

ANDRZEJ JERZMANOWSKI

*Uniwersytet Warszawski
Wydział Biologii
Miecznikowa 1, 02-093 Warszawa
Instytut Biochemii i Biofizyki PAN w Warszawie
Pawińskiego 5A, 02-106 Warszawa
E-mail: andyj@ibb.waw.pl*

POWSTAWANIE, RODZAJE I ROLA ZMIENNOŚCI W EWOLUCJI

PRZEJAWY I NATURA ZMIENNOŚCI

Zmienność wśród osobników w naturalnych populacjach, w szczególności dotycząca dostosowania (ang. fitness), jest podstawowym warunkiem działania doboru naturalnego. Historycznie, darwinowska koncepcja doboru miała swoje źródło właśnie w obserwacji, że zmienność w populacjach jest powszechna i przynajmniej w części dziedziczna. Jaki jest rzeczywisty zakres tej zmienności? Dzisiejsze metody analityczne pozwalają na ocenę zmienności na wielu poziomach organizacji biologicznej. Na poziomie osobnika, szczególnie jeśli porównujemy organizmy najlepiej nam znane, na przykład ludzi, uderza ogromne zróżnicowanie występujące praktycznie we wszystkich rozpoznawalnych cechach. Większość mierzalnych cech morfologicznych u ludzi i innych zwierząt, a także u roślin, zmienia się w sposób ciągły, choć są i takie, które występują w wyraźnie odróżnialnych od siebie postaciach. Przejście na poziom fizjologii potwierdza ten obraz. Na przykład organizmy z populacji lądowych kręgowców różnią się parametrami fizjologicznymi, takimi jak tętno, pojemność płuc, odporność na infekcje i wiele innych, podobnie jak poszczególne osobniki w populacji roślin kwiatowych wykazują różnice w poziomie transpiracji, natężeniu fotosyntezy i oddychania, czy przewodnictwie szparkowym. Nie inaczej wygląda to na poziomie komórkowym i subkomórkowym. W wielu badanych pod tym względem populacjach roślin i zwierząt poszczególne

osobniki różnią się liczbą chromosomów jądrowych, a także wzorem rozmieszczenia w nich heterochromatyny. Różnice mogą także dotyczyć liczby mitochondriów lub chloroplastów na komórkę, tempa biosyntezy białka, szybkości reakcji na stres, itd. Zmienność występuje również powszechnie na poziomie cząsteczkowym. Zastosowanie elektroforezy do porównywania białek w latach 60. ubiegłego wieku ujawniło, że bardzo wiele z nich istnieje w postaci więcej niż jednej formy, wykazuje polimorfizm. Na podstawie analizy elektroforetycznej statystycznej próbki białek można było ustalić heterozygotyczność – średnią częstość osobników heterozygotycznych przypadającą na locus. Wynosi ona około 0,134 dla bezkręgowców, 0,060 dla kręgowców i 0,121 dla roślin (dla roślin samopylnych jest ona oczywiście znacznie mniejsza, ponieważ ten typ zapłodnienia zwiększa homozygotyczność) (AYALA i KIGER 1984). Logicznym było przypuszczenie, że co najmniej takie samo zróżnicowanie dotyczy sekwencji DNA kodujących białka. Rozwój technologii sekwencjonowania DNA nie tylko potwierdził to przypuszczenie, ale wykazał, że zmienność na poziomie DNA jest znacząco większa niż na poziomie białka. Tam, gdzie na poziomie białka występowały 2-3 formy polimorficzne, na poziomie sekwencji odpowiadającego genu znajdowano często kilkanaście różnych alleli (polimorfizmów), różniących się w wielu miejscach. Część z tych różnic wynika z synonimicz-

nych (nie zmieniających sekwencji aminokwasowej) mutacji we fragmentach kodujących, część z różnego rodzaju mutacji w nie kodujących fragmentach genu.

Utrzymywanie się tak zaskakująco wysokiej zmienności na poziomie molekularnym, szczególnie w odniesieniu do białek, zrodziło pytanie, czy zjawisko to jest rezultatem działania doboru naturalnego, czy też wynika z procesów stochastycznych, np. dryfu, czyli przypadkowego próbkowania, nie mających związku z adaptacją organizmów do środowiska (patrz artykuły ŁOMNICKIEGO *Dobór naturalny* i *Dryf genetyczny* w tym zeszycie KOSMOSU). Dało to początek długo trwającej kontrowersji między „selekcjonistami” a „neutralistami”. Według klasycznej interpretacji selekcyjnej nowe wersje alleli dające wyższe dostosowanie zwiększają z czasem swoją częstość w populacji aż do utrwalenia, wymieniając w ten sposób allele pierwotne o niższym dostosowaniu. Ten proces nosi nazwę doboru pozytywnego lub kierunkowego. Z kolei częstość alleli z mutacjami obniżającymi dostosowanie ma tendencję do zmniejszania się aż do całkowitej eliminacji allelu, w wyniku działania doboru zwanego negatywnym lub oczyszczającym. Może się też zdarzyć, że allel z mutacją, który jest niekorzystny w stanie homozygotycznym, zwiększa dostosowanie w stanie heterozygotycznym, jak w dobrze znanym przypadku anemii sierpowatej i odporności na malarię (patrz artykuł ŁOMNICKIEGO *Dobór naturalny* w tym zeszycie KOSMOSU). Jest on wówczas utrzymywany w populacji na pewnym poziomie częstości, w wyniku działania doboru równoważącego. Według selekcjonistów, tylko ten ostatni rodzaj doboru, któremu nie przypisywali zresztą zbyt dużego znaczenia dla ewolucji, mógł być powodem polimorfizmu alleli w populacjach. Interpretacja neutralistyczna wychodziła z założenia, że rzeczywisty poziom polimorfizmu odkryty dzięki analizie elektroforetycznej białek i porównaniu sekwencji DNA jest zdecydowanie zbyt wysoki, by można było go wytłumaczyć działaniem doboru stabilizującego, a skoro tak – musi wynikać z przypadkowego utrwalania się selekcyjnie neutralnych lub prawie neutralnych mutacji. Konsekwencją takiej interpretacji był sformułowany w 1968 r. przez twórcę „teorii neutralnej” M. Kimurę radykalny wniosek, że ewolucja na poziomie molekularnym nie jest wynikiem działania doboru pozytywnego, lecz, w zasadniczej swej części, następstwem przypadkowego dryfu działają-

cego na generowane przez mutacje warianty sekwencyjne o praktycznie identycznej wartości adaptacyjnej (KIMURA 1968). Dobór pozytywny przyczynia się w nieznacznym stopniu do kształtowania częstości alleli, znacznie większy jest udział doboru negatywnego, który usuwa allele ze szkodliwymi mutacjami. Trzeba w tym miejscu wyraźnie zaznaczyć, że teoria neutralna bynajmniej nie postulowała, że organizmy nie są zaadaptowane do swoich środowisk, że cała zmienność genetyczna jest neutralna albo, że dobór naturalny nie ma wpływu na kształtowanie genomów. Chodziło w niej przede wszystkim o zaznaczenie roli procesów stochastycznych (dryfu) w kształtowaniu częstości alleli. W późniejszej, zmodyfikowanej wersji, zwanej teorią „prawie neutralną” KIMURA i współaut. (1991) przyjęli, że allele utrwalane w wyniku dryfu nie muszą być całkowicie neutralne, mogą to być także allele z niewielkim szkodliwym efektem, zbyt małym, by mogły być skutecznie wyeliminowane przez dobór negatywny (patrz też artykuł ŁOMNICKIEGO *Dryf genetyczny* w tym zeszycie KOSMOSU). Udział w ogólnej zmienności tych prawie neutralnych alleli, a także akceptowana przez dobór negatywny skala ich szkodliwości, są odwrotnie proporcjonalne do wielkości populacji. W tej ostatniej wersji teorii, utrwalone mutacje prawie neutralne uznawane są za istotny rezerwuuar zmienności w genomie. W zmienionych warunkach środowiskowych dobór może je wykorzystać, niewykluczone, że niekiedy mogą one stanowić podłoże zmian makroewolucyjnych. Dziś, mimo iż wiadomo, że poziom zmienności w naturalnych populacjach nie zawsze jest aż tak duży, jak wynikałoby z teorii neutralnej, a także, że wiele mutacji w rejonach nie kodujących białka i nie uczestniczących w regulacji transkrypcji okazało się mieć znaczenie funkcjonalne (np. poprzez wpływ na strukturę drugorzędową transkrybowanego RNA), teoria neutralna jest powszechnie akceptowaną hipotezą zerową w badaniach nad ewolucją sekwencji DNA. Analiza sekwencji DNA z dwóch gatunków lub ekotypów, których czas rozejścia się jest znany, polega na porównaniu liczby rzeczywistych różnic z liczbą różnic przewidywanych na podstawie teorii neutralnej. Hipotezę, że badana sekwencja mogła być poddana działaniu doboru warto rozpatrywać tylko wtedy, gdy liczba różnic rzeczywistych jest istotnie mniejsza [w rzadkich wypadkach – większa (PRABHAKAR i współaut. 2008)] niż przewidywanych.

ŹRÓDŁA ZMIENNOŚCI

Genetyczna zmienność w populacjach jest wynikiem działania kilku procesów. U organizmów eukariotycznych rozmnażających się płciowo, u których występuje mejoza, rekombinacja meiotyczna między chromosomami generująca chromosomy z nowymi układami genów, niezależna segregacja chromosomów i przypadkowy dobór gamet, są głównymi źródłami zróżnicowania osobników w kolejnych pokoleniach – podstawowego materiału dla doboru. Efekty tych procesów byłyby jednak nieistotne, gdyby nie istniejące zróżnicowanie alleli, które ma swoją przyczynę w przypadkowo zachodzących mutacjach. Powstają one w wyniku błędów w trakcie replikacji DNA, które prowadzą do utrwalenia różnego rodzaju punktowych zmian w zapisie genetycznym. Tempo mutacji punktowych, określane jako ich liczba przypadająca na parę zasad na pokolenie, wynosi 10^{-4} do 10^{-6} u eukariontów i około 10^{-8} u bakterii. Istotnym źródłem mutacji są także delecje (utruty), inwersje (odwrócenia), translokacje (przestawienia) i duplikacje (podwojenia) fragmentów chromosomów. Tak jak sugerował w 1970 r. OHNO, duplikacje okazały się potężnym mechanizmem generowania nowych genów. Mogą one dotyczyć całych genomów lub ich dużych fragmentów, kompletnych genów, poszczególnych eksonów, a nawet jeszcze mniejszych odcinków DNA. Analiza porównawcza genomów (por. artykuł BABIKA w tym zeszycie KOSMOSU) wykazała, że duplikacje genów zdarzają się bardzo często, na przykład w genomie człowieka ponad 100 razy na milion lat (HAHN i współaut.

2007). W ten sposób powstały liczne rodziny genowe złożone z paralogów, homologicznych genów, które wyewoluowały poprzez duplikację i kodują białka o podobnych, choć nie takich samych funkcjach (w odróżnieniu od nich, ortologi – geny z różnych grup systematycznych pochodzące od wspólnego przodka, kodują białka o tej samej funkcji).

Niektóre organizmy eukariotyczne, w większości protisty, a z pośród eukariontów wielokomórkowych, głównie organizmy należące do królestw roślin i grzybów, rozmnażają się (stale lub tylko w pewnych okresach), z pominięciem procesu mejozy. Ten sposób rozmnażania ma rozliczne konsekwencje genetyczne, jedną z nich jest tendencja do maksymalnego zróżnicowania alleli w populacji, ponieważ każdy gen (locus) akumuluje mutacje od chwili, gdy dana linia zaczęła się rozmnażać. U organizmów diploidalnych prowadzi to ostatecznie do heterozygotyczności w 100% loci. Brak rekombinacji powoduje, że wszystkie loci w genomie organizmu rozmnażającego się całkowicie bezpłciowo są sprzężone, a zatem konsekwencje doboru działającego na jeden gen, ponoszą też wszystkie pozostałe geny.

W przypadku prokariotów, które również nie rozmnażają się płciowo, częściową rekombinację materiału genetycznego zapewniają procesy koniugacji (wymiana DNA między komórkami F⁺ i F⁻), transformacji (pobieranie DNA z obumarłych komórek) i transdukcji (przenoszenie fragmentów DNA między komórkami za pośrednictwem infekujących je wirusów).

ZMIENNOŚĆ W CZASIE I ZEGAR MOLEKULARNY

W latach 60. XX w. E. Zuckerkandl i L. Pauling zaobserwowali, że liczba różnic aminokwasowych w hemoglobinach pochodzących z różnych gatunków zwierząt jest w przybliżeniu proporcjonalna do czasu, jaki upłynął od rozejścia się ich w ewolucji, ocenianego na podstawie danych kopalnych (ZUCKERKANDL i PAULING 1965). Podobne obserwacje dotyczące innych białek, np. cytochromu c, oraz wspomniana wyżej, późniejsza teoria mutacji neutralnych Kimury, stworzyły podbudowę dla hipotezy zegara molekularnego postulującej, że skoro tempo ewolucji molekularnej jest w miarę stałe, na podstawie liczby różnic między sekwencja-

mi białek można określać czas ich rozejścia się w ewolucji. Jednak zegar molekularny tyka z różną częstością dla różnych białek. Jego szybkość zależy od szeregu czynników, między innymi od proporcji aminokwasów, których zmiana nie ma wpływu na dostosowanie (im jest wyższa – tym szybciej tyka zegar). Teoretycznie, ze względu na redundancję kodu genetycznego i występowanie sekwencji niekodujących, bardziej stabilnie funkcjonującego zegara należałoby oczekiwać przy porównywaniu sekwencji DNA. Jednak i tu szybkość zegara jest uzależniona od czasu trwania jednego pokolenia, a także od tempa mutacji, które jest odwrotnie proporcjonalne

do sprawności systemu naprawy DNA, różnej u różnych grup organizmów. Wpływ na szybkość zegara mają również zachodzące w przeszłości zmiany w rodzaju nacisku selekcyjnego, a także wielkości populacji. Poważne zakłócenia tempa ewolucji molekularnej mogą być spowodowane wykształceniem się w trakcie ewolucji nowej funkcji analizowa-

nej sekwencji (PRABHAKER i współaut. 2008). W sumie, zegar molekularny okazał się zjawiskiem znacznie bardziej złożonym niż początkowo zakładano, a jego praktyczne zastosowanie wymaga starannego doboru porównywanych sekwencji. Niezbędne jest też „skalowanie” zegara molekularnego w oparciu o dane paleontologiczne.

CO NOWEGO DO WIEDZY O ZMIENNOŚCI GENETYCZNEJ I JEJ ROLI W EWOLUCJI WNOSZA DANE Z ANALIZ PORÓWNAWCZYCH KOMPLETNYCH GENOMÓW?

W 1859 r., roku wydania *O pochodzeniu gatunków*, Darwin nie miał najmniejszego pojęcia o istnieniu genów, a tym samym o możliwych przyczynach obserwowanej powszechnie zmienności osobników. W latach 40. i 50. XX wieku, praktyczne i teoretyczne osiągnięcia genetyków umożliwiły sformułowanie Nowoczesnej Syntezy biologii ewolucyjnej, ogólnej i pogłębionej interpretacji pierwotnej koncepcji Darwina, opartej na genetyce populacyjnej. Jednak Nowoczesna Synteza powstała przed rewolucją molekularną w biologii, w okresie, w którym wiedza o rzeczywistych relacjach między genami a fenotypem była znikoma. Dziś, 150 lat od wydania dzieła Darwina, dysponujemy kompletnymi sekwencjami około 1000 genomów bakterii i wirusów i blisko 100 genomów eukariontów, które możemy analizować i porównywać. Wiemy też nieporównanie więcej o mechanizmach ekspresji informacji genetycznej i o zależnościach między genotypem i fenotypem. W jakim stopniu ta nowa wiedza wpływa na rozumienie powstawania, natury i roli zmienności w ewolucji?

Szczegółowego przeglądu tych kwestii dokonał niedawno KOONIN (2009). Jego wnioski można streścić następująco:

1. Architektura genomów, rozumiana jako liniowy układ sekwencji, jest zadziwiająco zmienna. Wprawdzie lokalnie obserwuje się występowanie rejonów zawierających geny funkcjonalnie powiązane lub wykazujące podobny profil ekspresji (ko-ekspymowane), jednak ten typ organizacji jest raczej wyjątkiem niż regułą. Nasuwa to przypuszczenie, że ewolucja architektury genomów może w większym stopniu wynikać z wydarzeń przypadkowych i nie mających znaczenia adaptacyjnego niż z działania negatywnego lub pozytywnego doboru.

2. Horyzontalny transfer genów (czyli przekazywanie informacji genetycznej mię-

dzy gatunkami) był i jest powszechny u prokariotów i dość rzadki u eukariontów. U tych ostatnich jednak genom zawiera tysiące genów pochodzących z pierwotnych endosymbiontów bakteryjnych. Powyższe obserwacje nie są zgodne z postulowaną jeszcze przez Darwina koncepcją pojedynczego drzewa filogenetycznego (Drzewa Życia – Tree of Life). Lepiej tłumaczy je koncepcja sieci, w której naprzemiennie występują fazy ewolucji typu drzewa i silny horyzontalny transfer genów pomiędzy gałęziami.

3. Wirusy i inne formy „samolubnych” replikatorów (plazmidy, transpozony) nie kodujących kompletnego systemu do translacji tworzą gigantycznych rozmiarów pulę informacji genetycznej (mobilom, wiriosfera) współlistniejącą i stale i aktywnie oddziałującą ze światem życia komórkowego. W dłuższej perspektywie czasowej te oddziaływania w zasadniczy sposób wpływają na ewolucję genomów.

4. Powszechność występowania paralogów wskazuje, że duplikacja genów jest jednym z kluczowych mechanizmów ewolucyjnych i, jak już wspomniano, najprawdopodobniej głównym źródłem nowych genów. Tempo duplikacji nie jest jednak jednolite, co sugeruje, że istotnym jakościowo przemianom ewolucyjnym może towarzyszyć silne zwiększenie intensywności duplikacji, przypuszczalnie dokonujące się w małych populacjach, w których dobór negatywny działa słabo. Analizy wskazują także na częste wypadki duplikacji całych genomów.

Koonin, w zgodzie z opublikowaną niedawno sugestią LYNCHA (2007), jest zwolennikiem dość radykalnej tezy, że powstanie strukturalnie i funkcjonalnie złożonych organizmów nie miało podłoża adaptacyjnego, lecz było wynikiem tzw. „syndromu genomowego” – stochastycznych procesów kształtujących architekturę genomu i nieskuteczne-

go negatywnego doboru charakteryzującego małe populacje (zob. artykuł BABIKA w tym zeszycie KOSMOSU). Nie jestem przekonany do tej koncepcji, choć zgadzam się, że wydarzenia genomowe w rodzaju duplikacji genów, a tym bardziej całych genomów, mogły być podłożem zmian o większej skali niż za-

kłada to idea ewolucji ściśle gradualistycznej. Pogląd Koonina przytaczam jednak przede wszystkim dla pokazania, że wnioski wynikające z analizy danych dostarczanych przez genomikę skłaniają dziś wielu biologów molekularnych do reinterpretacji niektórych tez Nowoczesnej Syntezy.

ZMIENNOŚĆ GENEROWANA PRZEZ MECHANIZMY EPIGENETYCZNE I JEJ ZNACZENIE W EWOLUCJI

Termin „dziedziczenie epigenetyczne” odnosi się do dziedziczenia cech, które nie jest związane ze zmianami w sekwencji DNA (stąd „epi” czyli „nad”-genetyczne). Nie ma tu miejsca na szczegółowe przedstawienie rozwoju i obecnego stanu obszernej i modnej dziś dziedziny biologii, zwanej epigenetyką. Zajmuje się ona przede wszystkim mechanizmami regulatorowymi, które są odpowiedzialne za indukowane, trwałe zmiany rozwojowe. Typowym przykładem są mechanizmy ustanawiające stabilne, dziedziczone mitotycznie wzory ekspresji genów w różnicowanych komórkach organizmów wielokomórkowych (tzw. pamięć komórkowa). Chodzi tu przede wszystkim o mechanizmy kontrolujące modyfikację DNA przez metylację cytozyny w pozycji 5 oraz potranlacyjne modyfikacje histonów – zasadowych białek wchodzących w skład podstawowej jednostki strukturalnej chromosomów – nukleosomu. Chociaż niektóre znaczniki epigenetyczne związane z różnicowaniem tkanek, jak wspomniana metylacja cytozyn w DNA, są na ogół wymazywane, w szczególności u zwierząt, w trakcie rozmnażania, zaobserwowano jednak liczne wypadki epigenetycznego dziedziczenia międzypokoleniowego. Zwykle utrzymuje się ono w ciągu kilku do kilkunastu pokoleń, niekiedy jednak znacznie dłużej. Szczegółowy przegląd ponad 100 tego rodzaju przypadków odnotowanych u roślin i zwierząt

zawarty jest w pracy JABŁONKI i RAZ (2009). Wiele biologów jest zdania, że cechy dziedziczone epigenetycznie umożliwiają, przynajmniej na krótką metę, skuteczną adaptację poprzez umożliwienie odwracalnej (bo nie stoi za nią mutacja w DNA) zmienności genotypowej. Skłania ich to do poszukiwania sposobu włączenia zjawisk epigenetycznych do Nowoczesnej Syntezy ewolucyjnej (JABŁONKA i LAMB 2005). Dziedziczne, utrzymujące się w ciągu wielu pokoleń zmiany epigenetyczne, przede wszystkim dotyczące wzoru metylacji DNA, mogą także następować w odpowiedzi na działanie środowiska, np. w sytuacjach stresu. To najbardziej kontrowersyjny aspekt postulowanego epigenetycznego komponentu ewolucji, jego konsekwencją jest bowiem dopuszczenie udziału dziedziczenia typu lamarckowskiego. Lawinowy rozwój technologii masowych w biologii, takich jak transkryptomika, proteomika, metabolomika, epigenomika i inne -omiki powoduje, że wiele zjawisk biologicznych badanych przedtem wycinkowo oglądamy dziś w ich wymiarze globalnym, to znaczy z perspektywy całego genomu, transkryptomu, proteomu, itd.. Być może za 20 lat zmieni to nasze poglądy na znaczenie tych lub innych mechanizmów ewolucyjnych, jednak teoria ewolucji będzie z pewnością zajmować to samo centralne miejsce w biologii, które zajmuje od czasów sformułowania Nowoczesnej Syntezy.

VARIATION – SOURCES, TYPES AND ROLE IN EVOLUTION

Summary

Genetic variation among individuals within a population concerns both quantitative and discrete traits and manifests at a variety of organizational levels, from whole organisms down to chemical constituents of cells. The results of DNA sequencing revealed even more variation than was detected by earlier comparisons of proteins by gel electrophoresis. The observation of unexpectedly high levels of genetic variation in both coding and the non-coding

regions of DNA led to development of the neutral theory which holds that most variation at the molecular level does not affect fitness and can be accounted for by stochastic processes. A relatively constant rate of molecular evolution – the molecular clock – provided it is properly calibrated, became a useful method of estimating the time of events in evolutionary history. While mutations are the ultimate source of genetic variation, the major source of dif-

ferences among sexually reproducing individuals in populations results from meiotic crossing over, recombination of chromosomes and random fertilization. Since recently, high throughput sequencing methods provide new insights into the evolution of genomes revealing major contributions from gene and whole genome duplications, large deletions and

horizontal transfer of genes. The uncovering of the mechanisms responsible for epigenetic phenomena in plants and animals and the observations of transgenerational epigenetic inheritance (i.e. inheritance not dependent on changes in the sequence of DNA) opens the way to study the importance of multigenerational epigenetics for evolution and adaptation.

LITERATURA

- AYALA F. J., KIGER J. A., 1984. *Modern Genetics*. Benjamin/Cummings Publishing Co. Menlo Park, CA.
- HAHN M. W., DEMUTH J. P., HAN S. -G., 2007. *Accelerated rate of gene gain and loss in primates*. *Genetics* 177, 1941–1949.
- JABLONKA E., LAMB M. J., 2005. *Evolution in four dimensions*. MIT Press. Boston MA.
- JABLONKA E., RAZ G., 2009. *Transgenerational Epigenetic Inheritance: prevalence, mechanisms and implications for the study of heredity and evolution*. *Quart. Rev. Biol.* 84, 131–176.
- KIMURA M., 1968. *The neutral theory of molecular evolution*. *Nature* 217, 624–626.
- KIMURA M., 1991. *Recent development in the neutral theory viewed from the Wrightian tradition of theoretical population genetics*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 5969–5973.
- KOONIN, E. V., 2009. *Darwinian evolution in the light of genomics*. *Nucl. Acids Res.* 37, 1011–1034.
- LYNCH M., 2007. *The origin of genome architecture*. Sinauer Associates, Sunderland, MA.
- OHNO S., 1970. *Evolution by gene duplication*. Springer-Verlag, Berlin.
- PRABHAKAR S., VISEL A., AKIYAMA J. A., SHOUKRY M., LEWIS K. D. i współaut., 2008. *Human-specific gain of function in a developmental enhancer*. *Science* 321, 1346–1350.
- ZUCKERKANDL E., PAULING L., 1965. *Evolutionary divergence and convergence in proteins*. [W:] *Evolving Genes and Proteins*. BRYSON V., VOGEL H. J. (red.). Academic Press, New York, 97–166.