

# GENOMTAN ÉS EVOLÚCIÓ

Szathmáry Eörs – Pál Csaba

a biológiai tudomány doktora, tszv. egy. tanár, ELTE  
Növényrendszertani és Ökológiai Tanszék, a  
Collegium Budapest állandó tagja

Ph.D., ELTE Növényrendszertani és  
Ökológiai Tanszék; Department of Biology  
and Biochemistry, University of Bath, UK

Egészen a közelmúltig csak igen kevés génről állt rendelkezésre molekuláris információ, ami kizárta, hogy e szinten is tesztelhesük az evolúciós elméletek többségét. Mára a helyzet gyökeresen megváltozott. Hála a különböző DNS szekvenálási módszerek ugrásszerű fejlődésének és az Internet gyors terjedésének, rengeteg molekuláris adat vált bárki számára elérhetővé. Több eukarióta és még több prokarióta élőlény teljes genomját ismerjük már, és rengeteg újabb genomprogram áll közel a befejezéshez. Mindezek közül – érthető elfoglaltságunk folytán – a Humán Genom Program keltette a legnagyobb feltűnést. A *Celera* magáncég és egy nemzetközi konzorcium versengésének hatására tavaly óta „piszkozati” szinten közel a teljes humán genom a rendelkezésünkre áll (Venter et al. 2001; Lander et al. 2001).

Úgy tűnik, mindez még csak a kezdet. A teljes genomprogramok mellett folynak az úgynevezett „posztgenomikus” kutatások. Egy-egy élőlény teljes génkészletére kiterjedően megmondhatjuk, mely gének mikor és hol fejeződnek ki, s fehérjéik mely más gének fehérjéivel vannak kapcsolatban. Rekonstruálhatjuk továbbá egy-egy élőlény teljes genetikai szabályozó vagy anyagcsere hálózatát is. Kifinomult számítástechnikai és statisztikai eljárások révén megállapíthatjuk e hálózatok nagyléptékű tulajdonságait, és így felderíthetjük működésük, kialakulásuk sajátosságait is. Egy másik fontos irányzat az orvosi genomtan. Feltérképezhetjük egyes betegségek öröklődési hátterét, az értük

részben felelős mutációkat is, és a genetikai polimorfizmus-adatok révén azok jelenlétét a mai humán populációban.

Mindezek mellett a különböző élőlények genomjának összehasonlító elemzése számos alapvető evolúciós probléma megoldásához is kulcsot ad. Alant nagy vonalakban vázoljuk az *evolúciós genomtan* alapvető kérdésfeltevéseit és eredményeit.

## *Neutrális kontra darwini evolúció*

Számos élőlényben ismerjük, hogy a gének mely kromoszómán, mely más gének közelében helyezkednek el, hogy hány példányban vannak jelen. Tudjuk azt is, hogy a gének, nem kódoló régiók (pl. intronok), mobilis genetikai elemek elhelyezkedése, mérete vagy evolúciós tempója nagy változatosságot mutat különböző élőlények adott genom régióiban vagy akár egy adott genom különböző régióiban. E tudás birtokában érdemes feltenni a kérdést: mik az evolúciós mozgatórugói ennek a változatosságnak. Döntően a véletlenszerű folyamatok – a neutrális evolúció –, vagy a darwini szelekciós folyamatok felelősek-e az észlelt mintázatok kialakulásáért? (Hurst, 1999) Darwin elméletét hagyományosan olyan morfológiai, fiziológiai és viselkedéstanai jegyekre alkalmazták sikerrel, amelyeket viszonylag könnyű megfigyelni. Az elmélet kiválóan magyarázza, hogyan és miért alakulnak ki másodlagos szexuális jegyek (pl. a pávatoll), milyen esetben várnunk eltérést az 1:1 ivari aránytól, vagy mikor lehet őszinte az állati kommunikáció.

Ezzel szemben többen úgy vélik, hogy a genom anatómiáját döntően neutrális folyamatok irányítják. Három érv hangzik el leggyakrabban:

- A genom legtöbb anatómiai jellegzetességének nincs adaptív jelentősége.
- Még ha van is, a szelekciós előny túl kicsi ahhoz, hogy hatékonyan befolyásolja a mintázatot.
- Ha a szelekció hatékony is lenne, a variánsok csekély száma miatt az adaptív evolúció limitált.

Valóban, a legtöbb fiziológiai és anatómiai bélyeggel összehasonlítva a genom anatómiája esetén nincs egyértelmű indítékunk feltételezni, hogy az adaptív evolúció terméke. Miért kellene például egyes géneknek egyik vagy másik kromoszómán, esetleg egymáshoz közel elhelyezkedniük? Hogy kizárhassuk a neutrális evolúció szerepét (melyet minden esetben célszerű null-hipotézisként kezelni), olyan statisztikai eljárásokat kell kidolgozni, melyekkel mérhető a random változásoktól való eltérés mértéke, és így közvetve a szelekció jelentősége is. A fenti érvelést a kodon használat és az izochorok példáján mutatjuk be.

A genetikai kód egyik alapvető sajátossága, hogy több rokon kodon is ugyanazt az aminosavat kódolja. Ennek megfelelően egyes mutációk kodont igen, ám a kódolt aminosavat nem változtatják meg. Ezeknek az ún. szinonim mutációknak látszólag nincs adaptív jelentőségük, minthogy a kódolt fehérje sajátosságai változatlanok maradnak. Ám ez nincs teljesen így. Az adott aminosavat a fehérjeszintézis helyére szállító tRNS-ek különböző mennyiségben vannak jelen a sejtben. Ahhoz, hogy a translációs folyamat gyorsabban és talán pontosabban menjen végbe, a szelekció előnyben részesíti azokat a kodonokat, melyekhez tartozó tRNS nagy mennyiségben van jelen. Ám érezhető, hogy egyetlen kodont érintő szinonim mutáció milyen kis mértékben befolyásolja csak az

adott gén translációját. Ezért érvelhet valaki úgy, hogy az így biztosított szelekciós előny túl kicsi, és így a populáció allélgyakoriságát érintő véletlenszerű folyamatok – pl. a genetikai sodródás – hatását nem képes ellensúlyozni.

Több bizonyítékunk van rá, hogy ez nincs mindig így. Gyakran tapasztalni, hogy azon gének esetében, melyekről igen sok fehérje képződik, a kodon-használat sokkal jobban eltér a random mintázattól, mint a kevésbé kifejeződő gének esetében. Ez összhangban van a szelekciós értelmezéssel, hiszen a transláció hatékonysága és pontossága elsősorban az erősen expresszálandó gének esetén fontos tényező. Továbbá a nem véletlenszerű kodon-használat elsősorban olyan fajok esetén figyelhető meg, ahol a populáció mérete igen nagy. Így szabadon élő egyszéjtűeknél (pl. az élesztő) vagy rovaroknál (pl. *ecetmuslica*) gyakori, ám emlősökben igen ritka a kodon preferencia. Mindez a szelekciós érvelést látszik megerősíteni. Nagy populáció-méret esetén a variánsok véletlenszerű terjedése jóval lassabb, míg a szelekció jóval hatékonyabb, mint kis populáció-méret esetén (Powell and Moriyama, 1997).

A humán – és más emlős – genomok egyik feltűnő jellegzetessége, hogy a különböző nukleotidok előfordulási aránya (guanin:citozin/adenin:timin, GC/AT) nagy variációt mutat a genom különböző régióiban, melyek hossza elérheti az egy megabázist is (azaz 1 millió bázist). Úgy tűnik, hogy az emlős genom ilyen nagyléptékű struktúrája – melyet isochor struktúrának hívnak – érinti a fehérjét kódoló és nem kódoló régiókat egyaránt (Bernardi, 2000). Habár több mint 25 éve ismerjük az isochorok létezését, máig nem értjük, miért vannak jelen. Máig nem sikerült kizárni annak a lehetőségét, hogy a GC/AT arány változása valamilyen előnyt jelent az élőlény számára, és szelekciós folyamat eredménye. Giorgio Bernardi és kollégái szerint a GC/AT arány befolyásolja a DNS

termostabilitását, ami egyes kromoszóma-régiókban különösen fontos lehet. Valóban, az isochor struktúrát az állandó testhőmérsékletű élőlények – a madarak és az emlősök – mutatják. Ennek ellenére nehéz elképzelni, hogyan képes a szelekció nukleotidok milli-óit egymástól függetlenül „irányítani”. Egyetlen nukleotid mutációja igen kicsi hatással van egy genom-régió GC arányára és így a DNS stabilitására, ezért az egyes nukleotidokon a szelekciós nyomás igen csekély.

Elképzelhető, hogy az isochor struktúra tisztán különböző mutációs hatások és a populációt érintő random folyamatok eredménye. Wolfe és kollégáinak elképzelése szerint a GC/AT arány a genom különböző régióiban döntően attól függ, hogy mikor replikálódik az adott DNS szakasz. Vannak régiók melyek korán, más régiók kicsit később replikálódnak a sejtciklus során (Wolfe et al. 1989). Miért lényeges ez? Ismert tény, hogy a sejtciklus során változik a szabad nukleotidok aránya. A szabad nukleotidok aránya pedig befolyásolja a különböző mutációk gyakoriságát. Ha a szabad guanin és citozin nukleotidok száma kevés, akkor nagyobb valószínűséggel épül be hibás (A vagy T) nukleotid a genomba. Ennek megfelelően a mutációs mintázat a genom különböző régióiban más és más.

A fenti példák jól mutatják az evolúciós genomtan egyik nagy előnyét. Segítségével megállapíthatjuk és érdemben tesztelhetjük, hogy molekuláris szinten mennyire hatékony a szelekció és milyen tényezők limitálják működését.

### *Hogyan mérhető a biológiai komplexitás?*

Habár nyilvánvalónak tűnik, hogy egyes élőlények jóval komplexebbek (összetettebbek), mint mások, nagyon nehéz megfogalmazni, hogyan is mérjük pontosan a biológiai komplexitást (Maynard Smith és Szathmáry, 1995). Az egyik triviálisnak tűnő lehetőség az, hogy összehasonlíttjuk a különböző élőlények teljes genomját. Mivel az

örökletes információ jórészt a sejtmagban tárolódik, a teljes sejtmag genom-mérete elvileg jó mérőszáma lehetne a biológiai komplexitásnak. Azonban több okból is hibás ez az érvelés.

A genom-méret egyes csoportokon belül hatalmas variációt mutat (akár 80 000 -szeres különbség is megfigyelhető egysejtűeken belül). Továbbá: vajmi kevés kapcsolat van a genom mérete és az ösztönösen becsült komplexitás között. Egyes egysejtűek (pl. *Amoeba sp.*) genom-mérete sokszorosa az emberi genoménak. A problémának – melyet C-érték paradoxonként is emlegetnek – máig nincs teljesen megnyugtató megoldása. Úgy tűnik, az eukarióta genomok többsége igen sok olyan szakaszt tartalmaz, amelyek nem kódolnak az organizmus számára fontos géneket. Ezek jelentős része repetitív szekvencia, működő mobilis genetikai elem és olyan retrovírus, mely tartósan beépült a genomba. A humán genom maga is hatalmas mennyiségű ilyen szekvenciát tartalmaz. Miért vannak ezek az elemek jelen? Legalább három elképzelés lehetséges (Maynard Smith és Szathmáry, 1995):

- Semmilyen előny vagy hátrány nem származik jelenlétükből, mert nincs semmilyen funkciójuk, és egyes eukarióták képesek tolerálni jelenlétüket. Habár ez egy igen befolyásos nézet, ma már sok olyan esetet ismerünk, ahol bebizonyosodott: a nem kódoló régiók legalább egy része alapvető genetikai szabályozó szerepet tölt be.
- A nem kódoló régióknak alapvető strukturális szerepük van. Így a genom-méret alapvetően befolyásolja a sejtmag tulajdonságait, és így a sejt osztódási rátáját. Van némi bizonyíték erre a nézetre. Egyes közeli rokon szalamandra fajok genom-mérete hatalmas variációt mutat, ami részben összefüggésben van egyedfejlődésük ütemével. A nagy genom-mérettel rendelkező fajok egyedjeinek

egyedfejlődése lassú, gyakran az agyméretük kisebb, összhangban ökológiai státusukkal. Más kutatók azt találták, hogy a genom-méret valamilyen úton-módon befolyásolja a madarak élettartamát.

- A harmadik lehetőség az, hogy a mobilis genetikai elemek jelenléte meghatározott régiókban egyfajta molekuláris hadviselés eredménye. A mobilis genetikai elemek a genom különböző régióiban elterjedve biztosíthatják fennmaradásukat. Előfordul, hogy kódoló szakaszba ékelődnek be, ami jó esetben módosítja, vagy egyszerűen elrontja az adott gén működését. Ezért az organizmus megpróbálja ellensúlyozni ezeket a hatásokat. Különböző védekezési mechanizmusok épülnek ki, melyekkel a mobilis genetikai elemeket megjelöli, és nem engedi, hogy a beékelődésükhöz fontos fehérjék működésbe lépjenek. Sokan úgy gondolják, hogy a DNS metilációja egy a sokféle jelölő rendszer közül, mely pontosan a mobilis – vagy ha úgy tetszik parazita – genetikai elemek ellen alakult ki (Yoder et al. 1997).

A következő ötletünk az lehetne, hogy a genetikai komplexitást a valóban hasznosuló gének számával mérjük. Ezzel szemben a Humán Genom Program egyik igen meglepő eredménye az volt, hogy jóval kevesebb működő génünk van, mint azt korábban hittük (Lander et al. 2001). Szemben a korábbi 80-100 000-es közelítéssel, mára úgy tűnik, csak 30-35 000 génnel rendelkezünk, ami alig egyharmaddal több, mint a legtöbb gerinctelen élőlényé. Hogyan magyarázható, hogy ilyen kevés gén is elegendő egy komplex idegrendszerrel és immunrendszerrel rendelkező élőlény kialakításához?

Nyilvánvaló, hogy a funkcionálisan különböző gének száma csak nagyon durva mérőeszköze a biológiai komplexitásnak. Egyik lehetséges – ám korántsem tökéletes – feloldása a paradoxonnak, az alternatív splicing

(Szathmáry et al. 2001). Az mRNS finoman szabályozott kivágódási folyamatai révén egyetlen génnek számos alternatív fehérjeterméke lehet (az emberi genomban átlagosan három), melyek funkciói kisebb-nagyobb mértékben átfedhetnek egymással. Valóban, az alternatív splicing sokkal gyakoribb gerincesekben, mint egyes egyszéjtűekben.

Egyik sarkalatos példa az alternatív splicing fontosságára az emlősök szaglászervi receptorai. Ezek a fehérjék igen nagy variabilitást mutatnak (több ezret ismerünk), és ezek mindegyike különböző neuronokban kissé más szaganyagot érzékel. Ez a nagyfokú változatosság részben az alternatív splicing eredménye.

Vannak adatok ama nézet alátámasztására, mely a szervezetek biológiai komplexitásának genetikai alapját a gének közötti kölcsönhatások számával, s nem csupán a gének számával méri (Szathmáry et al. 2001). Valóban: az ilyen kölcsönhatásokban fontos ún. transzkripciós faktorok száma egyértelműen növekszik az élesztő–fonalféreg–gyümölcslevegő–ember sorrendben.

#### *Honnan érkeznek génjeink?*

A bakteriális genom programok egyik fontos felfedezése az volt, hogy a különböző gének által állított leszármazási törzsfák nem vágnak egybe (Ochman 2001). Ez azt mutatja, hogy a különböző bakteriális gének eredete és leszármazási vonala más és más. Hogyan lehetséges ez? Ismert tény, hogy a szabadon élő baktériumok többsége képes új DNS szakaszt felvenni környezetéből, és azt beépíteni saját genomjába. Ezáltal gyakran igen távoli rokonságban lévő baktériumtörzsek is képesek géneket cserélni egymással. A gének horizontális átvitele révén a baktériumok képesek nagyon gyorsan alkalmazkodni új környezetükhöz. Bizonyíték van rá, hogy egyes törzsek így váltak rezisztenssé különböző szerekkel szemben, így tettek

szert új anyagcseréutakra, vagy így váltak éppen kórokozóvá.

Más szempontból is érdekes a horizontális géntranszfer. Ha valóban olyan gyakori, ahogy azt sok kutató véli (egyesek szerint a coli baktérium géneinek 30 %-a horizontális transzfer révén került be a genomba), akkor a baktériumok géneinek evolúcióját a leszármazási törzsfá helyett egy komplex hálózat jellemzi jobban.

Vajon mindez csak a bakteriális világ különlegessége, vagy az eukarióták körében találunk olyan géneket is, amelyek ilyen, közelmúltban bekövetkezett géntranszfer eredményei? Kissé pontosabban: szert tehetnek-e eukarióta élőlények bakteriális génekre horizontális transzfer révén? Kísérleti eredmények azt mutatják, hogy a mechanizmus szempontjából nem elvetélt elképzelés ez. Vírusok segítségével bakteriális gének sikeresen épültek be mind a humán, mind az élesztő genomba. Am egy dolog kimutatni, hogy egy mechanizmus működik, és egy másik dolog az, vajon az fontos volt-e az evolúcióban. Jelenthet-e bármilyen előnyt, ha egy eukarióta bakteriális génekre tesz szert?

A Humán Genom konzorcium kutatógárdájának egyik provokatív eredménye az volt, hogy számos (~200) olyan gént regisztráltak, mely szerintük bakteriális eredetű, és az emberi leszármazási vonalra néhány 10 millió évvel ezelőtt kerültek át (Lander et al. 2001). Azóta ezt több csoport is cáfolta, döntően módszertani hiányosságokra hivatkozva.

Bizonyos szempontból tényleg nehézkes ez az elképzelés. Ahhoz, hogy egy bakteriális gén tartósan öröklődhessen a humán genomban, nem elég, ha a szervezet tetszőleges sejtjét „fertőzi meg”. Testi sejtjeinkben tárolt információ nem, csak a csírasejtjeinkben (a pete- és hímivarsejtjeinkben) tárolt információ öröklődhet. Ezért a bakteriális gén csak a csíravonalba kerülve öröklődhet. Mindez nyilvánvalóan csökkenti a sikeres horizontális transzfer lehetőségét.

Két lehetőségünk van a probléma megkerülésére. Egyrészt vizsgálhatunk olyan egysejtű eukarióta élőlényeket, amelyek fagocitózissal táplálkoznak, és így bakteriális gének könnyebben kerülnek a citoplazmájukba. Másrészt vizsgálhatunk olyan endoszimbionta baktériumokat is, melyek valamilyen soksejtű eukarióta petesejtjének citoplazmájában helyezkednek el, és így adódnak át a következő generációnak. Az izellábúak és hengeresférgek gyakran hordoznak ilyen endoszimbionta baktériumokat. Az egyik leggyakrabban vizsgált baktérium csoport (a *Wolbachia*) megtalálható az izellábú fajok 70 %-ában, és a kapcsolat jelentős evolúciós múltra tekint vissza. Érdekes lenne látni, vajon találunk-e *Wolbachia*-specifikus géneket izellábúak genomjában. Az újabb genomprogramok hamarosan lehetővé teszik a kérdés tisztázását.

#### *A nyelvkészség génjei?*

Akár találunk bakteriális géneket a humán genomban akár nem, bizonyos, hogy génjeink többsége nagyon hasonló más főemlősökhöz. A csimpánz génekkel a hasonlóság meghaladja a 98 %-ot. Hogyan lehetséges, hogy ilyen kevés genetikai változás ilyen hatalmas különbségeket okoz, különös tekintettel agyunk fejlődésére és kognitív képességeinkre? Lehetséges, hogy egyes, emberre specifikus gének valamilyen módon egy-egy specifikus kognitív apparátus egészét képesek befolyásolni? Úgy tűnik igen, és erre a legérdekesebb példát azok a gének szolgáltatják, melyek mutációi a nyelvi készség megváltozását eredményezik (Bishop, 2002).

Az ötvenes évektől a pszichológusok és a nyelvészek egy része egyaránt azt hangsúlyozza, hogy a nyelvi készség elsajátítása nem csupán egy megerősítő tanulás eredménye. Szemben az akkor uralkodó behaviorista iskolával úgy vélték, hogy a nyelvi elsajátításának képessége egy, az agyban

lévő „nyelvi szerv” eredménye (Pinker, 1994). Fő érveik a következők voltak:

- a kritikus időszakban a gyermekek igen könnyedén sajátítják el az emberi nyelvet;
- a kevés hallott mondatból képesek általánosítani és soha nem hallott új mondatokat kifejezni;
- mindezt egy olyan korszakban, amikor más általános tanulási és kognitív képességek még viszonylag fejletlenek.

Valóban, számos olyan beszámoló ismert, melyben egy-egy specifikus agyi terület sérülése egy igen specifikus nyelvi rendellenességgel járt együtt.

Ezek az eredmények felvetik annak a lehetőségét, hogy a nyelv elsajátításának képessége legalábbis részben genetikailag meghatározott tulajdonság, mely evolúciós alkalmazkodás eredménye. Éppen ezért feltűnően érdekesek azok a családta vizsgálatok, melyek kimutatták egyes specifikus nyelvi rendellenességek örökölhetőségét. A Humán Genom Program segítségével pedig egy éve sikerült lokalizálni azt a gént is, amelynek meghibásodása egy bizonyos családban specifikus nyelvi rendellenességhöz vezet (pl. a múlt idő vagy a többes szám képzésénél), anélkül hogy a beteg általános kognitív képességeit nagyban érintené (Lai et al. 2001). Noha az érintett családtagok egy részénél nem-verbális fogyatékoság is jelentkezik, ennek foka messze elmarad a verbális képességek érintettségétől. A legtöbb érintett családtag önálló, munkakereső életet él.

Érdekes módon a gén a transzkripció faktorok családjába tartozik, és többek között az agy fejlődése során más gének kifejeződését befolyásolja. Nagyon érdekes lenne tudni, hogy e gén hogyan befolyásolja egyes agyterületek finomstruktúráját. Figyelemre méltó, hogy az inkriminált gén az egérben is megtalálható: köztük és köztünk e génben mindössze négy pontmutáció a különbség.

Szintén érdekes, hogy a csimpánzok e génje csak két nukleotidban különbözik az egéرتől! Megjegyzendő, hogy más emberekben, ahol hasonló specifikus nyelvi károsodást észleltek, e gén normálisnak mutatkozott, míg más gének gyanússá váltak. Ez összefér ama elképzeléssel, miszerint egy ilyen bonyolult képességet, mint amilyen a nyelvi kompetencia, számos ún. hajlamosító gén együttes befolyása alapoz meg.

### *Az agy fejlődése*

Sokat várunk a főemlősök genomjának részletes felderítésétől is (Hacia, 2001). Azt már most is tudjuk például, hogy az emberben a szaglást jóval kevesebb gén befolyásolja, mint a csimpánzokban vagy a gorillákban – ez részben magyarázhatja a köztük lévő viselkedésbeli eltéréseket is. Ennél azonban talán jobban érdekli az embereket az agyat befolyásoló genetikai háttér eltérése köztünk és az emberszabású majmok között – elvégre a fent taglalt nyelvi kérdés is erre vezethető vissza. Az agy egyes területei, mint pl. az agykéreg az emberben jelentősen megnövekedett az evolúció során. E feltűnő makroanatómiai sajátosság mikroszkopikus szinten egyéb különbségekkel egészül ki. Fontos lesz megvizsgálni az egyes neuron-típusok viszonylagos számának alakulását is. Érdekes, hogy az ún. orsó neuronok csak a csimpánzokban, a gorillákban, az orangutánokban és az emberekben fordulnak elő, máshol nem. A csimpánzokban és az emberekben különösen sok van belőlük, s az ember orsó neuronjai nagyobbak. Elhelyezkedésük arra utal, hogy szerepet játszhatnak a nyelv kialakulásában.

Végezetül talán nem felesleges megemlíteni egy fontos felismerést. Úgy tűnik, hogy a legfontosabb genetikai változások nem annyira a gének fehérjét kódoló régióját érintik, mint inkább a gének kifejeződési mintázatát az egyedfejlődés során. Valóban, számos bizonyítékunk van arra, hogy a genetikai

szabályozó mechanizmusok megváltozása gyökeres funkcionális különbségeket eredményezhet.

Kulcsszavak: *genomtan, evolúció, komplexitás, genetika, ember, nyelvkészség, kodon, szelekció*

---

#### IRODALOM

- Bernardi, G. (2000). Isochores and the evolutionary genomics of vertebrates. *Gene* 241, 3-17.
- Bishop, D. V. M. (2002). Putting language genes in perspective. *Trends Genet.* 18, 57-59.
- Hacia, J. G. (2001). Genome of the apes. *Trends Genet.* 17, 637-645.
- Hurst, L. D. (1999). The evolution of genomic anatomy. *Trends Ecol. Evol.* 14, 108-112.
- Lai, C. S., S. E. Fisher, et al. (2001). A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 413, 519-23.
- Lander, E. S., L. M. Linton, et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860-921.
- Maynard Smith, J. and E. Szathmáry (1995). *The Major Transitions in Evolution*. Freeman, Oxford [magyarul (1997) *Az evolúció nagy lépései*. Scientia, Bp]
- Ochman, H. (2001). Lateral and oblique gene transfer. *Curr Opin Genet Dev* 11, 616-9.
- Powell, J. R. and E. N. Moriyama (1997). Evolution of codon usage bias in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94, 7784-7790.
- Szathmáry, E., F. Jordán, and C. Pál (2001). Molecular biology and evolution. Can genes explain biological complexity? *Science* 292, 1315-1316.
- Venter, J. C., M. D. Adams, et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science*. 291, 1304-1351.
- Wolfe, K. H., P. M. Sharp, et al. (1989). Mutation rates differ among regions of the mammalian genome. *Nature* 337, 283-285.
- Yoder, J. A., C. P. Walsh, et al. (1997). Cytosine methylation and the ecology of intragenomic parasites. *Trends Genet.* 13, 335-340.

