

MIÉRT VAGYUNK MINDANNYIAN KÜLÖNBÖZŐEK? A FENOTÍPUS GENETIKAI KÓDJA

Boldogkői Zsolt

PhD, egyetemi docens, Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Biológiai Intézet – boldog@sb4.szote.u-szeged.hu

Az élet egyik legszembeötlőbb jellemzője a káprázatos változatosság. A klónokat leszámítva minden élőlény egyedi. Az egyedek közötti különbségek nemcsak a látványos morfológiai jegyekben nyilvánulnak meg, hanem a biológiai szerveződés minden szintjén, a makromolekuláktól a viselkedésig. Kézenfekvő a kérdés, hogy vajon mi a genetikai háttere az óriási mértékű sokféleségnek. A kérdésre adott válasz jelentősége túlmutat azon a kíváncsiságon, amely a genetikai szerveződés megismerésére irányul. A genetikai szabályozás algoritmusának megértése – többek között – a jövő orvostudományának kulcskérdése lesz. Akkor leszünk képesek egy betegséget célzottan és hatékonyan gyógyítani, ha nem csupán a hibás működésre koncentrálunk, hanem figyelembe vesszük a beavatkozás rendszer-szintű hatásait is. Egy élőlény ugyanis nem csupán egy alkotórészekkel teledobált konténer, hanem a részek hierarchikus kölcsönhatásai révén összeállt minőségileg új egész. Az evolúció mechanizmusának elméleti tisztázása is annak függvénye, hogy értjük-e a genotípus* és a fenotípus* kapcsolatát. A természetes szelekció ugyanis a jellegekre és a viselkedésre hat, míg az evolúciós változások a DNS-ben realizálódnak. A paradoxon feloldáshoz meg kell ismernünk azt a mechanizmust, amely révén a genom* a fenotípus kialakulását vezérli.

*A XX. századi genetika paradigmája:
egy gén – egy fenotípus vagy fenotípus
darabka*

Gregor Mendel zseniális kísérletei fedték fel az örökítő anyag néhány fontos jellemzőjét: diszkrét egységekből áll – ma géneknek nevezzük őket –, egy élőlényben minden génből két kópia van, melyek lehetnek azonosak (homozigóta) vagy különbözőek (heterozigóta), viszonyuk szerint pedig lehetnek dominánsak* vagy recessívek*. Mendel a borsó olyan tulajdonságait vizsgálta, amelyeknél egy gén egy változata (allél*) egyértelműen hozzárendelhető volt egy bizonyos fenotípushoz (monogénis öröklődés*). A borsórendszer egyszerű lehetőséget biztosított az öröklődés törvényszerűségének megismeréséhez, és úgy tűnt, hogy egy allél egy bizonyos fenotípus kialakításának nem csupán szükséges, de elégséges feltétele is. Más szóval, a mendeli világképben a gének más génektől függetlenül fejtik ki hatásukat. A mendeli, ma már kissé redukcionista elmélet alapparadigmájaként szolgál.

Mendel tézisei több évtizedig Csipkerózsika-álmukat aludták, mígnem a múlt század fordulója táján három botanikus rá nem bukkant a porosodó aktákban rejlő közleményekre. Újrafelfedezését követően a mendeli ge-

netika hosszú évekig vitázott a darwinizmus-sal, míg végül a két gondolatrendszer egyesítésével az 1930-as években létrejött a populációgenetika, az evolúció matematikai elmélete. A populációgenetika alapesete egy olyan kétalléles rendszer, amelyben a két változat túlélési és szaporodásbeli különbsége (fitness*-e) eltérő, és az evolúció nem más, mint a populációk allélgyakoriságainak fokozatos változása az egymást követő generációk során. Nem volt azonban világos, hogy mi tartja fenn a nagyfokú polimorfizmust*, hiszen a „fittebb” allélnak egy idő után ki kellene szorítania a kevésbé alkalmasat. A heterozigóták fölényének feltételezése egy ésszerű megoldásnak tűnt a problémára. Mindezidáig azonban a sarlósejtes vérszegénység* esetét leszámítva, más példával nem szolgált e koncepció. Egy másik gond a fenti elképzelésben az, hogy ha minden génre változatosságot tételezünk fel, akkor elképzelhetetlenül nagy genetikai teher szedne egy populációra. A genetikai teher szemléletesen azt jelenti, hogy a szelekció folyamán a kevésbé alkalmas egyedek a fitnessbeli különbségük alapján bizonyos arányban elpusztulnak, kiszelektálódnak. Egy gén esetében ez rendben is volna, ám a genomot alkotó több tízezer génnel és alléljaikkal számolva nagyságrendekkel több egyednek kellene elpusztulnia, mint a populáció összlétszáma. A dilemmát Motoo Kimura (1968) oldotta fel, kimutatva, hogy a genetikai változatok túlnyomó többsége funkcionális szempontból nem különbözik, s rögzülésük a véletlennek, nem pedig a szelekció eredményének köszönhető. Egy másik gond a fitnessökológia paramétereiktől való függetlensége volt, amely hiányosság bár később részben orvoslást nyert, de a matematikai rendszer továbbra is elérhetetlen távolságban áll a valós populációk modellezésétől. A populációgenetika a mennyiségi jellegek* kódolását (poligénes öröklődés*) a szerepet játszó gének additív hozzájárulá-

sával magyarázza: minden gén egy-egy kis „darabbal” járul hozzá egy poligénes jelleg meghatározásához.

A mendeli genetika szemlélete a molekuláris biológiára is óriási hatással volt és van még ma is. A genetikai kutatások jelentős részének célkitűzése még manapság is egy adott génhez egy fenotípus hozzárendelése. A kutatások során két alternatív megközelítést alkalmaznak. Az ún. „előre” (forward) genetika esetében véletlenszerű mutációkat indukálnak egy modellorganizmus genomjában, s a megváltozott fenotípushoz keresik a mutáns gént. A fordított vagy „reverz” genetikai megközelítés esetében egy célzott genetikai változást hoznak létre a genomban (például egy transzgén bevitele vagy egy gén kiütése révén), majd azt vizsgálják, hogy az hogyan változtatja meg a fenotípust. A kutatás végeredméke mindkét esetben egy gén és egy fenotípus közötti kapcsolat megállapítása. A genetika művelői a gének közötti kölcsönhatásokat általában tapasztalják ugyan a kutatásaikban sőt, névvel is illetik őket (pleiotropia*, episztázis*), ám csak olyan zavaró tényezőknak tekintik, amelyek elfedik vagy összekuszálják a gének tiszta hatását. Az egy gén – egy fenotípus koncepció egy szegénylős paradigma: bár kimondva kínos, kutatva még mindig szalonképes.

Repedések a redukcionista genetika horizontján

Valójában az egy gén – egy fenotípus megfelelés speciális esetekben látszólag fennállhat. Ismerünk olyan genetikailag meghatározott jellegzetességeket (mint például a szemszín, a borsó színe és alakja), amelyeket, bár több gén határoz meg, mégis csak az egyikük változása eredményez jelentős fenotípusbeli különbségeket. Egy gén hibás működése vagy hiánya rendszerint valóban jellemző fenotípust eredményez. Világosan kell azonban látnunk, hogy a mutáns fenotípusból nem következtethetünk a gén valódi funk-

ciójára. A probléma szemléltetéséhez álljon a következő példa. Ha kivesszük egy rádió tranzistorát, akkor az elkezd sípolni, ha visszatesszük, akkor megszűnik a sípolás, s újra halljuk például a Republic együttes egyik klasszikus dalát. Ha következetesen alkalmazzuk a redukcionista értelmezési logikát, akkor arra a konklúzióra kellene jutnunk, hogy a tranzistor funkciója kettős: a sípolás elfojtása és a Republic-szám megszólalása, ami nyilvánvalóan hibás gondolkodás. Ugyanezen a logikai alapon produkál hibás eredményeket a reverz genetika. A hiba mértéke attól függ, hogy mennyire távolodunk el a gén által kódolt fehérje közvetlen funkciójától. A vércsoportok esetén a gén – fenotípus korreláció helyes, hiszen a gén közvetlen termékének varianciáját vizsgáljuk. Ha azonban nagyot ugrunk a szabályozási hierarchiában, és egy gént egy viselkedésbeli vagy mentális sajátáshoz rendelünk (például a depresszió, a tanulás, a nyelvtan vagy a beszéd génje), akkor nagy eséllyel esünk a túlegyszerűsítés csapdájába a kapott eredmények értelmezése során. Egy gén működésének kiiktatása ugyanis olyannyira átrendezi sok más gén kifejeződési mintázatát (mikor, hol és mennyi mRNS képződik), hogy lehetetlen kibogozni az okok és okozatok hálózatából a vizsgált gén hatását, sőt, mint látni fogjuk, nincs is értelme egy gén izolált hatásáról beszélni. A redukcionista genetika kutatási attitűdjével az a probléma, hogy a génkiütés hatását csak a feltételezeten érintett struktúrákban vizsgálják, a többi rendszert általában negligálják, vagy ha mégis vizsgálják, akkor annak eredményét elhallgatják; a redukcionista genetika kutatási paradigmájával pedig az a gond, hogy a megközelítés önmagában nagyon gyakran alkalmatlan értelmes kérdésekre való adekvát válaszok adására. Nem véletlen, hogy a különféle biológiai diszciplínák által feltárt tények hatására kételyek ébredtek a géncentrikus felfogás tudományos értékét illetően.

A. A régi gének funkciója nem változik, új gének pedig ritkán keletkeznek

A gének adaptációs evolúciója. A populációgenetika alapfeltevése az, hogy a gének variábilisak, s az egyedek a hordozott gének változataitól függően eltérő mértékben élnek túl és hoznak létre utódokat. E szemléletből az következik, hogy a gének folytonosan tökéletesednek, vagy legalábbis alkalmazkodnak az állandóan változó környezeti kihívásoknak megfelelően. A probléma ezzel a koncepcióval az, hogy a gének kódoló régióiban megfigyelhető változatosság nem eredményez adaptív fenotípusos varianciát, melynek oka az, hogy a változások túlnyomó többsége a kód néma pozícióiban* történik, ami gyakorta nem jár aminosavcserével a kódolt fehérjében. Jóval ritkább az aminosav sorrendben történő változás, de ebben az esetben a kicserélődött aminosavak rendszerint kémiaiailag hasonló karakterűek maradnak, s így a funkciójuk nem változik meg érzékelhetően. Kivételt képeznek a funkcióvesztést vagy csökkent működést eredményező ártalmas mutációk, hiszen ezek valóban változékonyságot produkálnak a gének kódoló szakaszaiban. A funkcióvesztéses típusú mutációk azonban nem járulnak hozzá a populáció adaptív varianciájához, jelenlétük a negatív szelekció* eliminációs folyamatának bizonyos stádiumát jelzi.

Tény, hogy a gének funkciója hosszú idő óta változatlan, amit például azok a kísérletek is bizonyítanak, amelyek során nagyon távoli fajok (ecetmuslica és egér) homológ génjeit* cserélték ki, és a kicserélt gének tökéletesen el tudták látni a feladatukat a másik élőlényben. Létezik néhány kivételt erősítő szabály. Nagy rendszertani egységek között különbséget találtak bizonyos egyedfejlődésben szerepet játszó gének szerkezetében. Egyetlen példát említve: a *Quax-1* gén, ami egy I-es típusú Hox gén*-féleség, nagyon

konzervatív a gerincesekben. A madaraknál azonban egy új domén beépülésével megváltozott a gén funkciója: a gerincoszlop elülső-hátulsó irányú fejlődésének irányítása helyett a központi idegrendszer kialakulásában lett szerepe. Az ilyenfajta genetikai változatosság azonban csak makroevolúciós* jelentőséggel bír, s nem játszik szerepet az egy populáción belüli sokféleség kialakításában. John Fondon és Harold Garner (2004) a kutyafajták két, az egyedfejlődésben szerepet játszó génjének összehasonlítása során azonban potenciálisan mikroevolúciós* jelentőséggel bíró genetikai polimorfizmusról számoltak be. A kutatók a vizsgált gének kódoló szakaszaiban eltérő számú ismétlődő DNS-szekvenciákat találtak, amiből azt a következtetést vonták le, hogy a kutyafajták tulajdonságait az ismétlődő DNS-szakaszok határozzák meg. Az oksági összefüggés azonban nem egyértelmű, s még ha igazak is az állítások, általános érvényességük kétséges. Elgondolkodtat azonban egy hasonló jelenség: jelenleg tizennégy olyan neurológiai betegséget ismerünk (Huntington-chorea, törékeny X kromoszóma stb.), amelyeket trinukleotid ismétlődések okoznak. A betegség kialakulása és mértéke a tripletek számától függ. Összefoglalva: a gének jelen funkciójukat egy fokozatos tökéletesítő szelekció során nyerték el. Ez a folyamat azonban, úgy tűnik, az élet fejlődésének korai szakaszában lezajlott, és jelentősége azóta csekély.

Új gének keletkezése. A genetikai változatosság kialakításának egy másik lehetősége az új gének létrejötte. Ennek legfontosabb módja a gének megkettőződése, majd a keletkezett gének funkciójának szétválása. Precízebben fogalmazva, az egyik gén megtartja az eredeti funkcióját, a másik pedig új feladat elvégzésre válik alkalmassá. Megjegyzem, hogy a duplikációk többsége funkciótlan, ún. pszeudogéneket* produkál. Gének megkettőződésével keletkeztek a gén-családok, s gyanítható, hogy a teljes génkész-

let egy vagy néhány ősi gén duplikációja, majd divergens evolúciója útján jött létre. A genomprogramoknak köszönhetően most már össze tudjuk hasonlítani különböző fajok teljes génkészletét. Az egérgenom 1,2%-a keletkezett viszonylag újonnan, nagyobb DNS-szakaszok megkettőződésével, ami 675 gént érint, az ember genomjának viszont 3,5-5%-a származott újkeletű DNS szegment duplikációkkal (Cheung et al., 2003). Látható, hogy az emberi genom evolúciós szempontból dinamikusabb az egérénél, de nem valószínű, hogy a gének megkettőződése felelne a két faj közötti fenotípusbeli különbségekért. Egy másik nagyon fontos génképződési mód az exonok* keveredése, ami fehérjeszinten a doménok* kombinálódásának felel meg (Patthy, 1999). Ma már bizonyítékok sora támasztja alá, hogy a mozgékony genetikai elemek különösen fontos szerepet játszottak a multidomén-szerkezetű, az extracelluláris kommunikációban szerepet játszó fehérjék evolúciójában. Egyes feltételezések szerint az exonkeveredés a gerincesek evolúciójának legfontosabb innovációs forrása (Patthy, 2005). A muslica (*D. melanogaster*) és az ember genomjának összehasonlítása azt a döbbenetes tényt tárta fel, hogy az emberi fehérjékben azonosított domének 90 %-a megtalálható a muslica fehérjeiben is. A fentiek arra engednek következtetni, hogy az evolúció inkább sokszorozza és kevergeti a genom funkcionális egységeit ahelyett, hogy *de novo* újdonságokat hozna létre. Egy további elképzelés szerint a gének komplementer számai az új gének képződésének potenciális forrásai, de ez a hipotézis enyhén szólva vitatott (Boldogkői et al., 1995; Boldogkői, 2000). Új gének származhatnak más fajkkal történő géncsere útján is (horizontális géntranszfer*), mely stratégia elsősorban a vírusokra és a baktériumokra jellemző. A prokarioták világában óriási géncsere-piac létezik, amely igen gyors evolúciót tesz lehetővé. Például a közönséges bélbaktérium (*E. coli*)

velünk szimbiózisban élő változatának 518 olyan génje van, amelyek ugyanezen faj vad típusú törzséből hiányoznak. Viszont a vad típusú törzs 1387 olyan gént tartalmaz, ami az ártalmatlan rokonának DNS-ében nem fordul elő. A többsejtű szervezetek is képesek horizontális génszerzésre, például genomba integrálódó vírusok segítségével. Egyes feltételezések szerint a gerincesek genomjában 223 gén bukkant fel vírusokkal történt találkozás nyomán. A kutatók többsége azonban szkeptikus e hipotézissel szemben. A horizontális géntranszfer valószínűleg elhanyagolható szerepet játszik a multicelluláris szervezetek evolúciójában.

A genetikai információ evolúció folyamán történő módosulásának egy további célpontja az intronok* alternatív kivágása (splicing) lehet. Példaként említem, hogy az ember genomjának 60 %-áról többféle géntermék képződik, egy gén átlagosan 2,6-féle mRNS-t kódol. A mechanizmus potenciális evolúciós jelentőségét a fajok transzkriptomjainak* alaposabb megismerése fogja majd megerősíteni vagy elvetni.

Összefoglalva, a magasabbrendű élőlények genetikai alapkonstellációja meglehetősen stabilnak tűnik, még nagy evolúciós távolságok viszonylatában is. Ráadásul a fenotípusos komplexitás sem nagyon függ össze a genetikai komplexitással. Gondoljunk csak arra, hogy a százbillió sejtből álló ember génjeinek száma kétszerese sincs a 959 sejtből álló fonalféregének. A fentiek azt sugallják, hogy a fenotípusos változatosság kulcsa inkább a genetikai szoftverben (a működés programja) keresendő, mintsem a hardverben, azaz a gének számában és minőségében vagy esetleg a genom méretében.

B. Változékonyság a szabályozó szekvenciákban

Sokáig egyeduralgó volt az a nézet, hogy a fenotípusos polimorfizmus a gének kódoló régiójának varianciájára vezethető vissza. Az

újabb adatok azonban egy másfajta összefüggésre utalnak. J. Claiborne Stephens és munkatársai (2001) és Matthew Rockman és munkatársai (2002) az ember több génjét vizsgálták meg, és nagyfokú varianciát találtak a szabályozó régiókban. Christopher R. Cowles és munkatársai (2002) beltenyészített egértörzsek számos génjének szabályozó régióit vizsgálták, s jelentős genetikai varianciát találtak, amelyek egy jó része génexpresszióbeli különbséggel is járt. Más fajok regulációs szekvenciái is nagyfokú varianciát mutatnak. Jól ismert példa, hogy az európai emberek többsége, ellentétben az ázsiaiakkal, felnőtt korban is tudja hasznosítani a tejcukrot, ami nyilvánvalóan a tejcukorbontóenzim két rassz közötti szabályozásbeli különbségével magyarázható: a csecsemőkor után megmaradó, illetve megszűnő génexpresszióval. Mikroevolúciós szempontból csak a fajon belüli variabilitás számít, de az evolúciós folyamatok megértéséhez számos információkkal szolgálhat a rokon fajok szabályozó szekvenciáinak összehasonlítása is. Nos, ezek a kutatási eredmények is arra utalnak, hogy a génkifejeződés szabályozása alapvető szerepet játszik az evolúcióban (Boldogkői, 2004). A szabályozó szekvenciák funkcionális polimorfizmusát azonban nem egyszerű vizsgálni, aminek oka többértű. Egyrészt, jóval kevesebb szekvencia-információ áll rendelkezésre a gének közötti régiókról, mint a gének ún. strukturális részeiről, amelyek az mRNS-ek képződését kódolják. Megjegyzem, hogy az ember genomjának csak 1,5%-át alkotják gének, a gének expresszióját szabályozó szekvenciák zöme a gének közötti DNS része, olykor nagyon messze a gén strukturális részétől. Másrészt nagyon nehéz felbecsülni e szekvenciákon belül a báziscserék hatását a gének expressziójára. A ciszszabályozó elemek egymástól és a szabályozott géntől való távolsága, vagy az elemek száma, milyensége szintén nehezen megállapítható hatást gyakorolnak a gének

működésére. Sőt, a kromatinszerveződés és az epigenézis* hatása a génextpresszióra tudásunk jelenlegi szintjén gyakorlatilag megjósolhatatlan.

Lényegében tehát egyre több adat mutat arra, hogy a génextpressziót szabályozó DNS-szekvenciák variáciája fontos szerepet tölt be a fenotípusos változékonyság kialakításában. Ha helytálló a fenti következtetés, akkor kell, hogy a genetikai szabályozás a természetes szelekció célpontja legyen.

C. Génhálózatok

A géнкиütéses (knock-out) technikákkal készített egereknél gyakori eset, hogy a várt fenotípus nem jelenik meg, vagy egészen más lesz, mint amit a kiütött gén funkciójának ismeretében megjósoltak. A knock-out egerek vizsgálata világított rá arra, hogy egy gén inaktíválása változást idéz elő más gének működésében is. A knock-out irodalom kompenzációs hatásoknak nevezi e változásokat, azt sugallván, hogy az ép gének, legalábbis részben, átveszik a sérült gén szerepét. Véleményem szerint ez a nézet erős leszűkítése a géнкиütés hatására végbemenő folyamatoknak. A létrejövő változások nem feltétlenül a genetikai rendszerek stabilitását szolgálják. Az inaktívált génnel funkcionális kapcsolatban álló többi gén expressziós szintje egyszerűen csak megváltozik, akár nem adaptív módon is. Sőt, mivel a kiütött gén hiánya az embrionális fejlődés kezdetétől befolyásolja az élőlény fejlődését, a nem-kapcsolt rendszerek működése is megváltozhat. A muslica és az egér korai embrionális fejlődése jól ismert. Az egyes transzkripciós faktorok egy jól időzített menetrend szerint egymást serkentve vagy gátolva vezérik az egyedfejlődés menetét. Egy szignáltranszdukciós* kaszkád is egymással rögzített szabályok szerint kölcsönható komponensekből áll csakúgy, mint az anyagcseréutak enzimejei vagy az agy biokémiai komponensei. A helyzet az, hogy a szervezetet behálózó biokémi-

ai/genetikai folyamatok szereplői közötti kölcsönhatások nem egyenletesen oszlanak el, hanem erős csoportosulási hajlamot mutatnak. A különböző élettani folyamatokat funkcionálisan kapcsolt gének csoportja irányítja, melyeket génhálózatoknak nevezünk. Egy génhálózat működése nem magyarázható a komponensek egyedi hatásainak összegződésével. A génhálózatnak az alkotórészeihez képest új, önálló, rendszerszintű sajátosságai vannak. Megfigyelések sora mutatja, hogy génhálózatok evolúciós szempontból is egységként viselkednek. Az ontogenezis irányításában részt vevő genetikai hálózatok nagyfokú stabilitást mutatnak, még nagy evolúciós távolságok esetén is, ami azonban „csupán” annyit jelent, hogy a rendszer elemei szekvenciálisan, s néha génextpressziós szinten is viszonylag konzervatívak. A működésükben azonban nyilvánvalóan különbségek vannak, amit az élőlények óriási változatossága bizonyít. Vannak példák a génhálózatok összetételében történő evolúciós változásra is. David Keys és munkatársai (1999) bizonyították be, hogy a lepkék szárnyának foltozottság-mintázatában történő változatosság mögött egy korai egyedfejlődésben szerepet játszó génhálózat átrendeződése rejlik. A feltételezés szerint egy vagy két, eredetileg más funkcióval rendelkező génnek a génhálózatba való bekerülése okozta a számú mintázatának átrendeződését. François Spitz és munkatársai (2001) kimutatták, hogy a négy lábú gerincesek lábának evolúciós fejlődésében nagyon fontos szerepet játszottak a Hox gének szabályozó régiójába beépült lábspecifikus regulációs elemek. Az evolúciós fejlődésbiológia témaköréből felhozott fenti és más példák azt mutatják, hogy az evolúció hozott anyagból dolgozik: új komponensek előállítása helyett inkább a meglévők közötti kapcsolatok permutálásával produkál újjdonságokat.

Összefoglalva, egyre nő a felismerés, hogy a funkcionális rendszereket nem lehet

egyszerű génhatások összegződésére redukálni. A génhálózat tagjainak több szinten történő kölcsönhatásai minőségileg új, rendszerszintű tulajdonságokkal ruházzák fel a génhálózatot. A posztgenom éra legfontosabb feladata a génhálózatok működési mechanizmusának feltárása.

Posztmodern szintézis

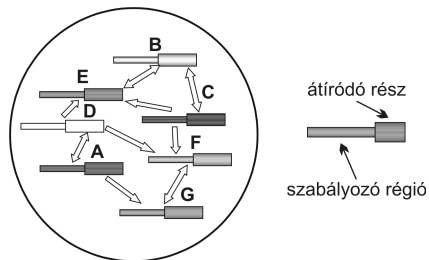
A populációgenetika a mendeli genetika és az evolúcióelmélet összehorontálása révén jött létre. E (klasszikus) neodarwinizmusnak nevezett nyomulás eleinte nem aratott osztatlan sikert az ún. naturalisták körében, akik inkább a kövületekkel, a fajképződéssel és a nagyobb evolúciós lépésekkel foglalkoztak. A múlt század közepe tájékán fogtak kezdet a két irányzat képviselői. Megegyeztek abban, hogy a populációgenetikai összefüggések alapján megmagyarázható az evolúció teljes horizontja, a mikroevolúciótól a fajképződésen át a makroevolúcióig. A paktum neve „modern szintézis” lett, amely felfogás az egy gén – egy fenotípus vagy az egy gén – egy fenotípus-„darabka” elven alapuló genetikát az evolúció kizárólagos és teljeskörű magyarázatára alkalmasnak találta. Bár a szintetikus evolúcióelméletet támadások lankadatlan sora érte különböző irányzatok (neutrálizmus*, punktualizmus* stb.) részéről, az elmélet az antitézisek magába olvasztásával mégis túlélte a kihívásokat, s megteremtette a jelen evolúciós világképét, amit modern neodarwinizmusnak nevezünk.

A szelekció egysége az egyed. Csakhogy az egyed genetikailag túlságosan komplex, ami miatt nem alkalmas matematikai modellezésre. Az egyszerűség kedvéért a populációgenetikusok az egyedet egy génnel reprezentálják. Sajnos, a kutatók túl komolyan vették ezt a megfeleltetést, s a gént valódi szelekciós egységként kezelték, ami helytelen irányba vitte el mind a molekuláris genetikai, mind az evolúcióbiológiai kutatások fókuszát. Jóval realisabb, ha egy bizonyos

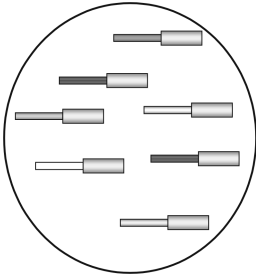
fenotípust és/vagy élettani folyamatot tekintünk a természetes szelekció célpontjának, s az azt kódoló génhálózatot a szelekció egységének. A korrekt helyzetértékeléshez hozzátartozik az a megjegyzés, hogy kutatni csak azt lehet, amihez adottak a technikai feltételek. Sok gén együttes expressziójának vizsgálata csak az utóbbi évek technológiai (funkcionális genomika*, proteomika*) fejlődése következtében vált lehetségessé.

A. Dinamikus génhálózatok

A szabályozó régiók variációjának és az életfolyamatok génhálózatok általi koordinálásának felfedezése egy újabb szintézis lehetőségét vetíti előre. Véleményem szerint e szintézis elméleti alapját a genetikai variáció újfajta értelmezése adja meg. Mint szó volt róla, a gének kódoló szakaszai rendkívül ritkán produkálnak adaptív genetikai variációt egy populáción belül. Ezzel ellentétben, úgy tűnik, hogy a gének szabályozó szekvenciáiban nagyfokú, fajon belüli változékonyság van. Csakhogy az egyedi gének expressziója önmagában nem szolgál elégséges magyarázattal egy biokémiai folyamat vagy egy fenotípus konkrét megjelenésére, mivel a gének, termékeiken keresztül, génhálózatokat alkotva kölcsönhatásban állnak egymással (1. ábra).



1. ábra • Egy génhálózat komponensei kölcsönhatásban állnak egymással. A génhálózatot alkotó gének egymással hierarchikus, térben és időben elkülönülhető kölcsönhatások hálózatát alakítják ki. Térbeli elkülönülés esetén mediátorok (idegi impulzus, hormonok stb.) közvetítik a hatásokat.



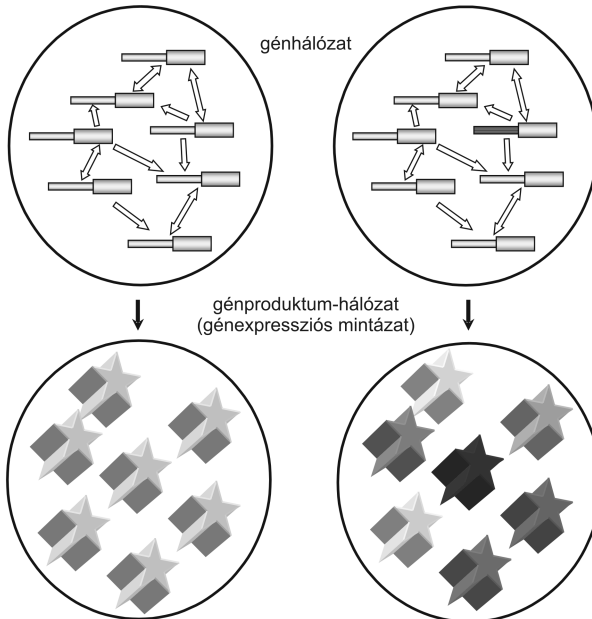
2. ábra • Egy populációban a gének ciszszabályozó régiói polimorfizmust mutatnak. Egy adott ciszszabályozó régióvariáns identitásának megállapítása nem egyszerű, mert a genetikai változás génexpresszióra való hatását, illetve a hatás mértékét körülményes meghatározni.

E tényekből kézenfekvő a következtetés, hogy a fenotípusos polimorfizmus forrása a génhálózatok variabilitása, amit a génhálózatot alkotó gének szabályozó régióinak variációjára hoz létre (2. ábra).

Tehát a génhálózatok nemcsak makroevolúciós léptékben lehetnek az evolúció egységei, hanem sokkal mélyrehatóbban, a populációk genetikai változékonyságáért

szinte kizárólag ők a felelősek. Nézzük meg az új szintézis egy lehetséges változatát.

A gén–allél analógiájaként nevezzük génhálózat–alléleknek az egy populációban fellelhető génhálózat–változatokat. Egy génhálózat allél akkor különbözik egy másiktól, ha legalább egy komponensének a szabályozó szekvenciájában génexpresszió–változást okozó eltérés van. A fogalmat nem lehet tökéletes pontossággal definiálni, mert nem tudjuk objektíven megadni azt a legkisebb változást a génkifejeződésben, amitől már külön allélként kell kezelnünk az adott génhálózat–variánst. Egy génhálózat–variáns létezhet ténylegesen egy jelen idejű populációban (realizált génhálózat–allél), vagy csak potenciálisan, a populáció génvariánsainak elméleti összekombinálásával (rejtett génhálózat–allél), amit a szexuális reprodukció realizálhat egy elkövetkező generációban. Egy gén téridőbeli expressziós mintázatát nem csupán a saját ciszszabályozó szekvenciái határozzák meg, hanem a hálózat többi tagjának expressziós mintázata is. Egy leegyszerűsített helyzetet mutat be a 3. ábra,

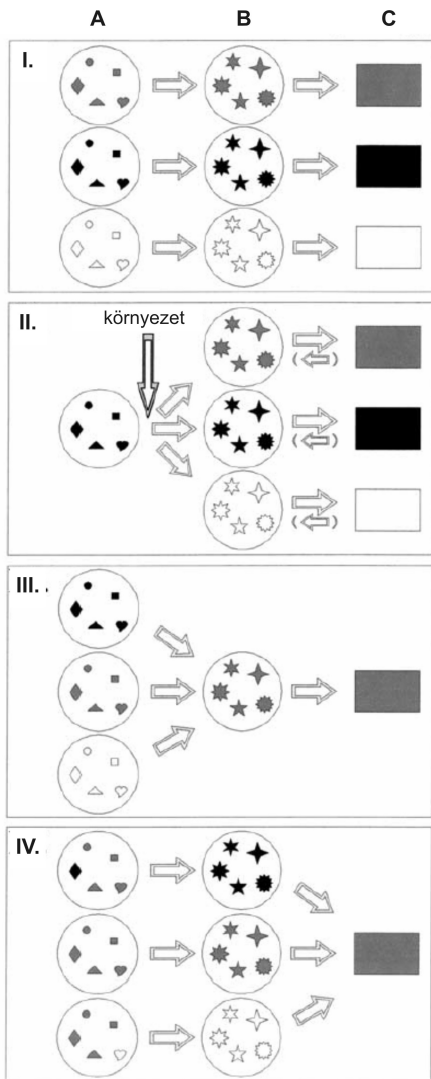


3. ábra • Egy génhálózat egyetlen elemének (egyik gén ciszszabályozó régiójának) megváltozása hatással van a többi komponens expressziós mintázatára is. Mint az ábrán látható, egy gén ciszszabályozó régiójának hipotetikus megváltozása a génhálózat globális expressziós mintázatára hatással van. Az egyforma árnyalatok nem jelentenek identitást, csupán a szemléletesség kedvéért ábrázoltam a kiindulási állapotot azonos árnyalatokkal.

ahol egyetlen gén szabályozó szekvenciájának megváltozása a hálózat többi génjének kifejeződésére is hatással van. A hatások lehetnek közvetlenek (például transzkripciós faktorok révén) vagy közvetettek. A géntermékek kölcsönhatásai nem mindig DNS-szinten koordináltak, s gyakran nem is járnak transzkripcióbeli változással (például a fehérjék foszforilációja útján történő szabályozás). A hatásoknak idődimenziójuk is van,

azaz vannak gének, melyek kifejeződése megelőzi más génekét. A programozott időbeliség főként az egyedfejlődésben szerepet játszó hálózatokra jellemző. A kölcsönhatások lehetnek egyenrangúak vagy hierachikusak, illetve egyes komponensek hatása egy tetszőleges jellegre markánsabb, mint másoké.

A génhálózatok varianciája okozhat génexpresszióbeli és fenotípusos variációt (4/1. ábra). Egy adott génhálózat-allél a környezet hatására megváltoztathatja a génexpressziós mintázatot, amint az jellemző az idegrendszer működésére, de nem az egyedfejlődési programokéra, melyek nagyfokú rugalmatlanságot mutatnak. Az interakcionista filozófia (Popper – Eccles, 1986) szerint a fenotípus (tudat) visszahat az idegsejtek működésére, ami a génexpresszió szintjén is megnyilvánulhat (4/2. ábra), ha a hipotézis igaz. Egy génhálózat ellenállhat a genetikai variancia megnyilvánulásának a génexpresszió vagy a fenotípus szintjén (4/3. és 4/4. ábra). Az egyedfejlődés génhálózatainak nagyfokú konzerváltsága nem jelenti a génexpressziós szintű változtatáságot (bár néha igen!), s főként nem a fenotípus változatlanságát; alig észlelhető expressz-szióbeli változások óriási fenotípusos változást képesek okozni.



4. ábra • A génhálózatok az expressziós mintázatokon keresztül határozzák meg a fenotípust. Az ábra a genotípus (génhálózat-allél; A sor), a génexpressziós mintázat (génproduktum allél; B sor) és a fenotípus (C sor) közötti kapcsolati lehetőségeket mutatja. 1. Egy adott génhálózat-allél egyértelműen meghatározza a génproduktum-allélt, az pedig a fenotípust. 2. Egy adott génhálózat-allél többféle génexpressziós mintázatot és fenotípust hozhat létre eltérő környezeti inputok hatására. A fenotípus speciális esetekben visszahat az expressziós mintázatra. 3. Eltérő genotípus azonos expressziós mintázatot hoz létre különböző beépített stabilizáló mechanizmusok révén. 4. A fenotípus stabil lehet variábilis genetikai és génexpressziós mintázatok esetében is.

A génhálózatok polimorfizmusa két szempontból is dinamikus. Egyrészt, a gének hatásukat dinamikusan szabályozott kölcsönhatásláncon keresztül fejtik ki. Másrészt egy adott génhálózat genetikai összetétele a szexuális szaporodás keverő hatásának (rekombináció*) eredményeként folytonos változásban van a populáció élete folyamán. Vizsgáljuk meg, hogy milyen koncepcióbeli felfogás van a génközpontú és a génhálózat-centrikus felfogás között (1. táblázat). Míg a dinamikus génhálózat koncepció szerint a gének közötti kölcsönhatások az élő rendszer lényegét alkotják, a mendeli és a modern genetika, legalábbis kutatási metodikájában eltekint ettől a tényről. Egy fenotípus kialakításáért rendszerint nem egyedi gének vagy összegződő egyedi génhatások felelősek, hanem egy génhálózat. Az egyedfejlődés érdekessége, hogy bár dinamikus természetű transzkripciókaskádok irányítják, mégis rendkívül ellenálló a környezeti hatásoknak. Gondoljunk csak az egypetűjű ikrekre, akik még idős korukban is szinte megkülönböztethetetlenek. Néhány faj esetében az ontogenezis kritikus szakaszában a környezet hatása az, ami szelektál az alternatív fejlődési útvonalak közül. Ilyen például a nemi meghatározottság mechanizmu-

sa egyes halfajok vagy a méhek stb. esetében. A jellemző azonban az egyedfejlődési programok nagyfokú rugalmatlansága. Ezzel ellentétben az emlős agy jelentős mértékű plaszticitással rendelkezik, azaz rugalmasan reagál a változó környezeti hatásokra, s gyakorlással könnyen elsajátítja az adaptív reagálási sémákat a külső hatásokra. A klasz-szikus felfogás alapján nem lehet magyarázni a plaszticitás genetikai/biokémiai mechanizmusát. A dinamikus génhálózat hipotézis értelmében viszont igen: a környezet a génexpressziós mintázatokra hat. Tehát a plasztikus génhálózatok esetében a génexpressziós mintázatokat nemcsak a ciszszabályozó régiók varianciája és a géntermékek kölcsönhatásai határozzák meg, hanem a belső és külső környezet is. Egy génhálózat működését nem érthetjük meg egy pillanatfelvétel alapján. Ismemünk kell az előző történéseket is. Ezt legjobban az öszvér esetével lehet szemléltetni. Az öszvér kinézetét döntően a kanca határozza meg (amely szerint ló- vagy számár öszvérről beszélünk) az ún. anyai hatás* útján, melyek kivitelezését a petesejtben levő transzkripciófaktorok végzik. Tehát az azonos genetikai háttér ellenére is a kiindulási feltételek eltérése (ló vagy számár petesejt-citoplazma) végigvonul az egyedfejlődésen,

Fogalom	Mendeli és modern genetika	Dinamikus génhálózat koncepció
Gének közötti kölcsönhatás	Nincs, vagy zavaró hatású	Alapvető
A fenotípus genetikai háttere	Egy gén – egy fenotípus vagy fenotípus-darab	A fenotípus génhálózatok által kódolt
Létrehozható-e a szex fenotípusos újdonságokat?	Monogénes öröklődés esetében nem; ooligénes öröklődésnél: átlagoló hatás	Igen, s ez az ivaros szaporodás lényege
Elképzelés egy fenotípus nem-genetikai mechanizmusára	Nincs	A környezet hatással van a génexpresszióra
Az anyai hatás következményei az embriogenezisre láthatja	Nincs	Egy génhálózat korai állapotának megváltozása más pályára állítja a génhálózatot

1. táblázat • A genetika fogalmai a dinamikus génhálózat hipotézis fényében

Fogalom	Populáció-genetika	Önző génhálózat koncepció
A természetes szelekció genetikai forrása	Variancia a kódoló szekven- ciákban (esetleg a ciszszabá- lyozó régiókban)	Variancia a génhálózatokban, melyet a komponensek szabályozó szek- venciáinak változékonysága produkál
A természetes szelekció célpontja	Jellegek, melyeket vagy egy, vagy több gén összeadódó hatása kódol	Génhálózatok által kódolt jellegek
Az evolúciós változás egysége	Gének	Génhálózatok
A természetes szelekció eredménye	A génvariánsok differenciális „továbbélése”	A génhálózatok genetikai összetéte- lének változása generációk során
A fitness fogalma	Alapvető	Nem lehet operatíván használni
A genetikai variáció eredete Génevolúció jelentősége	Mutáció Alapvető	Mutáció, ivaros szaporodás Az utóbbi évtízmilliókban marginális
A gének koevolúciója	Elméletidegen	Alapvető
A populáció adaptív variációjának mértéke	Feltételezve: nagy, valójában kicsi, de inkább semmilyen	Óriási
Rejtett fenotípusos variáció	Recesszív allélok	Rejtett génhálózat-allélok
Mennyiségi jellegek	Egyedi génhatások összege	Génhálózatok kódolják
Az ivaros szaporodás szerepe	A függetlenül megszerzett kedvező tulajdonságok összekerülése	Ugyanaz, és új fenotípusok generálása
Fitness-optimum, fitness-völgyek és -hegyek	Alapvető	Nem léteznek
Genetikai teher	Probléma	Nincs értelme
Szelektív párválasztás	Az allélok nem egyenletes eloszlása	Csökkenti a varianciát
Kapcsolt egyenlőtlenség	Az allélok nem egyenletes eloszlása	Csökkenti a varianciát
Új mutációk nélküli evolúció	Kis lépések	Potenciálisan jelentős lépések

2. táblázat • Az evolúció-elmélet fogalmai az önző gén hálózat hipotézis fényében

s óriási morfológiai, viselkedésbeli és egyéb eltéréseket okoz. A példa kitűnően igazolja a dinamikus génhálózat elképzelést.

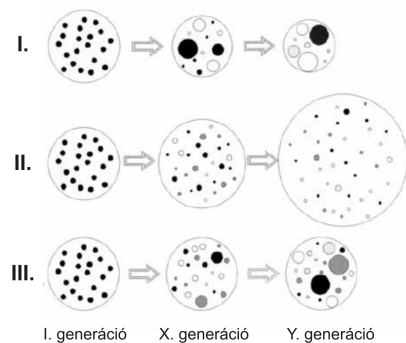
B. Önző génhálózatok

Richard Dawkins önző gén-elméletének (1976) analógiájára önző génhálózat-hipotézisnek neveztem el azt a felfogást, mely szerint a természetes szelekció célpontjai nem gének, hanem olyan fenotípusos jegyek, amelyeket

funkcionális géncsoportosulások határoznak meg. A hipotézis szerint a természetes szelekció nyersanyagát nem az egyedi gének kódoló és regulációs szekvenciáinak variációja biztosítja, hanem a génhálózatok populáción belüli változékonysága, melyet a hálózatot alkotó gének ciszszabályozó régióinak varianciája produkál. A szabályozó régiókban való különbségek a géntermékek egymásra hatásának következtében a gén-

hálózat génextpressziós mintázatában okoznak változékonyságot. Nézzük meg, milyen egyéb következményei lesznek a fenti koncepciónak az evolúciót illető felfogásunkban (2. táblázat). A természetes szelekció eredménye nem egy adott allél fixálódása, hanem a génhálózat folyamatos átstrukturálódása. Továbbá nem létezik a fitnessmaximum által meghatározott célszalag, mely felé a populáció genetikai struktúrája gravitál, aminek oka a génhálózat komponenseinek igen nagyszámú kombinálási lehetősége. Az azonban elképzelhető, hogy hasonló fenotípust eredményező génhálózat-allélok pozitív szelekció alatt állnak, s a véletlenszerű folyamatok közreműködésével bizonyos morfológiai jegyek válnak uralkodóvá egy populációban vagy egy szubpopulációban. A folyamat azonban nem modellezhető a jelen populációgenetikai eszközökkel, ahol egy allél identitása abszolút és nem statisztikai értelemben definiált. Nincsenek Wright-féle fitness-völgyek és hegycsúcsok, és nincs genetikai teher* sem. Az ivaros szaporodás is új értelmet nyer a génhálózat-centrikus felfogásban. A monogénes örökléstű rendszerekben a szex nem játszik szerepet a genetikai variáció generálásában, a variáció előállítását kizárólag a mutáció feladata. A klasszikus felfogás szerint a szaporodás a különböző egyedekben létrejött független kedvező mutációk összegyűjtésében játszik szerepet, amellyel persze, hogy produkálja a generációkat az evolúciós rosta számára. A szaporodás egyedül a mennyiségi jellegek esetében hoz létre fenotípusos változékonyságot, ami rendszerint a szülői tulajdonságok utódban való átlagolódását jelenti. Az önző génhálózat hipotézis szerint a szexuális reprodukció már genetikai szinten is (új génhálózat-allélok) újjdonságokat hoz létre, azáltal, hogy összekeveri a génhálózat komponenseit. Az új genetikai kombinációk fenotípusos újjdonságokat is létrehozhatnak. E hipotézis szerint új mutációk nélkül is jelentős evolúció

lépések tehetőek pusztán a szaporodás és a szelekció és/vagy a véletlenszerű folyamatok (üvegnyakhatás*, genetikai sodródás* stb.) által. A genetikai anyag nagyfokú keveredése, úgy tűnik, hogy szétzilál minden evolúciósan kedvező összetételű génhálózatot. E tendenciának a következő tényezők állhatnak ellen: a génhálózat egyes tagjai egymás közelében helyezkednek el a kromoszómán, vagy evolúciója során egy faj gyakran szűkül le kis egyedszámúra véletlen vagy szelekció következtében.



5. ábra • Génhálózatok evolúciója. Az egyszerűség kedvéért a realizált génhálózatok egyforma arányban vannak jelen. Az előfordulási gyakoriságot a körök nagysága jelzi. **I.** Evolúció új mutáció nélkül. A szaporodás új génhálózat-variánsokat produkál (körök árnyalatával reprezentálva). A szelekció és a véletlen hatások csökkentik a variánsok számát azáltal, hogy bizonyos ciszszabályozó régióvariánsok eliminálódnak. A génhálózat-allélok előfordulási gyakorisága (körök nagyságával jelölve) is változhat. **II.** Evolúció szelekció és véletlen hatások nélkül. A mutáció hatására növekszik a génhálózat-allélok száma. **III.** Evolúció szelekcióval, genetikai sodródással és mutációval. Mivel a génhálózat-allélok száma jóval nagyobb a bemutatottnál, egyes génhálózat-variánsok nem rögzülnek, kivéve, ha a populáció a véletlen és/vagy nagyon erős szelekció hatására egy-két egyedre szűkül. Ugyanezen hatások enyhébb formában hasonló génhálózat-allélok egy populációban való kizárólagos előfordulását okozhatják. E folyamat egy fajra jellemző jellegzetes tulajdonságok kialakulását eredményezheti.

Összefoglalás

A fenotípust nem izolált gének egyedi hatásai alakítják ki, hanem génhálózatok, autonóm genetikai rendszerek. Az utóbbi évek technológiai fejlődése ma már lehetővé teszi a genom szintű génexpresszió és a génhálózatok viselkedésének vizsgálatát. A génhálózatok szinte korlátlan változatosága újszerű magyarázattal szolgál a szintén korlátlan fenotipikus változékonyságra. Lényegében tehát: bár bizonyos morfológiai vagy funkcionális újdonságok a génfunkció megváltozása vagy új gének keletkezése (duplikáció vagy doméncsere által) útján jöttek létre az evolúció során, ezek az események viszonylag ritkán mentek végbe, és semmiképpen sem képezik a populációk fenotípusos változékonyságának genetikai alapját. Véleményem szerint a génhálózatok expressziós szintű variabilitása felelős a természetben megfigyelhető változékonyság elsöprő hányadáért.

SZÓTÁR

allél: egy gén olyan változata, amely a többitől megkülönböztethető

anyai hatás: a petesejt citoplazmájában lévő anyagok (főleg RNS és fehérjemolekulák) hatása az egyedfejlődésre

domináns allél: egy kópiában is kifejti a hatását

domén: egy fehérje önálló funkcióval rendelkező szakasza

epigenezis: olyan öröklődő jelenség, amely nincs közvetlen összefüggésben a DNS változásaival

episztaázis: olyan, a fenotípusban megnyilvánuló jellegzetesség, amely alapja a különböző gének közti viszony eredményeként alakul ki

exon: a DNS azon szakasza, amely az érett mRNS-ben képviselve van

fenotípus: egy egyed morfológiai, élettani és viselkedésbeli tulajdonságai, melyet a környezet és a genetikai állomány együttesen alakítanak ki

funkcionális genomika: technikai megközelítés, amely sok gén együttes expresszióját vizsgálja

Ha értjük a fenotípusos variáció genetikai alapjait, akkor értjük a genetikai szabályozást, a szubcelluláris folyamatoktól az egyedfejlődésen keresztül a magasabbrendű idegműködésig, s értjük, hogy az evolúció milyen egyszerű fondorlatokkal ér el rendkívül komplex adaptív genetikai változásokat. Ha értjük a fentieket, az oltani fogja önmegismerésünk filozófiai szomját, és segít majd legyőzni a testi nyomorúságainkat. Egy rendszerelvű medicina érteni fogja egy beavatkozásra adott válasz rövid és hosszú távú hatásait, és egyedi megoldásokban lesz képes gondolkodni egy adott gyógymód konkrét személyre való alkalmazásában.

Köszönettel tartozom Szabad Jánosnak értékes javaslataiért.

Kulcsszavak: *fenotípus, génhálózatok, genotípus, mendeli genetika, populációgenetika*

genetikai sodródás: a véletlen hatása a populáció genetikai összetételére

genetikai teher: a fitness olyan csökkenése, amely az előnytelen hatású mutációkból ered

genom: valamely faj egyszeres örökítő állománya; egy kromoszómagarnitúrában lévő örökítő anyag összessége

genotípus: valamely élőlény genetikai tartalma, egy egyed génkészlete

homológ gének: különböző fajok genomjában előforduló azonos eredetű gének

Hox gén: a gerincesek antero-posterior polaritásának meghatározásért felelős gén

intron: a DNS azon szakasza, amely az érett mRNS-ben nincs képviselve, mert a pre-mRNS-ből annak érése során kivágódik

makroevolúció: (1) magasabbrendű taxonok evolúciója; (2) evolúciós újdonságok létrejötte

menyiségi jelleg: több gén által meghatározott, normális eloszlást mutató tulajdonság (ún. poligénikus jelleg)

mikroevolúció: egy populáción belül zajló genyakoviság-változás

monogénes öröklődés: olyan fenotípus öröklődése, amelyet egy gén alléljai határoznak meg
negatív szelekció: a szelekció olyan típusa, amely kiküszöböli az előnytelen hatású mutációkat
néma pozíció: a genetikai kódok azon (harmadik) pozíciói, amelyek megváltozása nem jár aminosavcserével
paradigma: egy diszciplína általánosan elfogadott nézete
pleiotropia: egyetlen mutáció szerteágazó következményei
poligénes öröklődés: több gén által kódolt mennyiségi jellegek öröklődése
polimorfizmus: genetikai vagy fenotípusbeli sokféleség
proteomika: technikai megközelítés, amely egyszerre sok fehérjeféleséget vizsgál
pszudogén: valamely gén duplikációval képződött, nem funkcióképes változata
recesszív allél: csak két kópiában fejt ki a hatását (kivéve, ha az adott gén csak egy kópiában van jelen)

regulációs elemek: a regulációs régiókban elhelyezkedő rövid, konszenzus szekvenciák
regulációs régiók: a génműködést szabályozó szakaszok: promoterek, enhancerek és szilencerek
rekombináció: kromoszómaszegmentek cseréje az apai és anyai eredetű homológ kromoszómák között
sarlóssejtes vérszegénység: egy hemoglobin génben bekövetkezett mutáció hatására a vörösvértestek sarló alakúak lesznek; a heterozigóták ellenállóbbak a maláriával szemben, mint azok, akik nem hordozzák a mutáns allélt
szignál transzdukció: egy külső szignál hatására a sejtben beinduló többlépcsős biokémiai/genetikai folyamat, melynek során a sejt működése megváltozik
transzkriptom: egy genomhoz tartozó összes mRNS
üvegnyak-hatás: a populáció genetikai változékonyságának beszűkülése az egyedszám jelentős csökkenése nyomán

IRODALOM

- Boldogkői Zsolt – Murvai J. – Fodor I. (1995): G and C Accumulation at Silent Positions of Codons Produces Additional ORFs. *Trends in Genetics*. **11**, 125–126.
- Boldogkői Zsolt (2000): Coding in the Noncoding DNA Strand: A Novel Mechanism of Gene Evolution? *Journal of Molecular Evolution*. **51**, 600–606
- Boldogkői Zsolt (2004): Gene Network Polymorphism Is the Raw Material of Natural Selection – The Selfish Gene Network Hypothesis. *Journal of Molecular Evolution*. **59**, 339–356.
- Cheung, Joseph – Wilson, M. D. – Zhang, J. – Khaja, R. – MacDonald, J. R. – Heng, H. H. Q. – Koop, B. F. – Schere, S. W. (2003): Genome Biology in the Mouse Genome. *Genome Biology*. **4**, R47
- Cowles, Christopher R. – Hirschhorn, J. N. – Altshuler, D. – Lander, E. S. (2002): Detection of Regulatory Variation in Mouse Genes. *Nature Genetics*. **32**, 432–437.
- Dawkins, Richard (1976): *The Selfish Gene*. Oxford University Press, Oxford
- Fondon, John W. – Gamer, Harold R. (2004): Molecular Origins of Rapid and Continuous Morphological Evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. **101**, 8058–8053.
- Keys, David N. – Lewis, D. L. – Selegue, J. E. et al. (1999): Recruitment of a Hedgehog Regulatory Circuit in Butterfly Eyespot Evolution. *Science*. **283**, 532–534.
- Kimura, Motoo (1968): Evolutionary Rate at the Molecular Level. *Nature*. **217**, 624–626.
- Patthy László (1999): Genome Evolution of Exon-shuffling—A review. *Gene*. **238**, 103–114.
- Patthy László (2005): *Modules, Multidomain Proteins and Organismic Complexity*. EMBO/HHMI Central European Scientists Meeting, Budapest, Hungary. L11. Abstract.
- Popper, Karl R. – Eccles, John C. (1986): *The Self and its Brain: An Argument for Interactionism*. Routledge, New York
- Rockman, Matthew V. – Wray, Gregory A. (2002): Abundant Raw Material for Cis-Regulatory Evolution in Humans. *Molecular Biology and Evolution*. **19**, 1991–2004.
- Spitz, François – Gonzalez, F. – Peichel, C. et al. (2001): Large Scale Transgenic and Cluster Deletion Analysis of the HoxD Complex Separate an Ancestral Regulatory Module from Evolutionary Innovations. *Genes & Development*. **15**, 2209–2214.
- Stephens, J. Claiborne – Schneider, J. A. – Tanguay, D. A. et al. (2001): Haplotype Variation and Linkage Disequilibrium in 313 Human Genes. *Science*. **293**, 489–493.