

ÚT AZ „ÉLET KÖNYVE” ELOLVASÁSÁHOZ

Venetianer Pál

az MTA rendes tagja, MTA SZBK Biokémiai Intézet
venetianer@nucleus.szbk.u-szeged.hu

Amikor 2000. június 26.-án Clinton és Blair közös sajtóértekezleten jelentették be, hogy lényegében sikerrel befejeződött az ember teljes örökletes információtartalmának, azaz az emberi DNS nukleotidsorrendjének megfejtése, a világsajtó – teljesen jogosan – szenzációként találta a hírt, tetszetős szlogenekkel próbálván hangsúlyozni az eredmény jelentőségét. Az egyik népszerű méltató kifejezés az volt, hogy elolvastuk „az élet könyvét”. Noha ez természetesen félrevezető megfogalmazás, hiszen az ember nem azonosítható az étellel és az emberi genom-szekvencia megfejtését megelőzte több más élőlény (egy növény, egy rovar, egy fereg és számos mikroorganizmus) DNS-szekvenciájának teljes meghatározása, továbbá a szekvencia ismerete távolról sem jelenti annak megértését (amit az „elolvasás” szó implikál), a frázis mégis jól érzékelteti az eredmény tudománytörténeti jelentőségét. Egy ilyen súlyú esemény, amely stílszerűen éppen az ezredforduló évében történt, indokoltá teszi a visszapillantást, a fordulópont-hoz vezető út – szükségképpen rendkívül vázlatos – áttekintését, ezt kísérlem meg a következő oldalakon.

A történet kezdetén két – szinte egyidejű, de egymástól teljesen független – felfedezés áll, amelyekben jóformán csak az a közös, hogy a tudományos világ szinte észrevétlenül ment el mindkettő mellett.

1865-ben egy brünni apátságban magányosan kertészkedő szerzetes, Gregor Mendel néhány kvantitatív következtetést von le borsókeresztelési kísérleteiből, és ezzel –

anélkül, hogy tudna róla – megalapozza korunk talán legfontosabb tudományát, a genetikát. Felismerései annyira újszerűek, hogy noha dolgozatát kora egyik vezető biológusának is elküldi, azok nyomtalanul és visszhangtalanul süllyednek el, amíg 1900-ban hárman (DeVries, Correns, Tschermak) újra fel nem fedezik őket.

Négy évvel Mendel dolgozata után, 1869-ben, egy bázeli katonaoorvos, Friedrich Miescher sebesült katonák gennyel átitatott kötéseiből izolál és ír le egy új, foszfortartalmú, nagymolekulájú szerves anyagot, amelyet nukleinnak nevez el (ma DNS-nek hívjuk). Ez a felfedezés is meglepő, olyannyira, hogy a kor biokémikus pápája, Hoppe-Seyler két évig visszatartja a közleményt, amíg saját maga meg nem ismétli Miescher kísérleteit, így meggyőződve azok hitelességéről.

Mendel és Miescher felfedezéseinek látszólag semmi közük egymáshoz. Illetve talán mégis. Egy közelmúltban megjelent kiváló népszerű tudományos könyv (Ridley, 2000) azt a – szinte hihetetlen – tudománytörténeti pletykát közli, hogy Miescher egy nagybátyjának írt levelében eljátszik a gondolattal, hogy „... ahogy az abc 24-30 betűje képes leírni bármely nyelv minden szavát és fogalmát, úgy a nuklein leírhatja az átöröklést”. Ez persze – ha igaz – inkább csodálatos megsejtés, mint megalapozott tudományos hipotézis, ennek a ma közhelyszerű igazságnak a kimondásához még sokáig kellett várni.

A huszadik század első felében Mendel felismerései alapján, elsősorban Morgan és

iskolájának munkássága nyomán megszületik a tudományos genetika, és világossá válik, hogy az eleinte absztrakt entitásként kezelt öröklési „faktorok”, később „gének”, megfogható, mikroszkópban látható celluláris struktúrákhoz, a kromoszómákhoz vannak kötve, ott meghatározott és megismerhető lineáris sorrendben helyezkednek el. Morgan egyik tanítványa, Muller már 1922-ben azt írja (idézi Hunter, 2000), hogy: „... Nem tagadható, hogy talán lehetséges lesz a géneket mozsárban eldörzsölni, vagy főzőpohárban megfőzni. Lehet, hogy mi, genetikusok előbb-utóbb bakteriológussá, biokémikussá, fizikussá fogunk válni, miközben zoológusok és botanikusok maradunk. Legalábbis én ezt remélem”. Morgan is felveti a gondolatot, hogy a gén esetleg valamely definiálható szerkezetű kémiai molekula, és ennek a molekulának a természetén, tulajdonságain spekulál a fizikus Schrödinger is „Mi az élet?” című korszakalkotó, számos kiváló fizikust a biológia felé irányító esszéjében.

Morgan, Muller vagy Schrödinger nagyhatású, iskolateremtő, a tudományos világ figyelmének középpontjában álló egyéniségek voltak (mindhárman Nobel-díjasok). A következő döntő lépést azonban ismét egy nagy magányos tette meg. Oswald Avery, a Rockefeller Intézet mikrobiológusa 1933-ban elkezdi foglalkozni Griffith-nek egy néhány évvel korábban született rejtélyes kísérleti eredményével. Griffith egy baktériumtenyészet főzött, elölt kivonatával látszólag átvitte annak egyik örökletes tulajdonságát egy másik törzsrre. Avery azt a kérdést tette fel, hogy mi a hatóanyag ebben a kivonatban? Tizenegy éven át küzdött a problémával, mintaszerű precizitással, gondossággal, önkritikával, amíg megírta 1944-es, tudománytörténeti klasszikussá vált cikkét (Avery et al., 1944), amelyben bizonyítja, hogy a hatóanyag, a tulajdonságok átvivője, tehát feltehetően az örökítő anyag az először Miescher

által leírt DNS. Az ekkor már elég idős (67 esztendő) Avery nem volt ismeretlen újonc, cikkét jó helyen közölte, azt senki nem vitatta, mégsem keltett szenzációt. Az idő, úgy látszik még nem érett meg e felfedezésre, és Avery a – szinte minden tudománytörténetész szerint – nagyon megérdemelt Nobel-díjat nem kaphatta meg, elhunyt, mielőtt vitathatatlanságú jelentőségű felismerését érdeme szerint méltányolhatta volna a tudományos világ.

A DNS öröklési anyagként való általános elfogadása végül is – 7 évvel később – egy Alfred Hershey által elvégzett (és megérdemelt Nobel-díjjal honorált), szintén klasszikus kísérletnek köszönhető.

A történet következő, döntő fordulata, amelyet sokan – pl. a Time magazin – az évszázad, sőt talán minden idők legfontosabb tudományos felfedezésének tekintenek, 1953-ban történik, és két „enfant terrible” (vagy, Erwin Chargaff szerint: „scientific clown”) nevéhez fűződik. A 25 éves, irritálóan pimasz, huligánosan viselkedő, botrányhős ifjú, az amerikai James Watson és a harsány, mindenki hasába lyukat beszélő, mindent jobban tudó, túlkoros doktorandusz, az angol Francis Crick (akit senki sem látott még szerénynek) megfejtji a DNS-szerkezet titkát. Pontosabban: mások (Wilkins, Franklin és Pauling) kísérleti adatainak, eredményeinek felhasználásával addig spekulálnak (főleg a „Sas”-hoz címzett Cambridge-i kocsmában), amíg kidolgoznak egy esztétikailag is tökéletes, egyszerű szerkezeti modellt, amely azon felül, hogy összeegyeztethető valamennyi kísérleti adattal, egyben lehetséges magyarázatot kínál az öröklési anyag legfontosabb biológiai tulajdonságaira (Watson és Crick, 1953). A szerkezet alapján könnyen elképzelhető, hogyan történik az öröklési anyag megkettőződése, lemásolódása, illetve az örökletes információ raktározása, majd átadása a fehérjék szerkezetének kialakításához.

A következő negyedszázad a molekuláris biológiai világhódolat kialakulásának, megszállásának kora, amelyben a DNS-szerkezeti modell által kínált lehetőségek tartalommal telnek meg. Megismerjük biokémiai és biofizikai részleteiben mindazokat a folyamatokat, amelyeket a modell megsejteni engedett. Watson és Crick kulcsfontosságú szereplők ebben a fejlődési szakaszban is. Crick munkássága döntő a genetikai kód megfejtésében, míg Watson a DNS és a fehérje közötti közvetítő, a messenger-RNS felfedezésében és a fehérjeszintézis mechanizmusának tisztázásában játszik fontos szerepet. Nem mellékesen: a modell helyességének – noha azt szinte azonnal elfogadta a tudományos világ – egyértelmű kísérleti igazolása csak húsz évvel annak első közlése után, 1973-ban történt meg.

A történet következő hőse, a laboratóriumi, manuális munka fanatikus szerelmese, a fáradhatatlan analitikus, a tudománytörténet egyetlen kétszeres kémiai Nobel-díjasa: Fred Sanger. Az élővilág három legfontosabb molekulatípusa, az információs makromolekulák, azaz a fehérjék, az RNS-ek és a DNS-ek. Mindhárom molekulatípus szerkezetmeghatározásának legjobb módszerét Fred Sanger dolgozta ki. Pontosabban: Sanger csak a primer szerkezet, a szekvenencia meghatározásával foglalkozott. Mindhárom makromolekula szerkezetének alapja ugyanis az, hogy egyszerűbb alkotórészek – aminosavak, illetve nukleotidok – lineáris egymáshoz kapcsolódásával épülnek fel, és a szerkezetfelderítés lényege e kapcsolódási sorrend megismerése. Sanger 1958-ban, negyvenévesen kapta első Nobel-díját a fehérje szekvenáciameghatározási módszerért és az első fehérje, az inzulin szerkezetének felderítéséért. A hatvanas években dolgozta ki az RNS-szekvenálás hatékony eljárását, majd 1975-ben az első DNS-szekvenálási módszert (Sanger és Coulson, 1975). Három évvel később, csapatával meghatározta az első

teljes genomszekvenciát (egy kis bakteriofág 5376 nukleotid hosszúságú DNS-ét, Sanger et al. 1978), és 1980-ban, hatvankét évesen, másodszer járulhatott Stockholomba, hogy kezét fogjon a svéd királlyal.

Sanger módszere hallatlanul szellemes, viszonylag olcsó és előzményeihez képest rendkívül gyors, de azért egy kilencfős csapat két éves munkáját vette igénybe az első teljes genom szekvenálása (a teljesítmény: kb. 300 nukleotid/kutatóév). Érthető, hogy ekkoriban még senki sem gondolt arra, hogy elérhető közelségben volna a közel milliószor nagyobb emberi genomszekvenencia megfejtése (A Sanger-csapat eredményét extrapolálva ez tízmillió kutatóévet vett volna igénybe). Módszertanilag ennek legfontosabb feltétele akkor teljesült, amikor – elsősorban egy testvérpár, Tim és Mike Hunkapillar fejlesztőmunkájának köszönhetően – elkészültek, majd 1986-ban piacra kerültek az első automatikus szekvenáló készülékek. A nyolcvanas évek közepétől egyre többen vetették fel, hogy elvileg megvalósítható a teljes emberi DNS-szekvenencia megfejtése, és érdemes volna megszervezni egy ilyen programot. Az ötlet igen jelentős ellenállásba ütközött – a tudományos közösségen belül is –, és természetesen az is nyilvánvaló volt, hogy méretei, pénz-, és szervezeti igényei miatt nagyszabású állami támogatás nélkül elképzelhetetlen a kivitelezése, vagyis megvalósulása nemcsak tudományos, hanem vaskosan politikai kérdés is. A program kialakulásának története tehát – miként a két másik, hasonlóan nagyszabású amerikai program, az atombombához vezető „Manhattan” és a holdraszállást megvalósító „Apollo” tervé – rendkívül tanulságos és érdekes, de ennek részleteibe itt nem mehetünk bele (az érdeklődő olvasónak Cook-Deegan „Gene Wars” című könyvét ajánlom). Tény, hogy – elsősorban néhány Nobel-díjas tudós, Watson, Dulbecco, Gilbert erőfeszítései, hatékony lobbizása és a szerencsés történelmi

konstelláció (a hidegháború megnyerése és a szovjet fenyegetés megszűnte) eredményeként – az amerikai kongresszus áldását adta a 15 évre és 3 milliárd dollár összköltségre tervezett programra, amely ténylegesen 1990. október elsejével indult el. Első vezetőjévé James Watsont nevezték ki. Noha Watson a „derék Jim” korszak óta (így nevezte magát botrányt keltő, világsikerű könyvében a „Kettős spirál”-ban) már „nagy Öregg” szelídült, azért éles nyelvéből, szókimondásából és független szelleméből megőrzött annyit, hogy hamarosan összezördült kormányzati főnökeivel, és 1992-ben lemondott, átadta az irányítást Francis Collinsnak.

A HGP-hez (Human Genome Program) később a többi, jelentősebb tudományos hatalom (Nagy-Britannia, Németország, Franciaország, Japán és Kína) is csatlakozott, és az a következő években menetrendszerűen, sőt némileg a tervezettnél gyorsabban haladt előre a maga útján. Erről az útról – anélkül, hogy a technikai részletek tárgyalására kitérnénk – annyit feltétlenül meg kell említeni, hogy (noha a vezetők számos részletkérdésben vitatkoztak egymással) abban teljes volt az egyetértés, hogy csak a „felülről-lefelé (top to bottom)” stratégia követhető. Mit jelent ez? A Sanger-féle szekvenálási technikával egy kísérletben mintegy 500 nukleotid hosszúságú DNS szakasz szekvenálása határozható meg. Ez így volt a módszer kidolgozása idején, és a helyzet azóta sem változott. A modern automaták a meghatározást sokkal gyorsabbá és pontosabbá teszik, továbbá nagyszámú minta párhuzamos és egyidejű meghatározását tudják elvégezni, de egy „futás” mindig csak kb. 500 nukleotid sorrendjét adja meg. Mivel a teljes emberi DNS lényegében 3 milliárd nukleotid lineáris sorrendjét jelenti, nyilvánvaló volt, hogy mielőtt bármiféle szekvenciameghatározás elkezdődhetne, előbb ezt a 3 milliárdos sort kell kisebb egységekre felosztani, azon ori-

entációs pontokat keresni, azok egymáshoz viszonyított helyzetét meghatározni, vagyis a nukleotidok tengerét fel kell térképezni. Felülről lefelé haladva, a legkülönbözőbb genetikai és biokémiai technikákkal egyre nagyobb felbontású, egyre pontosabb térképeket kell készíteni. A program stratégiai vezetői úgy döntöttek, hogy a térképezés finomításának az legyen a végcélja, hogy legalább minden 100 000 nukleotidnál legyen egy fixen meghatározott térképpont (azaz összesen legalább 30 000 pont), és csak ezután, e térkép birtokában lehet elkezdni a tulajdonképpeni szekvenciameghatározást. A program teljes első félidejében tehát lényegében még csak térképezés folyt. (Ezzel kapcsolatban érdemes megjegyezni, hogy ezért téves és félrevezető az a sajtóban és a tömegkommunikációban elterjedt megfogalmazás, hogy 2000. június 26-án az emberi géntérkép elkészültét jelentették be. Emberi géntérkép – bár igen kis felbontású – létezett már a genomprogram kezdete előtt is, a program első félidejében ezt egyre finomították, de a legnagyobb felbontású, legpontosabb térkép sem azonos a szekvenciával, annál nagyságrendekkel kevesebb információt tartalmaz. Ha a genom nukleotidsorrendjét, információtartalmát szöveghez hasonlítjuk, akkor ez mintegy 2000 vaszkos kötetnyi könyvtár lenne. A térkép e könyvtár katalógusa, illetve a kötetek tartalomjegyzékeinek összessége, míg a szekvencia maga a szöveg).

Amikor a kívánt felbontású térkép elkészült, és a program vezetői azon kezdtek vitatkozni, hogy milyen stratégiával célszerű elkezdni a tulajdonképpeni szekvenciameghatározást, a történet drámai fordulatot vett egy új szereplő fellépésével. Craig Venter, akit sokan hasonlítottak az amerikai mitológia kedvenc hőséhez, a kocsmajátó berúgó, csípőből tüzelő magányos cowboyhoz, kétségtelenül megfelel a tömegmédiák modern ideáljának. A középiskolából kima-

radt, csak Porschével közlekedő, kemény individualista háborús veterán, aki fellázad az intézményes tudomány ellen, és miután nem nyer támogatást kutatási programjavaslatára, otthagyja állását, és magánvállalkozást alapít annak kivitelezésére, sőt azt sikerrel meg is valósítja – maga a megtettesült „amerikai álom”.

Ez a program: az első önálló élőlény, egy baktérium (*Haemophilus influenzae*) teljes, mintegy 2 millió nukleotid hosszúságú DNS szekvenciájának meghatározása egy újszerű, „alulról felfelé (bottoms up)” stratégiával. A dolog lényege az, hogy Venter semmiféle térképezést nem végzett. A baktérium DNS-ét véletlenszerűen hasogatta átlagosan mintegy 2000 nukleotid hosszúságú darabokra, és ezen darabok végeit (azaz 500-500 nukleotidot) szekvenálta véletlenszerűen, ahogy jöttek. A teljes lefedettséghez minimálisan szükségesnél kb. tízszer több szekvenálást végzett, és e redundáns, egymást nagyrészt átfedő szekvenciaelemekből egy új számítógépes program segítségével állította össze a teljes szekvenciát (Fleischmann et al, 1995).

Meg kell jegyezni, hogy a véletlenszerű, redundáns szekvenálást már korábban Sangerék is alkalmazták, kisebb, vírus DNS-ek esetében. Venter újítása az volt, hogy nagyságrenddel nagyobb feladatot végzett el így igen alapos előzetes tervezéssel, matematikai megalapozottsággal, számos fontos technikai újítással és igényes új szoftverrel. Ez 1995-ben történt. Noha az eredmény általános elismerést keltett, ekkor még senki – valószínűleg maga Venter sem – gondolt arra, hogy ez a stratégia használható lehet a Humán Genom Programban is. Egyrészt azért, mert a két feladat között mennyiségileg több mint három nagyságrend a különbség, és e stratégia nehézségei a DNS méretével nem lineárisan, hanem exponenciálisan nőnek. A fő akadály azonban nem ez, hanem az a tény, hogy míg a baktérium DNS

lényegében teljes hosszában egyedi szekvencia, addig az emberi DNS-nek több mint a felét ismétlődő (repetitív) DNS-szekvenciaelemek teszik ki. Ezek lehetnek több milliós nukleotidra kiterjedő génduplikációk; több ezer nukleotid hosszúságú szakaszok több száz, sőt több ezer példányban; illetve rövid, mindössze néhány nukleotid hosszúságú, viszont többszáz ezer példányban előforduló szekvenciaelemek. Ezek jelenléte – a legtöbb szakértő szerint – teljesen kilátástalanná tette volna a tisztán véletlenszerű szekvenáláson alapuló stratégia sikerét.

Ezért okozott sokkot a szakmai közvéleményben, amikor Venter – 1998 elején – bejelentette, hogy saját, „alulról felfelé” stratégiájával magánvállalkozásban, a „hivatalos” program költségének egytizedéért és harmadannyi idő alatt befejezi az emberi DNS szekvenálását. A bejelentést éles, olykor kifejezetten durva hangú vita követte, kölcsönös vádaskodással, amely azonban annyiban hasznosnak bizonyult, hogy megnövelte a „hivatalos” program támogatási szintjét (igen jelentős összeggel a Wellcome Trust), és erőteljesen felgyorsította azt. Venter viszont, miután egymilliárd dollár tőkét gyűjtött vállalkozásához csatasorba állítván 300 legmodernebb szekvenáló automatát (á' 300 000 dollár) és a világ legnagyobb teljesítményű szuperkomputerét, hozzáfogott a munkához.

Amikor (2000. június 26-án) Craig Venter és Francis Collins (a „hivatalos” program vezetője) mosolyogva kezelt ráztak egymással, hogy közös sajtóértekezleten jelentsék be a feladat lényegi megoldását, befejeződését, az inkább a két fél kibékítésén a színpalak mögött fáradhatatlanul dolgozó tudománypolitikusok diplomáciai diadala volt, mint valódi tudományos határhő, hiszen a „lényegi” befejeződést ugyanígy jelenthették volna egy hónappal előbb vagy hárommal később. Ezzel nem akarom a dolog jelentőségét bagatellizálni, hiszen az eredmények –

újabb diplomáciai tárgyalások eredményeként – egyidőben, de egymástól függetlenül 2001 februárjában közlésre kerültek a Nature és a Science hasábjain, és befejezetlenségük ellenére is óriási hatást gyakoroltak a biomedicinális tudományok és alkalmazásaik egészére (International Genome Sequencing Consortium, 2001, Venter et al, 2001). A két csapat eredményeit – az eltérő metodikák miatt – nehéz közvetlenül összehasonlítani. Adatszerűen az alábbi táblázat illusztrálja a különbségeket, a független elemzők többsége azt mondja, hogy a mérkőzés eredménye döntetlen.

Talán azt lehetne mondani, hogy a „hivatalos” szekvencia lefedettsége valamivel nagyobb, a hézagok mérete kisebb (noha a számuk nagyobb), viszont – némileg meglepően – a „magán” szekvenciában kevesebb az orientációs hiba. Mindkét szekvencia tényleges véglegesítése minden bizonnyal további, többéves munkát igényel. Igen nehéz feladat lesz még a voltaképpeni szekvenciaanalízis befejezése, a több mint száz-ezer lyuk befoltozása, a hibák kijavítása (az elkészült és publikált szekvenciáknak csak mintegy egyharmada tekinthető a kívánalmaknak megfelelően pontosnak és megbízhatónak, kétharmada még átfésülésre, javításra szorul), a legfőbb probléma azonban az úgynevezett annotáció, azaz a kész szekvencián a funkcionális elemek kijelölése, az

egyedek határainak megállapítása.

Az elkészült szekvencia felhasználásnak, alkalmazásának lehetőségeiről, a biológiai tudomány fejlődése szempontjából fontos következtetésekről e szám többi cikke fog képet adni, itt csak néhány – többé-kevésbé meglepő – eredmény ismertetésére szorítkozom.

A legérdekesebb, hogy az ember génjeinek száma minden bizonnyal 30-40 000 között van. Ez a szám jóval kisebb, mint a korábban általánosan elterjedt 70-100 000 közötti becsült érték, és alig kétszerese a kevesebb, mint ezer sejtből álló kis fereg, a Caenorhabditis elegans génszámának. E látszólag paradox eredmény minden bizonnyal azt jelenti, hogy tankönyveink génfogalmát át kell értékelnünk, és nagyobb jelentőséget kell tulajdonítanunk azoknak az (egyébként már ismert) mechanizmusoknak, amelyek ugyanazon DNS szakaszokról többféle módon teszik lehetővé az átírást és a fehérjeszintézist („alternatív splicing”).

Már szó esett korábban a repetitív szekvenciaelemekről, ezek léte nem újdonság. Az viszont meglepő volt, hogy milyen nagy helyet foglalnak el az úgynevezett „ugráló gének”, a helyváltoztatásra képes genetikai elemek. Egy hasonlat szerint a 30-40 000 aktív, működő gén mintegy szigetekként úszik az inaktív, valamikor helyzetét változtatni képes genetikai elemek tengerén. Ezek

A két csapat eredményének összehasonlítása

Celera (Venter)

27 272 millió bázis nyers szekvencia

2 654 millió bázis
közelítően pontos szekvencia

-

a teljes genom 83 %-a

39 100 gén

116 000 hézag

HGP (Collins)

23 147 millió bázis nyers szekvencia

2 692 millió bázis
közelítően pontos szekvencia
ebből 842 millió bázis végleges

a teljes genom 84 %-a

31 800 gén

150 000 hézag

az elemek viszont valóságos tárházai az emberiség őstörténetére és evolúciójára vonatkozó információknak. További meglepő tény (bár ezt egy azóta megjelent közlemény kétségbe vonja) több száz olyan gén jelenléte, amelyekhez hasonló (homológ) géneket baktériumokban találtak, viszont más, magasabbrendű állatokban nem. Ebből arra következtettek, hogy ezeket a gének nem az evolúció során, állati őseinkből kerültek az emberi genomba, hanem úgyneve-

zett „horizontális géntranszfer” útján, közvetlenül a baktériumból jutottak be oda.

A következő években a biológiai tudományok legérdekesebb, a figyelem középpontjába kerülő új megismerései nyilván az Élet Könyvéből kiolvasott új információk lesznek.

Kulcsszavak: *DNS – genetika – szekvencia-meghatározás – géntérkép – Humán Genom Program*

IRODALOM

- Avery, O. T. et al. (1944) Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types. *J. Exp. Med.* 79, 137-158
- Cook-Deegan, R. (1994) *The Gene Wars*. W. W. Norton&Co. New York-London
- Fleischmann, R.D. et al. (1995) Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science*, 269, 496-512
- Hunter, G. K. (2000) *Vital forces*. The Discovery of the Molecular Basis of Life. Acad. Press, NY-London
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 409, 860-921
- Ridley, M.(2000) *Genome*. Perennial Press, New York-London
- Sanger, F. and Coulson, A. R. (1975) A Rapid Method for Determining Sequences in DNA by Primed Synthesis with DNA Polymerase. *J. Mol. Biol.* 94, 441-448
- Sanger, F. et al. (1978) The Nucleotide Sequence of Bacteriophage ϕ x174. *J. Mol. Biol.* 125, 225-246
- Venter, J. C. et al. (2001) The Sequence of the Human Genome. *Science*, 291, 1304-1351
- Watson, J. D. and Crick, F. H. C. (1953) A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 171, 737-738

