

Pokroky matematiky, fyziky a astronomie

Michal Křížek; Pavel Křížek

Proč má DNA tři terminační triplety a jen jeden iniciační?

Pokroky matematiky, fyziky a astronomie, Vol. 56 (2011), No. 2, 98--105

Persistent URL: <http://dml.cz/dmlcz/141994>

Terms of use:

© Jednota českých matematiků a fyziků, 2011

Institute of Mathematics of the Academy of Sciences of the Czech Republic provides access to digitized documents strictly for personal use. Each copy of any part of this document must contain these *Terms of use*.



This paper has been digitized, optimized for electronic delivery and stamped with digital signature within the project *DML-CZ: The Czech Digital Mathematics Library* <http://project.dml.cz>

L i t e r a t u r a

- [1] ADÁMEK, J.: *Kódování a teorie informace*. ČVUT Praha, 1991.
- [2] KÁRNÁ, L.: *Genetic code from the Point of View of Code Theory. Proc. Conf. Presentation of Mathematics*, TU Liberec 2006, 267–273.
- [3] KATRNOŠKA, F.: *Genetické algebry*. PMFA 50 (2005), 62–74.
- [4] KATRNOŠKA, F.: *Latinské čtverce a genetický kód*. PMFA 52 (2007), 177–187.
- [5] KATRNOŠKA, F., KRÍŽEK, M.: *Genetický kód a teorie monoidů aneb 50 let od objevu struktury DNA*. PMFA 48 (2003), 207–222.
- [6] WATSON, J. D., CRICK, F. H. C.: *Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*. Nature 171 (1953), 737–738.
- [7] WATSON, J. D., CRICK, F. H. C.: *Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid*. Nature 171 (1953), 964–967.
- [8] WILKINS, M. H. F., STOKES, A. R., WILSON, H. R.: *Molecular Structure of Nucleic Acids: Molecular Structure of Deoxypentose Nucleic Acids*. Nature 171 (1953), 738–740.
- [9] Wikimedia Commons: <http://commons.wikimedia.org>.

Proč má DNA tři terminační tripletty a jen jeden iniciační?

Michal Křížek, Pavel Křížek, Praha

Stručně z historie kódování DNA

Předchozí znamenitý článek Lucie Kárné [6] nás inspiroval k malému dovětku. Když byla v roce 1953 objevena struktura DNA (viz [11]), začaly prvotní pokusy o určení genetického kódu. Slavného fyzika ruského původu, George Gamowa, uchvátila myšlenka, že k vysvětlení druhové rozmanitosti a fungování genů by mohla být použita kombinatorika a teorie čísel. Jako jeden z prvních si uvědomil, že 20 druhů aminokyselin, z nichž se skládají bílkoviny, nemůže být kódováno dvojicemi nukleotidů, protože existuje jen $16 = 4 \times 4$ různých dvojic nukleotidů ze čtyřprvkové abecedy {A, C, G, T}, kde A je adenin, C cytosin, G guanin a T je thymin. Proto vymýšlel, jak tento nedostatek obejít. Gamow v práci [5] z roku 1954 navrhl tzv. překryvný degenerovaný kód, v němž se sice uvažují jen dvojice nukleotidů, ale příslušná aminokyselina je přiřazena až po přečtení prvního nukleotidu z další dvojice (např. AC GA ...). Je zřejmé, že takový kód (angl. partial overlapping code) by předepisoval velice přísné podmínky na řazení jednotlivých aminokyselin. Později se ukázalo, že tudy cesta nevede.

Prof. RNDr. MICHAL KRÍŽEK, DrSc., Matematický ústav AV ČR, v.v.i., Žitná 25, 115 67 Praha 1, e-mail: krizek@math.cas.cz, Ing. PAVEL KRÍŽEK, Ph.D., 1. lékařská fakulta UK, Albertov 4, 128 00 Praha 2, e-mail: krizekp1@volny.cz

Genetický kód se pokoušel rozluštit i fyzik Francis H. C. Crick, spoluobjevitel struktury DNA (viz [11]), po němž je také pojmenováno *Crickovo centrální dogma molekulární genetiky*: $C \rightarrow DNA \rightarrow RNA \rightarrow \text{protein}$, kde jednotlivé šipky postupně znamenají replikaci, transkripci a translaci.¹⁾ Crickovu genialitu můžeme ilustrovat na tzv. *kódech bez čárky*. Crick správně předpokládal, že danou aminokyselinu kóduje trojice nukleotidů, kterých je ze čtyřprvkové abecedy celkem $64 = 4 \times 4 \times 4$. Dobře věděl, že tyto triplety (kodony) nejsou nikterak odděleny, tj. není jasné, kde daná trojice začíná a odkud se má vlastně začít číst genetická informace. Crick společně se svými spolupracovníky vymysleli roku 1957 následující kód (viz [3]).

Předpokládali, že trojice AAA, CCC, GGG a TTT nic nekódují a že na zbylých 60 trojicích je zavedeno 20 tříd ekvivalence. Trojice nukleotidů považovali za ekvivalentní, pokud cyklická permutace převáděla jednu trojici na druhou, např. AAC, ACA a CAA jsou tři ekvivalentní trojice, s nimiž už žádná jiná trojice ekvivalentní není. Tím dostali vzájemně jednoznačné zobrazení mezi 20 aminokyselinami a 20 třídami ekvivalence. Tento kód měl navíc tu výhodu, že řetězec

$$\dots \text{AAC AAC AAC GAC GAC TAC} \dots$$

by kódoval stejný protein jako řetězec

$$\dots \text{AA CAA CAA CGA CGA CTA C} \dots,$$

který vznikne cyklickou permutací každého tripletu a přitom je pořadí nukleotidů v obou řetězcích stejné. V tomto konkrétním (umělém) případě by tedy nezáleželo na tom, od kterého nukleotidu z dané trojice se čte genetická informace (proto kód bez čárky).

V roce 1961 však M. W. Nirenberg a J. H. Matthaei [8] objevili, že triplet TTT kóduje aminokyselinu fenylalanin. Protože triplet TTT byl v Crickově kódu bez čárky vyloučen, ukázal se tento kód také nesprávný. O pět let později pak Marshall Nirenberg stanovil definitivní podobu genetického kódu – viz tabulku v předchozím článku [6], v níž je třeba zaměnit U za T (srov. též [2], [7], [9]).

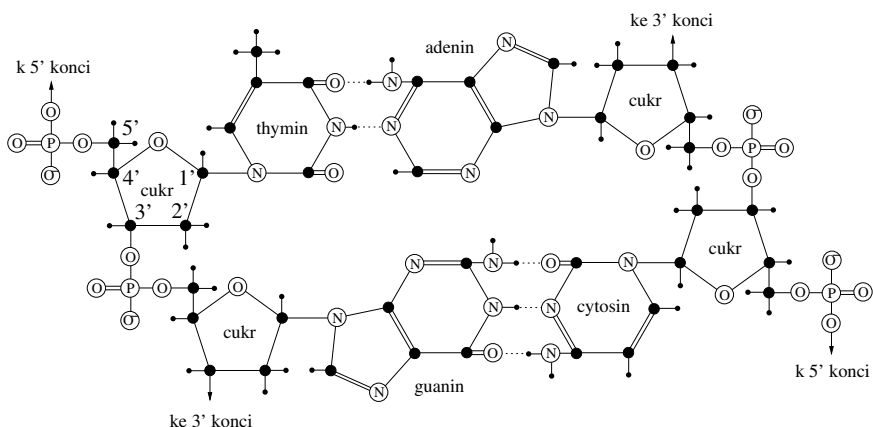
Směr čtení genetické informace

Jeden konec vlákna dvojšroubovice DNA se označuje 5' a jeho druhý konec 3' podle očíslování uhlíkových atomů cukru deoxyribózy (viz obr. 1 vlevo). Komplementární vlákno je umístěné obráceně, takže jeho 5' konec se nachází u 3' konce prvního vlákna.²⁾

Orientace vlákna je lokálně určena jeho nesymetrickou mikrostrukturou. Na obr. 1 si všimněte, jak je např. napojena fosfátová skupina PO_4 na cukr deoxyribózu. Jinými

¹⁾ V prapůvodních buňkách fungovalo jednodušší schéma: $C \rightarrow RNA \rightarrow \text{protein}$ a ještě předtím možná jen $C \rightarrow RNA$, což zatím nebylo potvrzeno.

²⁾ Na samém konci 5' každého vlákna DNA se několikrát za sebou opakuje posloupnost GGGATT a podobně na opačném konci 3' se opakuje komplementární sekvence CCCTAA, kde TAA je terminační triplet (viz tabulku genetického kódu). Tyto konce se nazývají *telomery* a při každém dělení se zkracují.



Obr. 1. Schematické znázornění struktury dvojšroubovice DNA: velké černé puntíky označují atomy uhlíku, malé puntíky atomy vodíku, plnou čarou jsou znázorněny pevné chemické kovalentní vazby a přerušovanou čarou vodíkové můstky, které představují poměrně slabou vazbu mezi vodíkem a elektronovými orbitály sousedního atomu kyslíku O či dusíku N. Na obou okrajích je pevná kostra z cukerných fosfátů, která chrání genetickou informaci před poškozením. V ní se střídá fosfátová skupina PO_4 s cukrem deoxyribózou.

slovy, směr čtení je na každém vlákně v okolí libovolného nukleotidu jednoznačně určen, což okamžitě rozpozná enzym RNA-polymeráza, který syntetizuje RNA. Přitom geny³⁾ jsou rozmístěny na obou vlákních a informaci na nich je třeba vždy číst jen ve směru $5' \rightarrow 3'$ (srov. [1, s. 186]). Levé krajní vlákno na obr. 1 se tedy čte směrem dolů a pravé krajní vlákno směrem nahoru.

Při translaci se dvojšroubovice DNA rozvolňuje pomocí enzymu RNA-polymerázy, kterých je mnoho druhů a v každé buňce je jich obrovské množství. Část vlákna obsahující gen se nazývá angl. *sense*. Jednotlivým nukleotidům se na druhém vlákně (angl. *anti-sense*) přiřazují komplementární báze RNA (viz např. [7, s. 211]). Enzym RNA-polymeráza se tak po komplementárním vlákně vlastně pohybuje ve směru $3' \rightarrow 5'$. Syntetizovaná RNA má tak stejné pořadí nukleotidů jako vlákno *sense* na DNA jen s tím rozdílem, že thymin T je zaměněn za uracil U.

Odkud vlastně začíná čtení genetické informace, když jednotlivé triplety na DNA nejsou nikterak odděleny?

Začněme malým příkladem. Uvažujme sekvenci bází

...AGCGUUACCAU...

a položme si otázku, jakému řetězci aminokyselin odpovídá? Podle tabulky z [6] to může být:

³⁾ *Gen* je úsek DNA, který se přepisuje do RNA a poté do proteinu. Geny bývají někdy přerušovány nekódujícími sekvencemi, které RNA dokáže „sestříhat“.

... + serin + valin + treonin + (AU) nebo
 (A) + alanin + leucin + prolin + (U) nebo
 (AG) + arginin + tyrosin + histidin + ... ,

což jsou zcela odlišné trojice aminokyselin. Který řetězec se tedy má syntetizovat?

Genetický kód DNA má jediný iniciační triplet ATG, který určuje počátek syntézy a zároveň kóduje aminokyselinu metionin. Na jednořetězcové molekule RNA tento triplet odpovídá AUG, protože thymin je nahrazen uracilem. Každý proteinový řetězec tak nejprve začíná aminokyselinou metioninem,⁴⁾ neboť je kódován iniciačním tripletem AUG. Po něm na řetězci RNA následuje poměrně dlouhá sekvence definující samotnou bílkovinu, která má v typickém případě tisíce kodonů a neobsahuje (kromě svého konce) žádný terminační kodon UAA, UAG či UGA (viz tabulku genetického kódu).

Protože jednotlivé triplety nejsou na vlákne DNA nikterak odděleny, může se RNA-polymeráza nesprávně napojit na trojici posunutou o jeden nukleotid vpravo či vlevo, např. na tučně označenou trojici **GAT GAA**, což by vedlo k nesprávné syntéze RNA. K nesprávné syntéze dochází i při skluzu synchronizace. Příroda však se proti tomu ochránila tím, že vyvinula hned tři terminační (zastavovací) triplety. Syntézu nesprávně syntetizované RNA pak brzy ukončí právě jeden ze tří terminačních tripletů posunutý o jeden nukleotid.

Příklad. Uvažujme následující gen kódující jeden z proteinových řetězců tvořících hemoglobin.⁵⁾ Pro přehlednost oddělujeme jednotlivé triplety mezerami, které na skutečném vlákne DNA nejsou. Vidíme, že počáteční triplet ATG odpovídá metioninu. Probíhá-li čtení genu normálně, zastaví se u posledního terminačního tripletu TAA. Malými písmeny jsou označeny další triplety, které už do tohoto genu nepatří.

```

ATG GTG CAC CTG ACT CCT GTG GAG AAG TCT GCC GTT ACT
GCC CTG TGG GGC AAG GTG AAC GTG GAT GAA GTT GGT GGT
GAG GCC CTG GGC AGG CTG CTG GTG GTC TAC CCT TGG ACC
CAG AGG TTC TTT GAG TCC TTT GGG GAT CTG TCC ACT CCT
GAT GCA GTT ATG GGC AAC CCT AAG GTG AAG GCT CAT GGC
AAG AAA GTG CTC GGT GCC TTT AGT GAT GGC CTG GCT CAC
CTG GAC AAC CTC AAG GGC ACC TTT GCC ACA CTG AGT GAG
CTG CAC TGT GAC AAG CTG CAC GTG GAT CCT GAG AAC TTC
AGG CTC CTG GGC AAC GTG CTG GTC TGT GTG CTG GCC CAT
CAC TTT GGC AAA GAA TTC ACC CCA CCA GTG CAG GCT GCC
TAT CAG AAA GTG GTG GCT GGT GTG GCT AAT GCC CTG GCC
CAC AAG TAT CAC TAA gct cgc ttt ctt gct gtc caa ttt
cta tta aag ...

```

⁴⁾ Počáteční aminokyselina metionin pak bývá obvykle z proteinu odstraněna specifickou proteázou.

⁵⁾ Hemoglobin je složen z několika lineárních proteinových řetězců, které se sbalí do složité trojrozměrné struktury s nejnižší energií. Je obsažen v červených krvinkách, což jsou zvláštní buňky, které nemají jádro.

Všimněte si, že posunutá iniciační trojice s mezerou A TG se v tomto řetězci vůbec nevyskytuje, zatímco trojice s mezerou **AT G** (vyznačená **tučně**) se v něm vyskytuje pětkrát. Pokud se začne nesprávně číst genetická informace od posunutého iniciačního tripletu **AT G** nebo dojde ke skluzu synchronizace o 1 nukleotid vpravo, pak syntézu brzy ukončí některý ze tří posunutých terminačních tripletů **TA A**, **TA G** nebo **TG A** (jsou podtrženy). Mohou tak vznikat jen krátké nefunkční řetězce RNA, které se během několika minut⁶⁾ samovolně rozpadají (viz [1, s. 223]). Buňky tak nesyntetizují nežádoucí proteiny a šetří si energii. Terminačních tripletů posunutých o 1 nukleotid vlevo je dokonce 11.

To, že existuje jen jeden iniciační kodon ATG, má také jistou evoluční výhodu, protože se minimalizuje počet míst, odkud se čte informace, i když třeba chybně. Povšimněte si dále, že cyklickou permutací iniciačního tripletu ATG dostaneme terminační triplet TGA. Je to jen náhoda? Domníváme se, že není, protože to opět má malou výhodu. Předpokládejme, že začneme číst od tučně vyznačeného posunutého iniciačního tripletu

...xx**A TGA**...

Za terminačními triplety (v tomto případě TGA) je většinou spíše náhodná⁷⁾ sekvence nukleotidů než nějaký gen. V ní brzy dospějeme k nějakému terminačnímu tripletu, i když budeme číst posunuti o jeden nukleotid.

Je možné, že v dávné minulosti byly v genetickém kódu jen dva terminační triplety UAA a UAG. U jedné třídy archebakterií totiž není triplet UGA terminační, ale kóduje další jedenadvacátou aminokyselinu – selenocystein. Zvýšení počtu terminačních tripletů v průběhu evoluce mohlo zlepšit účinnost syntézy proteinů, neboť v průměru docházelo k dřívějšímu zastavení chybné syntézy než jen pro dva terminační triplety.

U eukaryontní DNA příroda vyvinula ještě další mechanismus, který rozpozná správný iniciační kodon ATG. Přibližně 25 bází před ním je kratší sekvence DNA tvořena převážně bázemi T a A (tzv. promótor TATA-box). V tomto místě začne enzym RNA-polymeráza postupně dvojšroubovici DNA rozevírat a hledat kodon ATG směrem ke konci 3'.

Deset otázek a odpovědí na závěr

1. Jaký je rozdíl mezi uracilem a thyminem? Uracil $C_4H_4O_2N_2$ a thymin $C_5H_6O_2N_2$ mají téměř shodnou chemickou strukturu. Jediný rozdíl je v tom, že jeden vodík v uracilu je na šestiúhelníkovém benzenovém jádru v thyminu nahrazen metylovou skupinou CH_3 (na obr. 1 vlevo nahoře). Rovněž rozdíl mezi cukrem ribózou a deoxyribózou je malý. Jeden vodík vázaný na uhlík cukru deoxyribózy v poloze 2' (na obr. 1 vlevo) je u ribózy nahrazen hydroxylovou skupinou OH.

⁶⁾ Naproti tomu střední doba života funkční DNA je několik měsíců.

⁷⁾ Je třeba ale ještě vzít v úvahu skutečnost, že bázi A a T může mít DNA méně než bázi C či G. Např. u jedné třídy bakterií je jen 13 % bází A a 37 % bází C.

2. Jak je propojen cytosin s guaninem? V původním článku Watsona a Cricka [11] je pár bázi guaninu a cytosinu propojen jen dvěma vodíkovými můstky. Později Linus Pauling prokázal existenci ještě třetího můstku (na obr. 1 je to ten horní mezi G a C). Vodíkový můstek je chemická vazba vytvořená atomem vodíku většinou vázaným kovalentně se silně elektronegativním atomem N či O a elektrostaticky vázaným s druhým takovým atomem.

Mezi A a T jsou jen dva vodíkové můstky, protože dolní atom kyslíku na thyminu na obr. 1 je příliš vzdálen od nejbližšího atomu vodíku na adeninu. Vazba A = T je tak slabší než C ≡ G. RNA polymeráza proto snadno rozvolňuje promótor TATA-box.

3. Jak se z genetické informace vytvářejí bílkoviny? K přepisu RNA do posloupnosti aminokyselin dochází v ribozómech,⁸⁾ kterých může být v buňce až milion. Každá organická kyselina má charakteristickou skupinu COOH a každá aminokyselina navíc obsahuje skupinu NH₂. Obě skupiny jsou chemicky navázány na společný atom uhlíku. Sloučením skupiny COOH z jedné aminokyseliny a skupiny NH₂ z druhé aminokyseliny vzniká kovalentní peptidová vazba –CO–NH– a uvolňuje se přitom voda, viz [1]. Tak se postupně syntetizuje proteinový řetězec. Bílkoviny jsou postaveny pouze z tzv. L-forem aminokyselin. Jejich zrcadlové obrazy (D-formy) se při stavbě živých organismů neuplatňují.

4. Co je jadérko v jádře buňky? Jadérko je tmavší místo v jádře buňky. Není to nějaká zvláštní organela, ale místo, kde právě probíhá přepis DNA do tzv. ribozomální RNA a vznikají tam nové ribozómy. Proto jadérek v jedné buňce můžeme pozorovat i několik najednou a jindy zase žádné.

5. Kolik buněk má lidské tělo? Jádru každé lidské buňky má průměr okolo 5 μm. Předpokládejme, že nějaká osoba má hmotnost 65 kg, tj. má objem cca 0.065 m³. Pak pro počet buněk n v jejím těle platí

$$n \cdot \frac{\pi}{6} 0.000005^3 < 0.065.$$

Odtud plyne zaručený horní odhad $n < 10^{15}$. Skutečný počet buněk je však zhruba o dva řády menší (srov. [4, s. 30]), protože kromě jádra má buňka ještě další organely, cytoplazmu, buněčné stěny atd. a množství tekutin a různých organismů je i mimo buňky.

Celková délka DNA uložená v jádře jedné buňky je přibližně 2 metry. Na tečku na konci této věty by se tedy vešlo několik km vláken DNA. Zauzlované molekuly DNA umí rozmotávat bílkovina topoizomeráza.

6. Jaká je rychlost dělení buněk? Tím, že biochemické reakce probíhají na mikroúrovni a paralelně, je kopírování DNA velice rychlé. Za ideálních podmínek se buňka rozdělí na 2 dceřiné buňky za 20 minut, tj. proběhnou 4 základní fáze dělení: profáze, metafáze, anafáze, telofáze, po nichž následuje interfáze. Z jedné buňky tak za hodinu vznikne 8 nových a za 10 hodin jich bude více než miliarda.

⁸⁾ K řetězení aminokyselin docházelo i při dopadu komet a asteroidů na Zemi, jak dokazují laboratorní pokusy za vysokých tlaků a teplot.

7. Proč překřížení chromozómů nerespektuje hranice jednotlivých genů?

Při speciálním dělení buněk (tzv. meioze), kdy se tvoří vajíčka a spermie, dochází k překřížení chromozómů, a tím novému uspořádání genů. Přibližně 95 % informace, která je obsažena v DNA, se kódování neúčastní, i když v dávných dobách nějaký význam mohla mít. K překřížení chromozómů tak většinou dochází mimo geny.⁹⁾ Pokud přesto dojde k překřížení uvnitř nějakého genu (navíc bez ohledu na triplety), jedná se vlastně o mutaci, která může ve zcela výjimečných případech vést i k vylepšení nějaké vlastnosti.

8. Co je epigenetika? Epigenetika se zabývá regulací funkce genů. Dosahuje se toho metylací cytosinu, čímž vzniká metylcytosin, který zablokuje funkci příslušného genu. Povšimněte si, že iniciační (ani žádný terminační) kodon neobsahuje cytosin. RNA-polymeráza však čte genetickou informaci z komplementárního vlákna a jeho antikodon TAC (který odpovídá iniciačnímu kodonu ATG) obsahuje cytosin. Stačí tedy, aby se na tento jediný cytosin navázala metylová skupina a syntéza RNA nemůže začít. Jako příklad si uveďme následující pokus. Jedna skupina myší z jednoho vrhu byla krmena stravou velice bohatou na metylové skupiny, zatímco druhá skupina byla krmena stravou na metylové skupiny chudou. Obě skupiny pak měly odlišně zbarvenou srst.

Tento pokus ukazuje, že vnější vzhled a další vlastnosti nejsou jednoznačně dány jen genetickou výbavou, ale že je lze regulovat pomocí metylových skupin. Proto jednovaječná dvojčata žijící ve zcela odlišných podmínkách po řadu let se mohou vzhledově dosti lišit, protože u nich dochází k rozdílné expresi jednotlivých genů. Navíc se metylace některých genů dědí. Více o epigenetice a její historii se můžete dočíst v nedávno vyšlé knížce [10].

9. Jaká je pravděpodobnost vzniku života? Přestože ve vesmíru je velké množství organických látek (např. v mezihvězdném prostoru byla detekována charakteristická spektra aminokyseliny glycinu) a v meteoritech dopadajících na Zemi byly objeveny další složité molekuly včetně nukleotidů, je pravděpodobnost vzniku nějaké samoreplikující molekuly velice malá. Přinutit totiž nějakou organickou molekulu, aby alespoň vytvářela své kopie, není vůbec snadné. Nejmenší známé viry (i počítačové) nesou cca 1000 bitů informace. Jsou známy příklady ukazující, že když se z virového genomu vyštípne gen G anebo G', může virus přežít a množit se. Když se ale odstraní oba geny G i G', virus nemá možnost se replikovat. Existuje tedy jisté minimální množství bitů, které ještě umožňuje samoreplikaci. Taková posloupnost 0 a 1 ale jistě není náhodná a nalézt ji vyžaduje projít okolo 2^{1000} možností.

Tuto závažnou skutečnost ale mnohé optimistické předpovědi (např. Fermiho paradox) vůbec neberou v úvahu. Rovněž ve známé Drakeově rovnici pro výpočet počtu civilizací v naší Galaxii, s nimiž by bylo možno komunikovat, se uvažuje, že pravděpodobnost vzniku života za příznivých podmínek je téměř 1.

Žádná úplně sama se replikující molekula zatím nebyla objevena (což je možná dobře). Příroda na Zemi ale experimentovala s enormním množstvím organických

⁹⁾ V DNA existují úseky obsahující až 100 000 párů bází, které se do RNA vůbec nepřepisují.

molekul okolo jedné miliardy let v obrovské biochemické laboratoři na celém zemském povrchu (cca půl miliardy km²), v různých puklinách, ve vodě atp. A tak patrně z původní prebiotické polévky vznikl na jediném místě na Zemi život, pokud nebyl zanesen odjinud.

10. Co je prion? Prion je složitá bílkovina (známá z nemoci šílených krav), která neobsahuje nukleové kyseliny ani jimi není kódována. Rozmnožuje se tím, že mění podobné bílkoviny v nějakém organismu na sebe sama. Není vyloučeno, že podobné bílkoviny stály na počátku života na naší planetě, ještě než vznikla RNA. Za objev prionů získal Stanley B. Prusinger Nobelovu cenu v roce 1997.

Poděkování. Autoři děkují RNDr. Lucii Kárné, Ph.D., doc. RNDr. Františku Katrnoškoví, CSc., a Bc. Romanu Pipkovi za inspirující diskuse. Článek byl podpořen výzkumným záměrem MSM 0021620806 a grantem IAA 100190803 GA AV ČR.

L i t e r a t u r a

- [1] ALBERTS, B. A KOL.: *Základy buněčné biologie*. Espero Publishing, Ústí nad Labem 1998.
- [2] BARBIERI, M.: *Organické kódy*. Academia, Praha 2006.
- [3] CRICK, F. H. C., GRIFFITH, J. S., ORGEL, L. E.: *Codes without commas*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 43 (1957), 416–421.
- [4] DAWKINS, R.: *Sobecký gen*. Edice Kolombus, Mladá fronta, Praha 1998.
- [5] GAMOW, G.: *Possible relation between deoxyribonucleic acid and the protein structures*. Nature 173 (1954), 318.
- [6] KÁRNÁ, L.: *Genetický kód aneb Studovala příroda teorii kódů?* PMFA 56 (2011), 89–98.
- [7] F. KATRNOŠKA, M. KRÍŽEK: *Genetický kód a teorie monoidů aneb 50 let od objevu struktury DNA*. PMFA 48 (2003) 207–222.
- [8] NIRENBERG, M. W., MATTHAEI, J. H.: *The dependence of cell-free protein synthesis in E. Coli upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 47 (1961), 1588–1602.
- [9] PĀUN, G., ROZENBERG, G., SALOMAA, A.: *DNA computing. New computing paradigms*. Springer, Berlin, 2006.
- [10] VYSKOT, B.: *Epigenetika*. Univ. Palackého, 2010.
- [11] WATSON, J. D., CRICK, F. H. C.: *Genetic implications of the structure of deoxyribonucleic acid*. Nature 171 (1953), 964–969.