



И.В. СЕРГИЕНКО, А.М. ГУПАЛ, А.В. ОСТРОВСКИЙ

УДК 519.217.2

УСТОЙЧИВОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА К ТОЧЕЧНЫМ МУТАЦИЯМ

Аннотация. Исследована помехоустойчивость генетических кодов при мутациях в нуклеотидах. Проведено сравнение универсального кода со случайно сгенерированными кодами. Исследована помехоустойчивость генетического кода относительно таких характеристик аминокислот, как полярность, гидрофобность и склонность к образованию спиралей. Описан генетический алгоритм для оптимизации помехоустойчивости кода.

Ключевые слова: генетический код, мутации, аминокислота, нуклеотид, кодон, генетический алгоритм

ВВЕДЕНИЕ

Универсальный генетический код, согласно которому в живых организмах происходит синтез белков на основе информации, содержащейся в ДНК, был открыт в 60-х годах XX века [1]. С тех пор проблема его происхождения и эволюции является темой многочисленных междисциплинарных дискуссий. Согласно исследованиям [2, 3] один из основных факторов, которые могли влиять на эволюцию кода, — повышение его устойчивости к мутациям, т.е. искажениям генетической информации, неизбежно возникающим в клетках любого организма. В рамках данного подхода генетический код рационально анализировать с помощью математического аппарата, в частности, средств теории информации. Подобные исследования описаны в монографиях и статьях по биохимии [4, 5], однако они несколько поверхностны. В [6] устойчивость генетического кода изучалась относительно такой характеристики, как полярность аминокислот.

В данной статье сделана попытка в некоторой степени обобщить и систематизировать полученные к настоящему времени результаты. Описан механизм мутаций и введен математический аппарат для оценки помехоустойчивости генетического кода. Проведено сравнение универсального кода со случайно сгенерированными, на которые налагаются определенные ограничения. Исследована помехоустойчивость генетического кода относительно таких характеристик аминокислот, как полярность, гидрофобность и склонность к образованию спиралей. Описан генетический алгоритм для оптимизации помехоустойчивости кода, приведены результаты его работы, которые проанализированы с точки зрения различных групп мутаций.

1. ПОНЯТИЕ ПОМЕХОУСТОЙЧИВОСТИ

Как известно, информация о синтезируемых любым живым организмом белках кодируется с помощью генов — участков ДНК, представляющих собой последовательности четырех возможных нуклеотидов (оснований): аденина (*a*), цито-

© И.В. Сергиенко, А.М. Гупал, А.В. Островский, 2014

зина (*c*), гуанина (*g*) и тимина (*t*). Белок также является последовательностью более простых составляющих — двадцати аминокислот: аланина, цистеина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, фенилаланина, глицина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, аспарагина, пролина, глутамин, аргинина, серина, треонина, валина, триптофана и тирозина. Универсальный (стандартный) генетический код сопоставляет каждой тройке последовательных нуклеотидов (кодону) гена одну из перечисленных аминокислот (табл. 1). При этом трем кодонам: *taa*, *tag* и *tga*, так называемым стоп-кодонам, не соответствуют аминокислоты, они свидетельствуют о прекращении процесса синтеза белка. Поскольку оставшийся 61 кодон кодирует 20 аминокислот, универсальный код характеризуется вырожденностью — всем аминокислотам, кроме триптофана и метионина, соответствует более чем один кодон.

Известно, что замена аминокислоты в белках вредна. Вырожденность кода снижает возможные нарушения, вызванные мутациями. Вследствие вырожденности кода некоторые аминокислоты, такие как валин, определяются четверкой кодонов, поэтому при любой замене третьего нуклеотида в кодоне в белок включается тот же валин.

Вследствие различных химических и физических факторов возникают искажения генетического кода — мутации. Наиболее распространенным типом мутаций являются точечные, в результате которых единичный нуклеотид гена меняется на другой. Выделяют три вида точечных мутаций по характеру их влияния на синтез белка:

- нонсенс-мутация, в результате которой кодон, содержащий подвергшийся мутации нуклеотид, становится стоп-кодоном, который прекращает синтез;
- миссенс-мутация, изменяющая аминокислоту, кодируемую затронутым кодоном;
- молчащая мутация, при которой соответствующий кодон продолжает кодировать ту же аминокислоту.

Вследствие проблем, возникающих при анализе нонсенс-мутаций, в частности по причине сильной зависимости их последствий от местоположения подвергшегося мутации нуклеотида в пределах гена, далее описаны молчащие и миссенс-мутации.

Таблица 1. Стандартный генетический код живых организмов

Основание I	Аминокислоты основания II				Основание III
	<i>t</i>	<i>c</i>	<i>a</i>	<i>g</i>	
<i>t</i>	фенилаланин	серин	тирозин	цистеин	<i>t</i>
	фенилаланин	серин	тирозин	цистеин	<i>c</i>
	лейцин	серин	<i>stop</i>	<i>stop</i>	<i>a</i>
	лейцин	серин	<i>stop</i>	триптофан	<i>g</i>
<i>c</i>	лейцин	пролин	гистидин	агринин	<i>t</i>
	лейцин	пролин	гистидин	агринин	<i>c</i>
	лейцин	пролин	глутамин	агринин	<i>a</i>
	лейцин	пролин	глутамин	агринин	<i>g</i>
<i>a</i>	изолейцин	треонин	аспарагин	серин	<i>t</i>
	изолейцин	треонин	аспарагин	серин	<i>c</i>
	изолейцин	треонин	лизин	агринин	<i>a</i>
	метионин	треонин	лизин	агринин	<i>g</i>
<i>g</i>	валин	аланин	аспарагиновая кислота	глицин	<i>t</i>
	валин	аланин	аспарагиновая кислота	глицин	<i>c</i>
	валин	аланин	глутаминовая кислота	глицин	<i>a</i>
	валин	аланин	глутаминовая кислота	глицин	<i>g</i>

По аналогии со стандартным кодом произвольный генетический код можно рассматривать как функцию $f : C \rightarrow A$, отображающую множество кодонов $C \equiv \{a, c, g, t\}^3$ на множество A , включающее 20 упомянутых выше базовых аминокислот и сигнал прекращения синтеза белка *stop*. Пусть $m : C \rightarrow C^9$ — функция, сопоставляющая произвольному кодону список из девяти кодонов, порождаемых возможными точечными мутациями нуклеотидов из кодона (так, $m(aaa) = \{aac, aag, \dots, gaa, taa\}$). Помехоустойчивость кода в этих обозначениях можно выразить функционалом

$$Q(f) = \frac{1}{64 \cdot 9} \sum_{u \in C} \sum_{v \in m(u)} [f(u) = f(v)], \quad (1)$$

определяющим часть молчащих мутаций от всех возможных точечных мутаций.

Недостатком (1) является игнорирование химических свойств аминокислот, из-за которых определенные миссенс-мутации приводят к нарушению функционирования белка, в то время как другие мало отличаются в этом плане от молчащих мутаций. Поэтому рационально рассматривать вместо аминокислот их определенные численные характеристики, представив генетический код в виде суперпозиции двух функций: $f^* = f \circ h$. Здесь $h : A \rightarrow S$, где S — множество возможных характеристик с определенной на нем функцией расстояния $\rho : S^2 \rightarrow [0, +\infty)$, имеющей свойства тождественности $\forall x \in S \rho(x, x) = 0$ и симметричности $\forall x, y \in S \rho(x, y) = \rho(y, x)$.

С учетом описанного выше обобщением функционала помехоустойчивости (1) будет

$$Q(f^*) = 1 - \frac{1}{Q_m} \sum_{u \in C} \sum_{v \in m(u)} w(u, v) \rho(f^*(u), f^*(v)). \quad (2)$$

Здесь $w(u, v) \geq 0$ — вес мутации, переводящей кодон u в v , Q_m — нормировочный множитель, подобранный таким образом, что $0 \leq Q(f^*) \leq 1$:

$$Q_m = \sum_{u \in C} \sum_{v \in m(u)} w(u, v) d(S),$$

где $d(S) = \max_{x, y \in S} \rho(x, y)$ — диаметр множества характеристик. В условиях

$w(u, v) \equiv 1$, $h(x) = x$, $\rho(x, y) = [x \neq y]$ (2) сводится к (1). С точки зрения теории вероятности, если рассматривать веса $w(u, v)$ как характеризующие вероятности отдельных мутаций, функционал (2) эквивалентен математическому ожиданию расстояния между исходным и подвергшимся мутации кодонами: $1 - Q(f^*) \sim E\rho(f^*(u), f^*(v))$.

2. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАНДАРТНОГО КОДА

В качестве характеристики h рассмотрены следующие три функции, связанные с формированием аминокислотами пространственной структуры белков (табл. 2):

- полярность P , принимающая значение 0 для неполярных аминокислот и 1 — для полярных, от которой зависит взаимодействие аминокислоты с другими аминокислотами [4];
- гидрофобность H_u , определяющая характер поведения аминокислоты в водной среде [7];
- склонность к образованию α -спиралей (одного из основных элементов пространственной структуры белка) He [8].

Таблица 2. Численные характеристики аминокислот

Аминокислота	<i>P</i>	<i>H_y</i>	<i>H_e</i>	Аминокислота	<i>P</i>	<i>H_y</i>	<i>H_e</i>
Аланин (A)	0	1,8	0	Метионин (M)	0	1,9	0,24
Цистеин (C)	0	2,5	0,68	Аспарагин (N)	1	-3,5	0,65
Аспарагиновая кислота (D)	1	-3,5	0,69	Пролин (P)	0	-1,6	3,16
Глутаминовая кислота (E)	1	-3,5	0,40	Глутамин (Q)	1	-3,5	0,39
Фенилаланин (F)	0	2,8	0,54	Аргинин (R)	1	-4,5	0,21
Глицин (G)	0	-0,4	1,00	Серин (S)	1	-0,8	0,50
Гистидин (H)	1	-3,2	0,61	Треонин (T)	1	-0,7	0,66
Изолейцин (I)	0	4,5	0,41	Валин (V)	0	4,2	0,61
Лизин (K)	1	-3,9	0,26	Триптофан (W)	0	-0,9	0,49
Лейцин (L)	0	3,8	0,21	Тирозин (Y)	1	-1,3	0,53

Аминокислоты различаются по взаимодействию с молекулами воды. Неполлярные аминокислоты более гидрофобны, они отталкивают молекулы воды и связываются одна с другой. Полярные аминокислоты гидрофильны и взаимодействуют с водой, в результате чего образуется сложная форма, которая соответствует выполняемой белком функции. Если полярный остаток в белке сменится на неполярный или наоборот, то форма молекулы может измениться настолько, что белок не сможет выполнять свою функцию.

В качестве функции расстояния использовались функции, заданные на множестве $(S \setminus \{stop\})^2$ как

$$\rho_1(x, y) = |x - y|; \rho_2(x, y) = (x - y)^2;$$

$$\rho_0(x, y) = [x \neq y]; \rho_\varepsilon(x, y) = [|x - y| > \varepsilon],$$

причем для гидрофобности $\varepsilon = 0,5$, в случае склонности к образованию спиралей $\varepsilon = 0,05$, для полярности при любом $\varepsilon \in (0, 1)$ все четыре функции расстояния эквивалентны. В связи со сложностью расширения характеристик аминокислот на стоп-кодона полагалось $h(stop) = stop$. Согласно приведенному в разд. 1 замечанию об игнорировании нонсенс-мутаций $\forall x \in S \rho(stop, x) = 0$. Вследствие этого функции расстояния не являются метриками, поскольку для них не всегда выполняется неравенство треугольника, что, однако, неважно для рассматриваемой задачи. Все мутации считаются равновероятными: $\forall u \in C, v \in m(u) w(u, v) = 1$.

Первый этап вычислительного эксперимента — оценка помехоустойчивости стандартного генетического кода St по сравнению со случайными генетическими кодами, принадлежащими к одному из трех классов:

- коды f^* , являющиеся перестановками стандартного кода, для которых выполняется условие $\forall x \in S |f^{*-1}(x)| = |(St \circ h)^{-1}(x)|$;
- произвольные генетические коды, отображающие кодоны на все множество характеристик $\forall x \in S |f^{*-1}(x)| > 0$;
- подмножество предыдущего класса — коды, имеющие приблизительно одинаковое со стандартным кодом распределение характеристик

$$\forall x \in S \frac{||f^{*-1}(x)| - |(St \circ h)^{-1}(x)||}{|(St \circ h)^{-1}(x)|} \leq \theta,$$

где порог θ полагался равным $1/3$ (таким образом, например, количество стоп-кодонов в кодах этого класса колебалось от 2 до 4).

Таблица 3. Сравнение стандартного генетического кода со случайными

Численная характеристика, %	Тип кода	Значения функции расстояния			
		ρ_1	ρ_2	ρ_0	ρ_ϵ
Полярность P	стандартный	69,20			
	перестановки	49,19 ± 2,91			
	близкие	50,21 ± 3,10			
Гидрофобность H_u	стандартный	77,44	88,40	28,52	43,35
	перестановки	61,52 ± 1,48	77,37 ± 1,63	6,07 ± 1,36	15,68 ± 2,04
	близкие	61,77 ± 2,07	77,44 ± 1,75	6,37 ± 1,42	15,96 ± 2,20
Склонность к образованию спиралей H_e	стандартный	85,86	91,83	27,00	34,22
	перестановки	81,59 ± 0,69	89,71 ± 0,61	7,16 ± 1,41	13,39 ± 1,92
	близкие	81,65 ± 1,97	89,74 ± 1,82	7,49 ± 1,72	13,73 ± 2,10

В последнем случае коды генерировались в соответствии с частотами характеристик в стандартном коде

$$\forall u \in C, x \in S \quad P\{f^*(u) = x\} = \frac{1}{64} |(St \circ h)^{-1}(x)|.$$

Значения функционала (2) для стандартного кода, а также усредненные значения и среднеквадратичные отклонения для 10^5 кодов из описанных выше трех классов приведены в табл. 3. Как видно, для всех трех численных характеристик стандартный генетический код устойчив к помехам в существенно большей степени, чем генетический код в среднем, что свидетельствует о правильности гипотезы о помехоустойчивости как одного из факторов, влияющих на эволюцию кода.

Исследуем поведение помехоустойчивости при изменении одного из оснований в кодоне, который кодирует аминокислоту. Каждый триплет допускает девять однократных замен, число кодирующих аминокислоты триплетов равно 61. Поэтому количество возможных замен нуклеотидов для всех кодонов равно 549; из них 23 замены нуклеотидов приводят к появлению стоп-кодонов, 134 замены не меняют кодируемой аминокислоты, 230 замен не меняют класса кодируемой аминокислоты. Для стандартного кода возможны 526 замещений, в которых кодон до и после мутации не является одним из трех стоп-кодонов, из них 364 замещения не меняют полярность, т.е. его помехоустойчивость составляет $364/526 = 69,20\%$.

3. ОПТИМАЛЬНЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Несмотря на то, что показатель помехоустойчивости (2) стандартного генетического кода значительно превосходит среднее значение показателя для случайного кода, он неоптимален даже локально, поскольку существуют:

- 40 единичных изменений в типе аминокислоты, которые увеличивают помехоустойчивость, из них 38 являются заменой аминокислоты на стоп-кодон (например, замена *tct* на стоп-кодон дает значение помехоустойчивости $354/508 = 69,69\%$) и два изменения другого типа: стоп-кодона *tag* на полярную аминокислоту (помехоустойчивость $376/542 = 69,37\%$) или стоп-кодона *taa* на полярную аминокислоту (помехоустойчивость $376/540 = 69,63\%$) (таким образом, не существует единичных изменений, улучшающих помехоустойчивость, которые бы сохраняли при этом три стоп-кодона);

- 51 парная перестановка аминокислот со стоп-кодоном, которая увеличивает помехоустойчивость (например, перестановка между кодонами *tcg* и *taa* после которой *tcg* кодирует стоп-кодон, а *taa* — полярную аминокислоту, приводит к увеличению помехоустойчивости до $368/524 = 70,23\%$).

Для оптимизации функционала качества (2) на описанных в разд. 2 множествах перестановок стандартного кода и близких к нему кодов использовался генетический алгоритм.

Шаг 1. Задать начальное поколение, состоящее из N_0 случайных перестановок стандартного генетического кода.

Шаг 2. Для каждого из T поколений $F_t, t = 1, \dots, T$, выполнить шаги 3–6.

Шаг 3. Добавить в текущее поколение F_t результаты скрещивания каждого кода $f_i \in F_t$ с определенным количеством N_c других кодов из F_t , выбранных случайным образом.

Шаг 4. Добавить в поколение F_t заданное количество N_m мутаций каждого кода $f_i \in F_t$.

Шаг 5. Удалить из поколения коды, не принадлежащие к рассматриваемому классу.

Шаг 6. Перевести в следующее поколение не более L кодов, имеющих наибольший показатель помехоустойчивости (2).

Понятие мутации генетического кода $m(f), f : C \rightarrow S$, определено следующим образом:

$$m(f)(u) = \begin{cases} f(u) & \text{с вероятностью } (1-p), \\ x_1, & x_1 \in S, x_1 \neq f(u), \text{ с вероятностью } pR(x_1, f(u)), \\ \vdots & \\ x_n, & x_n \in S, x_n \neq f(u), \text{ с вероятностью } pR(x_n, f(u)), \end{cases}$$

где введено обозначение

$$R(x, y) = \frac{|(St \circ h)^{-1}(x)|}{1 - |(St \circ h)^{-1}(y)|}.$$

Таким образом, при мутации значение функции-кода, соответствующее каждому из 64 кодонов, может с определенной вероятностью p измениться на другое возможное значение, причем распределение вероятностей перехода соответствует распределению значений в стандартном генетическом коде.

Результат скрещивания двух кодов: f_i и f_j , определялся как

$$(f_i \otimes f_j)(u) = \begin{cases} f_i(u) & \text{с вероятностью } 1/2, \\ f_j(u) & \text{с вероятностью } 1/2. \end{cases}$$

Использовались следующие параметры алгоритма: количество поколений $T = 50000$; размер начального поколения $N_0 = 50$; максимальный размер поколения $L = 250$; число скрещиваний и мутаций для каждого кода $N_c = 4$ и $N_m = 2$ соответственно; вероятность мутации в отдельном кодоне $p = 0,1$. Для каждого набора из характеристики, функции расстояния и класса генетических кодов проводилось 20 запусков алгоритма; лучшие результаты приведены в табл. 4. Как видно, стандартный генетический код ни в одном из случаев неоптимален, однако возможный выигрыш в помехоустойчивости не слишком велик, в особенности для гидрофобности H_u .

Один из полученных генетических кодов, наиболее помехоустойчивых по отношению к полярности P и являющихся при этом перестановкой стандартного кода, приведен в табл. 5 (жирным шрифтом выделены кодоны, отличные от универсального кода). Генетический код можно получить из стандартного с помощью восьми парных перестановок. Приведенный код имеет простую структуру — все полярные аминокислоты соответствуют кодонам a или g с основани-

Таблица 4. Помехоустойчивость оптимального генетического кода

Численная характеристика, %	Тип кода	Значения функции расстояния			
		ρ_1	ρ_2	ρ_0	ρ_ε
Полярность P	стандартный	69,20			
	перестановки	77,86			
	близкие	78,30			
Гидрофобность H_u	стандартный	77,44	88,40	28,52	43,35
	перестановки	80,05	90,70	31,03	48,28
	близкие	81,66	93,00	33,33	55,34
Склонность к образованию спиралей H_e	стандартный	85,86	91,83	27,00	34,22
	перестановки	89,26	94,73	31,80	46,36
	близкие	91,30	96,15	36,11	52,38

Таблица 5. Оптимальный по полярности генетический код

Основание I	Аминокислоты основания II				Основание III
	t	c	a	g	
t	фенилаланин	stop	тирозин	серин	t
	фенилаланин	триптофан	тирозин	серин	c
	лейцин	цистеин	stop	серин	a
	лейцин	цистеин	stop	серин	g
c	лейцин	пролин	гистидин	агринин	t
	лейцин	пролин	гистидин	агринин	c
	лейцин	пролин	глутамин	агринин	a
	лейцин	пролин	глутамин	агринин	g
a	изолейцин	глицин	аспарагин	серин	t
	изолейцин	глицин	аспарагин	серин	c
	изолейцин	глицин	лизин	агринин	a
	метионин	глицин	лизин	агринин	g
g	валин	аланин	аспарагиновая кислота	треонин	t
	валин	аланин	аспарагиновая кислота	треонин	c
	валин	аланин	глутаминовая кислота	треонин	a
	валин	аланин	глутаминовая кислота	треонин	g

ем II, неполярные — кодомам со вторым нуклеотидом c или t , что означает сохранение полярности при семи из девяти точечных мутаций (итоговая помехоустойчивость немного выше 7/9 за счет стоп-кодонов).

4. АСИММЕТРИЯ ПО ГРУППАМ МУТАЦИЙ

Из табл. 1 видно, что в универсальном генетическом коде тип мутации сильно зависит от порядкового номера нуклеотида, в котором происходит точечная мутация: при мутации в третьем нуклеотиде она с большой вероятностью является молчащей, в то время как при мутации в основаниях I или II этого не происходит. Данную особенность, являющуюся основной закономерностью универсального кода [9], можно выразить с помощью введенного в разд. 1 математического аппарата, вычислив значения функционала (2) Q_1, Q_2, Q_3 , в которых учитываются только мутации в определенном нуклеотиде

$$w_k(u, v) = [\arg(u_i \neq v_i) = k], \quad k = \{1, 2, 3\}.$$

Таблица 6. Помехоустойчивость для различных групп мутаций

Численная характеристика, %	Тип кода	$Q_{(1)}$	$Q_{(2)}$	$Q_{(3)}$
Полярность P	стандартный	42,05	65,52	100,00
	перестановки	41,43	91,91	100,00
	близкие	42,72	85,29	100,00
Гидрофобность H_u	стандартный	55,33	81,62	95,43
	перестановки	61,02	83,88	91,49
	близкие	67,49	83,38	93,25
Склонность к образованию спиралей H_e	стандартный	79,94	80,07	97,49
	перестановки	82,67	88,41	95,16
	близкие	85,95	90,73	96,27

Подобная стандартному коду асимметрия по разным видам мутаций существует и для оптимальных кодов (см. табл. 6, где $Q_{(1)}$, $Q_{(2)}$, $Q_{(3)}$ — порядковые статистики для множества $\{Q_1, Q_2, Q_3\}$). Это свидетельствует о том, что процесс эволюции генетического кода живых организмов мог целенаправленно идти в направлении улучшения помехоустойчивости, подобно приведенному выше генетическому алгоритму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описан математический аппарат для анализа устойчивости генетического кода по отношению к определенному классу мутаций генов. Проведено сравнение универсального генетического кода со случайно сгенерированными генетическими кодами, а также с оптимальными кодами, полученными с помощью генетического алгоритма. Из результатов вычислительного эксперимента следует, что универсальный код не максимизирует выбранных функционалов качества, хотя и весьма близок к оптимуму. Определенные особенности полученных оптимальных генетических кодов свидетельствуют о том, что помехоустойчивость являлась одним из факторов, влияющих на эволюцию генетического кода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ичас М. Биологический код. — М.: Мир, 1971. — 352 с.
2. Freeland S.J., Wu T., Keulmann N. The case for an error minimizing standard genetic code // *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*. — 2003. — **33**. — P. 457–477.
3. Baranov P.V., Venin M., Provan G. Codon size reduction as the origin of the triplet genetic code // *Public Library of Sci. ONE*. — 2009. — **4**, N 5.
4. Медников Б.М. Аксиомы биологии. — М.: Знание, 1982. — 136 с.
5. Di Giulio M. The extension reached by the minimization of the polarity distances during the evolution of the genetic code // *J. Molecular Evol.* — 1989. — **29**, N 4. — P. 288–293.
6. Сергиенко И.В., Гупал А.М., Островский А.В. Помехоустойчивость генетических кодов. Оптимальные коды // Докл. Академии Наук. — 2013. — **453**, № 5. — С. 492–495.
7. Kyte J., Doolittle R.F. A simple method for displaying the hydropathic character of a protein // *J. Molecular Biology*. — 1982. — **157**, N 1. — P. 105–132.
8. Pace N.C., Scholtz M.J. A helix propensity scale based on experimental studies of peptides and proteins // *Biophysical J.* — 1998. — **75**. — P. 422–427.
9. Erives A. A model of proto-anti-codon RNA enzymes requiring L-amino acid homochirality // *J. Molecular Evol.* — 2011. — **73**, N 1-2. — P. 10–22.

Поступила 12.02.2014