

İnsan Genom Projesi, İnsanın Evrimsel Hikayesinin Anlaşılmasına Nasıl Katkıda Bulunacak?

HOW WILL HUMAN GENOME PROJECT SUPPORT THE COMPREHENSION OF MANKIND'S EVOLUTIONARY STORY?

Çiğdem ERESEN

Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

ÖZET

Homo sapiens sapiens'in "nereden geldik, nereye gidiyoruz?" sorusunun yanıtı olan evrim, günümüzün ve geleceğin en kompleks bilmecesidir. Human Genome Project-HGP'in bitirilmesi, bilmecenin çözümü için gerekli anahtarlardan birini, yani insan genomunun baz dizisini sağlamıştır. Evrim çalışmalarına büyük hız kazandıracak olan bu gelişme, birtakım soruları çözerken, yeni soruların sorulmasına da olanak sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Evrim, HGP, *Homo sapiens*

SUMMARY

Evolution is the answer to the question of *Homo sapiens sapiens*' question "from where we came and to where we are going". This answer is the most confusing puzzle of today and the future. The completion of Human Genome Project has provided one of the necessary keys to the solution of this puzzle and this is the base sequence of the human genome. This development which will accelerate the studies on evolution will find answers to some of the questions, but at the same time will bring new ones up to date.

Key words: Evolution, HGP, HUGO, *Homo sapiens*

Çiğdem ERESEN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim

Dalı

Tel: 0232 2595959 - 4607

e-mail: cigde.eresen@deu.edu.tr

İnsanoğlu yeryüzünde düşünme yetisini kazandı-ğından beri, her zaman "nereden geldik, nereye gidiyoruz?" sorusunun yanıtı aramıştır. Bu sorunun yanıtlanmaya çalışılmasında, dinlerin ve doğa bilimlerinin rolü olmuştur. Fen bilimlerinin yanıtı ve olası tek gerçek yanıt, evrim teorisidir.

Evrim teorisi, yeryüzündeki canlıların değiştiğini, bu değişimin sürekli olduğunu ve bu nedenle yaşam formlarının ilkel ve basit olandan kompleks olana doğru evrimleştiğini ileri süren görüştür. Bu bağlamda, evrim tek bir olay veya olgu değil, dinamik bir süreçtir. Bu süreç, milyonlarca yıllık bir zaman dilimini içermektedir. Bir element çorbasından, günümüzün kompleks organizmalarına uzanan milyonlarca yıl... Yıllar içerisinde yaşam formu basitten karmaşığa doğru evrilmiş ve ara yıllarda bazı türlerin soyunun tükenmesine rağmen, tür çeşitliliği artmıştır. Türlerin evrim hızlarının farklı olması nedeniyle günümüz dünyasında

insanoğlu gibi son derece genç türlerle, köpekbakları gibi yüz milyonlarca yıldır değişime uğramayan türler birarada bulunabilmektedir.

Geçen milyonlarca yıl içerisinde bu değişimin nasıl olduğunu ilk kurgulayanlardan ve görüşünün ana temaları halen geçerli olan bilim adamlarından biri Charles Darwin'dir. Darwin kuramını; Lyle'e "yerkürenin sürekli değiştiği", Malthus'un "doğada besinin aritmetik olarak artarken, canlıların geometrik olarak artma eğiliminde olması" hipotezleri ve Galapagos adalarında gözlemlediği çeşitlilik üzerinden geliştirmiştir. İncelemeleri; aynı türe ait bireylerin geometrik artma eğilimlerinde olmasına rağmen, çevre koşullarının baskısı nedeniyle bunun olmadığını göstermiştir. Bulguları ve benimsediği hipotezleri birleştirerek "kalıtsal çeşitlilik, yaşam kavgası, doğal seleksiyon, adaptasyon ve yeni türlerin oluşumu" kavramlarını içeren evrim kuramını ortaya koymuştur. Besin aritmetik ola-

arak artarken aynı türe ait bireylerin geometrik olarak artma eğiliminde olması, çevre koşullarının da baskısı ile birlikte o türe ait bireyler için bir **yaşam savaşı** doğurur. **Doğal seleksiyon** sonucu, tesadüfen meydana gelmiş olan **kalıtsal varyasyonları** kendisine yaşam savaşında üstünlük kazandıran bireyler devam ederken, diğerleri elenir. Seçilmiş olanlar, çevresiyle **adaptasyon** göstermiş olanlardır. Zaman içerisinde, farklı çevre koşullarındaki aynı türe ait popülasyonlarda oluşan adaptasyonların birikimi, alt türlerin oluşumuna ve artık birbirleri ile üreme yeteneklerini kaybettikleri zaman **yeni türlerin oluşumuna** yol açabilir (1,2).

Günümüzde bu kuram, moleküler biyoloji ve genetik bilimlerindeki bilgi birikimi ile daha fazla anlam kazanmaktadır. Örneğin: Darwin'in tesadüfi kalıtsal varyasyonlar olarak adlandırdığı olgunun, aslında DNA'da oluşan mutasyonlar olduğunu biliyoruz. Ana temalar değişmemiş ancak, bunların hangi moleküler mekanizmalar ile ortaya çıktığı sorusu yanıtlanmaktadır. Basamaklardan hangisinin daha yaşamsal olduğu üzerine farklı görüşler olması, mutasyonculuk, preadaptasyonculuk, moleküler evrimin nötral teorisi gibi neodarwinyen görüşlerin ortaya çıkmasına neden olsa da, özde değişiklik taşımamaktadırlar (2,3).

Evrim bilimcilerin amacı, türlerin köken ortaklıklarını ve çeşitliliğin nedenlerini ortaya çıkarmak ve bunların sebeplerini araştırmaktır. Evrim sürecini araştırmak ve anlamak multidisipliner bir uğraş gerektirir. Örneğin; türlerin sınıflanmasıyla filogenetik, çeşitliliğin sürekliliğiyle paleontoloji (fosilbilim), köken ortaklığı ile fizyoloji, insana ait yapısal kanıtlarla antropoloji, konuşmanın evrimi ile dilbilimciler ilgilenmektedir. Örnek sayısını çok daha fazla artırmak mümkündür. Ayrıca son 40 yıllık süreçte, işe moleküler genetiğin girmesiyle moleküler antropoloji, moleküler filogenetik gibi yeni alt dallar da doğmuştur. (4-8)

Evrim çalışmalarında, evrimin en üst basamağı denilince, aklımıza biraz da megalomanik bir düşünce tarzıyla ilk önce "modern insan-*Homo sapiens sapiens*" gelir. Özellikle dili kullanma ve kompleks düşünce yetileri nedeniyle bu doğru gibi görünse de, değişik disiplinlerin bakış açılarına göre halen tartışmaya açık bir

konudur. Ancak tartışmalar, en çok ilgilendiğimiz ve ilgileneceğimiz konunun insanın evrimi olduğu gerçeğini değiştirmez. İnsanın evrimi denildiğinde, "nereden geliyoruz" sorusu pek çok alt başlık içerir. Element çorbasından günümüze türlerin dallanmaları nasıldır, diğer türlerle ortak yapılar ve moleküler mekanizmalar nelerdir, diğer türlerle genomik olarak farklarımız nelerdir, insansılardan hangisi veya hangileri bizim atalarımızdır, ilk modern insan ne zaman ve nerede ortaya çıktı, dünyaya yayılımımız hangi göç yolları ile oldu, gibi yüzlerce soruya yanıt aramaktayız. Moleküler biyoloji ve ilgili disiplinler bu yanıtları; değişik türlerin ve insanın kromozomal yapılarını, genomlarını, genlerin fonksiyonlarını, proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını, özel tekrar bölgelerini, genelde karşılaştırmalı olarak inceleyerek araştırır (2,3,8).

Şimdi, yanıtlara yardımcı olacak ve hızlandıracak bir gelişme ile karşı karşıyayız. HGP (The Human Genome Project) sonuçlandırıldı ve veriler kullanıma sunuldu. Evrim çalışmalarında bu verinin ne gibi yararlar sağlayacağı ve henüz eksik olanların neler olduğunu kısa alt başlıklar halinde incelemeye çalışalım.

Sekans Karşılaştırmaları:

Burada kullanılan yöntemler; bir türün total genom parçacıklarının farklı bir türün total genomuyla hibridizasyon çalışmaları (komperatif genomik hibridizasyon) olabileceği gibi türlere ait klon kütüphanelerinin hibridizasyon çalışmaları da olabilir. Bu çalışmalar, bize insan türünün diğer türlerle genomik düzeydeki farklılık ve akrabalıklarını gösterir. İnsan genomunun dizisinin bilinmesinin sağlayacağı büyük avantaj, hibridize olmuş parçacıkların dizisinin de biliniyor olmasıdır. Hangi genin türler arasında aynı olduğu veya nasıl bir başkalaşım geçirdiği net bir şekilde ortaya konacaktır. Ayrıca incelediğimiz dizinin işlevinin türlerden birinde biliniyor olması, karşılaştırdığımız tür için de bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır. Yine aynı mantıkla, işlevi bilinen bir dizi farklı türler arasında aranabilecek, evrimsel değişimin izi sürülebilecektir (2,8-10).

Bu yönde yapılan çalışmaların verimliliğinin artması için, diğer türlere ait genom dizi analiz çalışmalarının

da tamamlaması gerekmektedir. Şu ana kadar *H.influenza*, *S.cerevisiae*, *C.elegans* ve *D.melanogaster*'in dizi analiz çalışmaları bitirilmiştir. Diğer birçok türün ve özellikle bize en yakın gruplar olan şempanze ve gorilin (kuyruksuz maymunlar) genom analiz çalışmaları hızla devam etmektedir. Şempanze ve goril DNA dizilerinin HGP ile elde edilen insan dizileri ile yapılan karşılaştırmalı analizlerinden örnek verecek olursak; 10.8kb'lik Ψη-globin lokusunun insan ve şempanze arasındaki benzerliği %98.4 goril ile olan benzerliği %98.3'dür. İntergenik ve nonrepetitif (tekrar bölgesi içermeyen) 24kb'lik bir dizinin karşılaştırması ise şempanze ile ortaklığın %98.76, goril ile %98.38 olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçlar, türümüzün geçmişinin aydınlanmasına büyük yarar sağlamaktadır (2,10).

Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP):

SNP birbirleriyle karşılaştırılan farklı iki bireye ait sekanslar arasında tek bir nükleotid farklılığı gösteren değişimlerdir. Bu değişimlerin evrim bilim için önemi; moleküler antropoloji çalışmalarında kullanılması, atasal genlerimizin izlerinin sürülmesi ve değişimlerinin araştırılması, *Homo sapiens*'in göç yollarının belirlenmesinde kullanılmasıdır.

Tek nükleotidlik bu farkların bulunabilmesi ve haritalama çalışmaları ancak HGP'nin bitiminde mümkün olabilmıştır. SNP haritalama çalışmalarında, HGP grubu ile beraber "The SNP Consortium (TSC)" da görev yapmaktadır. İnsan genomunda 1.42 milyon SNP bulunmuş ve oldukça büyük bir kısmı haritalanmıştır. Bu sayı yaklaşık her 1000-2000 bazda bir SNP olduğunu göstermektedir. Rakamlar, SNP haritalama çalışmasının problemlerinden birini de açıkça ortaya koymaktadır. Ancak sorun yalnızca SNP sayısını fazlalığı değildir. HGP'de; Celera firması iki (beyaz) erkek, üç (siyah, latin amerikan, beyaz) kadın toplam 5 kişi, NGRC ise farklı ırk ve etnik gruptan 12 kişinin genomunu çalıştı. TSC ise 24 farklı etnik gruptan bireyler ile çalıştı. Bu nedenle saptanan SNP'lerin bütün populasyonları yansıtmaları mümkün değildir. Bu nedenle de örnekleme sayısının artırılması gerekmektedir. Ayrıca saptanan SNP'lerin gerek gerçek polimorfizm olduklarının, gerekse sekanslama hatası olup olmadıklarının doğrulanması gereklidir. Tüm bu

sorunlar; SNP projesinde alınması gerekli daha çok yolun olduğunu, ayrıca yeni ve hızlı teknolojilere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (6,11,12).

Tekrarlayan Diziler:

Homo sapiens genomu, *S. cerevisia* genomundan 200 kat daha büyük olmasına karşın *Ameoba dubia* genomundan 200 kat daha küçüktür. Bu gizemin çözümü, genom içine yerleşmiş tekrarlayan dizilerde yatmaktadır. Total insan genomunun ancak %5'i kodlayıcı sekansları içerir. Tekrarlayan dizilerin büyük bir kısmını transposable elementler olan retrotranspozonlar ve DNA transpozonlarından köken alan; LINE (long interspersed elements), SINE (short interspersed elements), LTR (long terminal repeat) bölgeler oluşturur. Ayrıca genomda, STR (simple tandem repeats) bölgeler ve CpG adacıkları da bulunmaktadır. Tüm bu bölgelerin genomdaki yerlerinin haritalanması işi HGP ile mümkün olmuştur. Anlamalarının açıklığa kavuşturulması ise oldukça yoğun bir çalışma sürecini gerektirmektedir (2,10,12).

Genomun çok büyük bir kısmını oluşturan tüm bu elementler, insan türündeki genetik çeşitliliğin araştırılmasında, atasal genlerimiz ve kökenlerimizin araştırılmasında, farklı türlerin ortaya çıkışlarını açıklamada ve insanın tüm evrimsel süreç içindeki yerini anlamada önemli bir yere sahiptir. Çünkü hem türler arasında miktar olarak çok değişkenlikler hem de yapıları gereği hataya yani mutasyonlara çok açık bölgelerdir. Yeni türlerin ortaya çıkışlarında önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Tek bir örnekle önemini açıklamak isterseniz, FMR1 geni iyi bir örnek olacaktır. Beyin hücrelerindeki mRNA'ların yaklaşık %4'ünü çekirdekteki sیتoplazmaya taşınma görevli olan FMR1 proteininin yokluğu, kalıtsal bir metal retardasyon nedeni olan Frajil X sendromuna yol açmaktadır. Proteinin yokluğuna neden olan mutasyon, bu genin promotöründeki STR bölgedeki CGG tekrar sayılarının (CpG adacığı) anormal artışına ve bunu buna bağlı olarak gelişen metilasyona bağlıdır. Özellikle proteinin RNA bağlayıcı domainini kodlayıcı exonları, evrimsel olarak türler arasında son derece iyi korunmuş olan FMR1 geninde; promotorda ki CGG tekrarları ancak memeliler gru-

bundan itibaren mevcuttur. Bu örnek, çözüm bekleyen evrim bilimcilerinden yalnızca bir tanesidir (12-17).

Y Kromozomu ve Mitokondriler:

Mitokondri genomunun dizisi ve kodladığı genler HGP'nin tamamlanmasından önce ortaya çıkarılmıştır. Ancak projeye Y kromozomunun da komple sekansı elde edilmiştir. Özellikle *Homo sapiens*'in nerede ortaya çıktığı, insansı ataları ve dünyaya dağılımı ile ilgili teorilerin araştırılmasında kullanılmaktadırlar. Ayrıca mitokondri çalışmaları ökaryotların filogenetik şemasının çıkarılmasında da önemli bir yer tutmaktadır (2,4,8,18-21).

Y kromozomunu diğer kromozomlardan ayıran en büyük özellik, bir homologunun olmamasıdır. Bu özellik, üzerinde bulunan genlerin kuşaklar arasındaki kalıtımının geçmişe doğru izlenmesinde büyük bir kolaylık sağlamaktadır. Çünkü rekombinasyon faktörü ortadan kalkmaktadır. Ayrıca var olan mutasyon birikiminin ve çeşitliliğin saptanması da kolaylaşmaktadır. Ancak, evrim çalışmalarında kullanılmasına neden olan avantajları, aynı zamanda dezavantajları da oluşturur. Tek kopya olması; değişen çevre koşullarının baskısında doğal seçim şansını arttıran en büyük faktör olan nötral mutasyonların birikimini de engellemektir. Oluşan mutasyonların bir kompanzasyon mekanizması yoktur ve hemen etkilerini göstermektedirler. Zararlı olabilecek değişimler de hemen elenmektedir (4,8).

Aynı dezavantaj ve avantajlar, yalnızca anne tarafından kalıtılan mitokondriyal genom için de söz konusudur. Mitokondri genomunda, 12S rRNA ve 16S rRNA genleri, 22 çeşit tRNA geni ve 13 tane peptid kodlayan gen bulunur. Evrimsel çalışmalara sağladığı ekstra bir avantaj da, bu genler arasında intronik sekansların bulunmamasıdır (2,4,8,18-20,22).

İnsan evrimindeki, en tartışmalı sorulardan birisi; insanın tek bir yerde ortaya çıkıp göç mü ettiği, yoksa farklı yerlerde mi ortaya çıktığıdır. Bu sorunun yanıtı, mitokondrinin 200.000 yıllık izinin sürülmesiyle verilmektedir. Varılan sonuç, "Afrikalı Havva"dır. Y kromozomundan elde edilen veriler de bu sonucu doğrulamaktadır (4,18-20).

Tartışmalı sorulardan bir ikincisi de, *Homo sapiens*'in diğer insansı türler ve özellikle kafatası iç hacmi bizden daha büyük olan *Homo neanderthalensis* ile olan bağlantıdır. İki türünde yeryüzünde aynı zaman dilimi içerisinde beraber var oldukları bilinmektedir. Hatta kimi kaynaklarda *Homo neanderthalensis sapiensis* tanımlaması geçmektedir. Modern insan, neanderthal insanının devamı mıdır, sapiens ile neanderthallerin çocukları mıdır yoksa iki tür farklı insansı atalardan gelip hiç karışmamış mıdır? Mitokondriyal sekans karşılaştırmaları ve genomik karşılaştırmalar (neanderthal fosilleri ile) bize farklı atalardan geldiğimizi ve hiç karışmadığımızı söylemektedir. Ancak konu halen araştırılmaya ve tartışmalara açıktır (2,4,8,18-20).

Gen Ekspresyonu ve Protein Çalışmaları:

Genlerin hangi proteinleri kodladığı ve bu proteinlerin yapı ve fonksiyonlarının tür içinde ve türler arasında karşılaştırılması olarak çalışılması, doğal olarak evrim araştırmalarında kullanılan en değerli yöntemlerden biridir. Günümüze kadar proteinler hakkında var olan bilgiler, özellikle türlerin sınıflandırılmasında (taksonomide) en çok kullanılan veri tabanını oluşturmaktadır.

HGP, şimdilik bize yalnızca sekansları vermiştir. Önümüzde bu sekansların ne anlama geldiği, yani hangi genlerin var olduğu ve hangi proteinleri kodladığının çözülmesi vardır (proteomiks çalışmaları). Beraberinde bu proteinlerin, hücrenin ve organizmanın yaşamsal döngüsünde ne fonksiyon üstlendiği soruları vardır. Bu güne kadar 15.000 gen bilinmektedir, 17.000 gen ise önbilgiyenme-tahmin aşamasındadır. Total genom analizi sonucu 30-35.000 gen bulunduğu ortaya konulmuştur. Yani gen ekspresyonu ve proteinler ile ilgili var olan bilgilerimize yenileri eklenecektir. Özellikle gen ekspresyonu çalışmalarında microarray gibi yeni tekniklerin geliştirilmesi, yeni dataların elde edilmesinde büyük önem kazanırken; bilgilerin kullanılmasını, ancak karşılaştırmalara olanak sağlayan database'ler ile üç boyutlu protein modelleme ve karşılaştırma programları olanaklı kılmaktadır. Örneğin; proteinlerin evrimsel olarak korunumlarının araştırılması ve bunların taksonomide kullanılmasında, BLASTP bilgisayar programı kullanılmaktadır. Doğal

olarak, yeni bilgilerin eklenmesi, yeni programların gerekliliğini de doğurmaktadır. Bilgilerin elde edilmesinde ve yorumlanmasında özellikle bilgisayar başında çalışan biyologlara ve programcılara çok iş düşmektedir (7,10,12,22-25).

Hiç kuşkusuz, yukarıda kısaca özetlenilmeye çalışılan alt başlıklar evrim çalışmalarının tamamını oluşturmamaktadır. Fakat, işin ne kadar kompleks olduğu ile ilgili bir fikir verebilecektir. Atlanılmaması gereken en önemli nokta, hiçbir alt başlığın diğerleri olmadan bir anlam taşıyacağı ve tümünde elde edilen verilerin beraber yorumlanması gerekliliğidir.

HGP, evrim çalışmalarında “nereden geliyoruz” sorusuna önemli bir kapıyı açmıştır. Şimdi sıra diğer kapıları da açıp kesin yanıtı bulmaktır. HGP’nin en önemli özelliği, “nereye gidiyoruz” sorusuna gidecek olan kapıyı da açmasıdır. Genomiks ve proteomiks çalışmaları tamamlandığında, insan kendi evrimine müdahalede bulunabilecek düzeye gelmiş olacaktır. Hatta birtakım genetik hastalıkların tedavisi ve genetik olarak anormal bulduğumuz fetusların elenmesiyle bu müdahale başlamış durumdadır. Ayrıca; çevre koşullarını değiştirmekle, bazı bitki türleri ve hayvan türleri üzerinde üretim ve ıslah çalışmalarımızla, diğer türlerin evrim süreçlerine de müdahale etmiş durumdayız. Bu müdahale sırasında, dünya üzerinde göreceli olarak çok kısa bir zamandır var olan bir tür olmamıza rağmen, pek çok türün dünyadan silinmesine neden olduk ve halen olmaktayız. Şimdi kendi türümüze de aynı şeyi yapma tehlikesi ile karşı karşıyayız. Bu nedenle, evrime fazla karışmadan önce bilgilerimizin evrimi anlayacak düzeye çıkmasını beklememiz ve aceleci olmamamız gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. İpek ERESEN MsC. Kişisel görüşme.
2. Strickberger MW. Evolution. First Edition. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 1990;3-23.
3. Hacia JG. Genome of the apes. TRENDS in Genetics 2001;11:637-645.
4. Lewin R. Modern İnsanın Kökeni. Birinci basım. Ankara: TÜBİTAK, 1998;1-145.
5. Philippe H, Laurent J. How good are deep pylogenetic

trees? Current Opinion in Genetics & Development 1998;8;6:616-623.

6. Stoneking M. From the evolutionary past...Nature 2001;409:821-822.
7. Ashburner M, Goodman N. Informatics- genome and genetic databases. Current Opinion in Genetics & Development 1997;6:750-757.
8. Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics- problem and approaches, Third ed. Heidelberg: Springer, 1997;583-622.
9. Wienberg J, Stanyon R. Comparative painting of mammalian chromosomes. Current Opinion in Genetics & Development 1998;7:784-791.
10. Li WH, Gu Z, Wang H, Nekrutenko A. Evolutionary analyses of the human genome. Nature 2001;409:847-849.
11. The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature 2001;409:929-933.
12. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001;409:861-921.
13. Vries BBA, Halley DJJ, Oostra BA, et al. The Fragile X syndrome. J Med Genet 1998;35:579-589.
14. Ashley CT Jr, Wilkinson KD, Reines D, et al. FMR1 protein: conserved RNP family domains and selective RNA binding. Science 1993;262:563-566.
15. Mahone M, Saffman EE, Lasko PF. Localized Bicaudal-C RNA encodes a protein containing a KH domain, the RNA binding motif of FMR1. EMBO-J 1995;14:2043-2055.
16. Djan P, Hancock JM, Chana HS. Codon repeats in genes associated with human diseases: Fewer repeats in the genes of nonhuman primates and nucleotide substitutions concentrated at the sites of reiteration. Proc Natl Acad Sci 1996;93:417-421.
17. Verheij C, Graaff E, Bakker CE, et al. Characterization of FMR1 proteins isolated from different tissues. Hum. Mol Genet 1995;4:895-901.
18. Disotell TR. Human evolution: Origins of modern human still look recent. Current Biology 1999;9:647-650.

19. Templeton AR. Out of Africa? What do genes tell us? *Current Opinion in Genetics&Development* 1999;11: 841-847.
20. Pääbo S. Human evolution. *TICB-TIBS-TIG millennium issue* 1999;M13-M16.
21. Philippe H, Germot A, Moreira D. The new phylogeny of eukaryotes. *Current Opinion in Genetics&Development* 2000;10:596-601.
22. Gray MW. Evolution of organellar genomes. *Current Opinion in Genetics&Development* 1999;9:678-687.
23. Kreitman M, Comeron JM. Coding sequence evolution. *Current Opinion in Genetics & Development* 1999;9: 637-641.
24. Cousins GR, Poulsen SA, Sanders JKM. Molecular evolution: dynamic combinatorial libraries, autocatalytic networks and the quest for molecular function. *Current Opinion in Chemical Biology* 2000;4:270-279.
25. Thorne. Models of protein sequence evolution and their applications. *Current Opinion in Genetics&Development* 2000;10:602-605.
26. Doolittle. The nature of the universal ancestor and the evolution of the proteome. *Current Opinion in Structural Biology* 2000;10:355-358.
27. Lehman N. Molecular evolution: Please me, genetic code. *Current Biology* 2001;11:63-66.
28. Poupiana LR, Schimmel P. Aminoacyl-tRNA synthetases: potential markers of genetic code development. *TRENDS in Biochemical Sciences* 2001;10:591-596.
29. Szathmáry E. The origin of the genetic code: amino acid as cofactors in a RNA world. *TIG* 1999;6:223-229.
30. Lewin B. *Genes VII*. Ed. Yer: şirket, yıl,sayfa
31. The Tree of Life Project Root Page. <http://phylogeny.arizona.edu/tree/life.html>