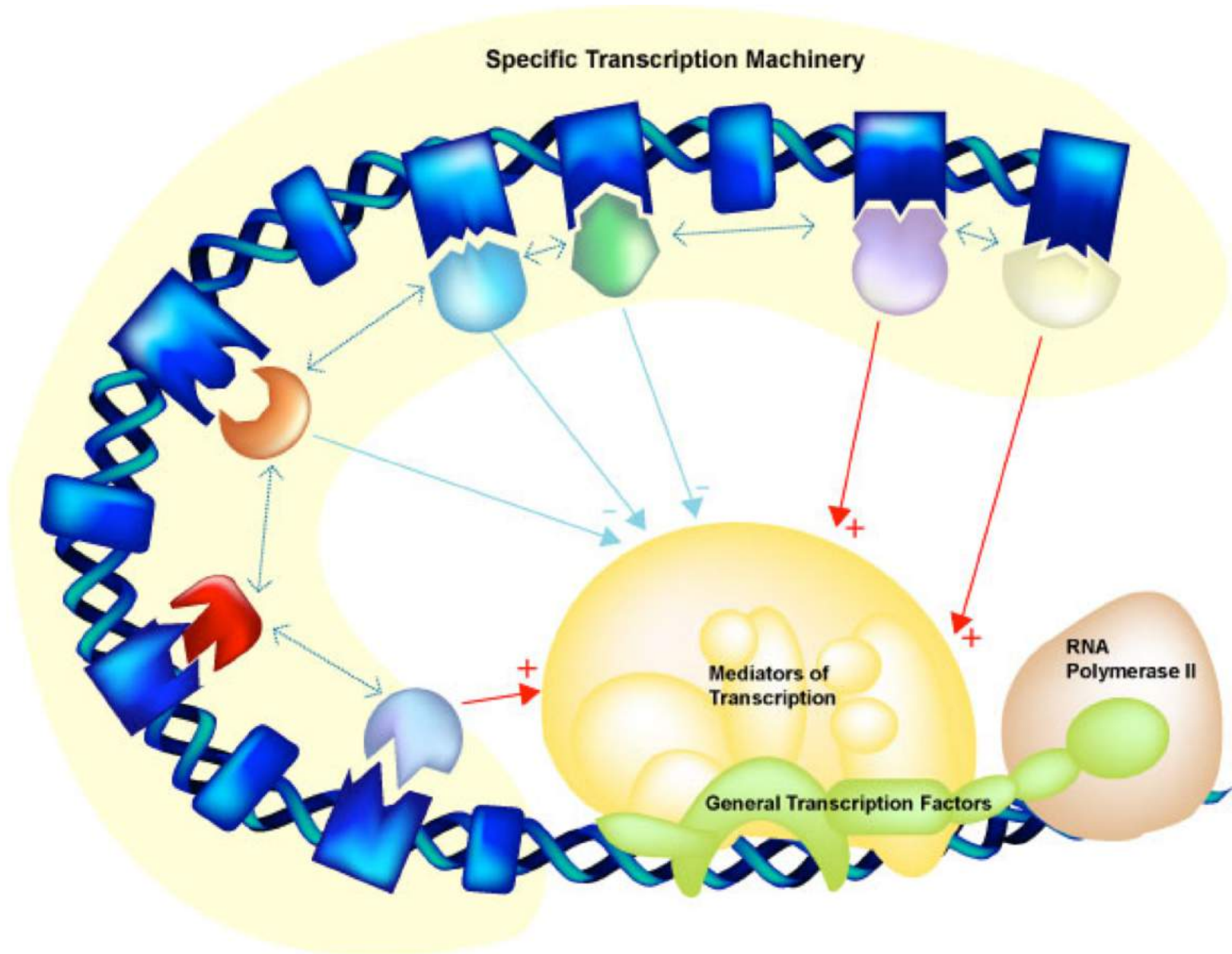


(Dowell (2010))  
TRENDS in Genetics

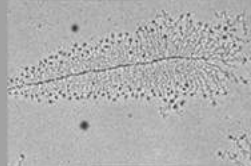
1. - bizonyított kötőhely konzervációja jó kiindulási alap a DNS-fehérje kapcsolat konzerváltágának feltételezésére
2. - de NEM bizonyíték (egy-egy szekvencia környezete megváltozhatott úgy, hogy a TF fizikailag nem képes a kötőhelyhez férni)
3. - egy-egy TF adott gén szabályozásában megőrzött szerepe 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!)



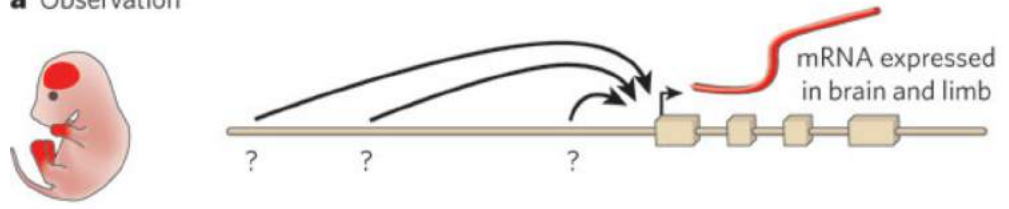
# Transzkripció szabályozása: enhancerek



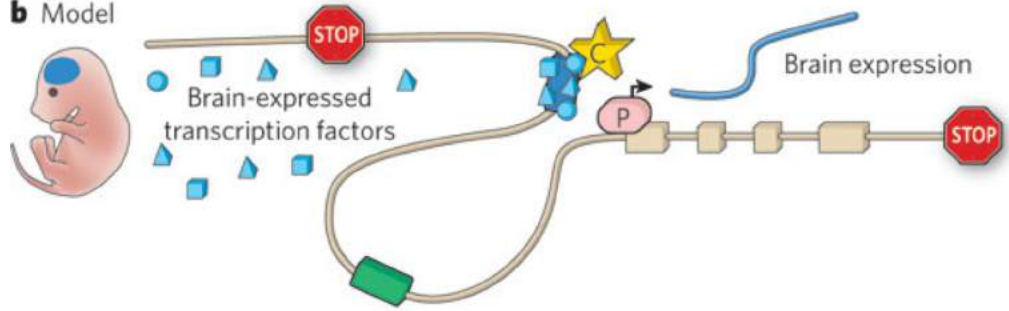
# Hosszú távon ható enhancerek



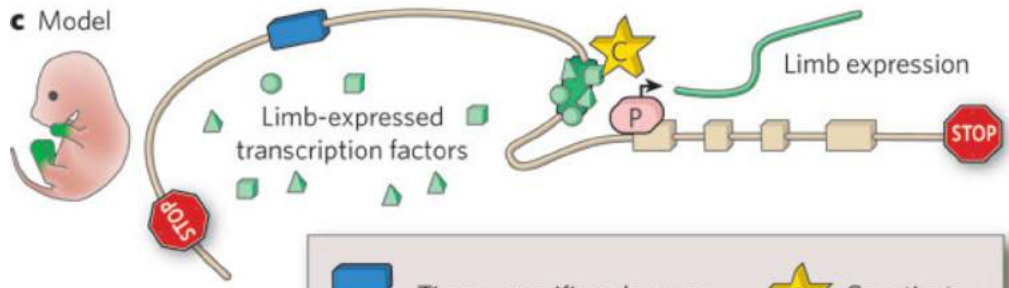
**a** Observation



**b** Model



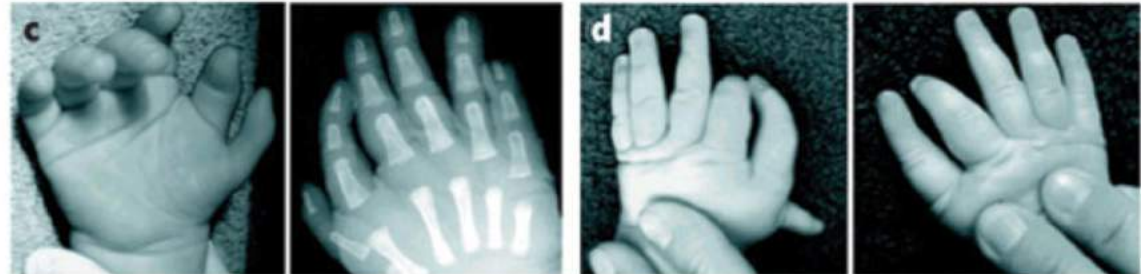
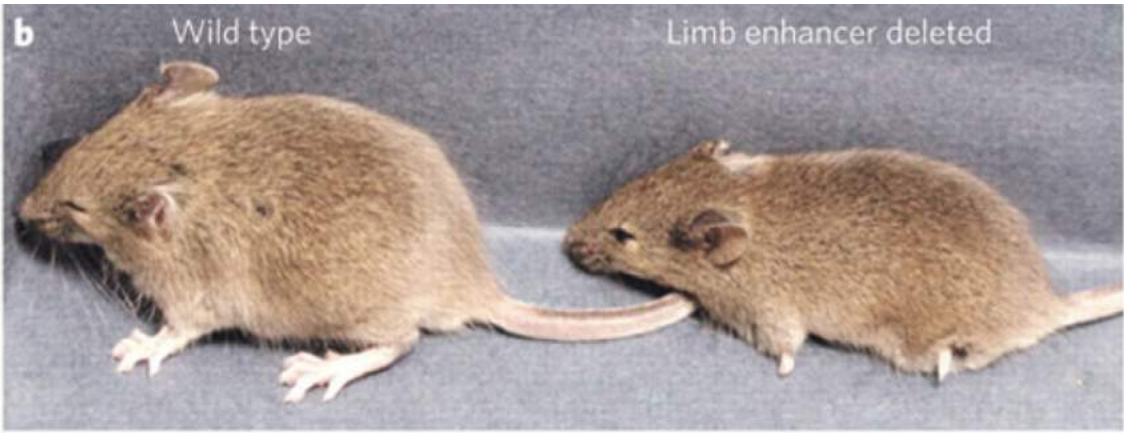
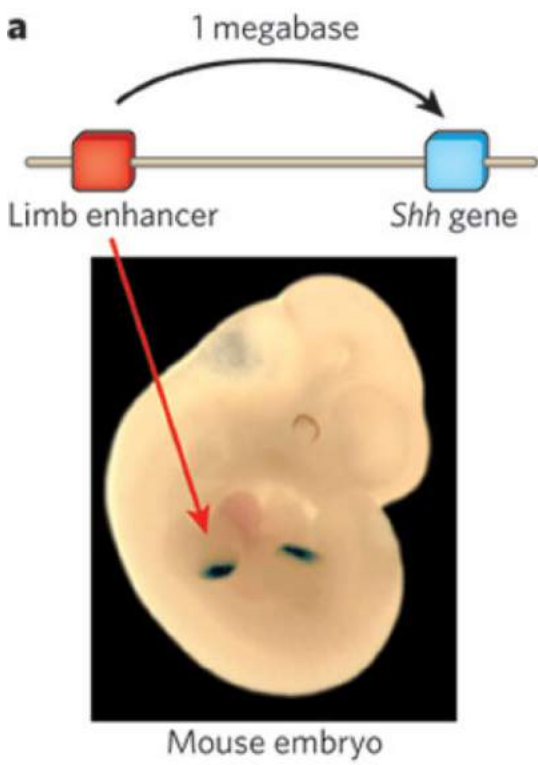
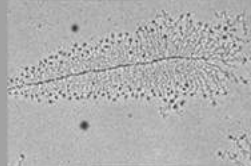
**c** Model



	Tissue-specific enhancers		Coactivator
	RNA polymerase II		Insulator



# Hosszú távon ható enhancerek: a *Shh* gén

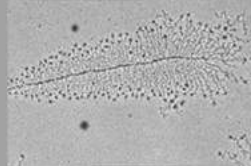


**e**

105                      305                      329                      404

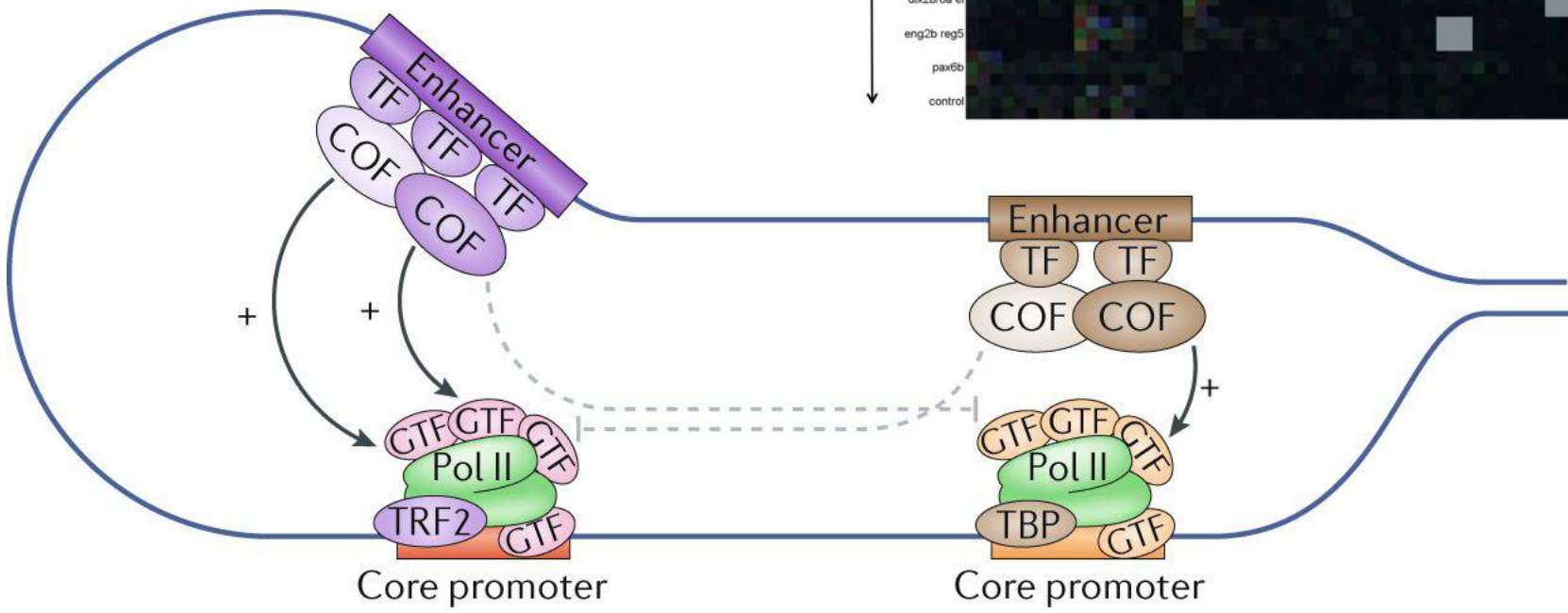
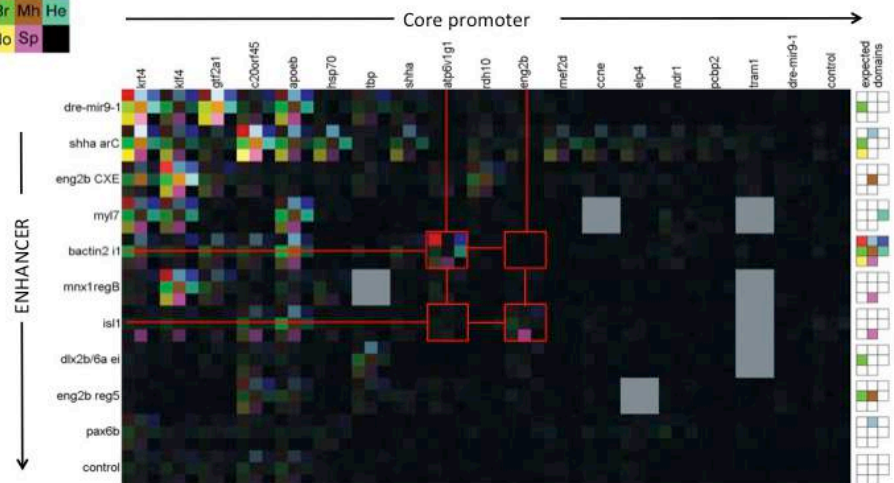
↓                              ↓                              ↓                              ↓

ATGGCCAGAG<sup>G</sup>GTAGCACAC    AGAGGAGGA<sup>T</sup>CAAAGATTT    ATATGTTTC<sup>C</sup>ATCCTGTGTC    CCTTGTACT<sup>A</sup>TATTTTATG

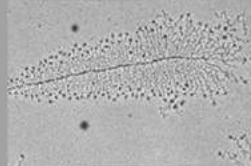


# Különböző (egymáshoz akár közeli) enhancerek különböző promoter-specificitása lehet

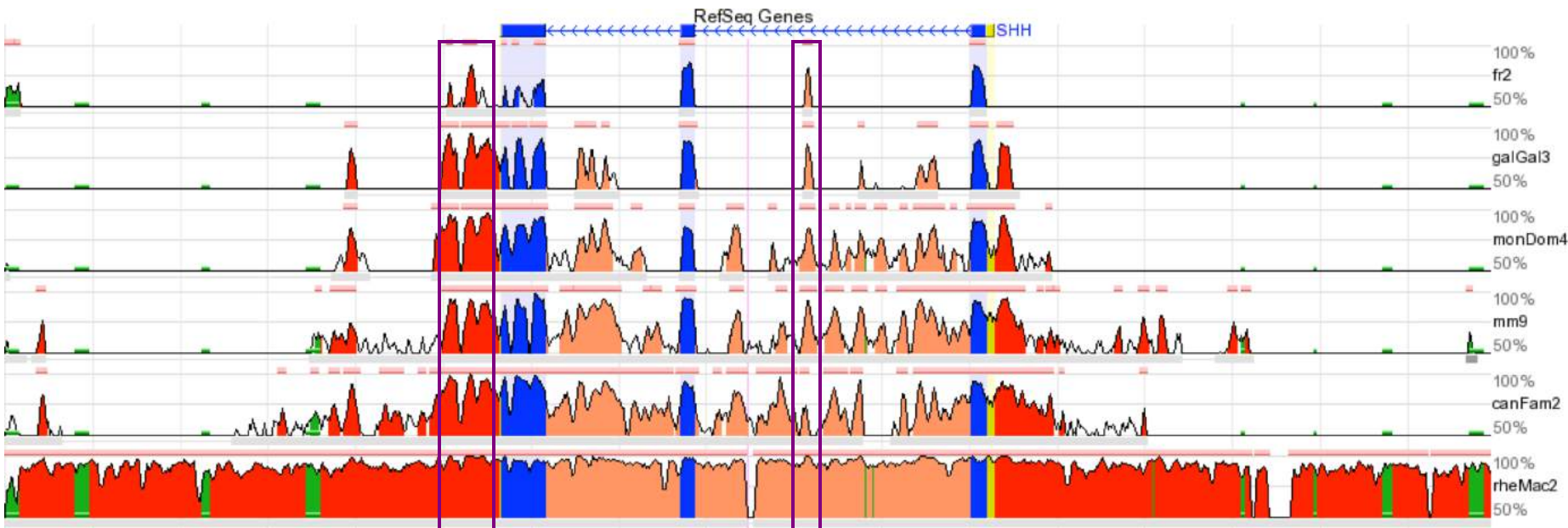
Yo Ey Sk  
Br Mh He  
No Sp



(Haberle & Stark, 2018 *Nat Rev Mol Cell Bio*)

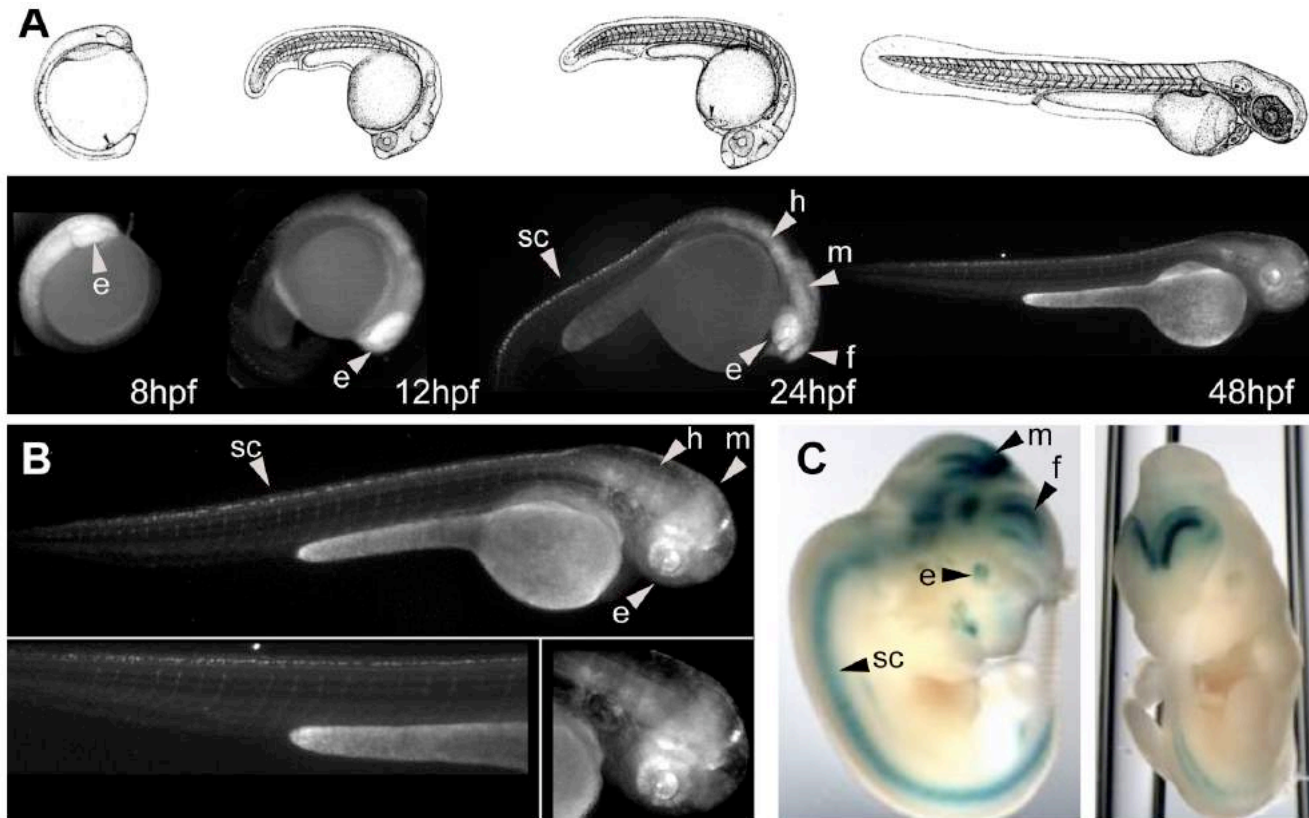
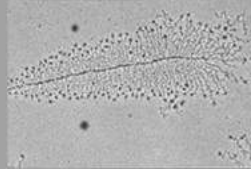


# Conserved Non-coding Elements (CNE)



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

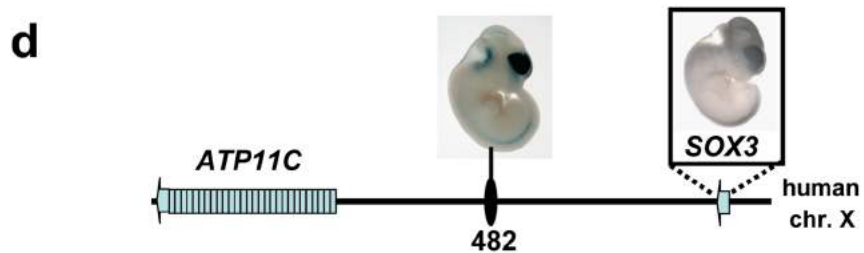
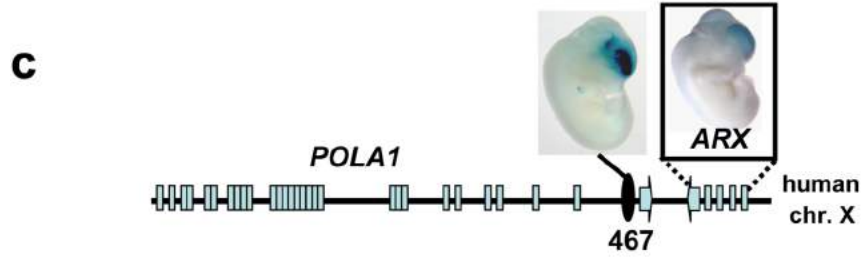
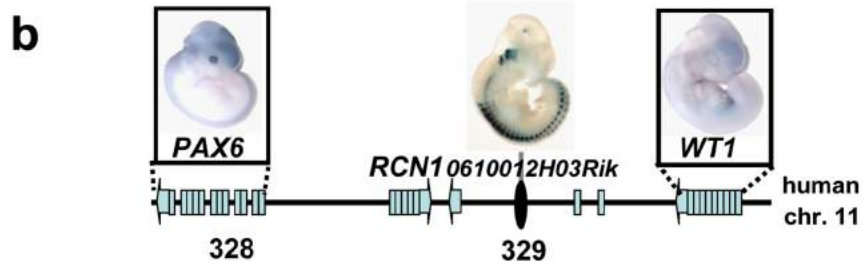
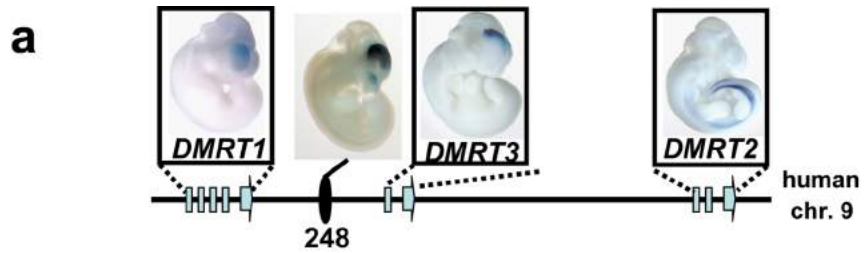
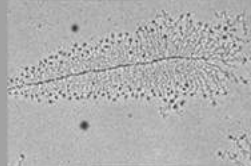
# Transzgénikus vizsgálatokban a CNE-k esetenként konzervált enhancerként működnek



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

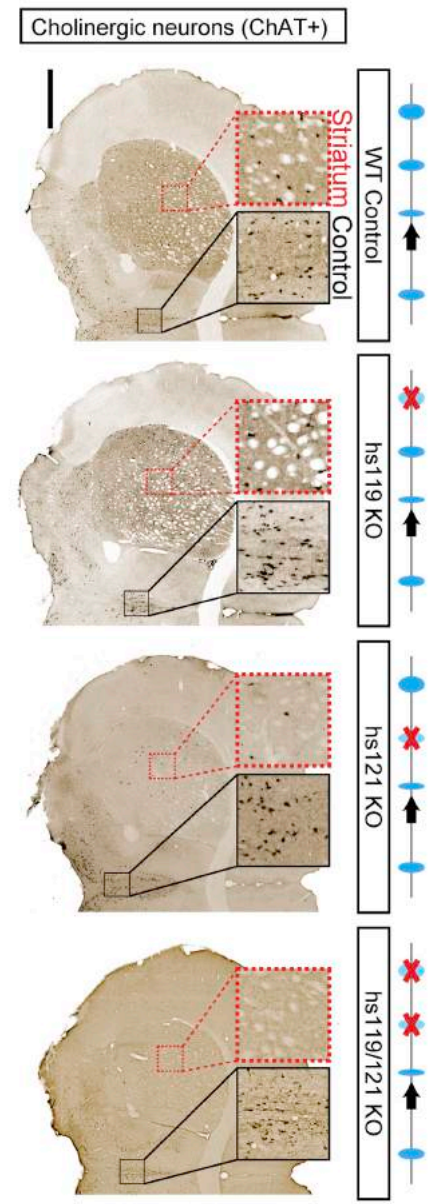
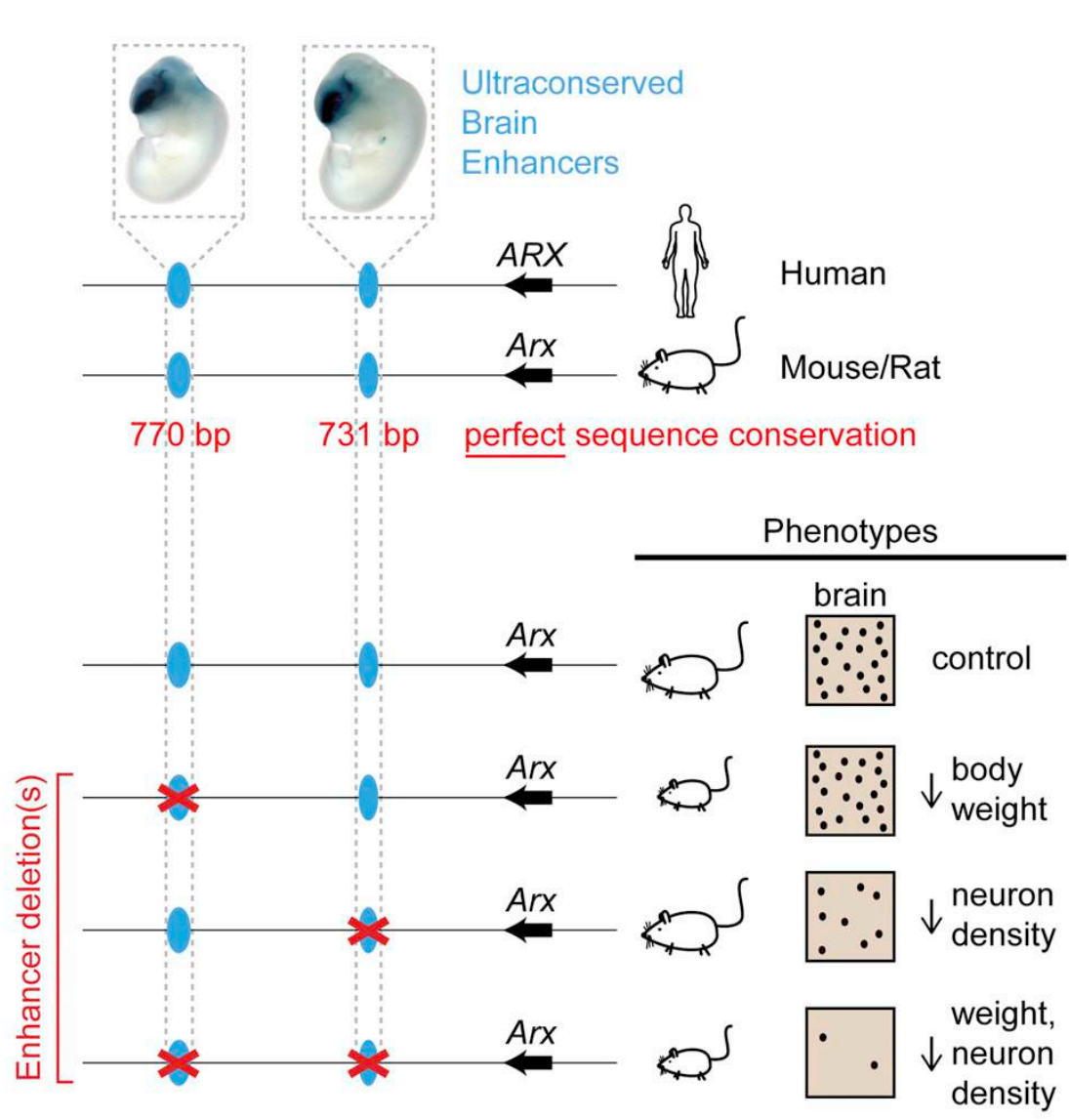
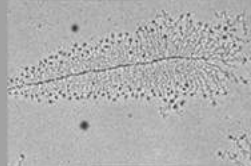


# Sőt: a CNE deléció túlélhető ...



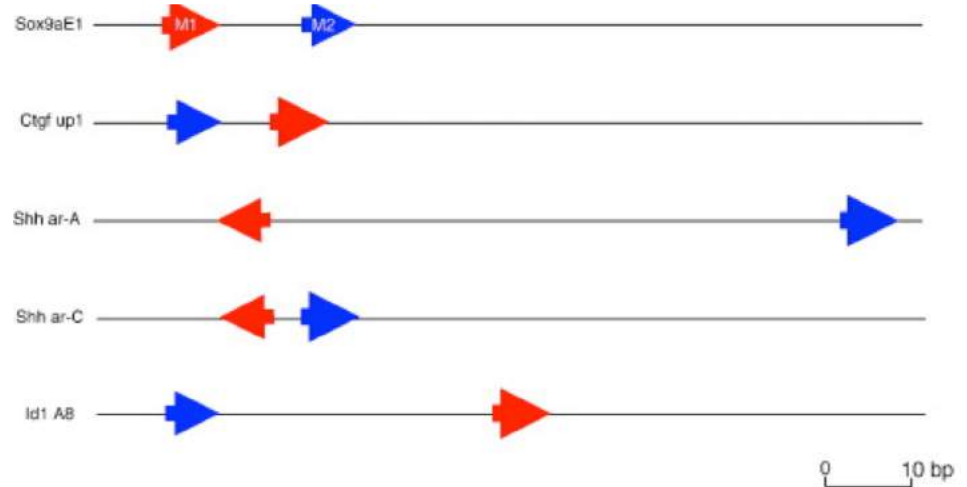
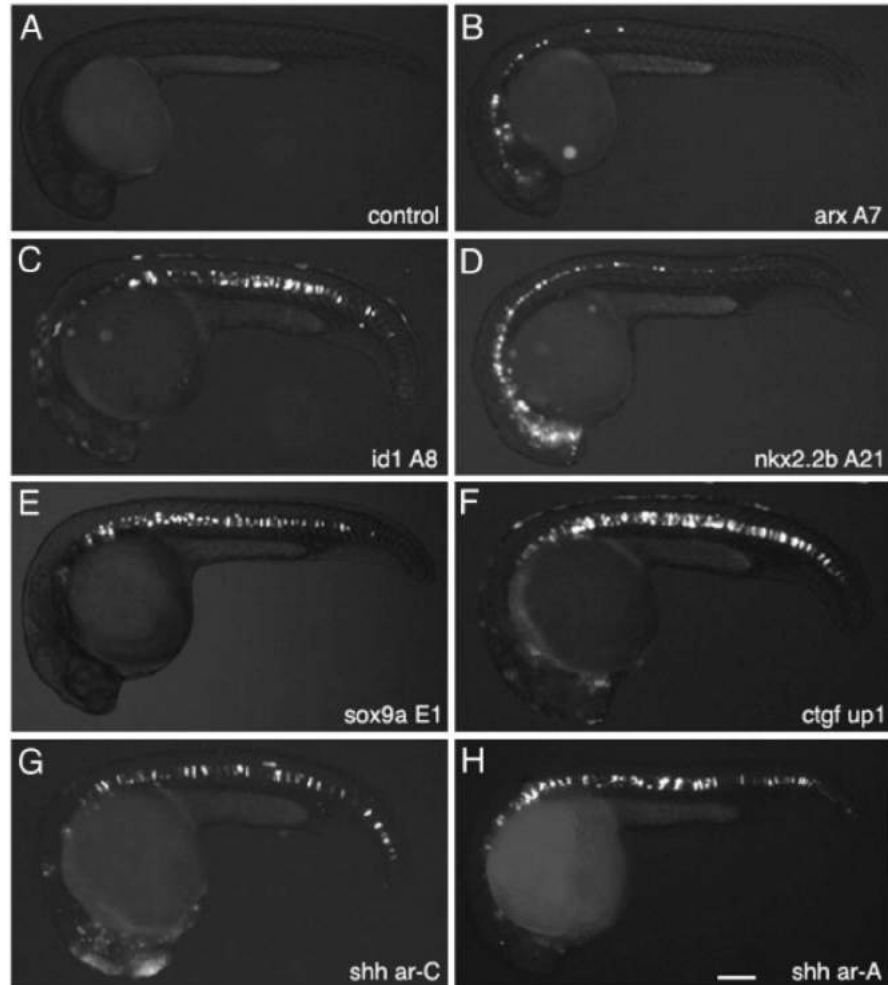
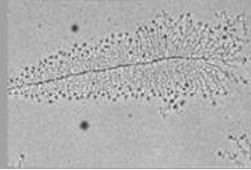
(Ahituv et al. (2007) *PLoS Biol*)

# ... de azért nem minden következmény nélküli

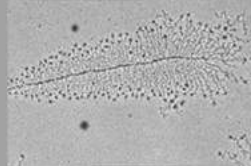




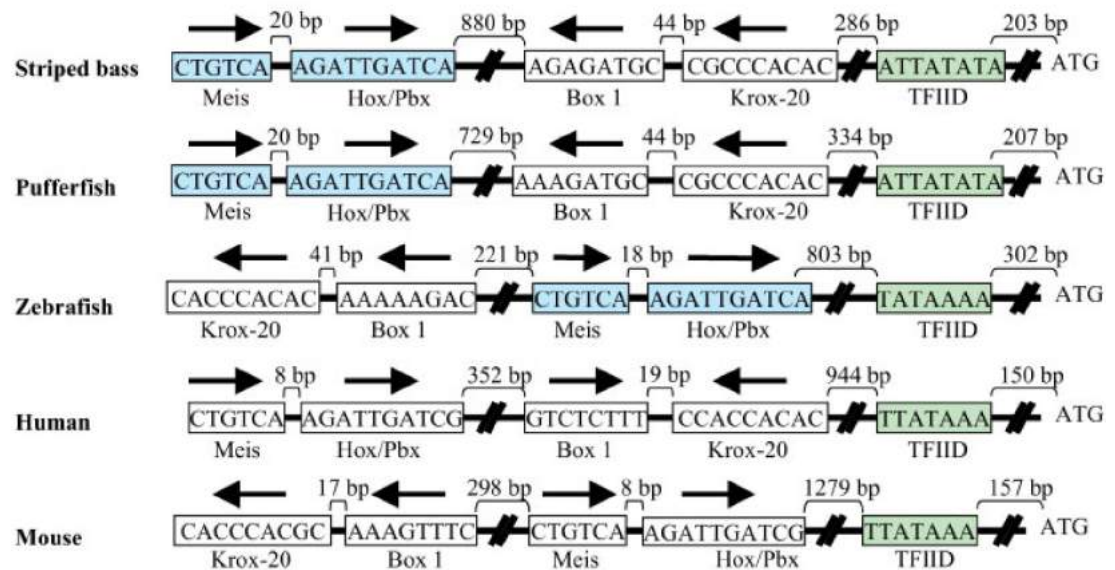
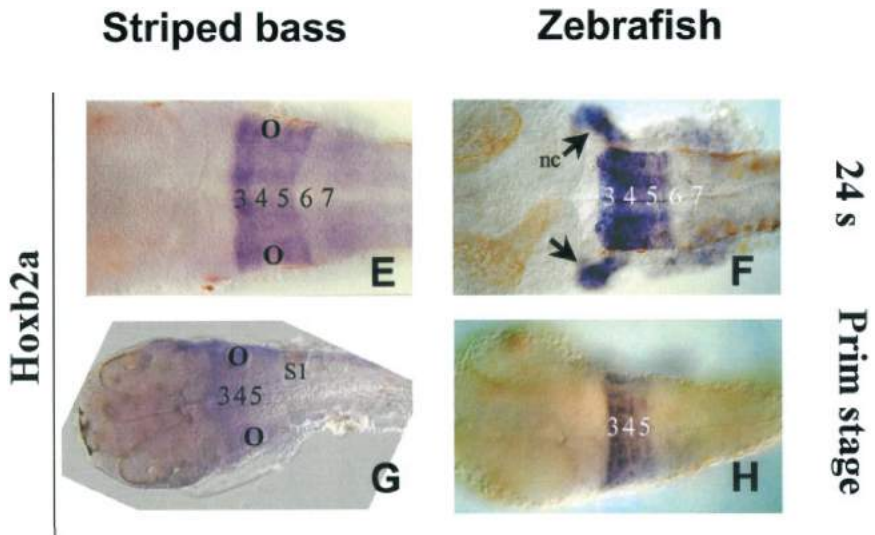
# Funkcionálisan homológ CNE-kben a TF-kötőhelyek nem rögzítettek



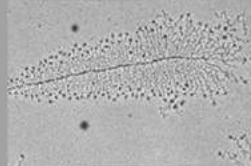
(Rastegar et al. (2008) *Dev Bio*)



# A kulcsfontosságú TF-kötőhelyek nem kötöttek funkcionálisan homológ enhancerekben

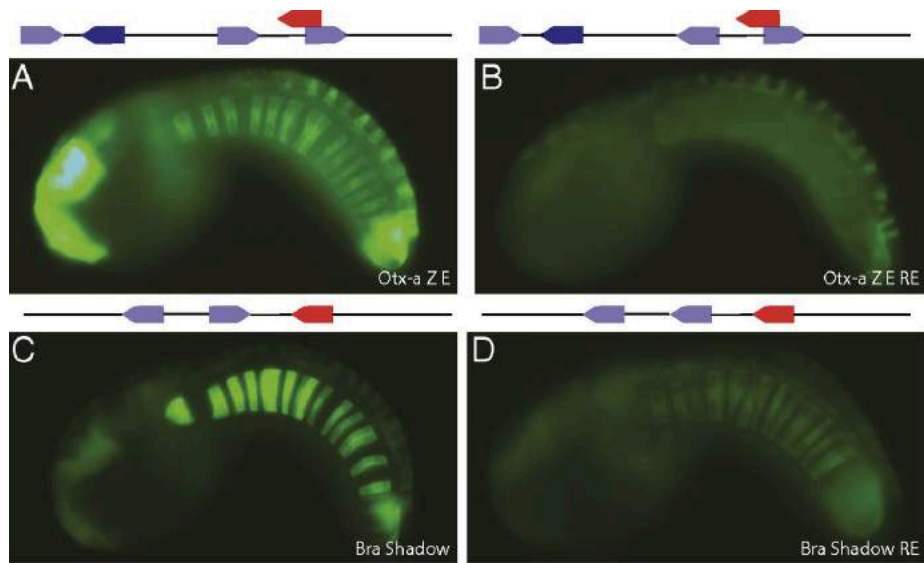
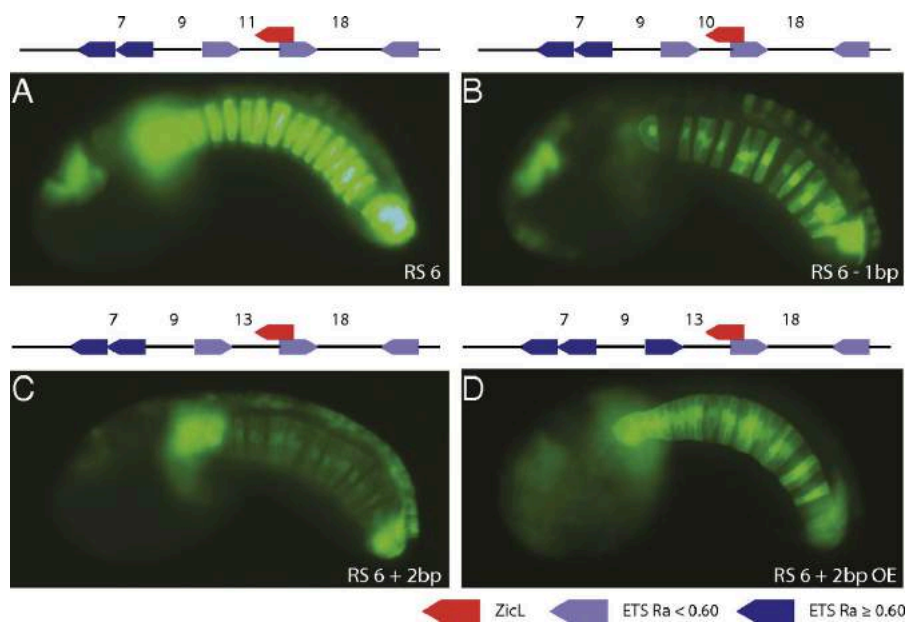


(Scemema et al. (2002)  
*J Exp Zool B*)



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

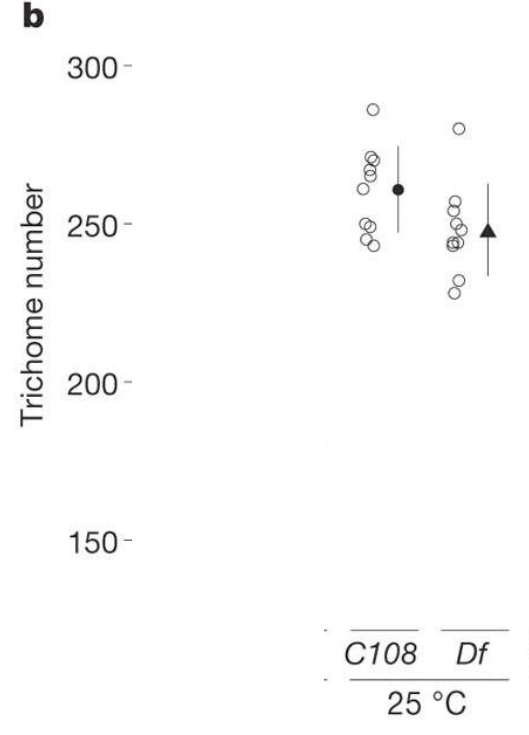
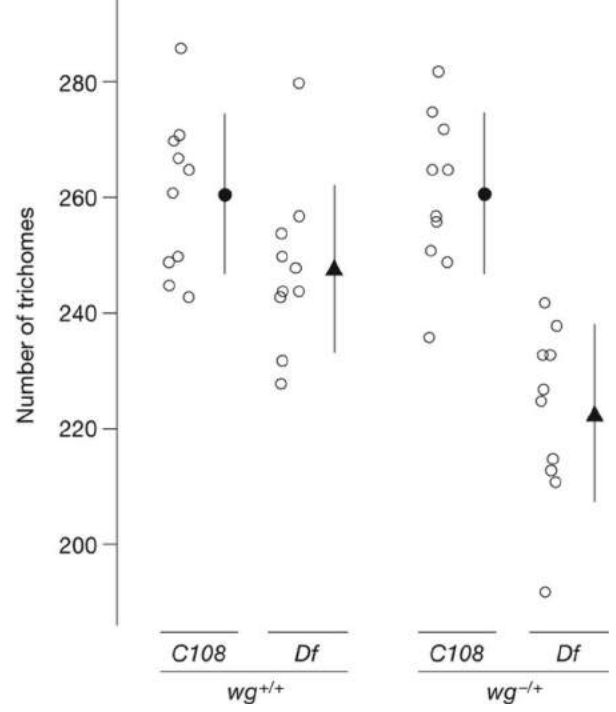
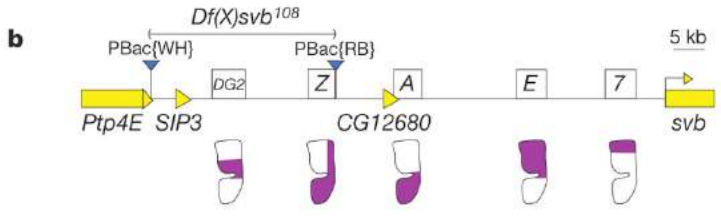
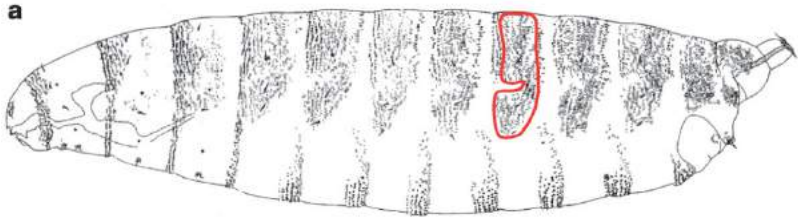
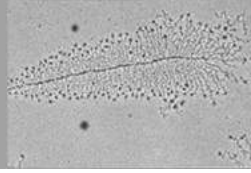
RS 6 – szintetikus *otx* promoter (*Ciona* embriókban)



- az egyes kötőhelyek közti távolság nagyban befolyásolja az expressziót

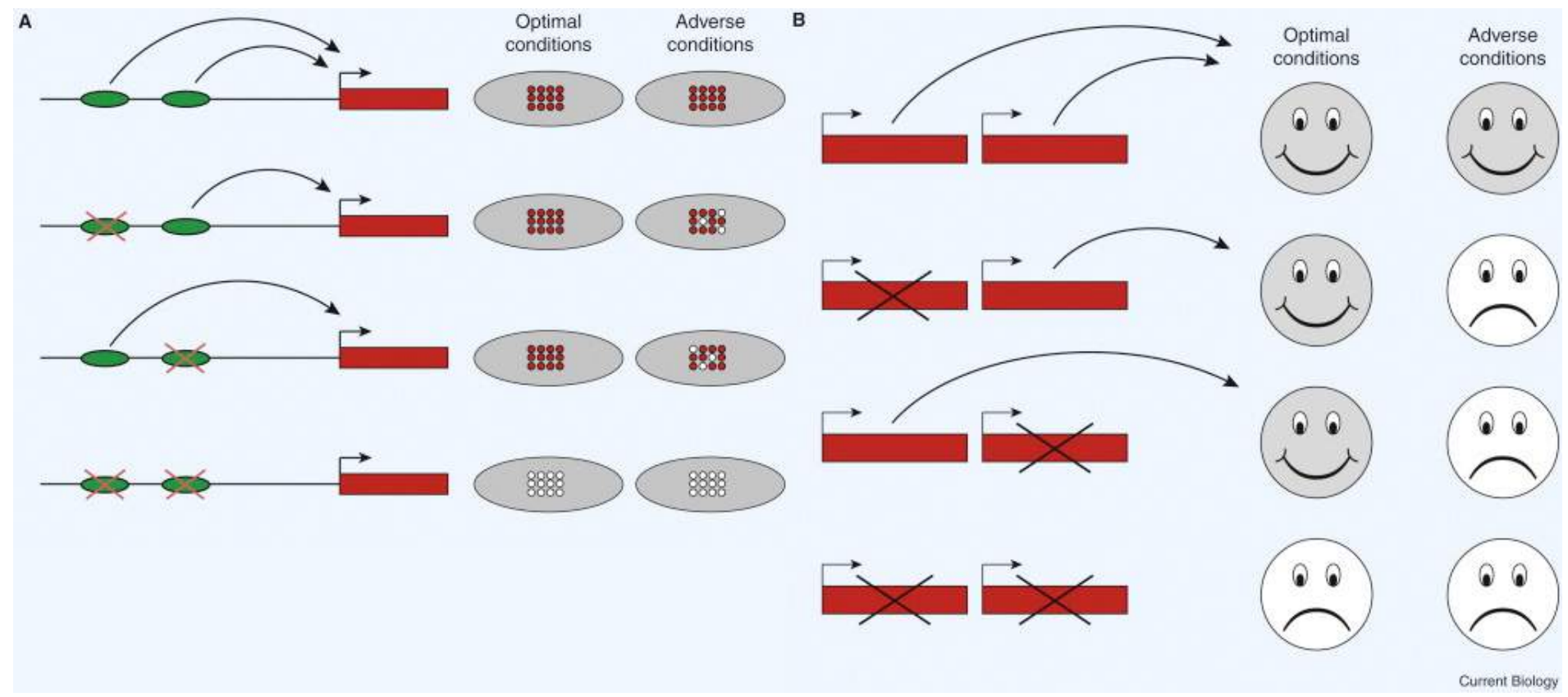
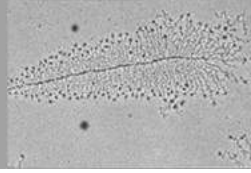
- hasonlóképpen a kötőhelyek iránya is meghatározó

# Az "árnyék" enhancerek a fejlődési folyamatok robusztusságát biztosítják



*svb* (*shaven baby*) – az epidermisz differenciációjában fontos TF

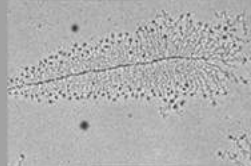
# Az "árnyék" enhancerek működési logikája a paralóg génekére emlékeztet



Current Biology

(Holbert (2010) *Curr Bio*)

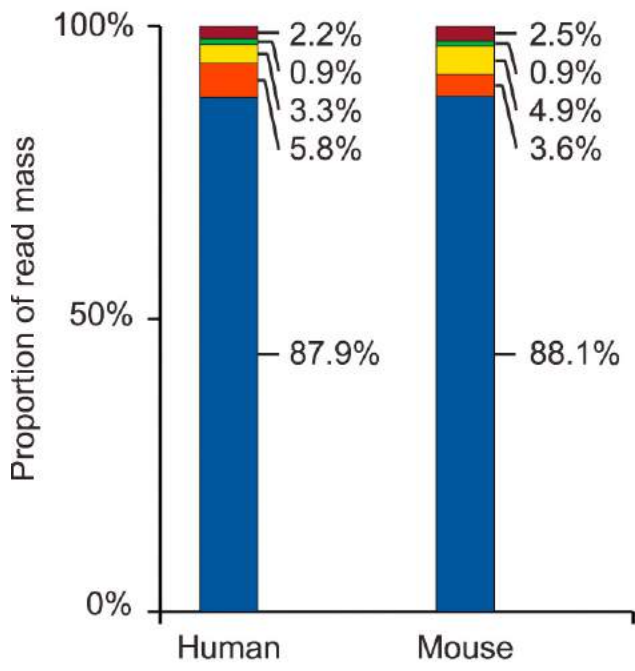




# Nem csak gének íródnak át

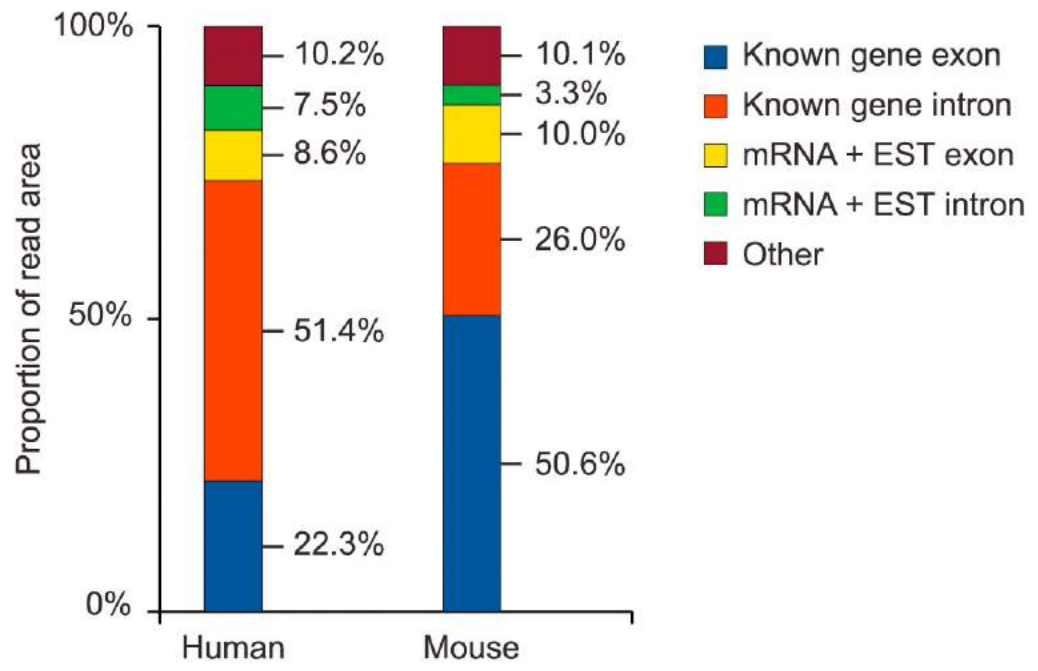
**A**

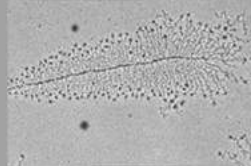
Read count



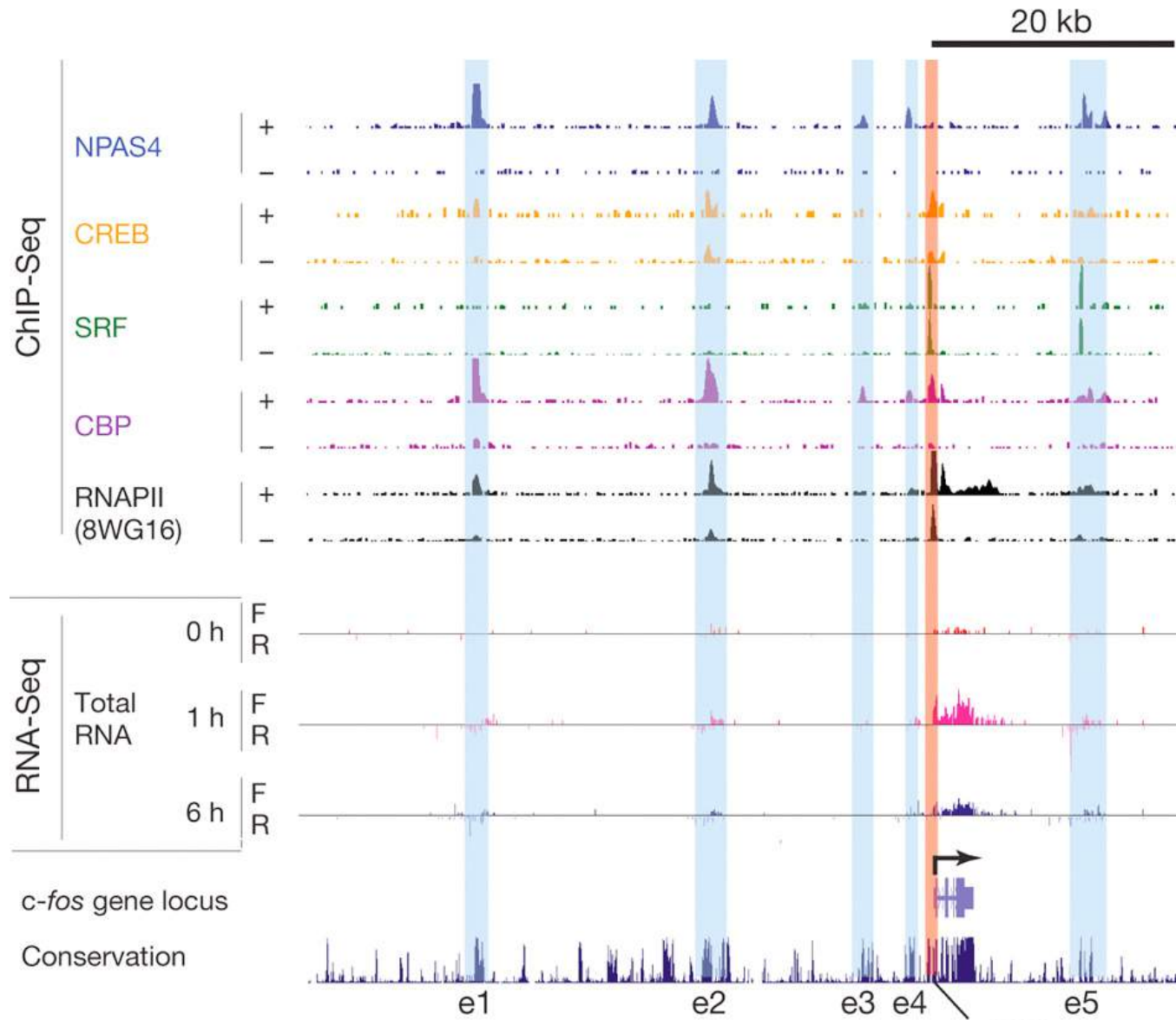
**B**

Genomic area



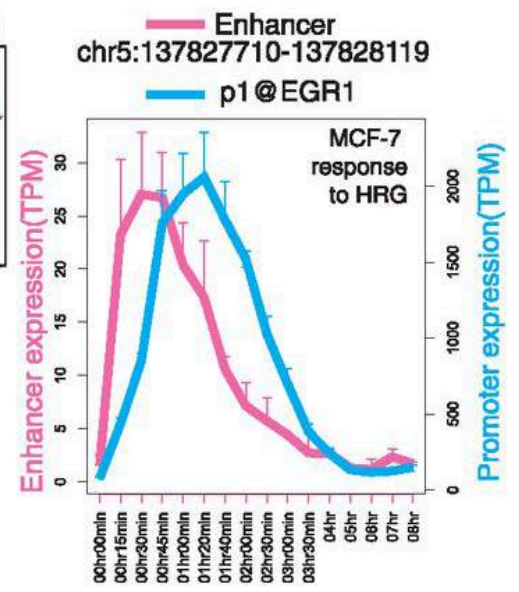
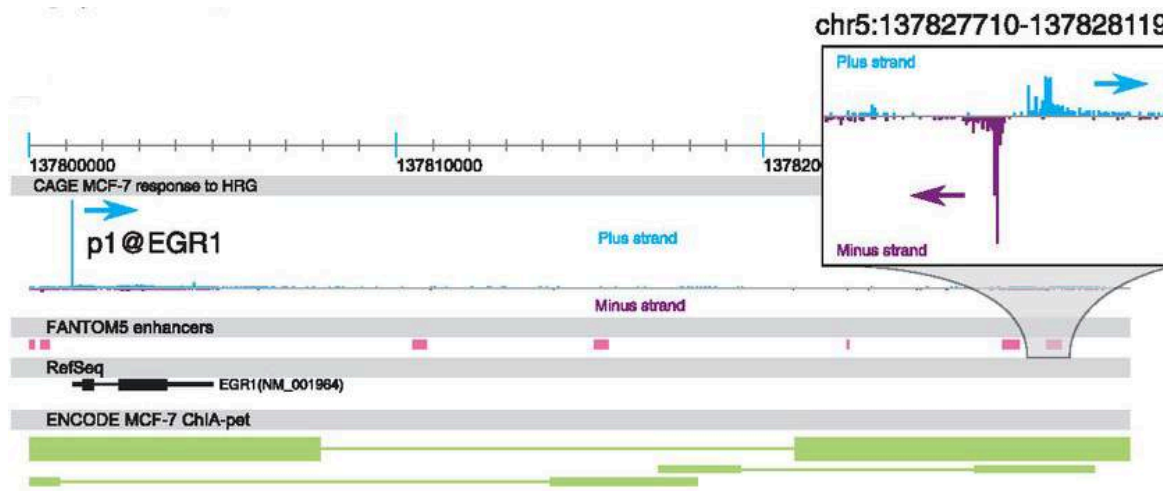
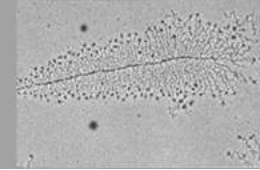


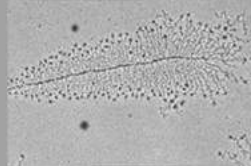
# eRNS: transzkripció enhancerek körül



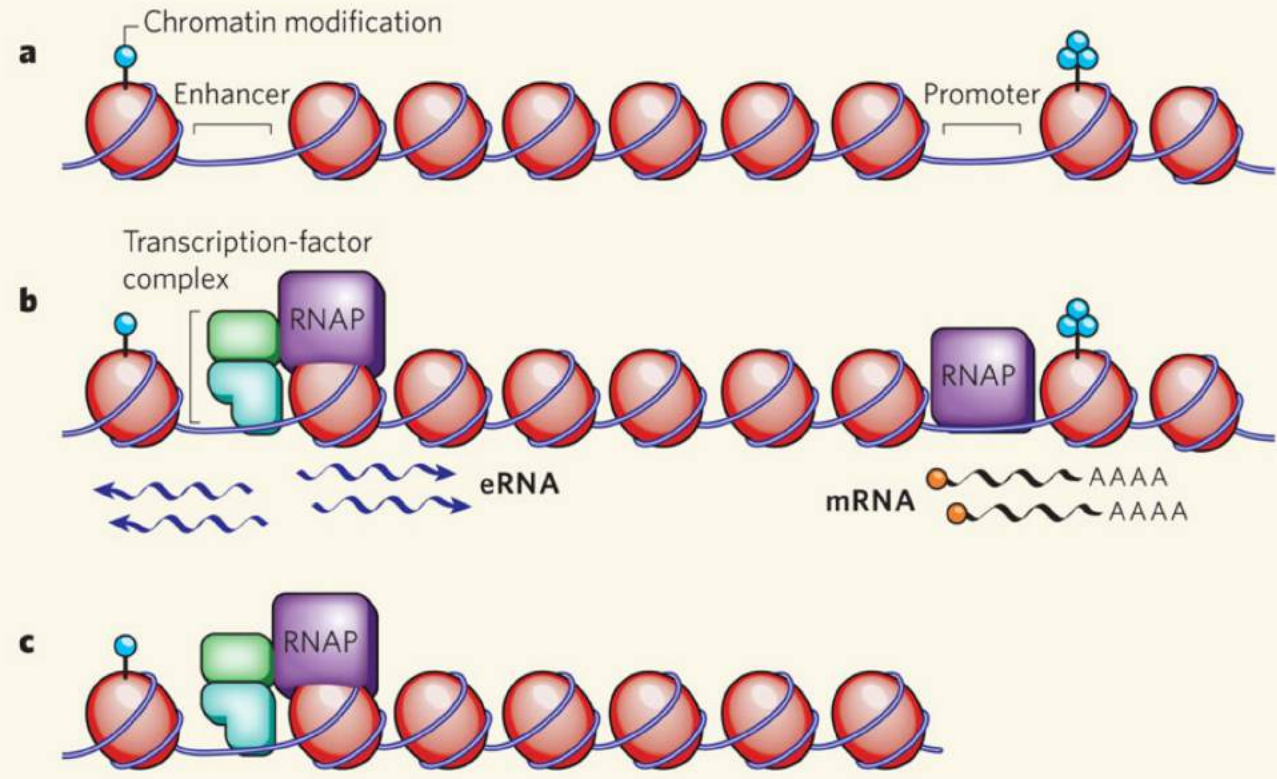
(Kim et al. (2010) *Nature*)

# Az enhancerek transzkripciója megelőzi a promoterekét



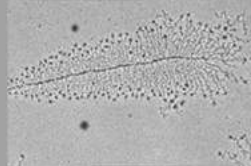


# eRNS: transzkripció enhancerek körül



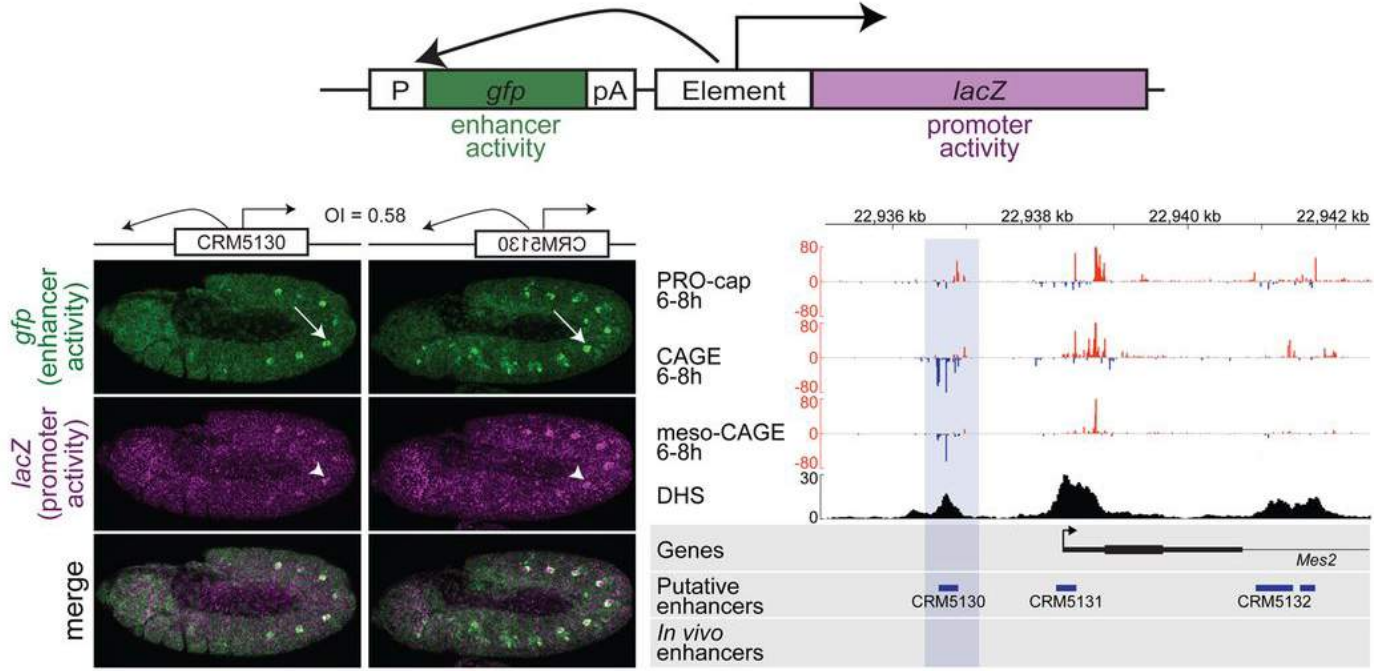
Még nem tudjuk:

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

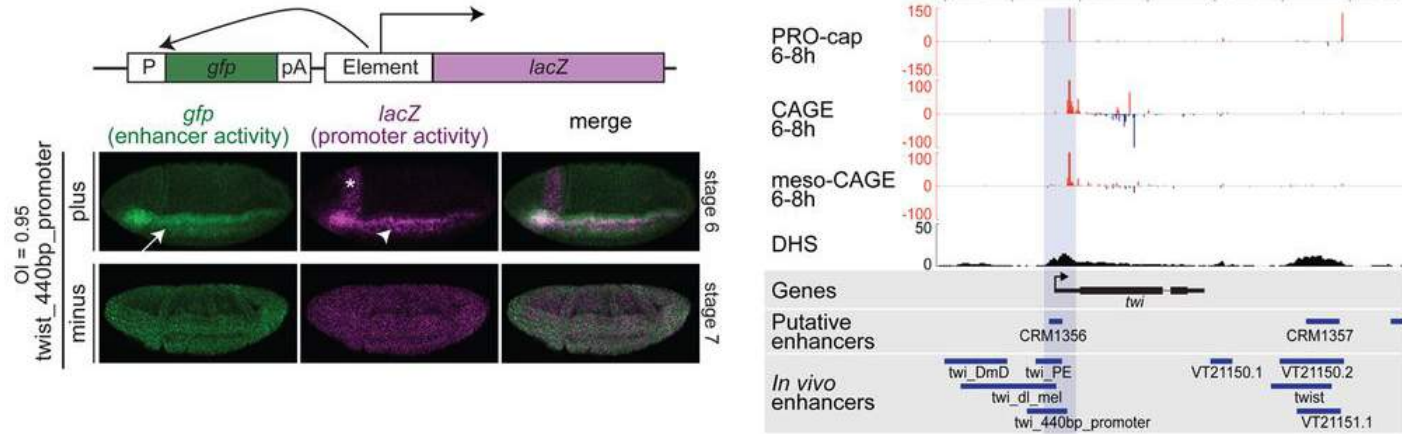


# Nem is olyan egyszerű, hogy mi az enhanszer és mi a promóter

- magas eRNS transzkripciót mutató enhanszerek promóterként is működhetnek

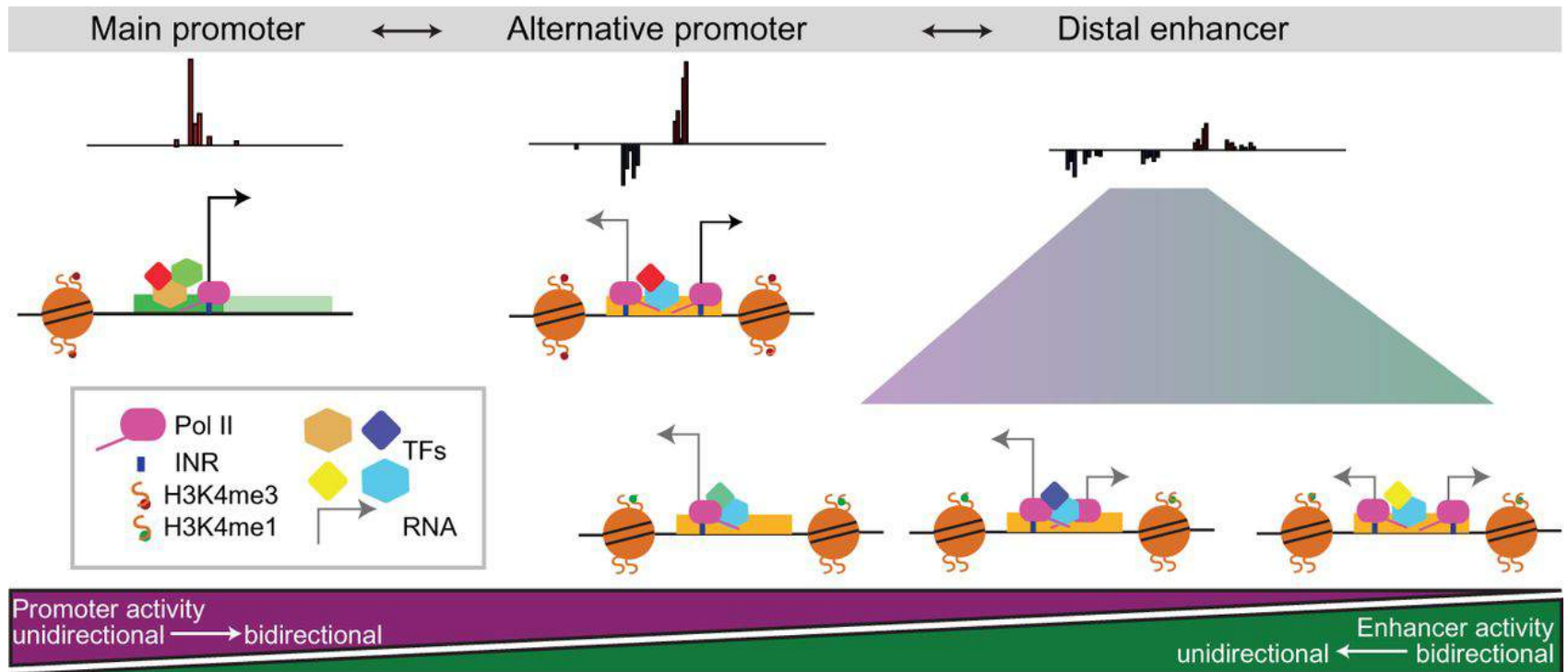
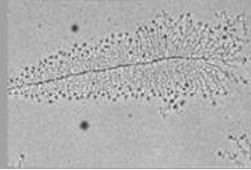


- alternatív promótereknek lehet enhanszer funkciója



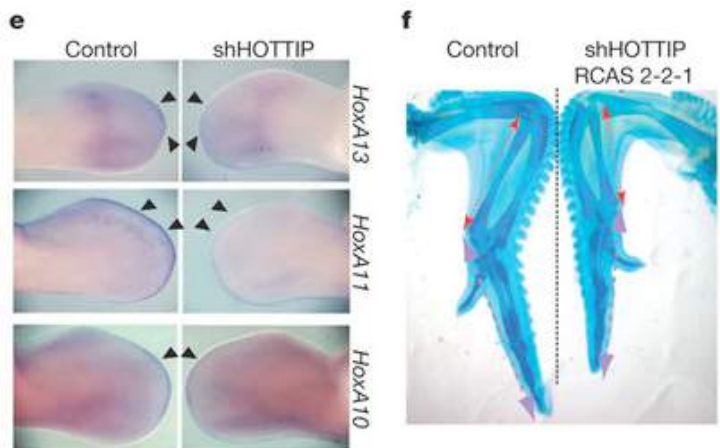
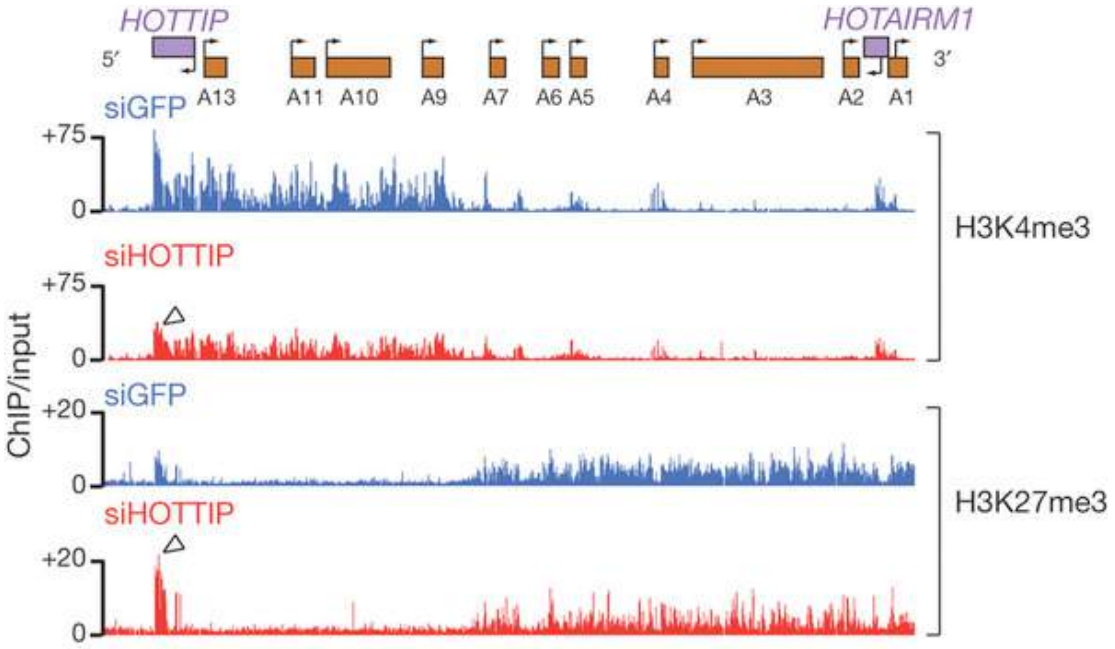
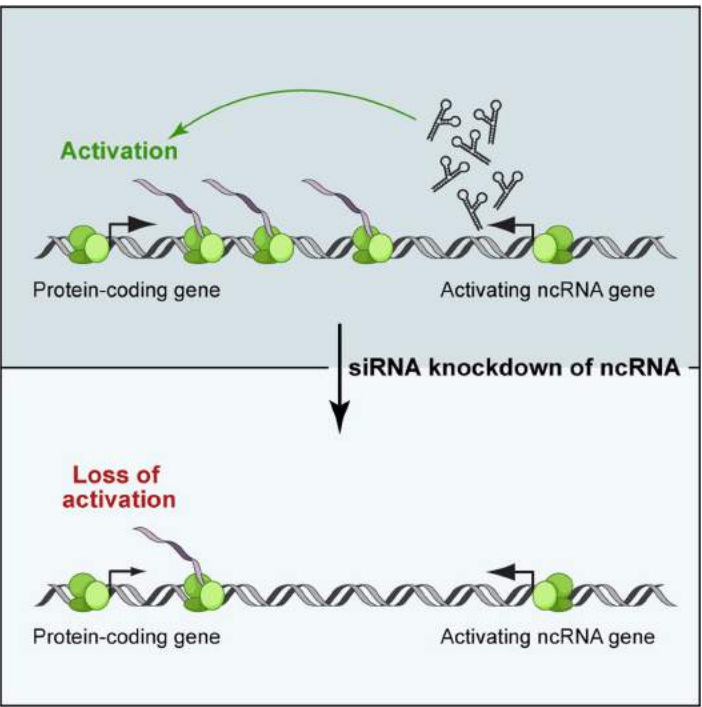
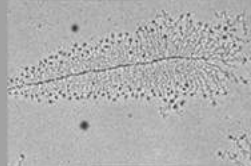


# Nem is olyan egyszerű, hogy mi az enhanszer és mi a promóter



Nem teljesen értjük ennek az evolúciós dinamikáját.

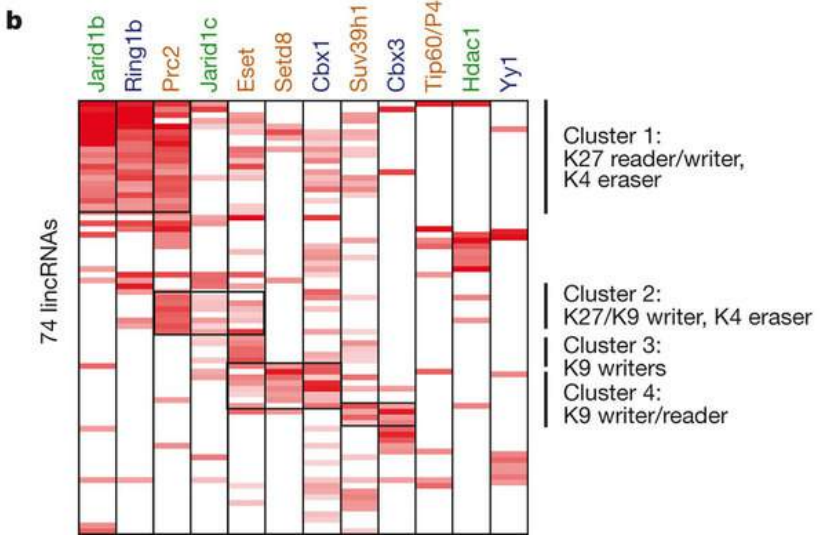
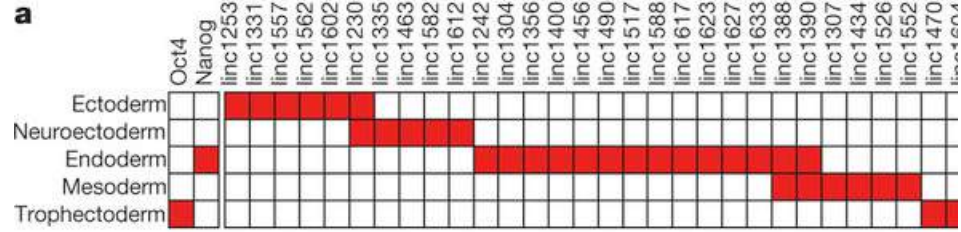
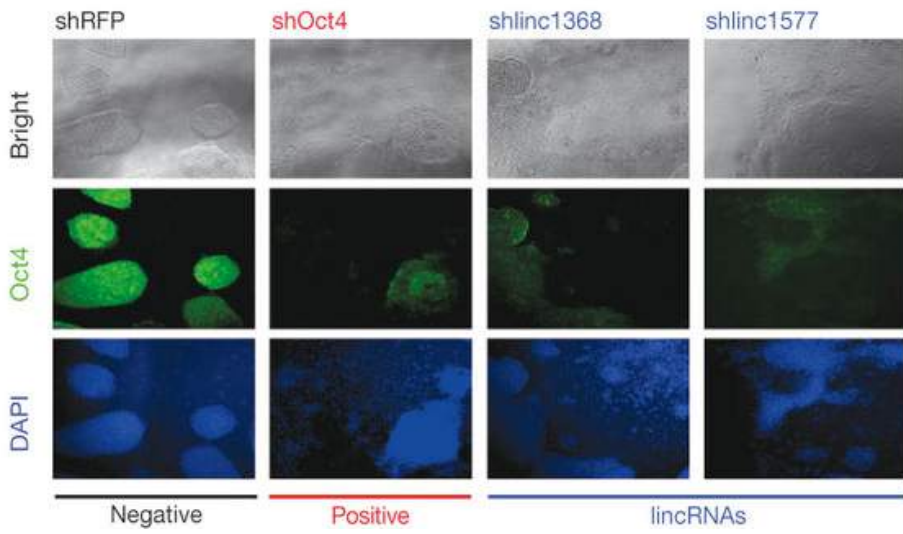
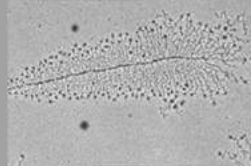
# lncRNS-ek funkciója lehet a környező gének átírásának segítése



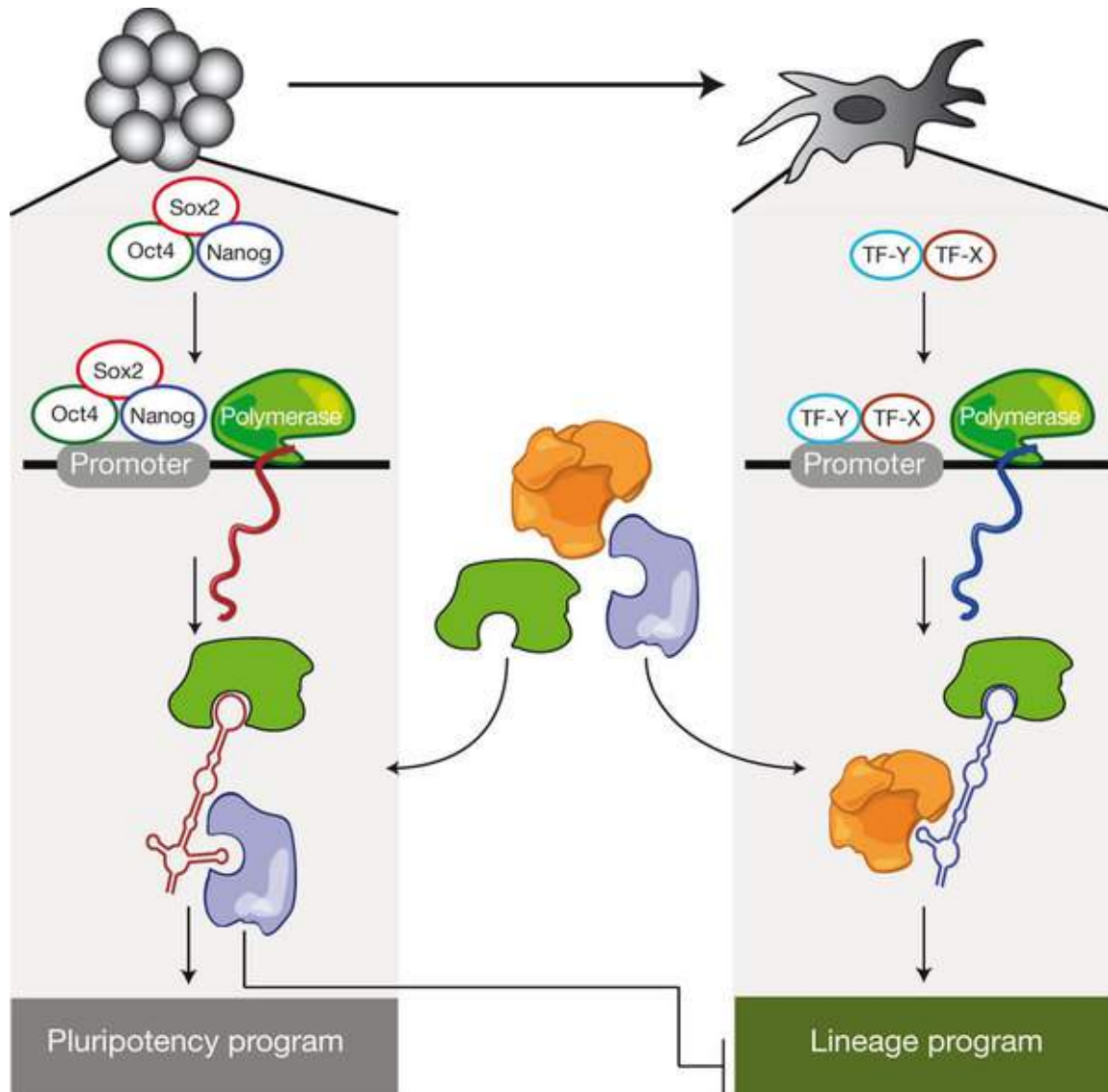
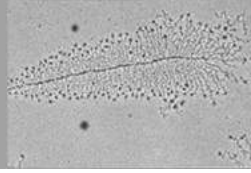
(Ørom et al. (2010) *Cell*)

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

# Egyes lincRNS-ek specifikus adaterökként működhetnek embrionális őssejtekben



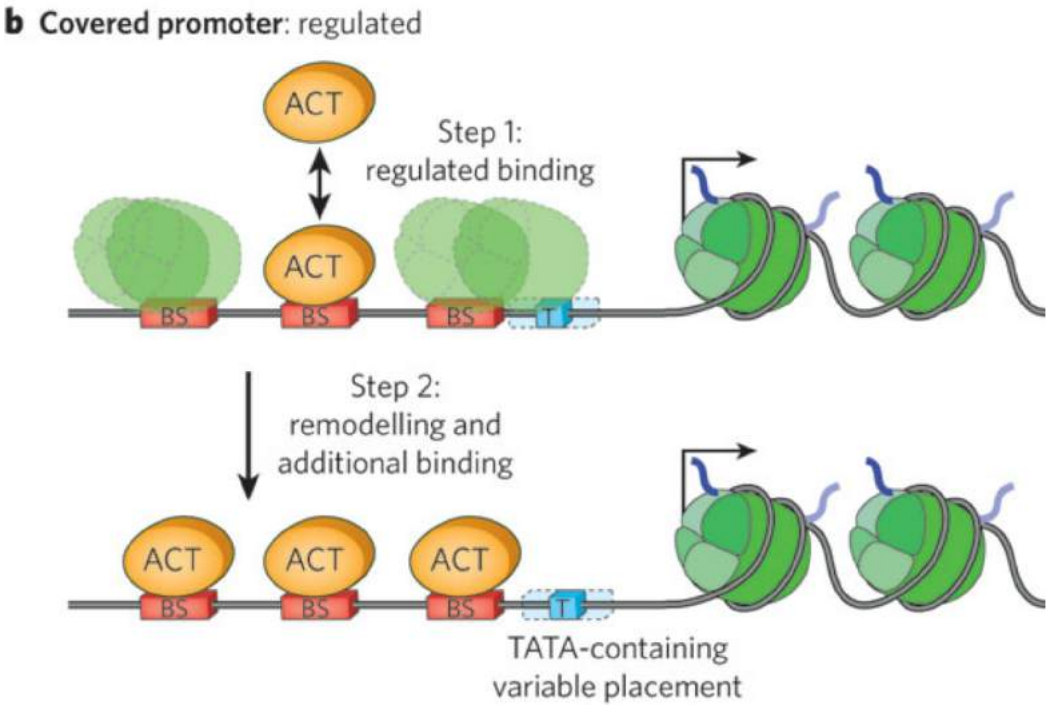
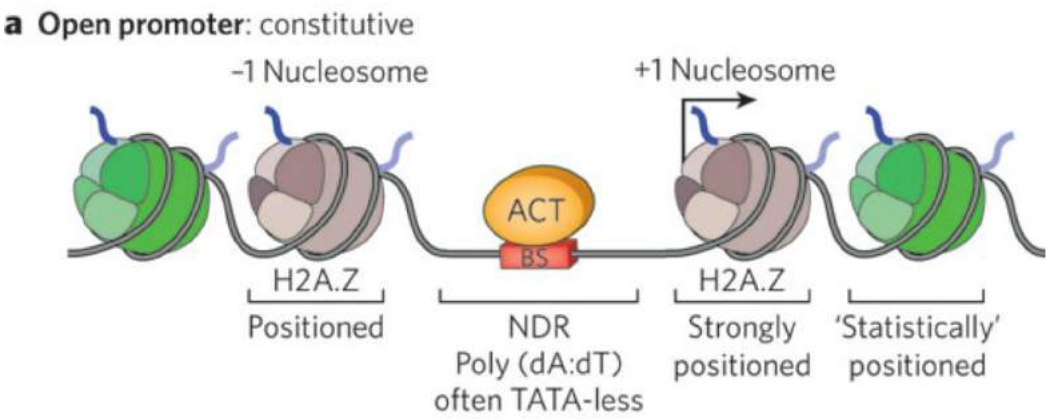
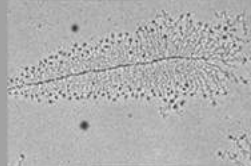
# Egyes lncRNS-ek specifikus adaterökként működhetnek embrionális őssejtekben



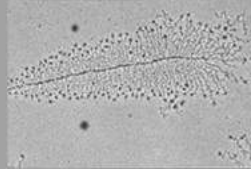
(Guttman et al. (2011) *Nature*)



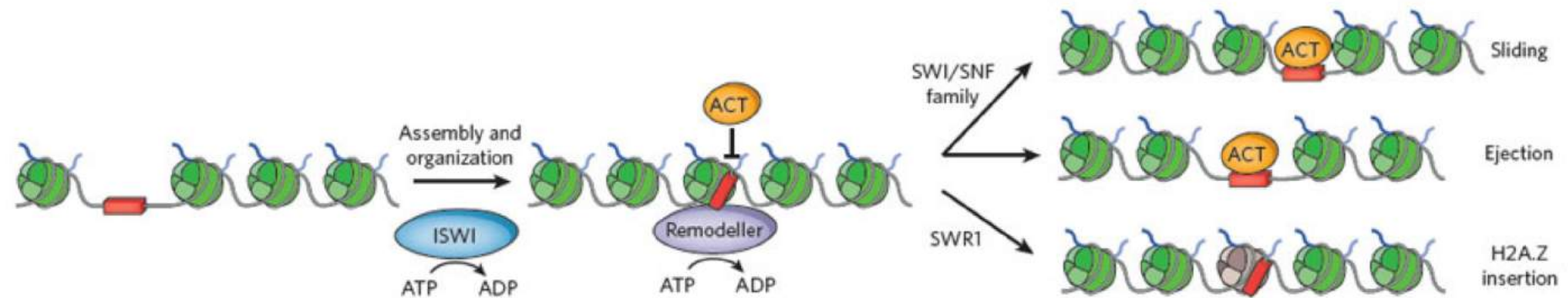
# Nyitott és zárt promóterek







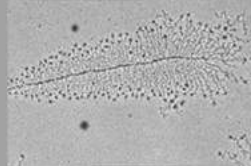
# A kromatin remodellezése elengedhetetlen a transzkripció aktivációjához



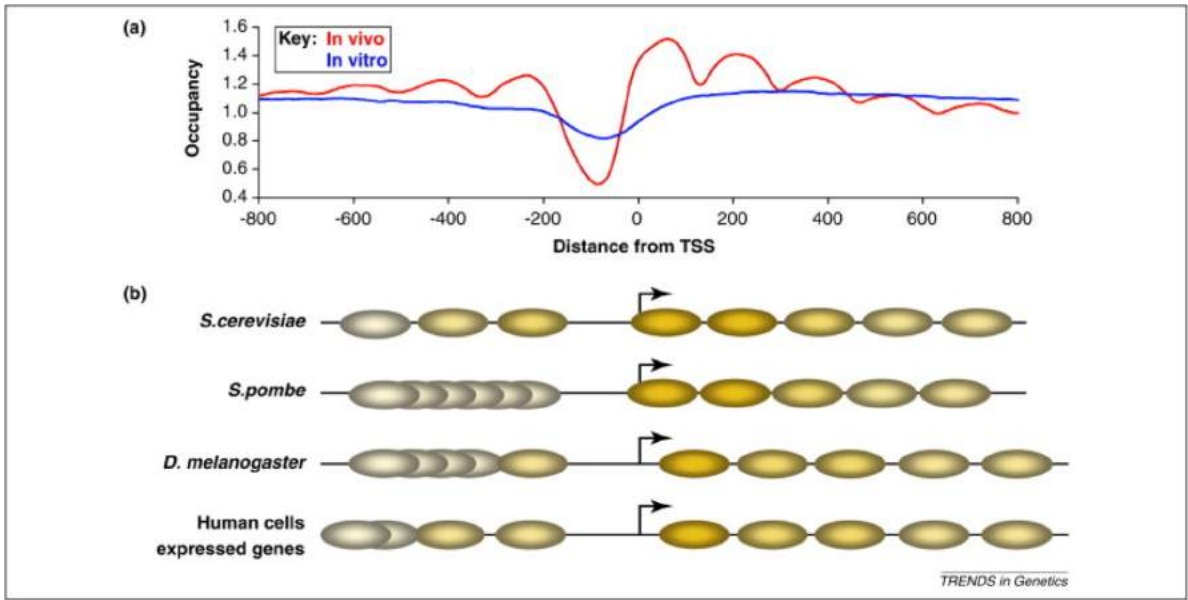
**ISWI** - help to conduct chromatin assembly and organization and provide consistent spacing of nucleosomes

**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



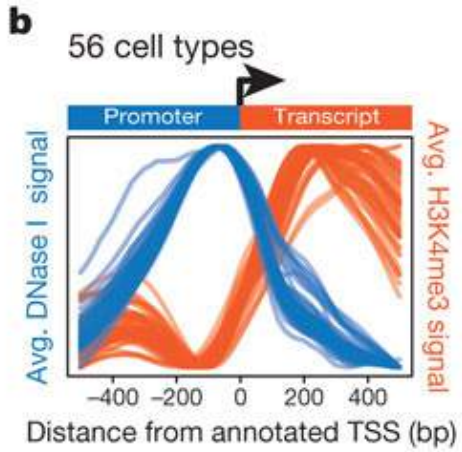
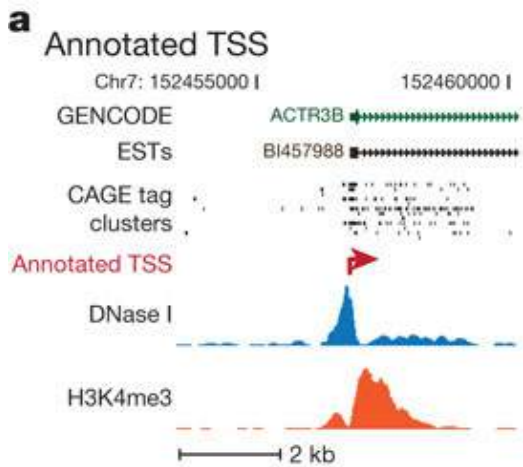
# A transzkripció start hely (TSS) közelében sztereotip a nukleoszómák pozíciója



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

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

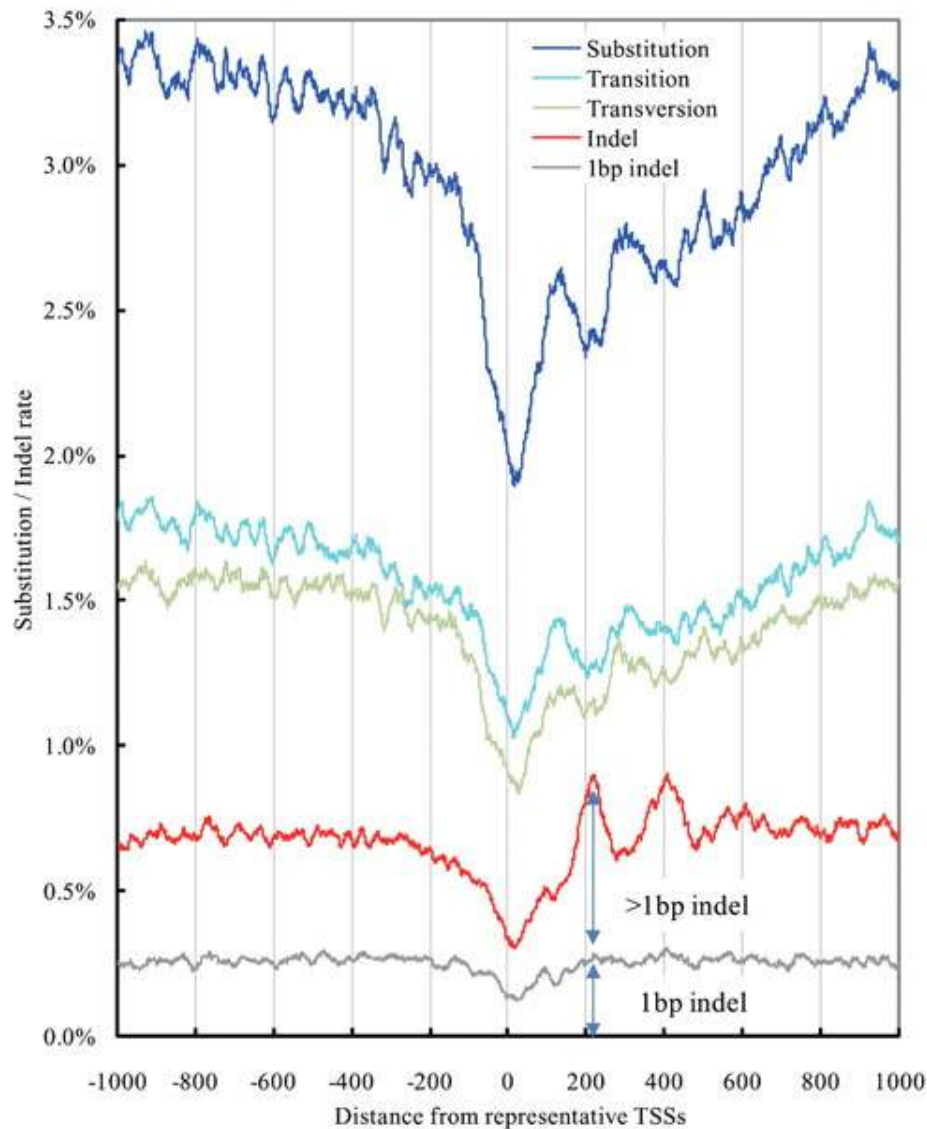
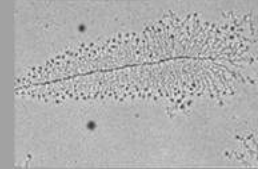
(Bai and Morozov (2010) *TiG*)



- a nukleoszóma mentes régió DNáz hiperszenzitív

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

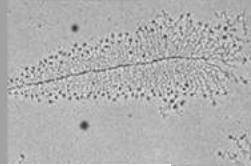
# A transzkripció start hely (TSS) közelében konzervált a nukleinsavsorrend



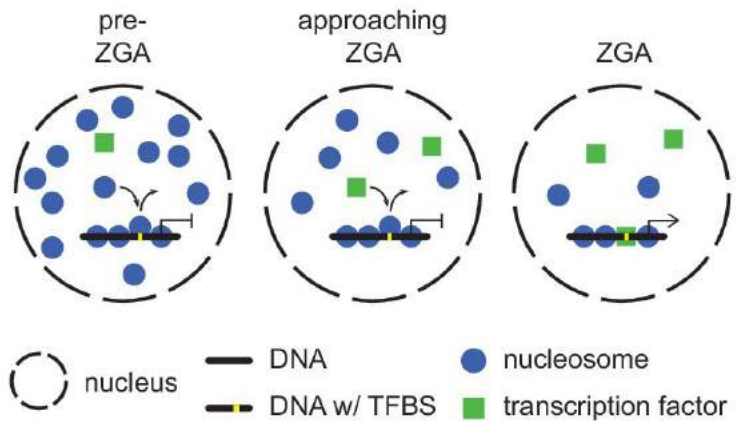
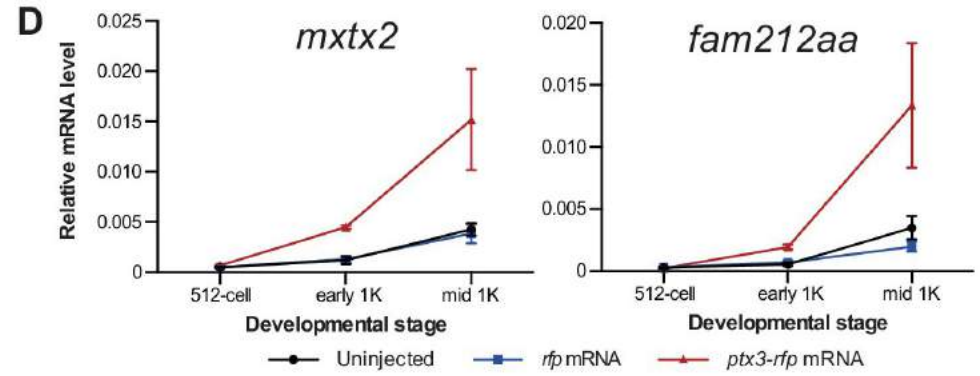
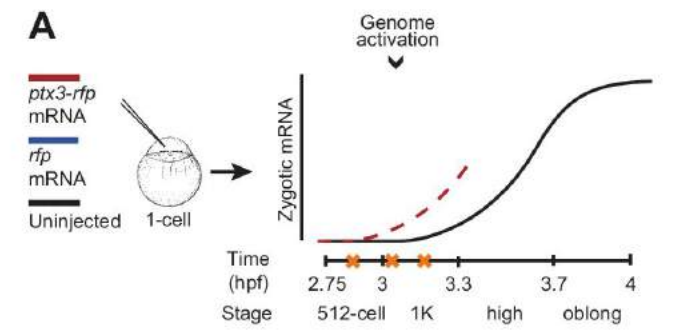
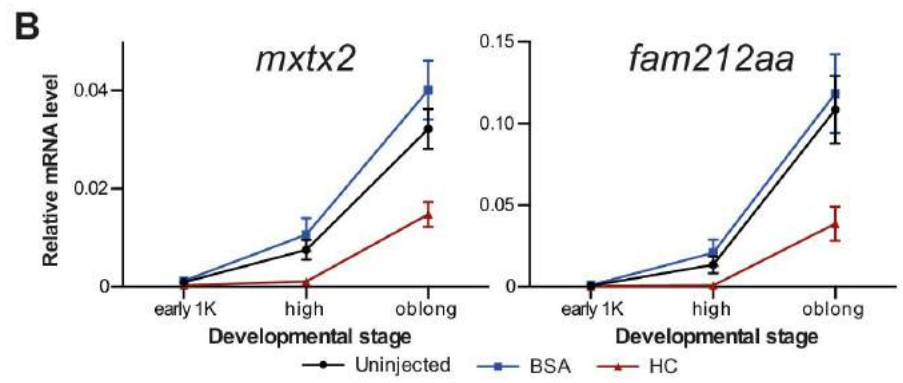
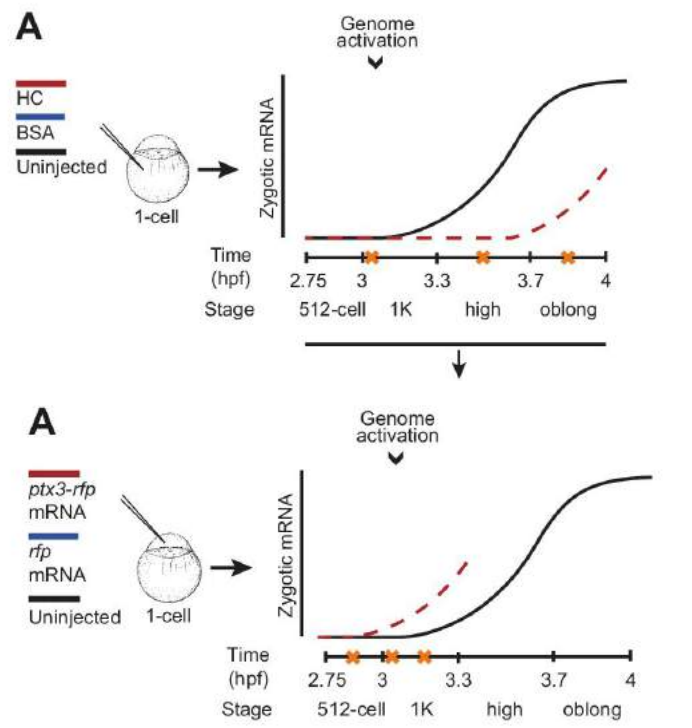
- a TSS környékén ritkábbak a mutációk

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

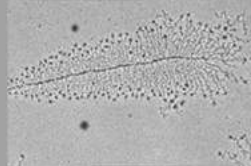
- feltételezhető, hogy a nukleoszómák pozíciója valamiképpen bele van kódolva a szekvenciába



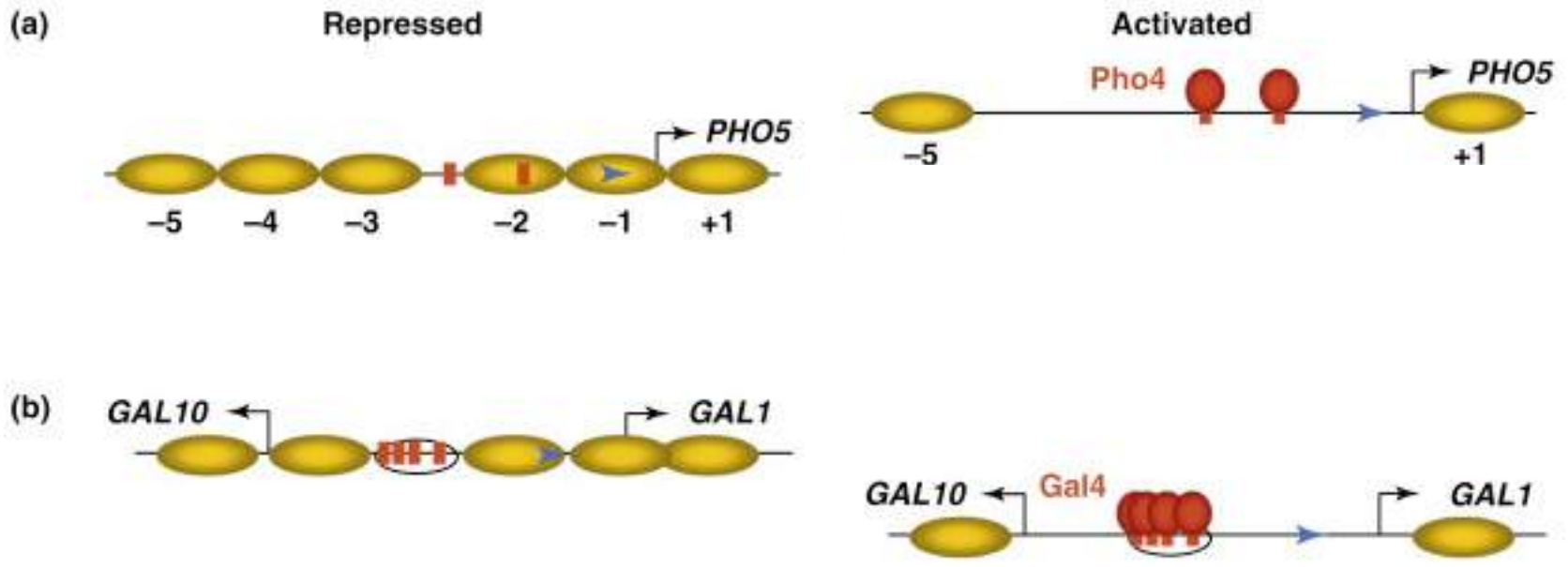
# A hisztonok és TF-ok aktívan versengnek a DNS-ért



HC - hiszton keverék  
 Ptx3 – irreverzibilis hiszton-kötő



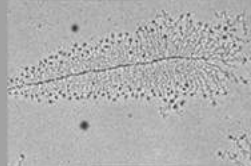
# A transzkripció nukleoszómális átrendeződéssel jár



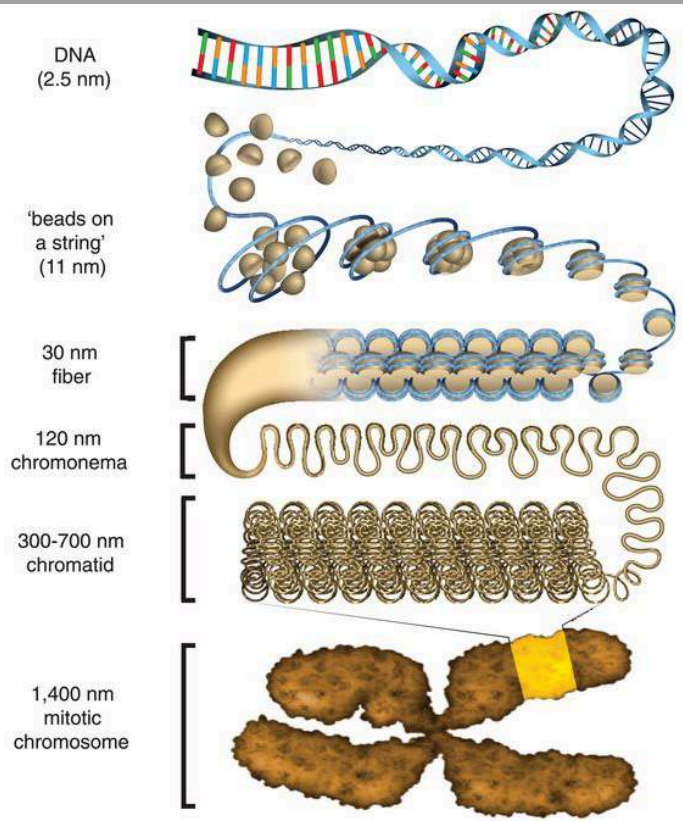
(Bai and Morozov (2010) *TiG*)

- ha a megfelelő transzkripció 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

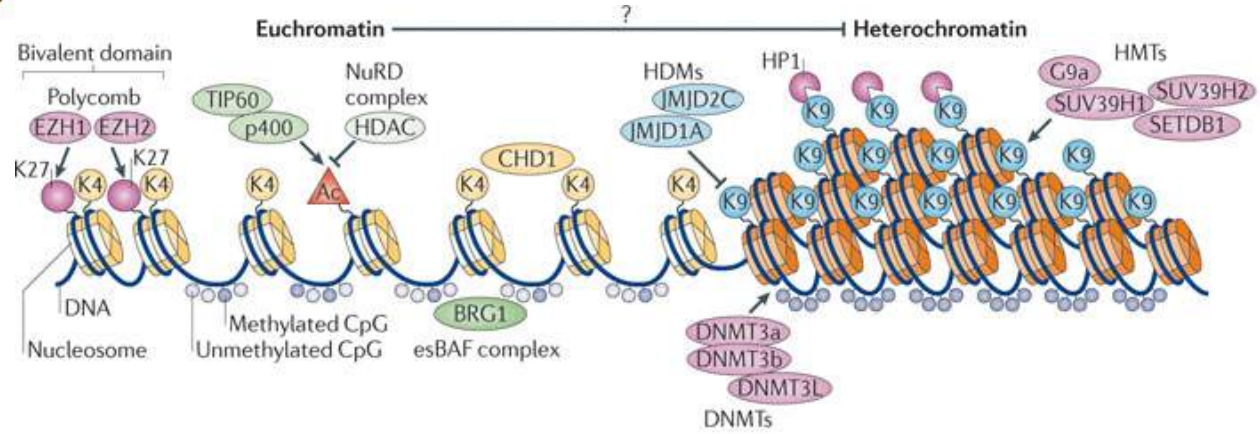


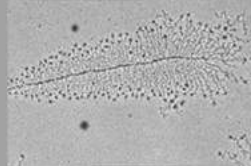


# A kromatin szerveződése

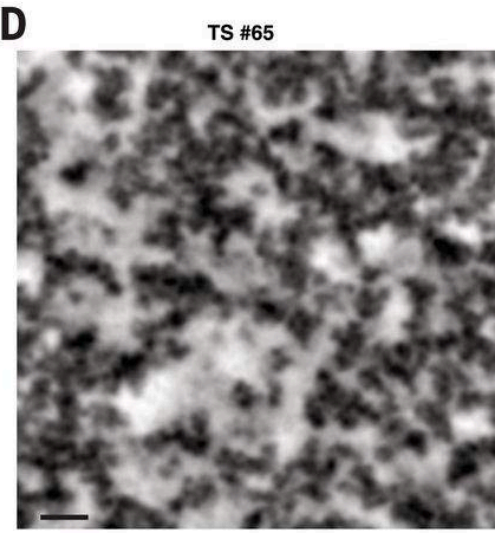
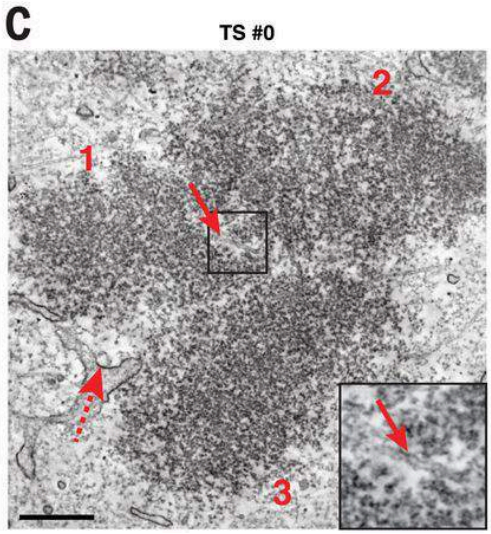
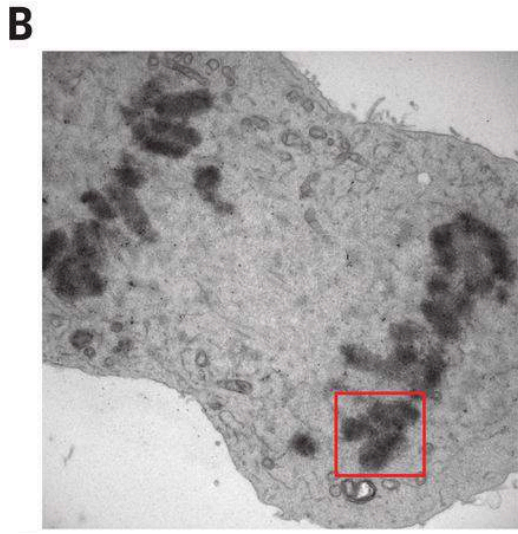
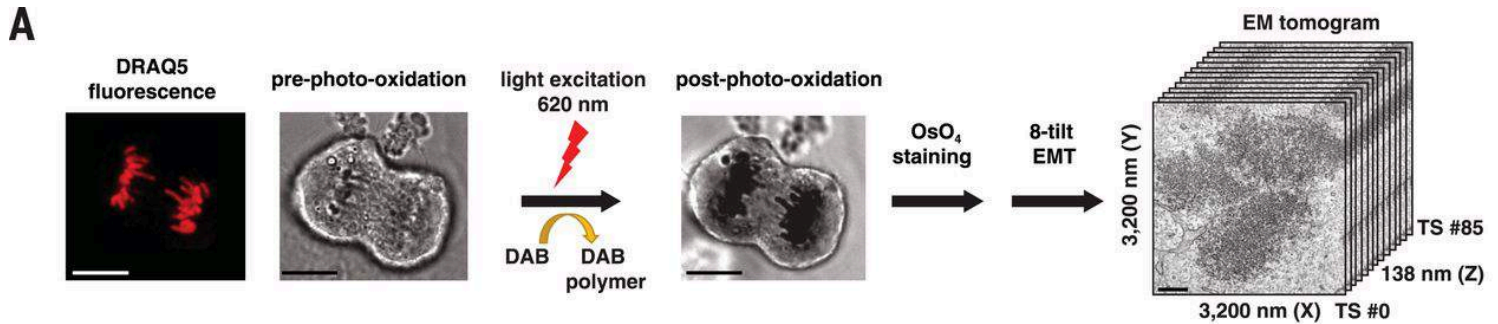


Klasszikusan inaktív **heterokromatint** és aktív **eukromatint** különítünk el.

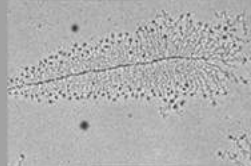




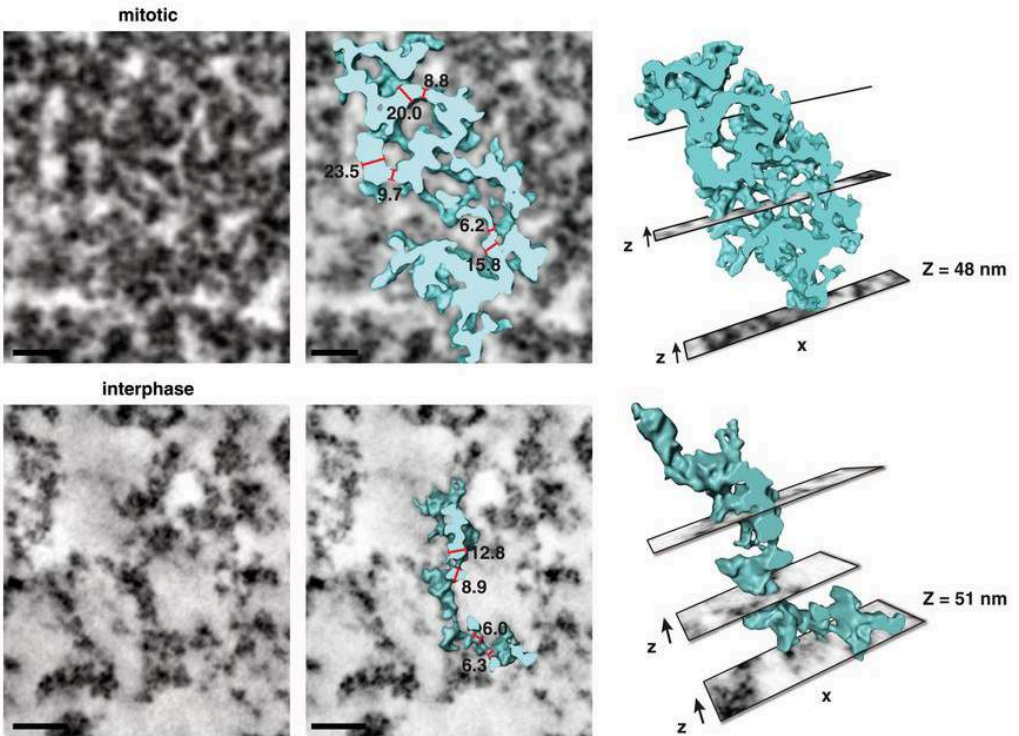
# A kromatin szerveződése



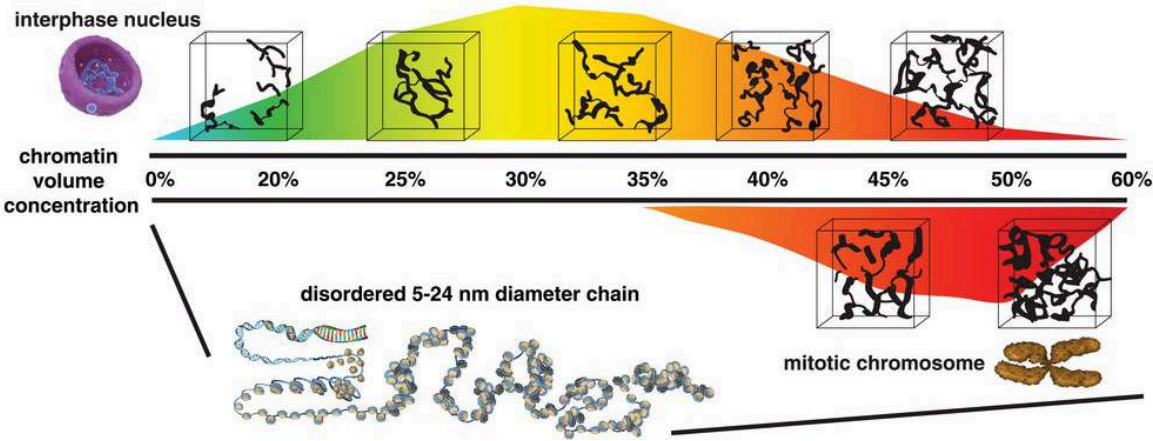




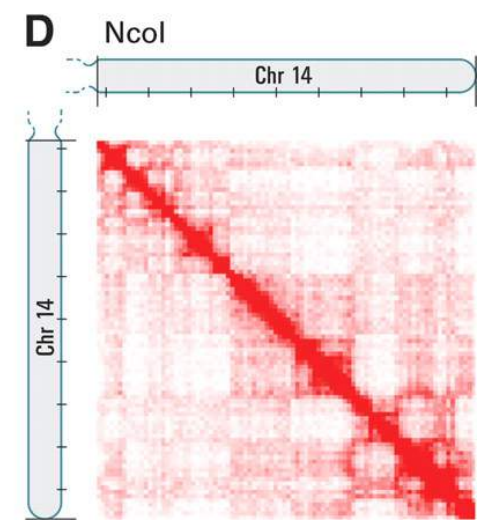
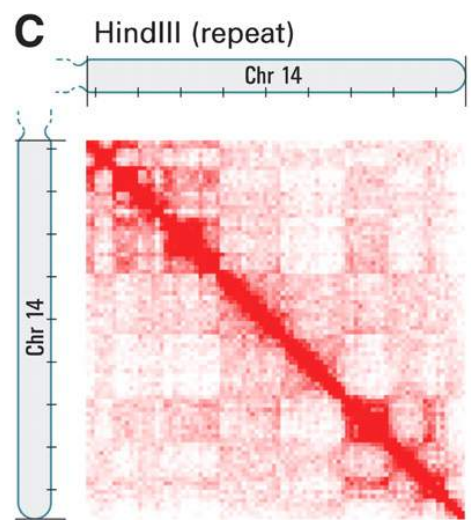
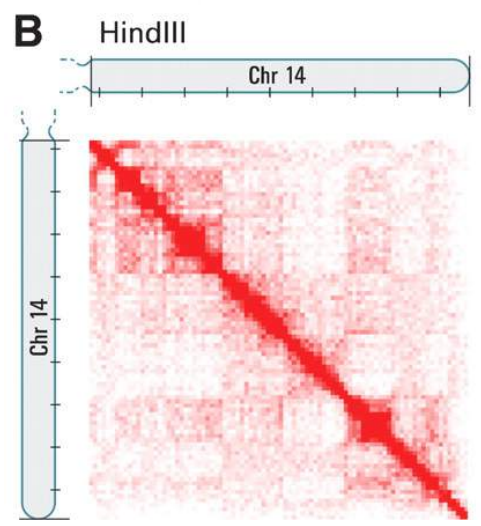
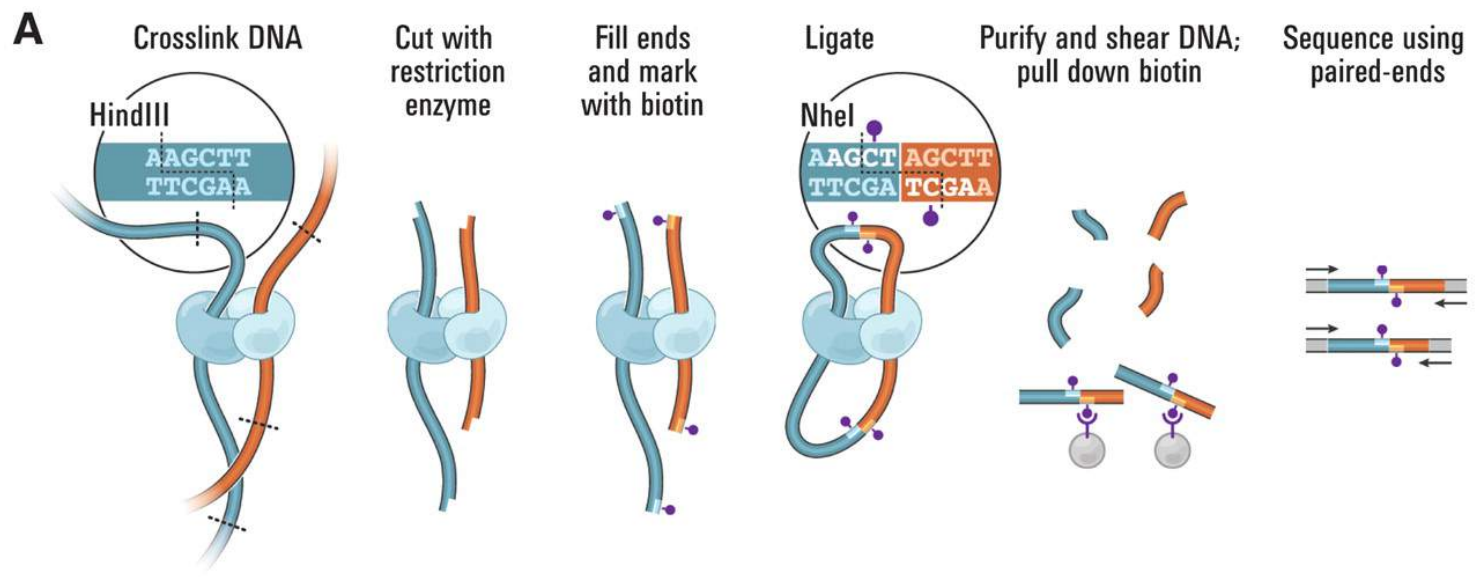
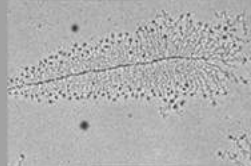
# A kromatin szerveződése



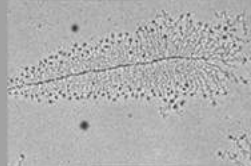
- ChromEMT képeken nincs nyoma a korábban *in vitro* látott magasabb rendű szervezetségi formáknak – egyszerűen tömörebb a hisztonokra feltekeredett DNS.



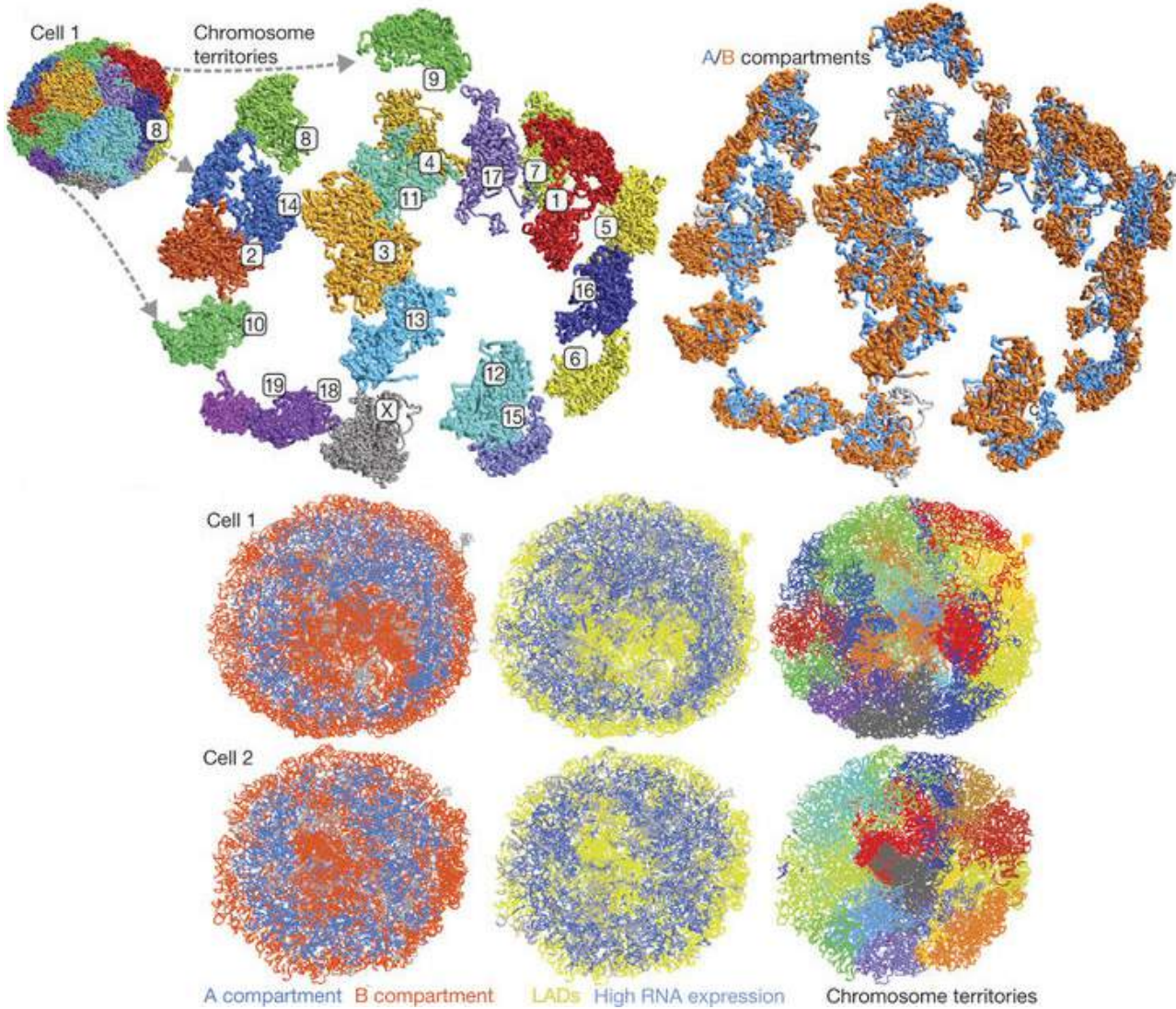
# Hi-C módszer a kromatin szerveződésének vizsgálatára







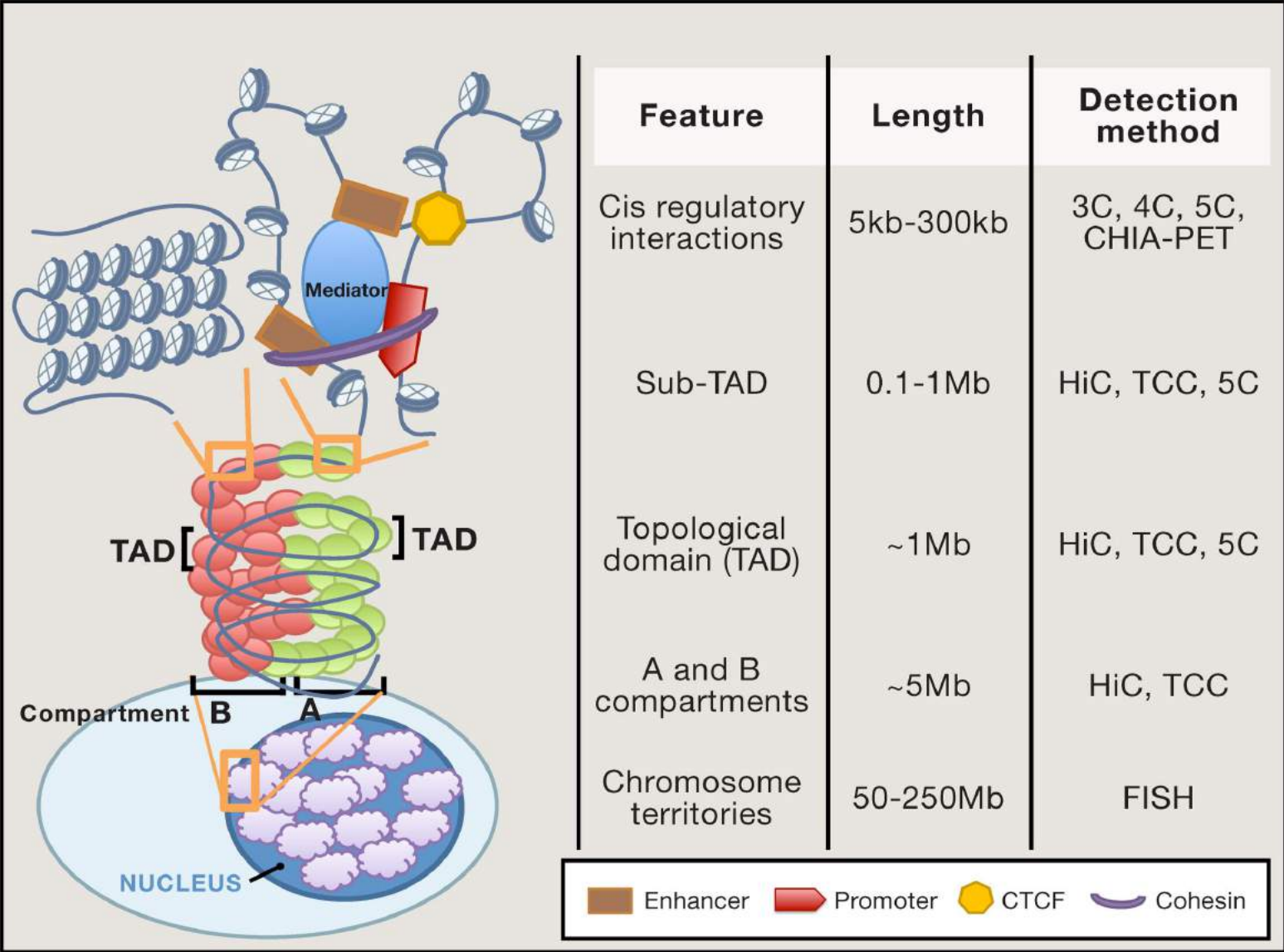
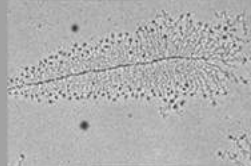
# A kromatin szerveződése



- A és B kompartmentumok elkülönülnek – A általában aktív, B pedig inaktív kromatin
- LAD – Lamin Associated Domain (inaktív)
- TAD – Topologically Associated Domain

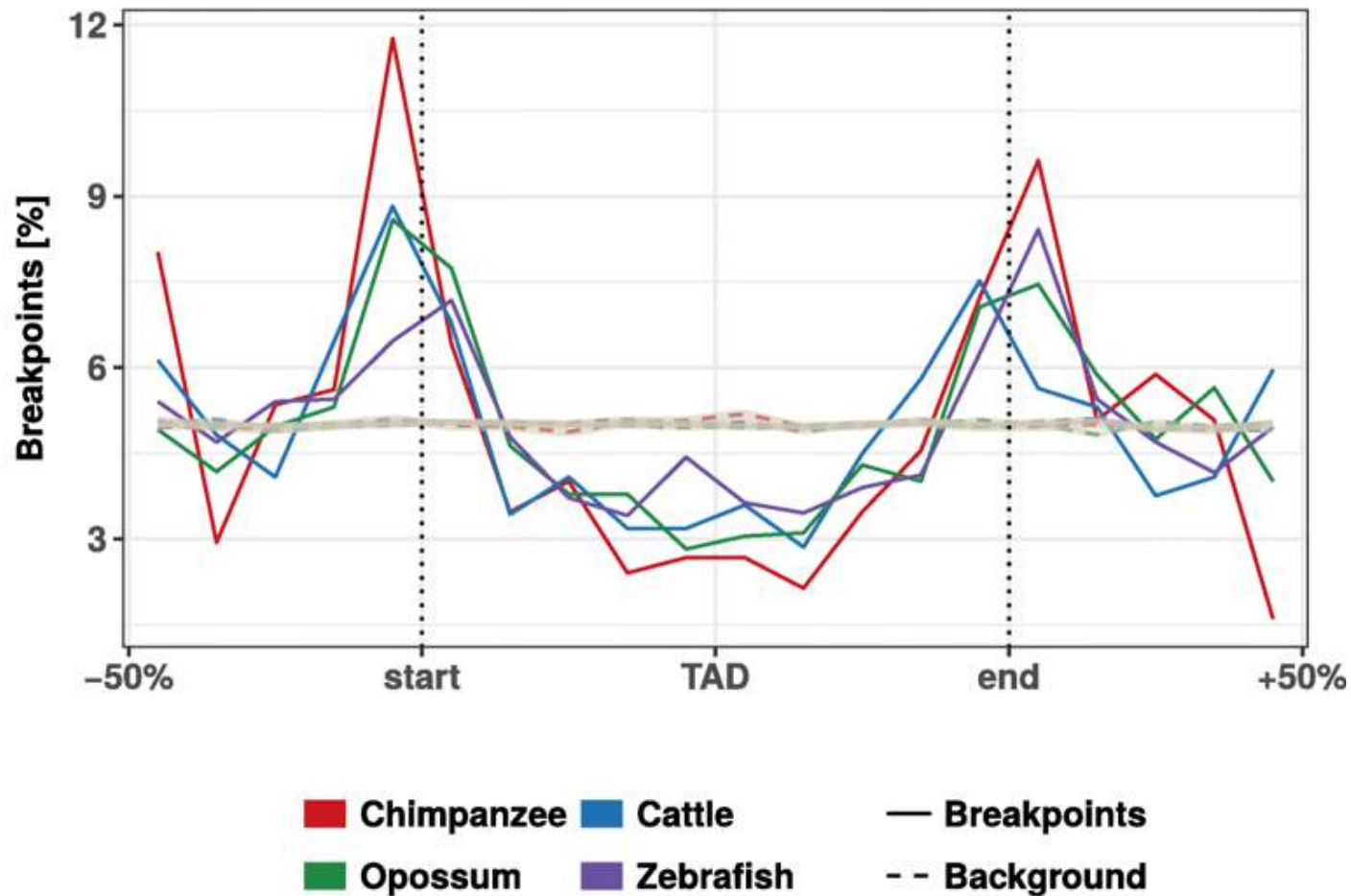
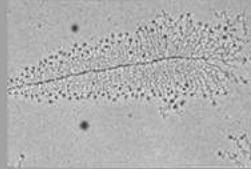


# A kromatin szerveződése



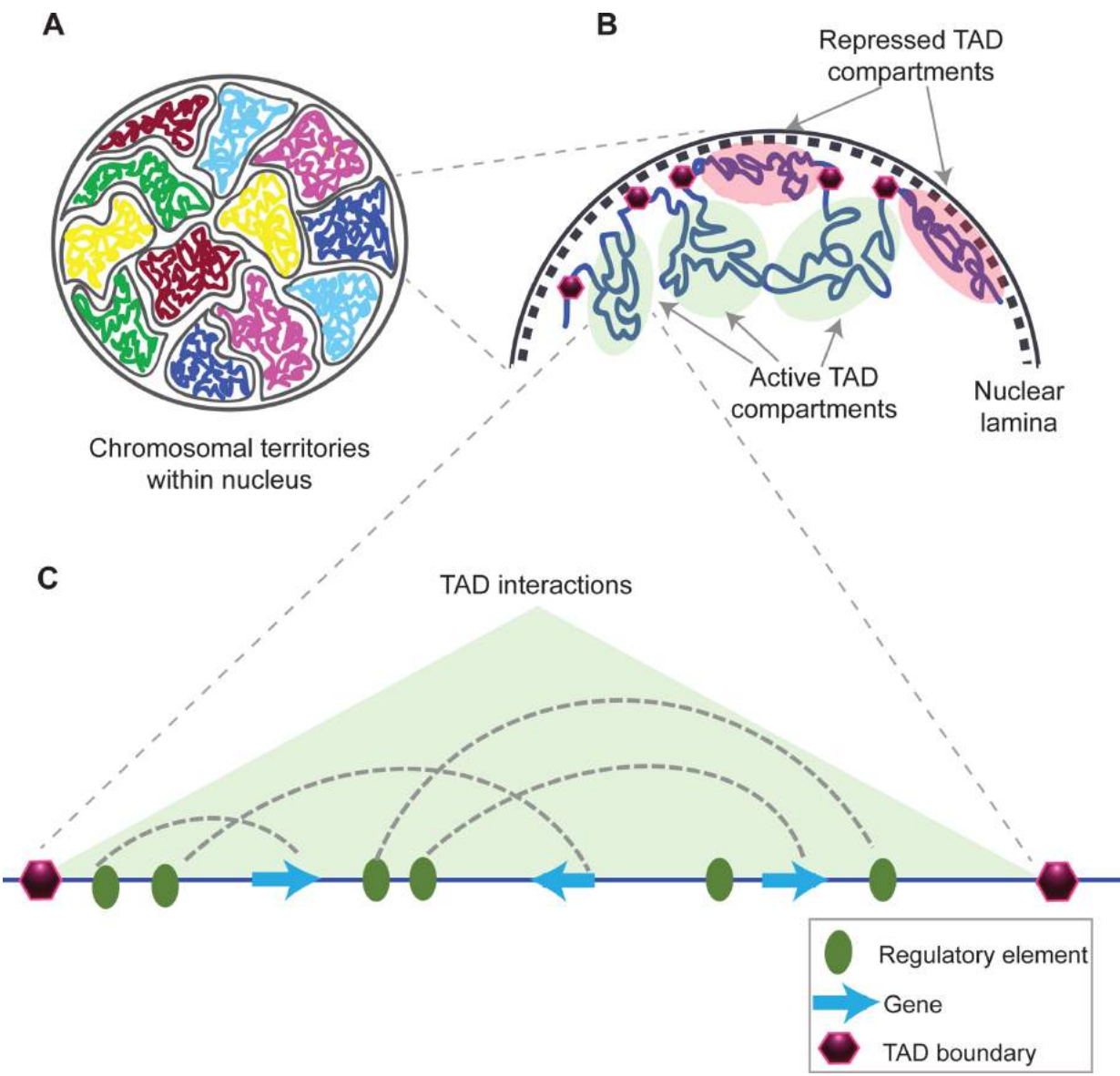
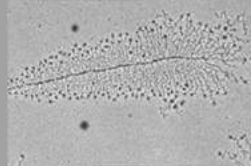
(Rivera and Ren (2013) *Science*)

# TAD-ok evolúciós egységként működhetnek

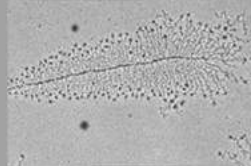


- TAD határok környékén ritkábbak a genom-átrendeződések

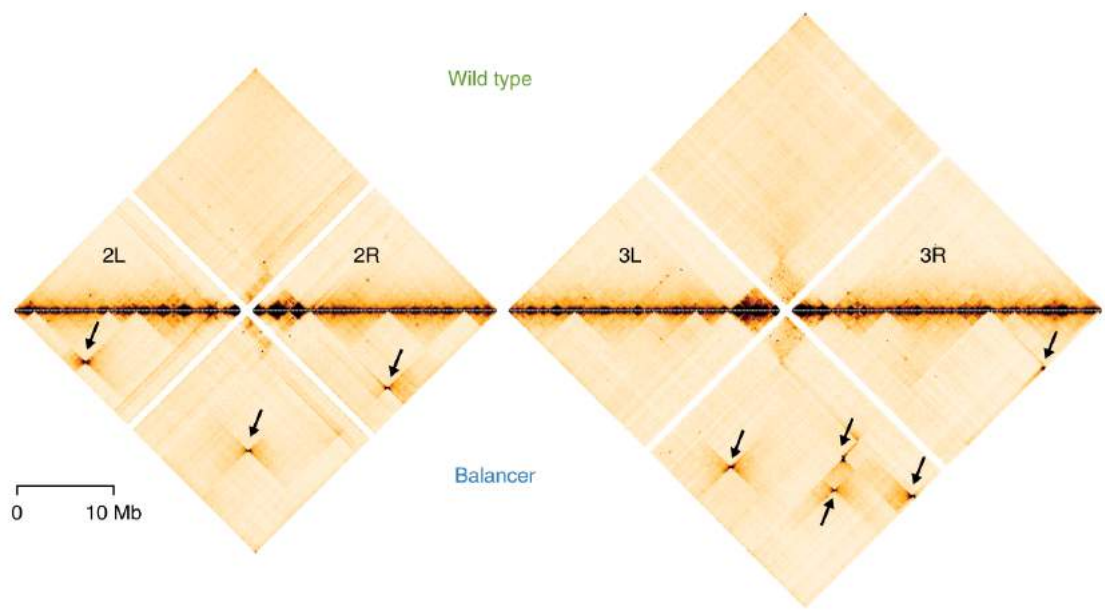
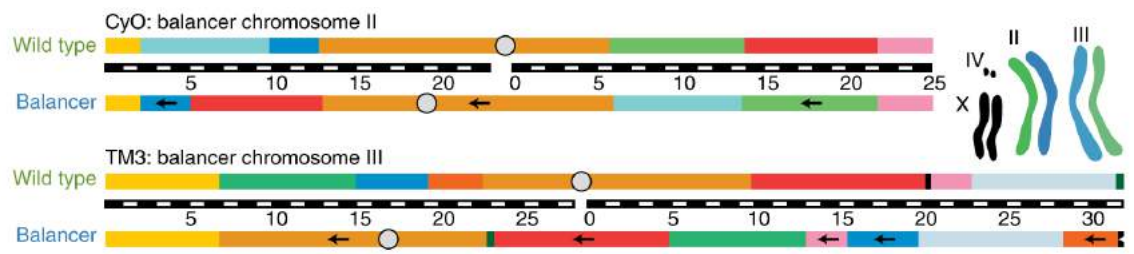
# Funkcionális genomi egység-e egy TAD?



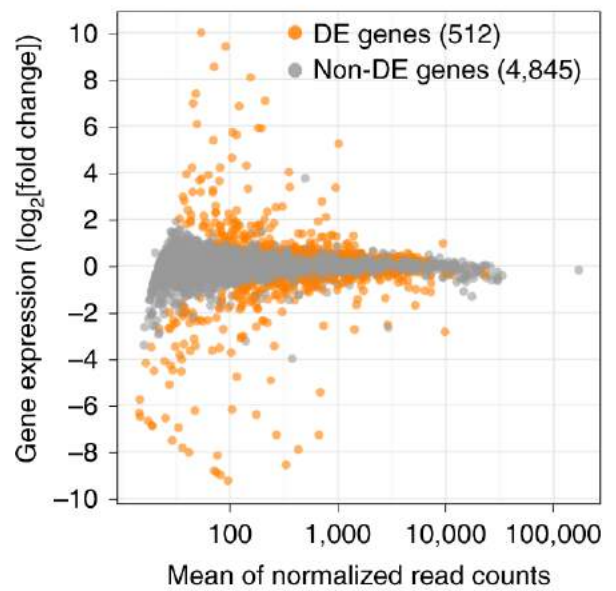
- elképzelhető, hogy a TAD egyfajta kompartmentalizációt biztosít az enhancer-promoter interakciókhoz



# Funkcionális genomi egység-e egy TAD?

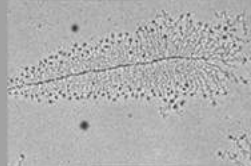


- a balancer kromoszómák inverziói átrendezik a TAD-okat is

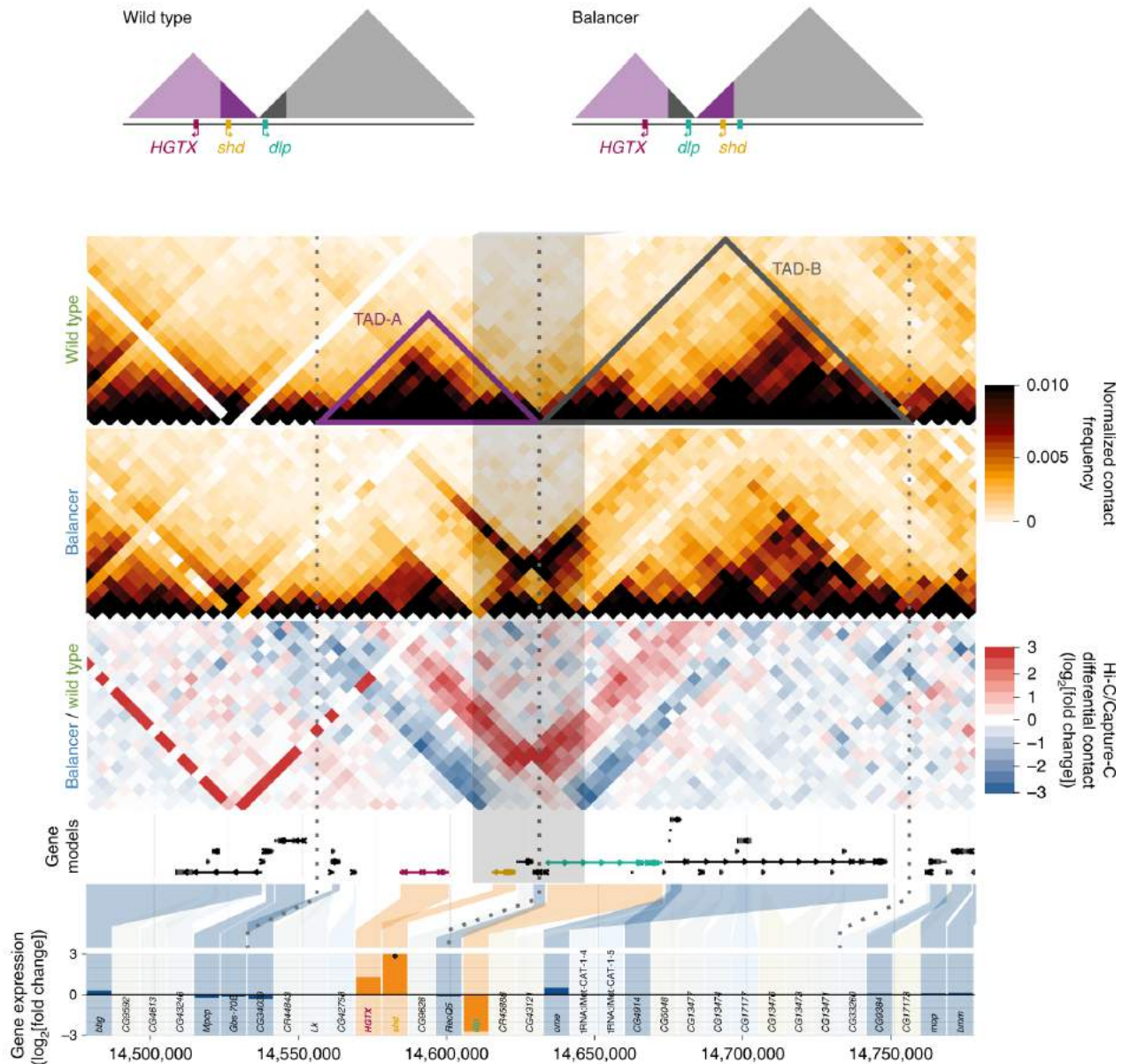


(Ghavi-Helm et al., 2019 *Nat Gen*)





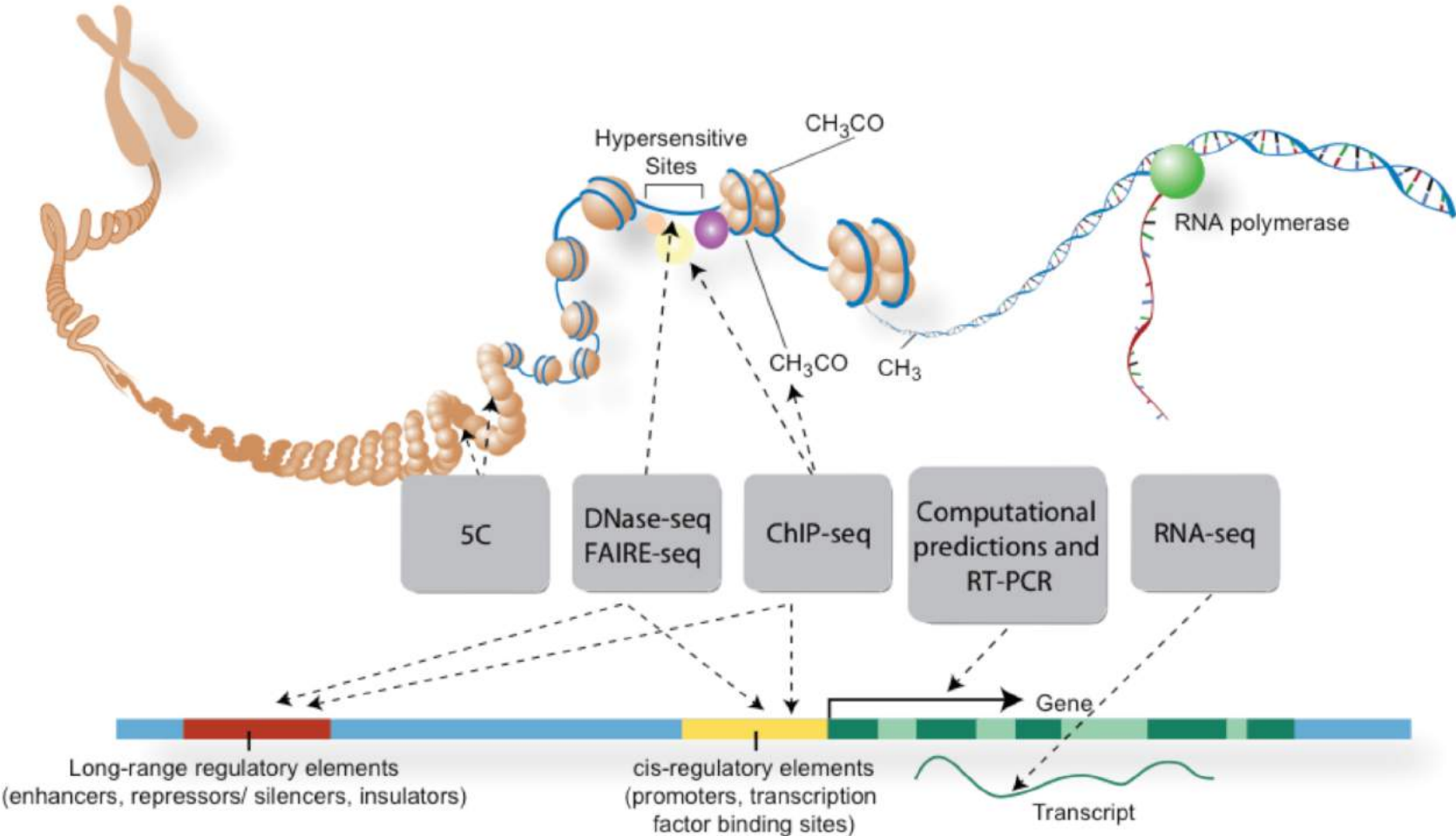
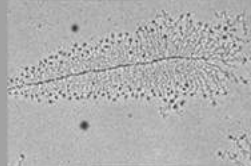
# Funkcionális genomi egység-e egy TAD?



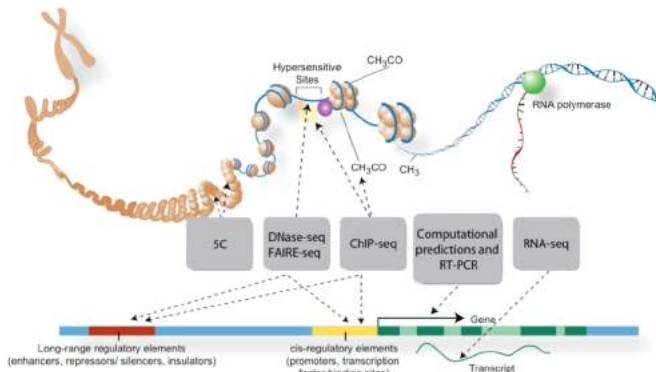
- a balancer kromoszómák inverziói átrendezik a TAD-okat is
- de csak egyes gének expressziója változik meg (narancs vs kék)



# ENCODE – Encyclopedia of DNA Elements



# ENCODE – Encyclopedia of DNA Elements



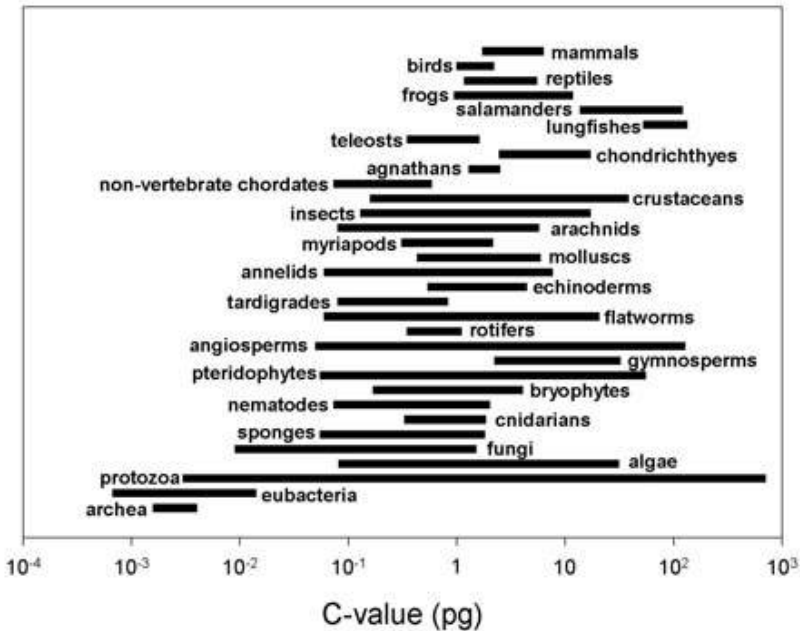
“The vast majority (80.4%) of the human genome participates in at least one biochemical RNA- and/or chromatin-associated event in at least one cell type. Much of the genome lies close to a regulatory event: 95% of the genome lies within 8 kilobases (kb) of a DNA–protein interaction (as assayed by bound 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....?

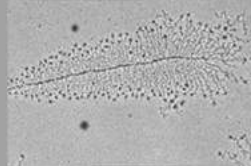
# Érvek az ENCODE “funkció” definíciója ellen



**C-value paradox:** a genom méret azonos csoporton belül is nagyságrendnyit változhat és nem nagyon korrelál 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 transzkripciót 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**

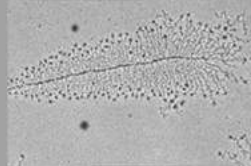
Replacement Level Fertility Values in Humans As a Function of the Deleterious Mutation Rate ( $\mu_{del}$ ) and the Fraction of the Genome that is Functional<sup>a,b</sup>

$\mu_{del}$	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
$4.0 \times 10^{-10}$	1.1	1.3	1.4	1.6	1.8	2.1	2.4	2.7	3.4	7.1	12
$5.0 \times 10^{-10}$	1.2	1.4	1.6	1.8	2.2	2.5	2.9	3.4	4.6	12	22
$6.0 \times 10^{-10}$	1.2	1.4	1.7	2.1	2.5	3.0	3.6	4.4	6.3	19	40
$7.0 \times 10^{-10}$	1.2	1.5	1.9	2.4	2.9	3.6	4.5	5.6	8.6	31	74
$8.0 \times 10^{-10}$	1.3	1.6	2.1	2.7	3.4	4.4	5.6	7.1	12	51	136
$9.0 \times 10^{-10}$	1.3	1.7	2.3	3.0	4.0	5.3	6.9	9.1	16	83	252
$1.0 \times 10^{-9}$	1.4	1.8	2.5	3.4	4.6	6.3	8.6	12	22	136	466
$2.0 \times 10^{-9}$	1.8	3.4	6.3	12	22	40	74	136	466	$1.9 \times 10^4$	$2.2 \times 10^5$
$3.0 \times 10^{-9}$	2.5	6.3	16	40	100	252	633	$1.6 \times 10^3$	$1.0 \times 10^4$	$2.5 \times 10^6$	$1.0 \times 10^8$
$4.0 \times 10^{-9}$	3.4	12	40	136	466	$1.6 \times 10^3$	$5.4 \times 10^3$	$1.9 \times 10^4$	$2.2 \times 10^5$	$3.5 \times 10^8$	$4.7 \times 10^{10}$
$5.0 \times 10^{-9}$	4.6	22	100	466	$2.2 \times 10^3$	$1.0 \times 10^4$	$4.7 \times 10^4$	$2.2 \times 10^5$	$4.7 \times 10^6$	$4.7 \times 10^{10}$	$2.2 \times 10^{13}$
$6.0 \times 10^{-9}$	6.3	40	252	$1.6 \times 10^3$	$1.0 \times 10^4$	$6.4 \times 10^4$	$4.0 \times 10^5$	$2.5 \times 10^6$	$1.0 \times 10^8$	$6.4 \times 10^{12}$	$1.0 \times 10^{16}$
$7.0 \times 10^{-9}$	8.6	74	633	$5.4 \times 10^3$	$4.7 \times 10^4$	$4.0 \times 10^5$	$3.4 \times 10^6$	$3.0 \times 10^7$	$2.2 \times 10^9$	$8.8 \times 10^{14}$	$4.8 \times 10^{18}$
$8.0 \times 10^{-9}$	12	136	$1.6 \times 10^3$	$1.9 \times 10^4$	$2.2 \times 10^5$	$2.5 \times 10^6$	$3.0 \times 10^7$	$3.5 \times 10^8$	$4.7 \times 10^{10}$	$1.2 \times 10^{17}$	$2.2 \times 10^{21}$
$9.0 \times 10^{-9}$	16	252	$4.0 \times 10^3$	$6.4 \times 10^4$	$1.0 \times 10^6$	$1.6 \times 10^7$	$2.5 \times 10^8$	$4.0 \times 10^9$	$1.0 \times 10^{12}$	$1.6 \times 10^{19}$	$1.0 \times 10^{24}$
$1.0 \times 10^{-8}$	22	466	$1.0 \times 10^4$	$2.2 \times 10^5$	$4.7 \times 10^6$	$1.0 \times 10^8$	$2.2 \times 10^9$	$4.7 \times 10^{10}$	$2.2 \times 10^{13}$	$2.2 \times 10^{21}$	$4.8 \times 10^{26}$
$2.0 \times 10^{-8}$	466	$2.2 \times 10^5$	$1.0 \times 10^8$	$4.7 \times 10^{10}$	$2.2 \times 10^{13}$	$1.0 \times 10^{16}$	$4.8 \times 10^{18}$	$2.2 \times 10^{21}$	$4.8 \times 10^{26}$	$4.9 \times 10^{42}$	$2.3 \times 10^{53}$

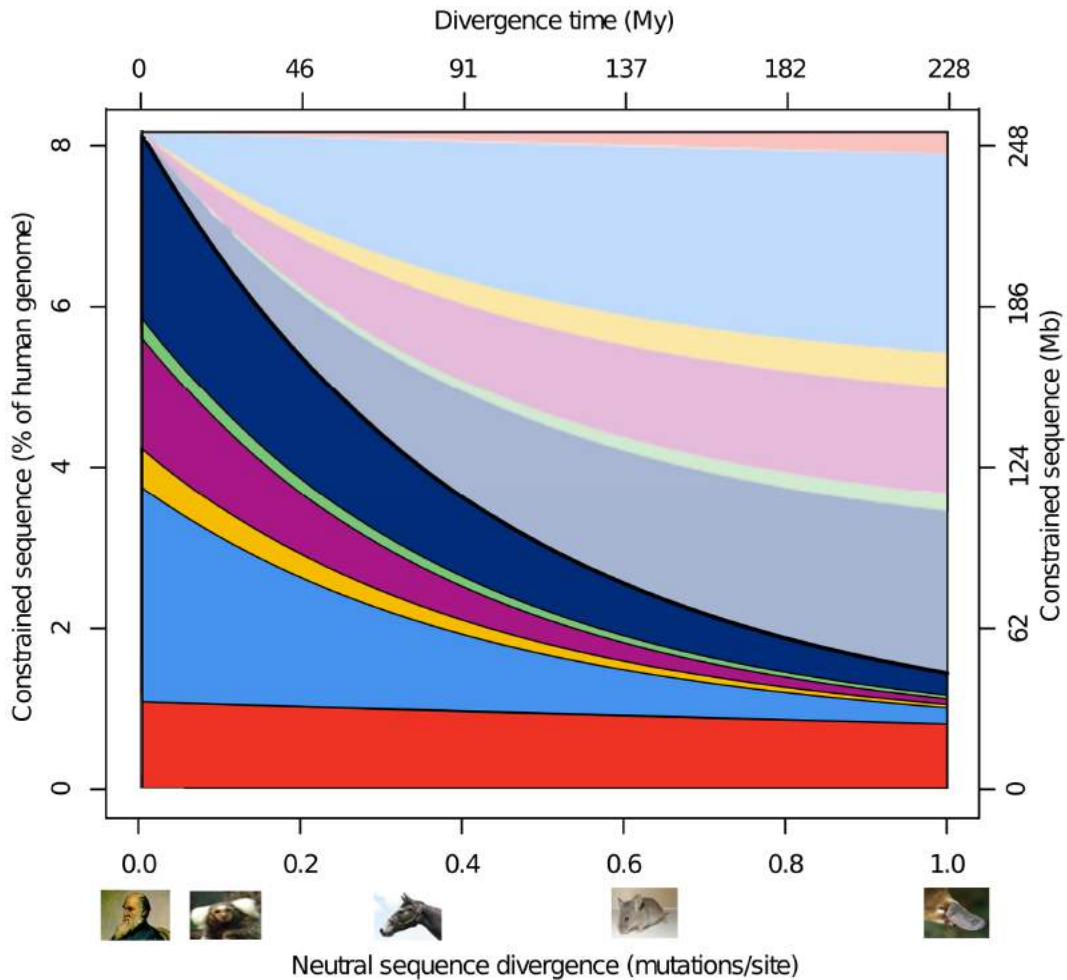
<sup>a</sup>Values above 1.8 are unrealistically high in humans.

<sup>b</sup>A 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 HS<sup>1</sup>
- TFBS<sup>2</sup>
- Enhancer<sup>3</sup>
- Promoter, UTR, or LncRNA<sup>4</sup>
- Un-annotated<sup>5</sup>
- Functional, not surviving to present
- Functional, surviving to present

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