

Матричный синтез информационных макромолекул

**Типы переноса генетической
информации. Репликация ДНК**

Основным свойством нуклеиновых кислот является - хранение и реализация генетической информации в процессе размножения и функционирования клетки.

В процессе реализации генетической информации осуществляется синтез молекул ДНК, РНК и белков.

Этот синтез носит матричный характер - матрицами являются сами молекулы ДНК и РНК.

Перенос генетической информации осуществляется, согласно представлению, которое Ф.Крик назвал *центральной догмой молекулярной биологии.*

Центральная догма молекулярной биологии

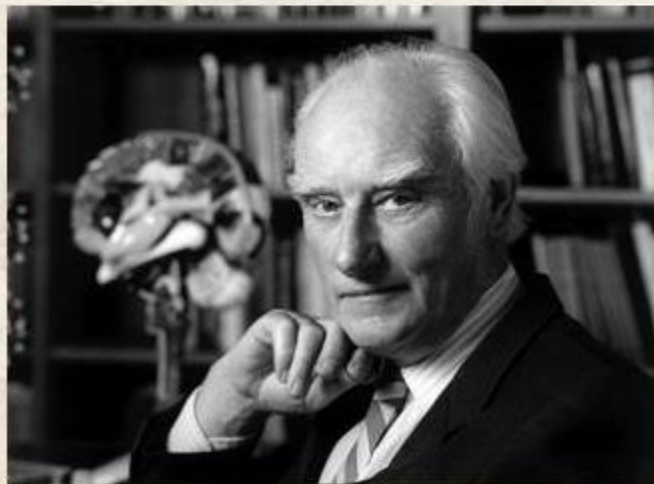
Транскрипция

Трансляция



В ядре

В цитоплазме
на рибосомах



Генетическая информация
передается от нуклеиновых
кислот к белку, но никогда в
обратном направлении

В клетке имеется направленный поток информации от ДНК, которая представляет собой исходный генетический текст, состоящий из четырех букв: А, Т, Г и С. Этот текст транскрибируется. Процесс называется транскрипцией.

Синтезируется РНК, которая идентична этому тексту -РНКовый текст является слепком с соответствующего ДНКового текста.

Эта РНК - мРНК, транслируется с помощью генетического кода в белок. Происходит перевод текста нуклеиновых кислот ДНК и РНК из 4-буквенного текста в 20-буквенный текст аминокислот белка.

Центральная догма — это постулат, что в живой клетке происходит направленный поток информации: **ДНК к белку**. Крик подчekiвал, что главное содержание центральной догмы состоит в том, что **не происходит обратного потока информации, белок не может изменить генетическую информацию; не в состоянии изменить информацию в РНК или в ДНК, -поток идет в одну сторону.**

Позже был открыт фермент, который синтезирует ДНК на РНК. Он был открыт в тех вирусах, в которых генетической информации является не в ДНК, а в РНК. Такие вирусы получили название ретровирусов (вирус иммунодефицита человека, ВИЧ, ответственный, за СПИД).

Ретровирус, несет в своей вирусной капсуле, где у него запрятана генетическая РНК, специальный фермент, который называется **обратной транскриптазой**, который при попадании вируса в клетку, синтезирует ДНК на этой вирусной РНК, и с неё снимается генетическая информация для дальнейшего развития вируса внутри клетки. Таким образом, возможна передача информации с РНК на ДНК.

По мнению Ф.Крика никогда не может быть потока информации от белка к нуклеиновым кислотам, а внутри нуклеиновых кислот любые процессы возможны: может быть синтез ДНК на ДНК, ДНК на РНК, РНК на ДНК и РНК на РНК.

Обратная транскрипция

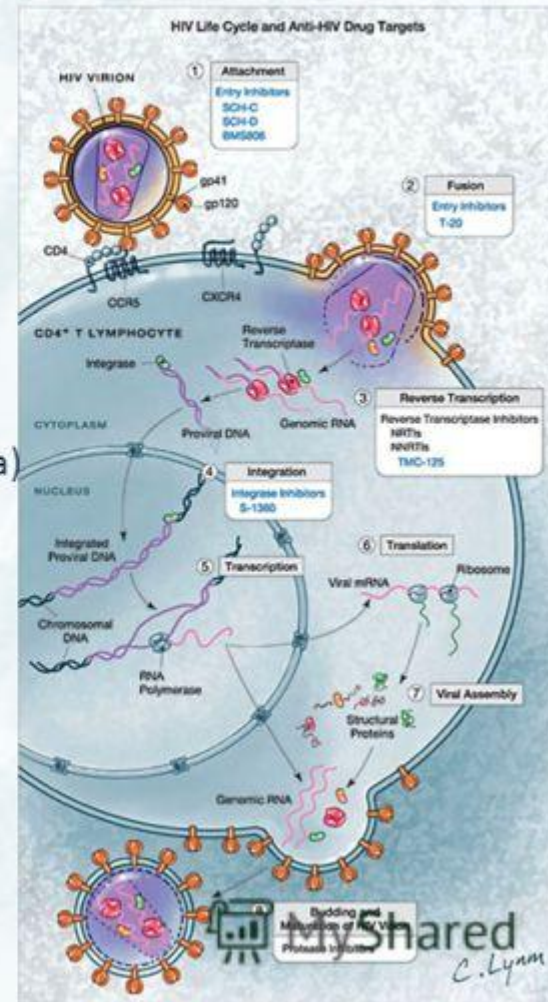
ВИЧ

Онковирусы

др.

РНК

- проникновение вируса в клетку
- синтез ДНК на матрице РНК (ревертаза)
- перенос ДНК в ядро
- встраивание в геном
- транскрипция (РНКпол)
- трансляция (рибосомы)
- сборка вируса
- выход вируса



Центральная догма молекулярной биологии (современное представление)



Типы переноса генетической информации

- Выделяют 3 типа процессов переноса информации;

- Общий перенос

- Специализированный перенос

- Запрещенный

перенос

Общий перенос

ДНК → ДНК

репликация ДНК

ДНК → РНК

транскрипция ДНК

РНК → белок

трансляция РНК

Специализированный перенос происходит в клетках при особых обстоятельствах и включает следующие процессы:

(РНК→РНК);

репликация РНК

Происходит в клетках зараженных вирусами, генетический материал в которых представлен РНК

вирусы растений, бактериофагов, вирусы кори и бешенства

РНК→ДНК

обратная транскрипция

Происходит в клетках животных

ретровирусы, вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ), онковирусы и ДНК-содержащие вирусы (гепатит-В).

ДНК → белок

трансляция ДНК

Наблюдается только в лабораториях in vitro.



Стенли Прузинер
(р. 1942) —
первооткрыватель
прионов

Прионы (англ. *prion* от *protein* — «белок» и *infection* — «инфекция», слово предложено в 1982 году Стенли Прузинером) — особый класс инфекционных агентов, представленных белками с аномальной третичной структурой и не содержащих нуклеиновых кислот. Это положение лежит в основе *прионной гипотезы*.

Прионы способны увеличивать свою численность, используя функции живых клеток (в этом отношении прионы схожи с вирусами).

Прион — это белок, способный катализировать конформационное превращение гомологичного ему нормального клеточного белка в себе подобный (прион). Как правило, при переходе белка в прионное состояние его α -спирали превращаются в β -слои. Появившиеся в результате такого перехода прионы могут в свою очередь перестраивать новые молекулы белка; таким образом, запускается цепная реакция, в ходе которой образуется огромное количество неправильно свёрнутых молекул. ым [4].

Прионы — единственные известные инфекционные агенты, размножение которых происходит без участия нуклеиновых кислот. Вопрос о том, считать ли прионы формой жизни, в настоящий момент является открытым.

Все известные прионные заболевания млекопитающих вызываются белком PrP. Его форма с нормальной третичной структурой называется PrP^C (от англ. *common* — обычный или *cellular* — клеточный), а инфекционная, аномальная форма называется PrP^{Sc} (от англ. *scrapie* — почесуха овец (скрейпи), одно из первых заболеваний с установленной прионной природой)^[1] или PrP^{TSE} (от англ. *Transmissible Spongiform Encephalopathies*)^[1]

Таблица 1

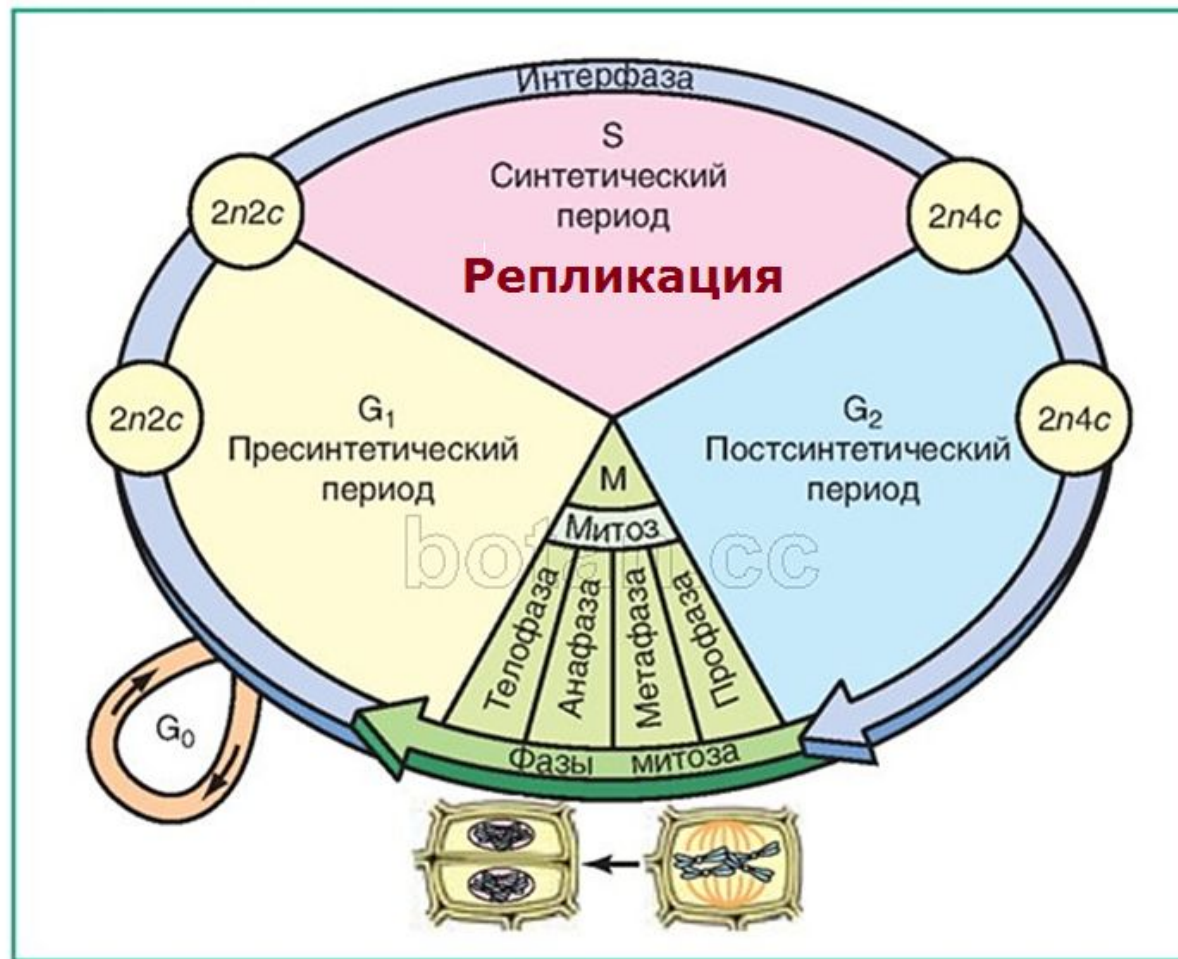
Прионные болезни человека и животных

Название болезни	Естественный хозяин
Болезнь Крейтцфельда—Якоба	Человек
Синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера	Человек
Куру	Человек
Фатальная семейная бессонница	Человек
Скрепи	Овцы и козы
Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота, или «коровье бешенство»	Коровы и быки
Трансмиссивная энцефалопатия	Норки
Губкообразная энцефалопатия	Кошки
Хроническая изнуряющая болезнь	Олени и лоси
Губкообразная энцефалопатия экзотических животных	Антилопы и большой куду

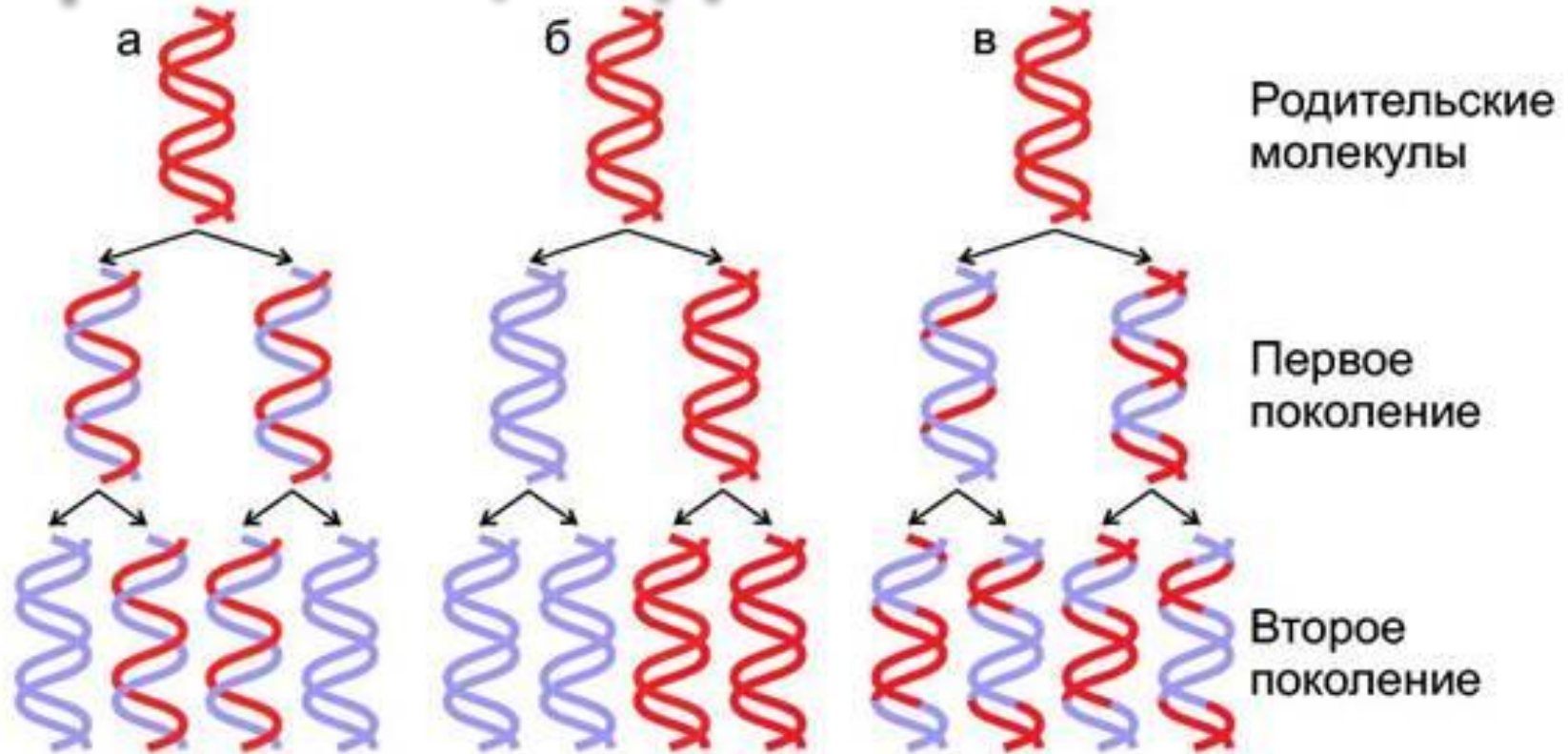
Пути возникновения :

- ☐ в случае прямого заражения,
- ☐ наследственно
- ☐ спорадически (спонтанно)
- ☐ комбинация этих факторов.

Репликация ДНК, важнейший из внутриядерных процессов, обеспечивающий максимальную точность передачи информации от родительских молекул ДНК к дочерним в процессе их синтеза.



Модели репликации ДНК



а - Полуконсервативная репликация

б - Консервативная репликация.

в - Дисперсная репликация.

В полуконсервативной модели репликации ДНК две родительские нити отделяются друг от друга и каждая из них делает свою копию. После первого этапа репликации, две дочерние молекулы содержат одну старую и одну новую прядь.

В консервативной модели исходная молекула направляет синтез совершенно новой двухцепочечной молекулы, так что после одного цикла репликации одна молекула сохраняется в виде двух старых нитей. Это повторяется во втором этапе.

В дисперсионной модели материал в этих двух родительских нитях распределяется более или менее случайно между двумя дочерними молекулами. В такой модели старый материал распределен симметрично между двумя дочерними молекулами.



**Метью Мезелсон (род. 24 мая 1930 г.),
Франклин Сталь (род. 8 октября 1929 г.)**

Каждая молекула ДНК состоит из одной цепи исходной родительской молекулы и одной вновь синтезированной цепи. Такой механизм репликации называется полуконсервативным.

В настоящее время этот механизм считается доказанным благодаря опытам Мэтью Мезельсона и Франклина Сталя (1958 г.)

Полуконсервативная репликация ДНК



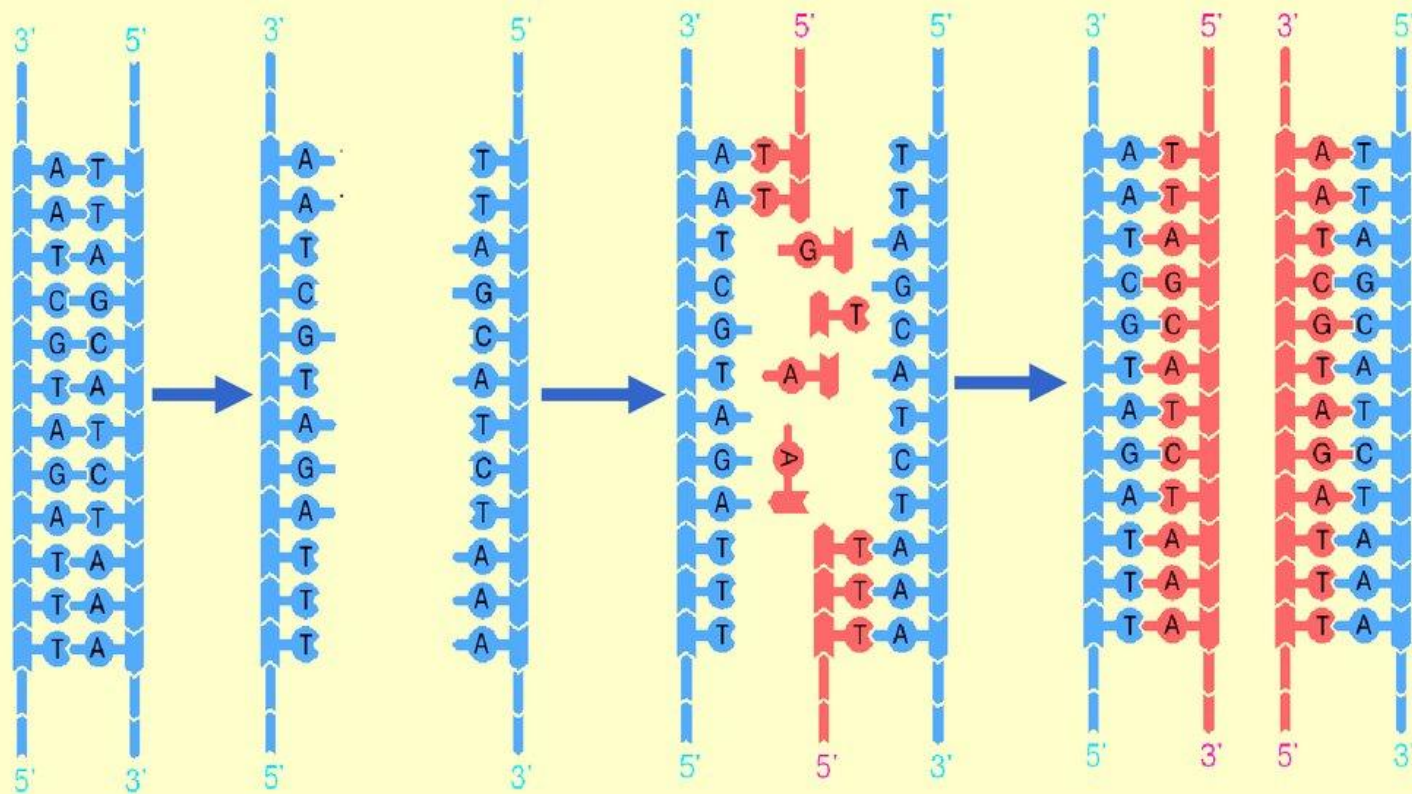
При полуконсервативной репликации на материнских цепях родительской молекулы ДНК синтезируются дочерние нити.

В результате образуется молекула ДНК, в которой одна нить новая, другая старая - материнская.

Принципы репликации

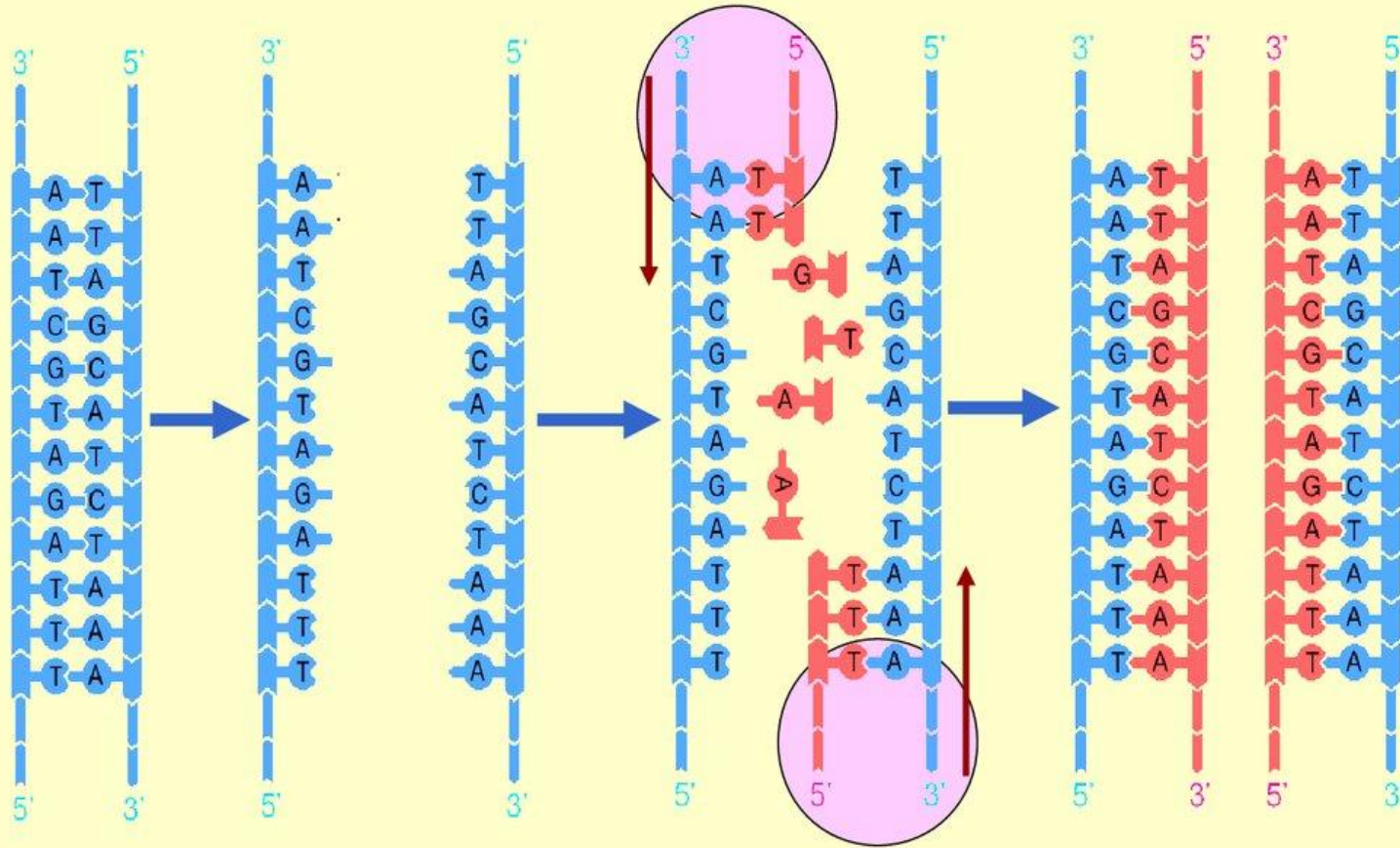
- 1. Матричный**
- 2. Комплементарный**
- 3. Полуконсервативный**
- 4. Униполярный и антипараллельный**
- 5. Прерывистый**
- 6. Потребность в праймере**
- 7. Недорепликация теломерных концов**

1. Комплементарность

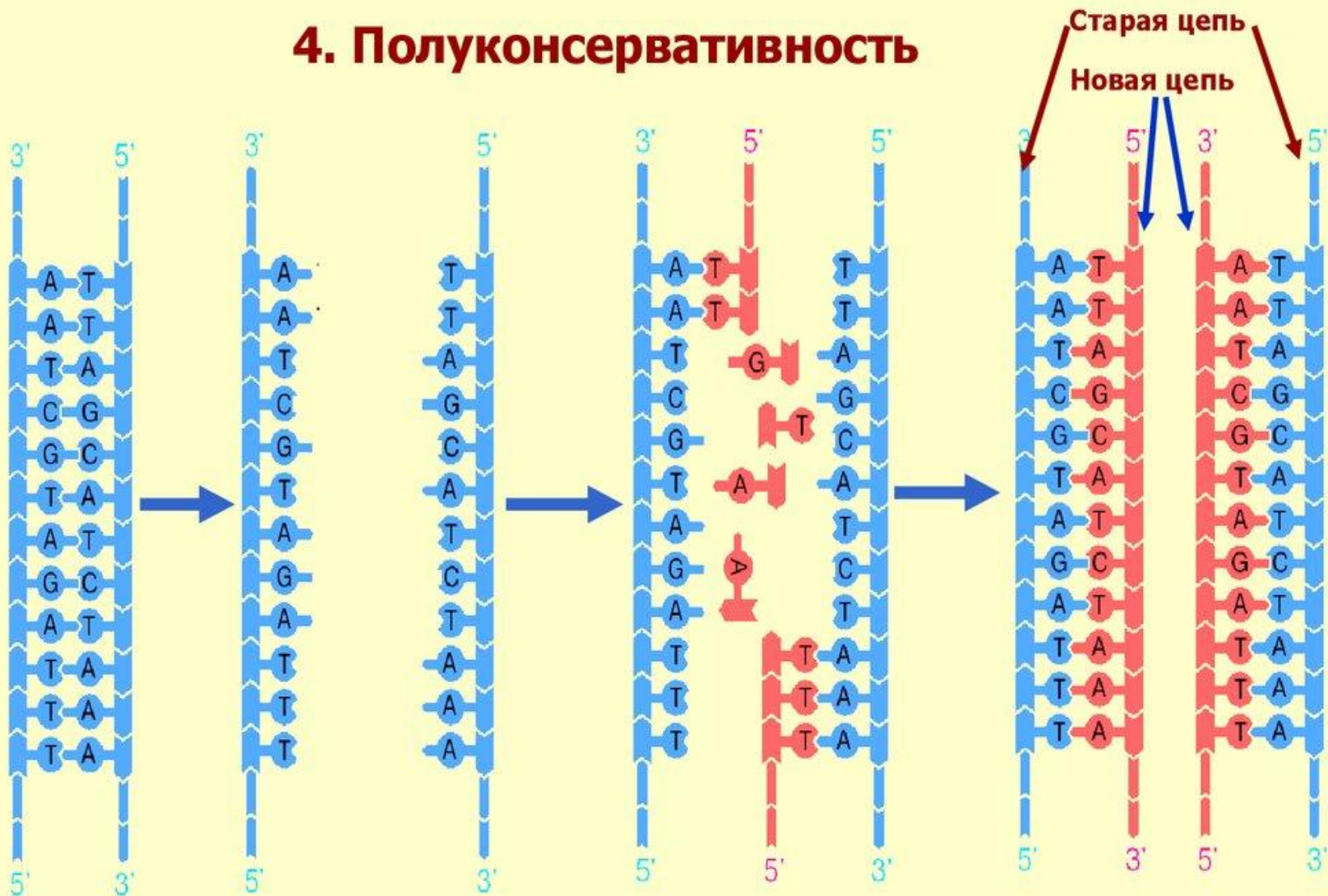


2. Антипараллельность

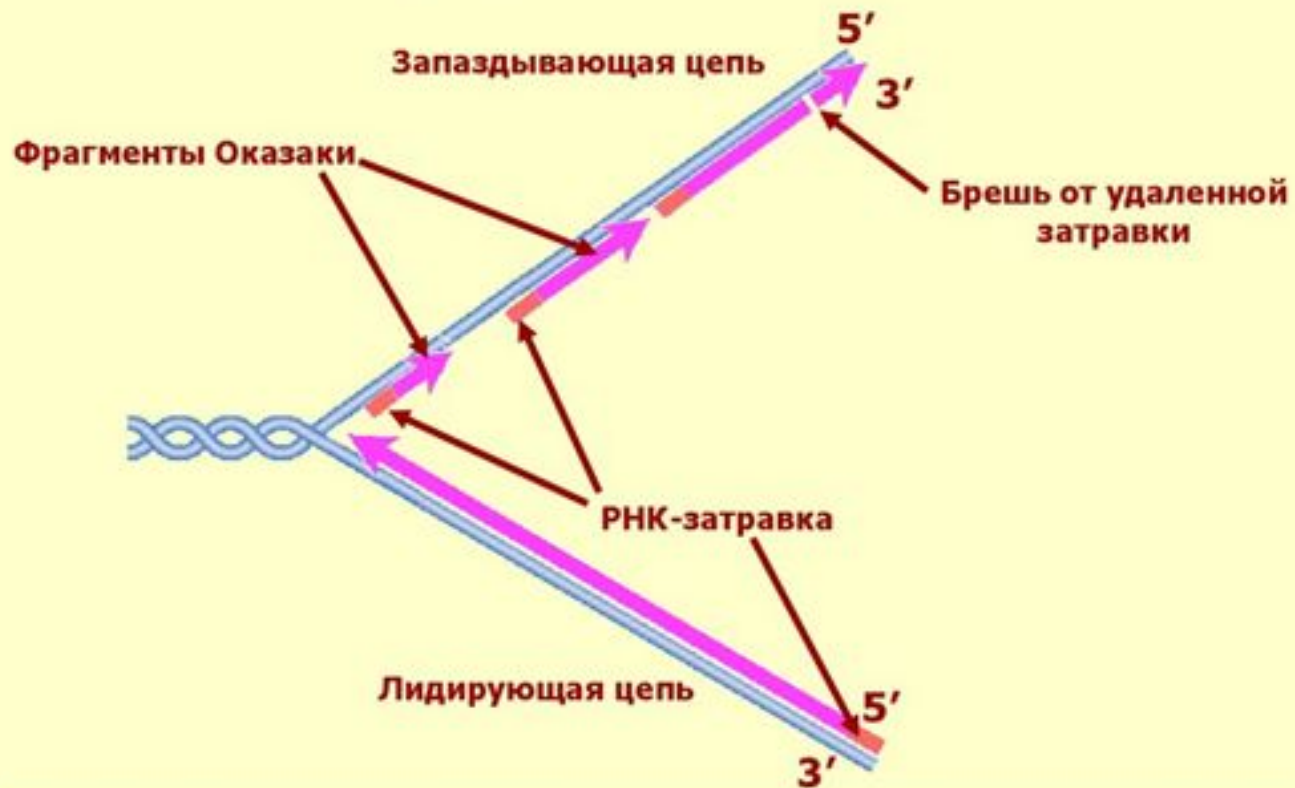
3. Униполярность



4. Полуконсервативность

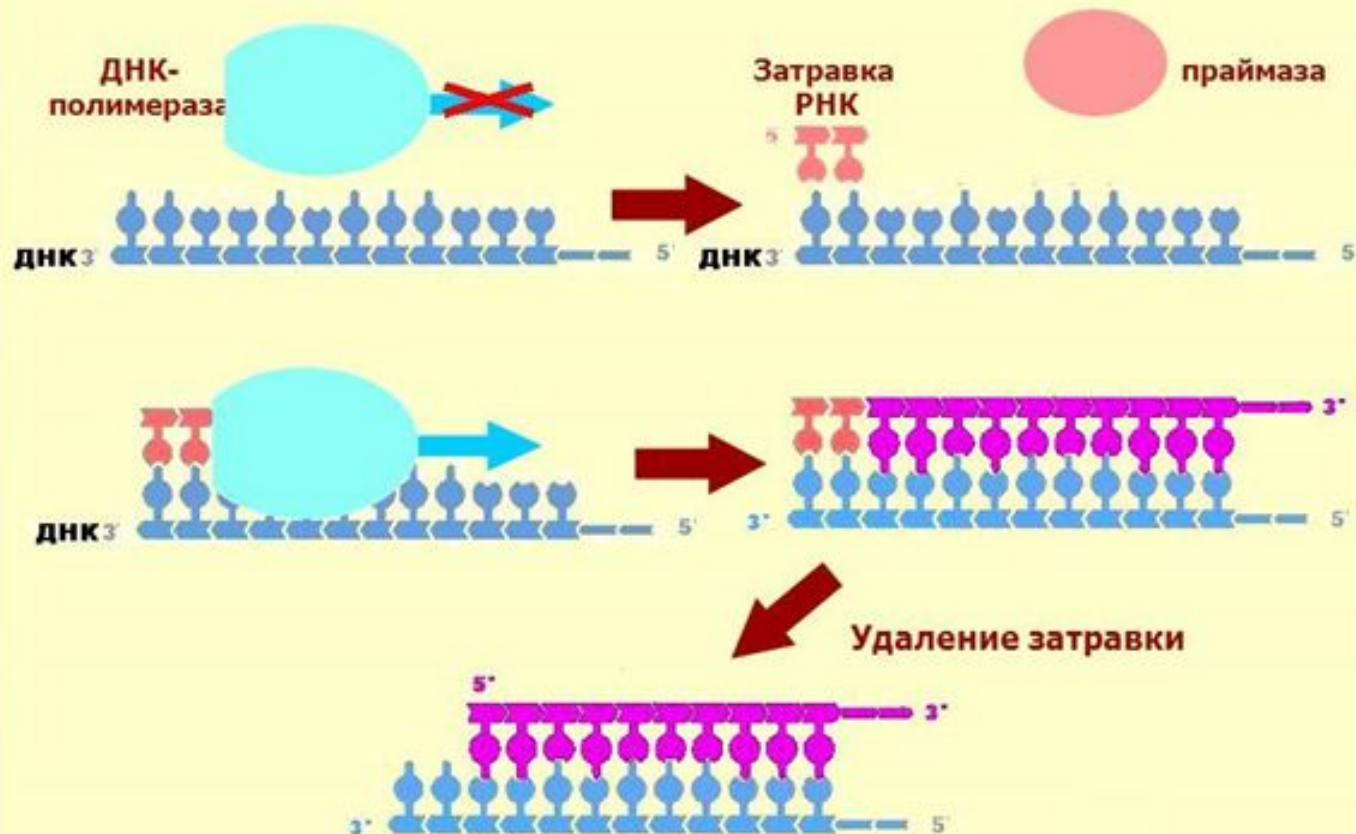


5. Прерывистость



Принципы репликации

5. Необходимость праймера



- ✖ У человека в процесс репликации вовлечено около 160 белков
- ✖ Известно более 80 генетических заболеваний, связанных с нарушением системы репликации
- ✖ Как минимум 14 применяющихся лекарств взаимодействуют с аппаратом репликации
- ✖ Для того, чтобы из одной клетки вырос человек, необходимо порядка $5 \cdot 10^{12}$ делений
- ✖ Каждую секунду в нас происходит около $25 \cdot 10^6$ делений

Ферментный аппарат репликации (реплисома)

Хеликаза («расплетает» ДНК)

Топоизомераза

Дестабилизирующие спираль SSB-белки

ДНК-полимераза

**РНК-праймазы (образуют РНК-затравку,
праймеры)**

Иницилирующие белки точек ориджин

ДНК-лигаза (сшивают фрагменты ДНК)

Белок PCNA

Теломераза

Белок РНК-аза H (удаляет праймеры)

**УСЛОВИЯ ДЛЯ
РЕПЛИКАЦИИ**

**Достаточное количество
дезоксирибонуклеотидов
(д АТФ, дТТФ, д ГТФ, д ЦТФ)**

**Расплетение двойной
спирали ДНК**

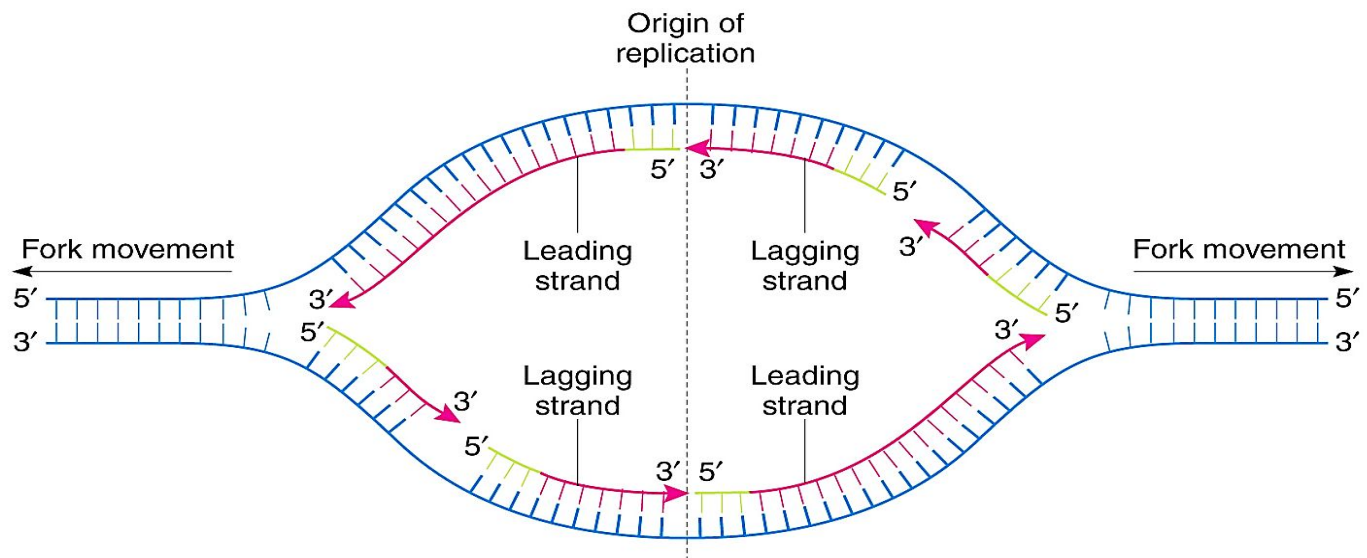
**Образование затравки
(праймера (РНК))**

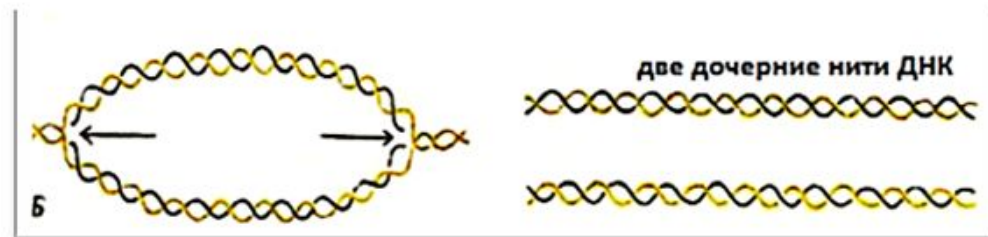
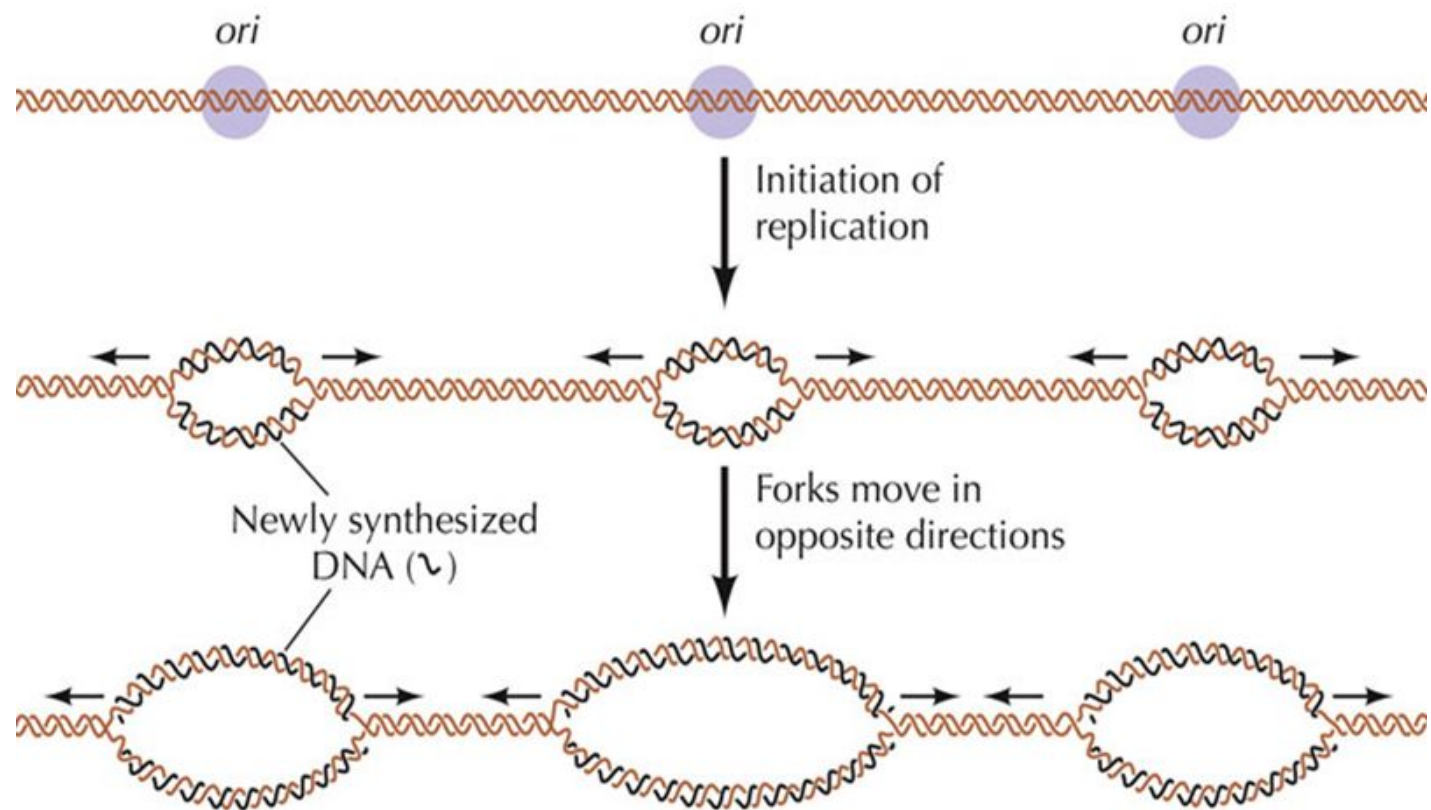
Наличие необходимых ферментов

Направления синтеза и движения дочерних цепей.

- $5' \rightarrow 3'$ (5' - ФФФ, 3' - ОН).
- Направление синтеза совпадает с направлением движения репликативной вилки только для одной (лидирующей) цепи.
- Для другой (отстающей) – против движения репликативной вилки.

Репликация может начинаться не с любого участка ДНК, а со строго определённого, называемого **точка начала репликации** или **точки ori** (ориджин). Синтез новых одноцепочечных молекул ДНК будет происходить только при расхождении родительских цепей. В **точке ori** начинается локальная денатурация ДНК, цепи расходятся и образуются репликативный глазок - две **репликативные вилки**, движущиеся в противоположных направлениях. **Репликон** — это участок ДНК, который содержит сайт инициации репликации и реплицируется после начала синтеза ДНК с этого сайта. **Репликационный глазок** — участок хромосомы, где ДНК уже реплицирована, ...





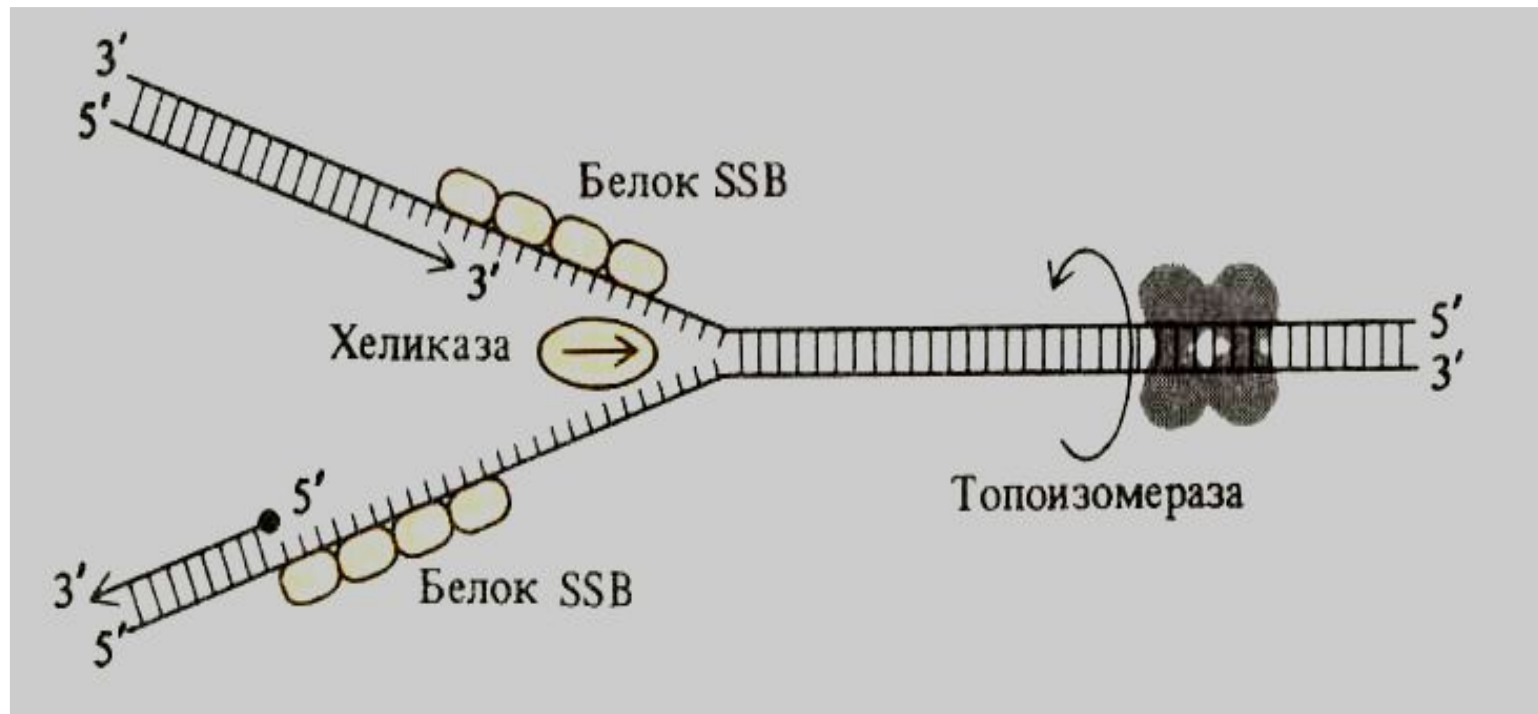
Репликацию можно разделить на 3 этапа:

инициация - образование репликативной вилки ,

элонгация - синтез новых цепей

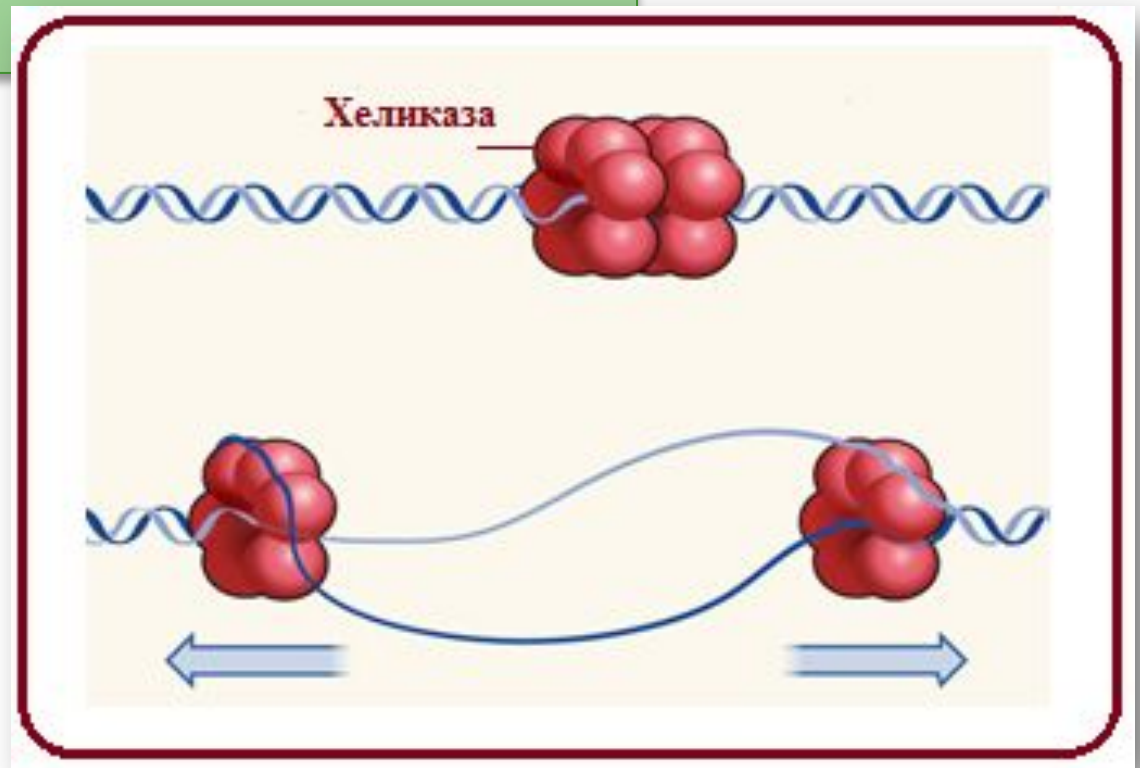
терминация - исключение праймеров, завершение синтеза двух дочерних цепей ДНК .

Инициация репликации



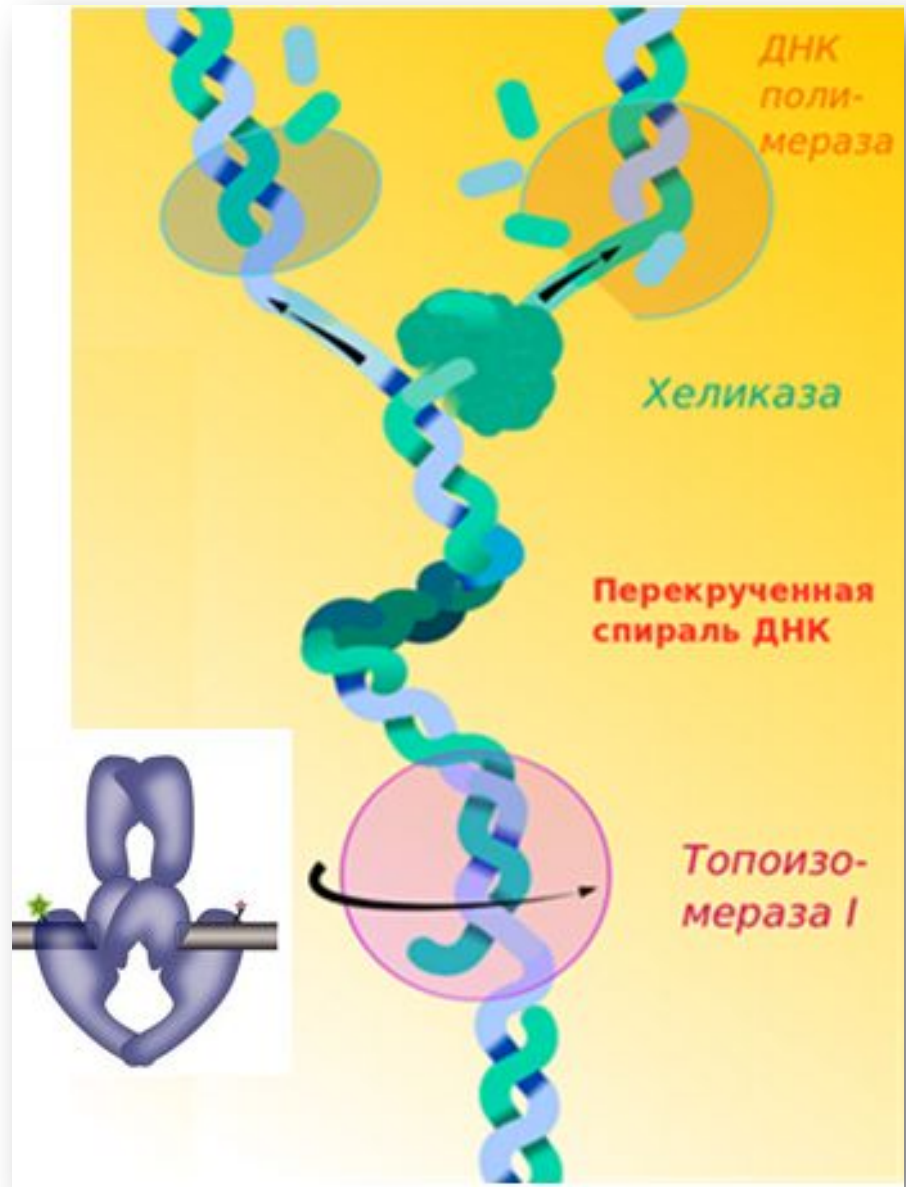
Фермент хеликаза разделяет цепи двухцепочечной молекулы ДНК или внутримолекулярные связи в молекулах РНК, используя энергию гидролиза АТФ или ГТФ.

Хеликаза представляет собой кольцо из нескольких повторяющихся фрагментов. Она скользит по одной из цепей ДНК, используя энергию АТФ разрывает водородные связи между цепями.



Топоизомеразы - ферменты, которые расплетают спирализованные молекулы ДНК путём внесения одно- или двуцепочечных разрывов с последующим восстановлением (лигированием).

Топоизомеразы, облегчая расплетание цепей ДНК в двойной спирали, играют важную роль в процессах репликации и транскрипции.



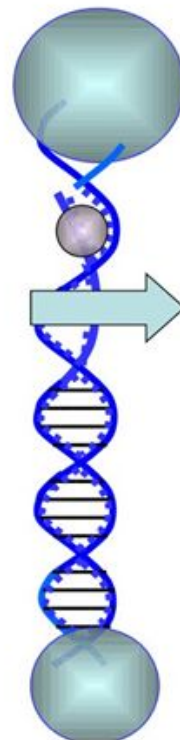
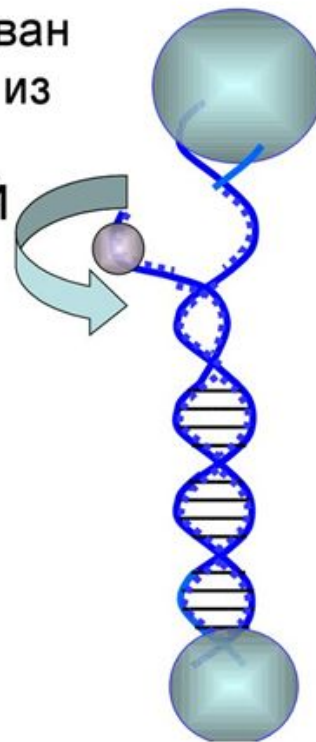
Топоизомераза

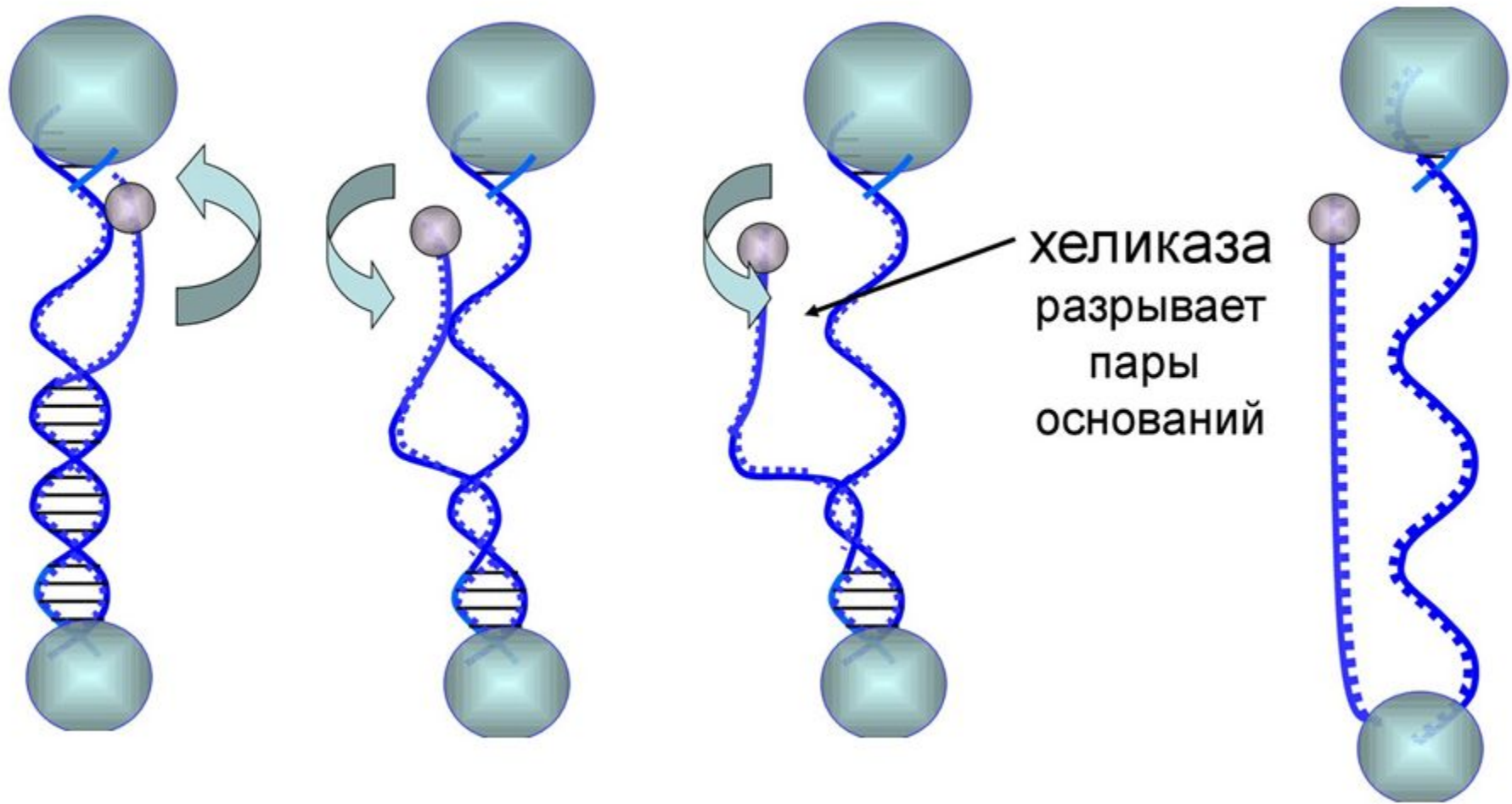


Разрезание одной
из цепей ДНК
топоизомеразой

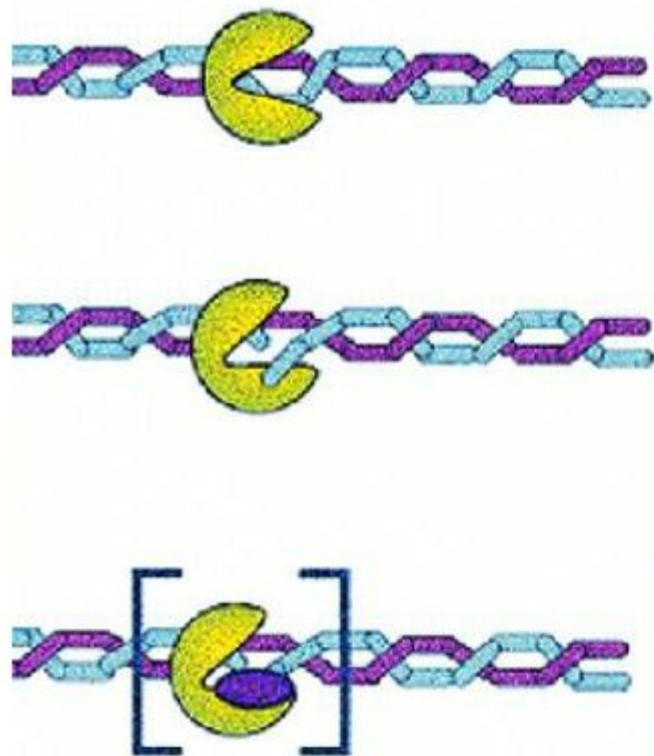
Раскручиван
ие одной из
цепей
ГИРАЗОЙ

4,5 тыс
об/мин

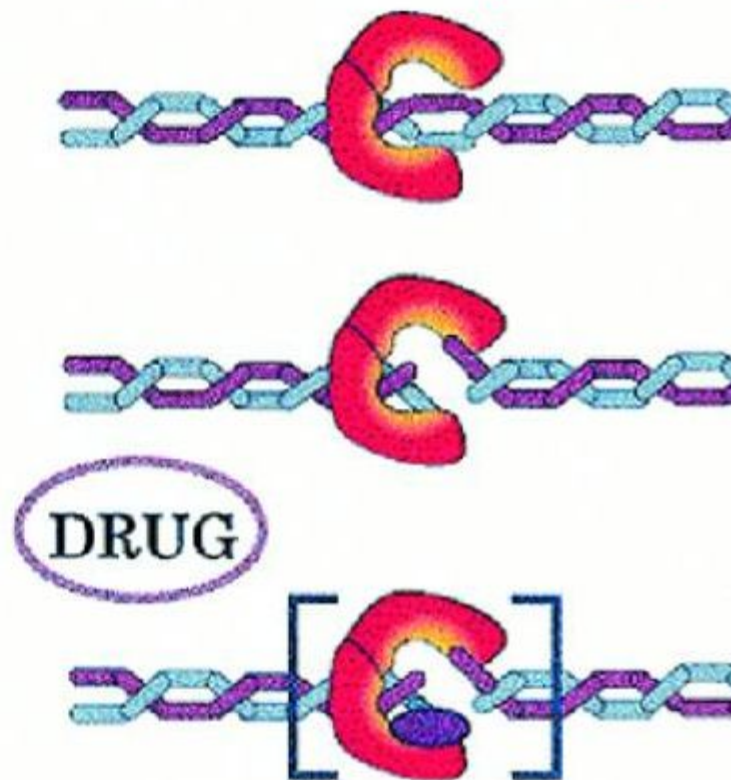




Топоизомераза I

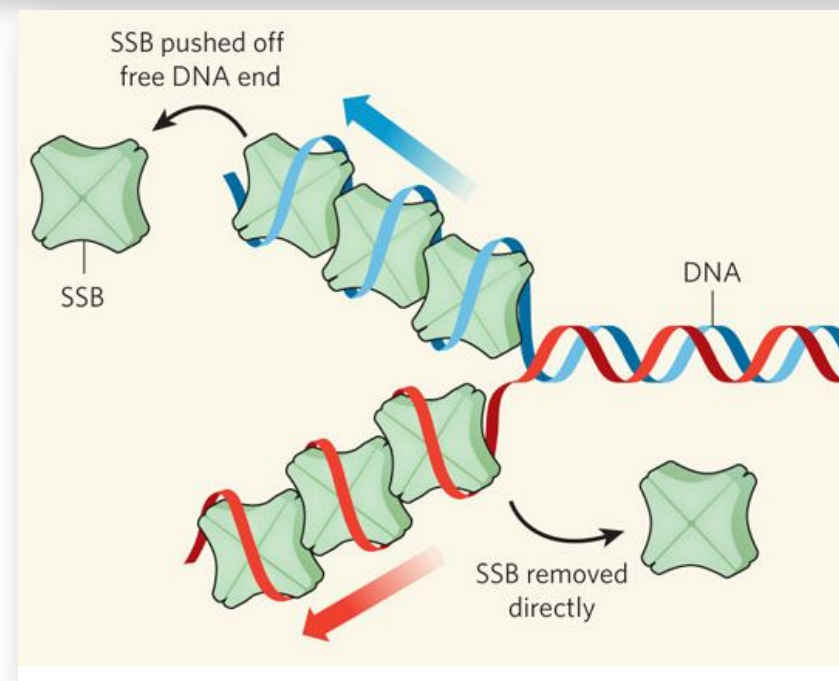
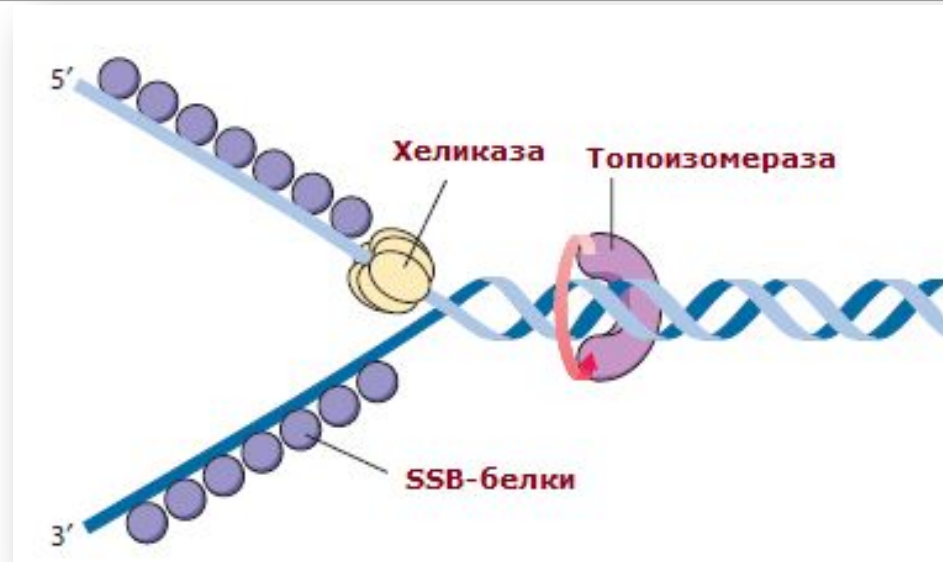


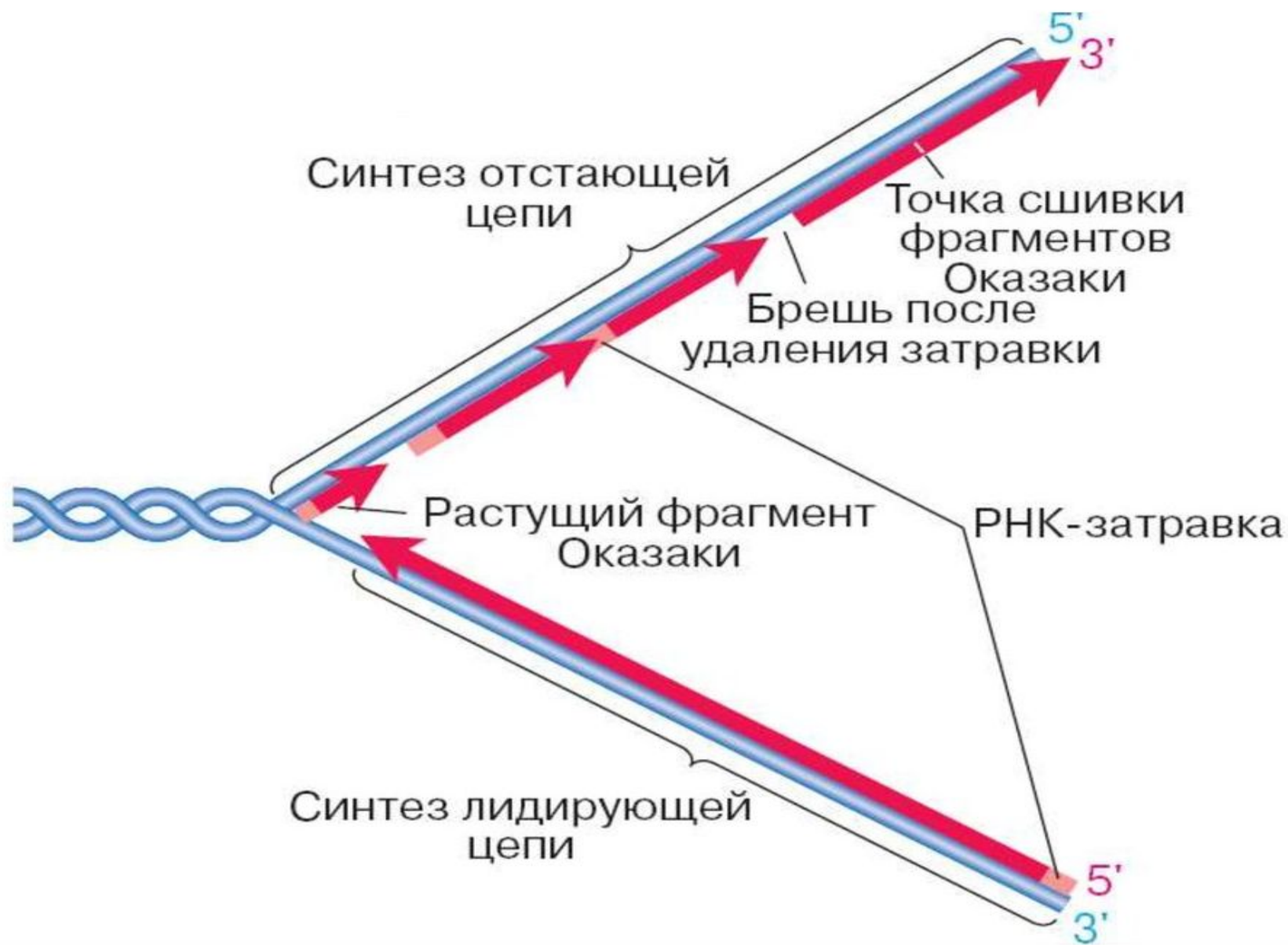
Топоизомераза II



Белки, связывающие одноцепочечную ДНК (англ. Single-strand binding pro-tein, **SSB**) — связывают од-ноцепочечные фрагменты ДНК, и предотвращают комплементарное спаривание и образование дуплекса и позволяют компонентам репликационной вилки осуществлять репликацию ДНК.

SSB-белки, не закрывая азотистых оснований, связываются с одноцепочечной ДНК по всей длине разделившихся цепей и таким образом предотвращают их комплементарное скручивание и образование "шпилек".





Репликация ДНК осуществляется **ДНК-зависимыми ДНК-полимеразами.**

Субстратами и источниками энергии для синтеза продукта служат 4 макроэргических соединения – **дезоксирибонуклеозидтрифосфаты дАТФ, дГТФ, дЦТФ и дТТФ**, для активации которых необходимы ионы магния.

Ферменты проявляют каталитическую активность только в присутствии предварительно раскрученной матричной двухцепочечной ДНК.

Синтез цепей ДНК происходит в **направлении $5' \rightarrow 3'$** растущей цепи, т.е. очередной нуклеотид присоединяется к свободному 3'-ОН-концу предшествующего нуклеотидного остатка.

Синтезируемая цепь всегда **антипараллельна** матричной цепи.

В ходе репликации образуются 2 дочерние цепи, представляющие собой **копии матричных цепей.**

ДНК-полимераза — фермент, участвующий в репликации ДНК. Ферменты этого класса катализируют полимеризацию дезоксирибонуклеотидов вдоль цепочки нуклеотидов ДНК, которую фермент «читает» и использует в качестве шаблона.

ДНК-зависимая ДНК-полимераза, использующая в качестве матрицы одну из цепей ДНК

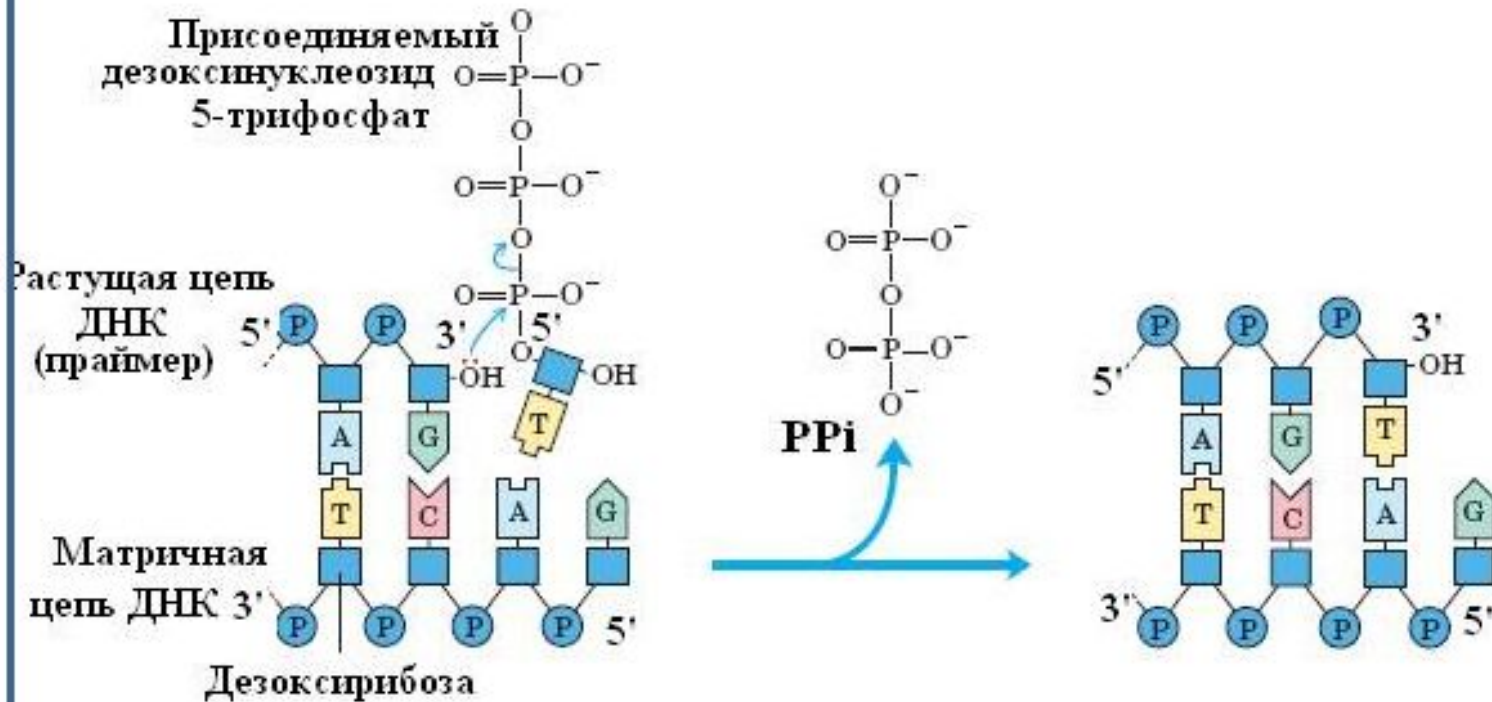
РНК-зависимая ДНК-полимераза (другое название **обратная транскриптаза**, способную считывать информации с РНК (обратная транскрипция)).

Общие свойства ДНК-полимераз

- Не способны расплетать ДНК-дуплекс – нуждаются в односторонней матрице.
- Могут только удлинять предсуществующую нить ДНК или РНК, но не способны инициировать синтез - потребность в затравке (праймере).
- Однонаправленность (униполярность) синтеза: синтез каждой дочерней цепи ДНК происходит всегда в направлении $5' \rightarrow 3'$: нуклеотид добавляется к 3'-ОН концу растущей цепи.
- Односторонняя матрица считывается в направлении $3' \rightarrow 5'$.

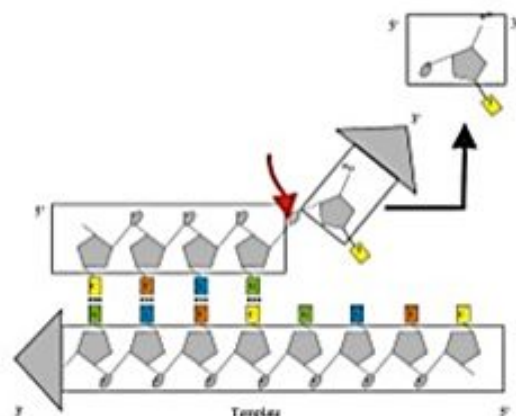
Полимеразная активность ДНК-полимеразы

Образование 5' 3' фосфодиэфирных связей между нуклеотидами



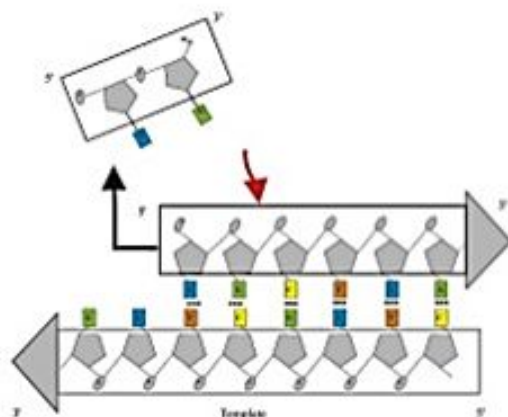
Нуклеазная активность ДНК-полимеразы

гидролиз фосфодиэфирных связей



3' → 5' экзонуклеазная активность

ошибки репликации



5' → 3' экзонуклеазная активность

Удаление праймера

Ферменты элонгации репликации у прокариот

У прокариот элонгацию осуществляют ДНК-полимеразы *I, II, III*, обозначаемые как *pol I*; *pol II*; *pol III*.

Фермент ДНК *pol III*, состоит из 10 субъединиц: $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \delta', \epsilon, \theta, \tau, \chi, \psi$. Все 10 субъединиц образуют полную форму фермента, проводящего репликацию - **холофермента**.

Субъединицы α, ϵ и θ образуют **полимеразный кор**, в котором **α -субъединица** обеспечивает полимеразную активность, присоединяя нуклеотиды к растущей дочерней цепи;

ДНК-полимераза **I** состоит из одной субъединицы и обладает тремя активностями: **$5' \rightarrow 3'$ -экзонуклеазной**, **$3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеазной** и **ДНК-полимеразной**.

$3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеазная активность **ДНК *pol-I*** обеспечивает удаление нуклеотидов с **$5'$ -конца**;

$5' \rightarrow 3'$ -экзонуклеазная активность - разрушение праймера при синтезе фрагментов Оказаки

β -цепь выполняет роль «**прищепки**», которая крепит комплекс полимераз к цепи ДНК и уменьшает вероятность отделения фермента от матрицы до окончания репликации.

$\gamma, \delta, \delta', \chi, \tau$, и ψ -субъединицы связывают РНК-затравку с матрицей и активизируют ДНК-полимеразу **III**, регулируя и усиливая действие полимеразного кора.

Ферменты элонгации репликации у эукариот

плекс, в состав которого входят: факторы α , β , δ , ϵ , γ , ξ ; белок RFC (replication factor C), белок PCNA (proliferating cell nuclear antigen), белок FEN1 (flap endonuclease), ДНК-лигазы, ДНК-

ДНК-полимераза α начи-

полимеразы η , ι , κ , и Rev1 из семейства Y, а также ζ из семейства B. Эти ферменты задействованы в пропуске поврежденных участков ДНК^[3]. Кроме того, существуют также другие эукариотические ДНК-полимеразы, которые пока мало изучены: θ , λ , ϕ , σ и μ .

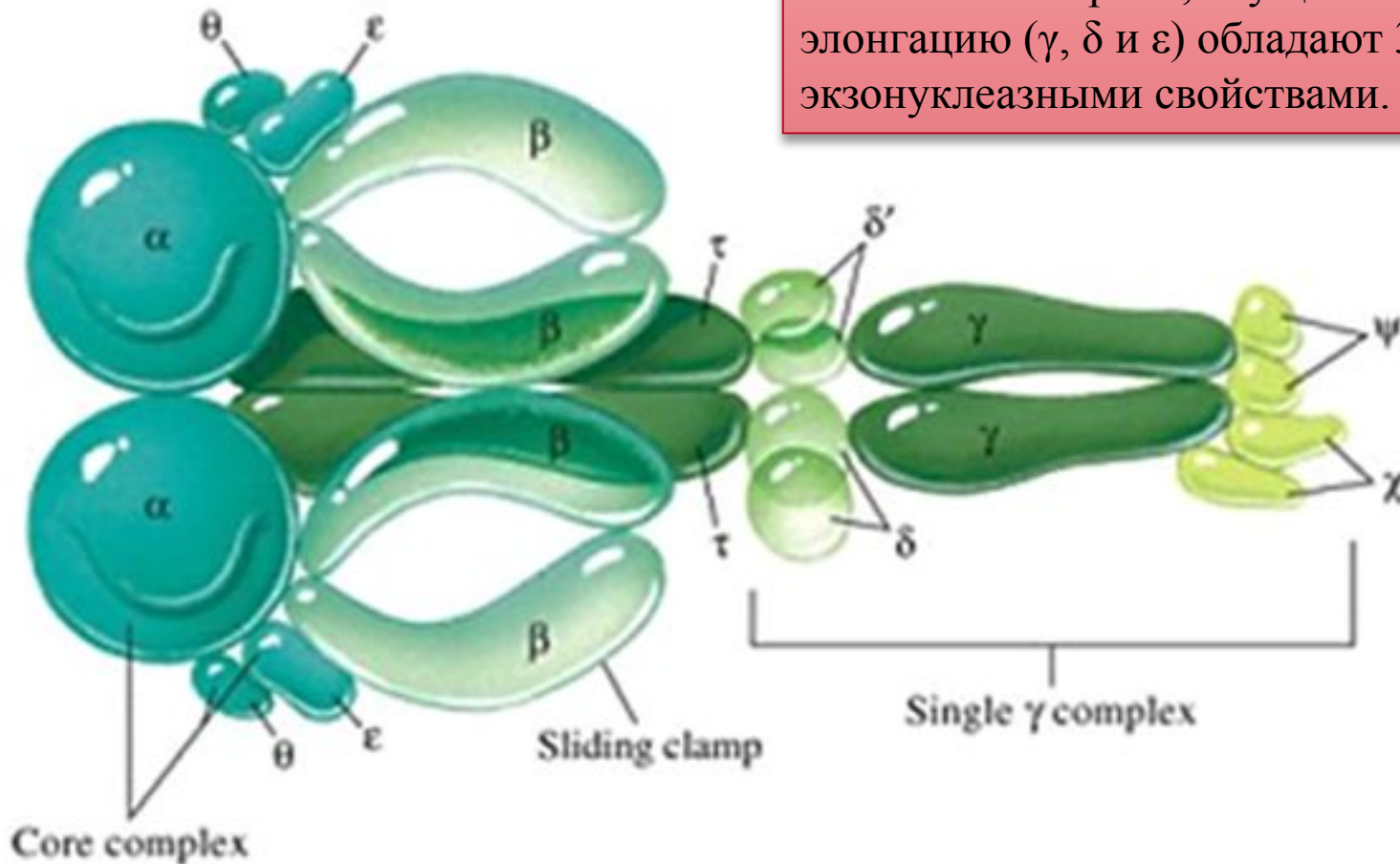
синтезу ДНК приступают

ДНК-полимеразы ϵ и β принимают участие в репарации ДНК, **ДНК-полимераза γ** участвует в репликации митохондриальной ДНК. **β -полимераза** застраивает брешь, образовавшуюся после удаления РНК-участка праймера, обладая ДНК-полимеразной активностью.

С 3'-концом праймера связывается белок **RFC** (репликационный фактор), состоящий из 5 субъединиц. Самая крупная из них **RFC I**, соединившись с 3'-концом праймера, блокирует его синтез и способствует связыванию ДНК с белком **PCNA**.

Дальнейший синтез продолжает **δ -полимераза**, состоящая из 4 субъединиц, в направлении **5'→3'** растущей цепи. Она же осуществляет коррекцию ошибок синтеза (то есть, обладает кроме **5'→3'**-экзонуклеазной активности еще и **3'→5'**-экзонуклеазной активностью).

Ни одна эукариотическая полимераза не может отщеплять праймеры, то есть не обладает 5'-3'-экзонуклеазным действием. Эту функцию выполняют другие ферменты. Только полимеразы, осуществляющие элонгацию (γ , δ и ϵ) обладают 3'-5'-экзонуклеазными свойствами.



Прокариотические ДНК-полимеразы

У бактерий обнаружено пять ДНК-полимераз:

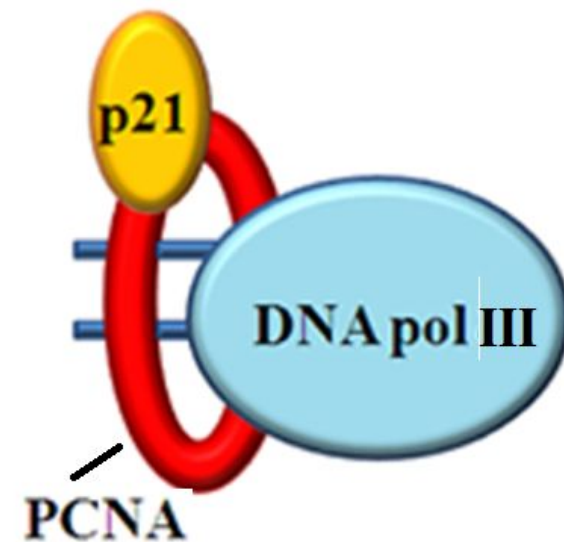
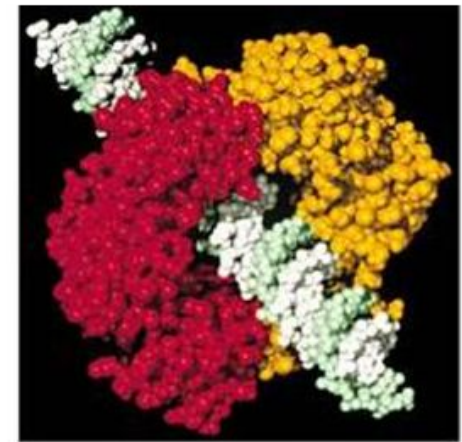
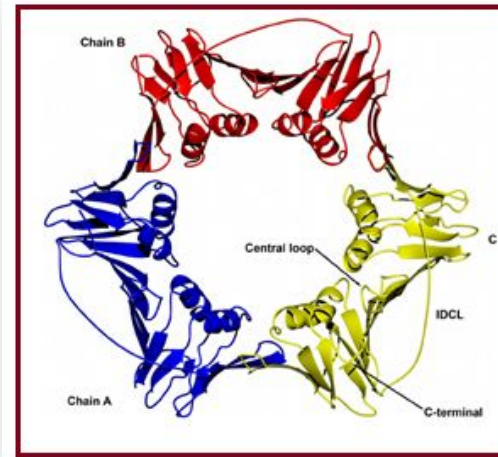
- **ДНК-полимераза I** задействована в восстановлении ДНК, обладает и 5'-3', и 3'-5'-экзонуклеазным действием; действует на запаздывающей цепи для удаления РНК- праймеров и дорепликации очищенных мест ДНК
- **ДНК-полимераза II** участвует в репликации (репарация) поврежденной ДНК. Обладает способностью 5'-3'-удлинения цепочки и 3'-5'-экзонуклеазным действием;
- **ДНК-полимераза III** — основная полимеразы бактерий, обладающая также 3'-5'-экзонуклеазным действием;
- **ДНК-полимераза IV**, ДНК-полимераза семейства Y;
- **ДНК-полимераза V**, ДНК-полимераза семейства Y, принимающая участие в пропуске поврежденных участков ДНК.

Три полимеразы (pol I, pol II и pol III) обладают полимеризующей 5' 3' активностью и способны удлинять цепь ДНК, присоединяя к ней новые нуклеотиды.

- Три полимеразы (pol I, pol II и pol III) имеют обратную 3' 5' экзонуклеазную актив-ность, т.е. способны за собой устранять неправильно вставленные нуклеотиды и рабо-тать в обратную сторону.
- ДНК pol I – единственная ДНК-полимера-за, которая имеет дополнительно 5' 3'- экзонук-леазную активность для удаления РНК-прайме-ра, т.е. продвигаясь вперед, «съедать» нуклеотиды.

Белки скользящего зажима, *DNA clamp*) — белки, которые выполняют функцию усилителя действия ферментов при репликации ДНК.

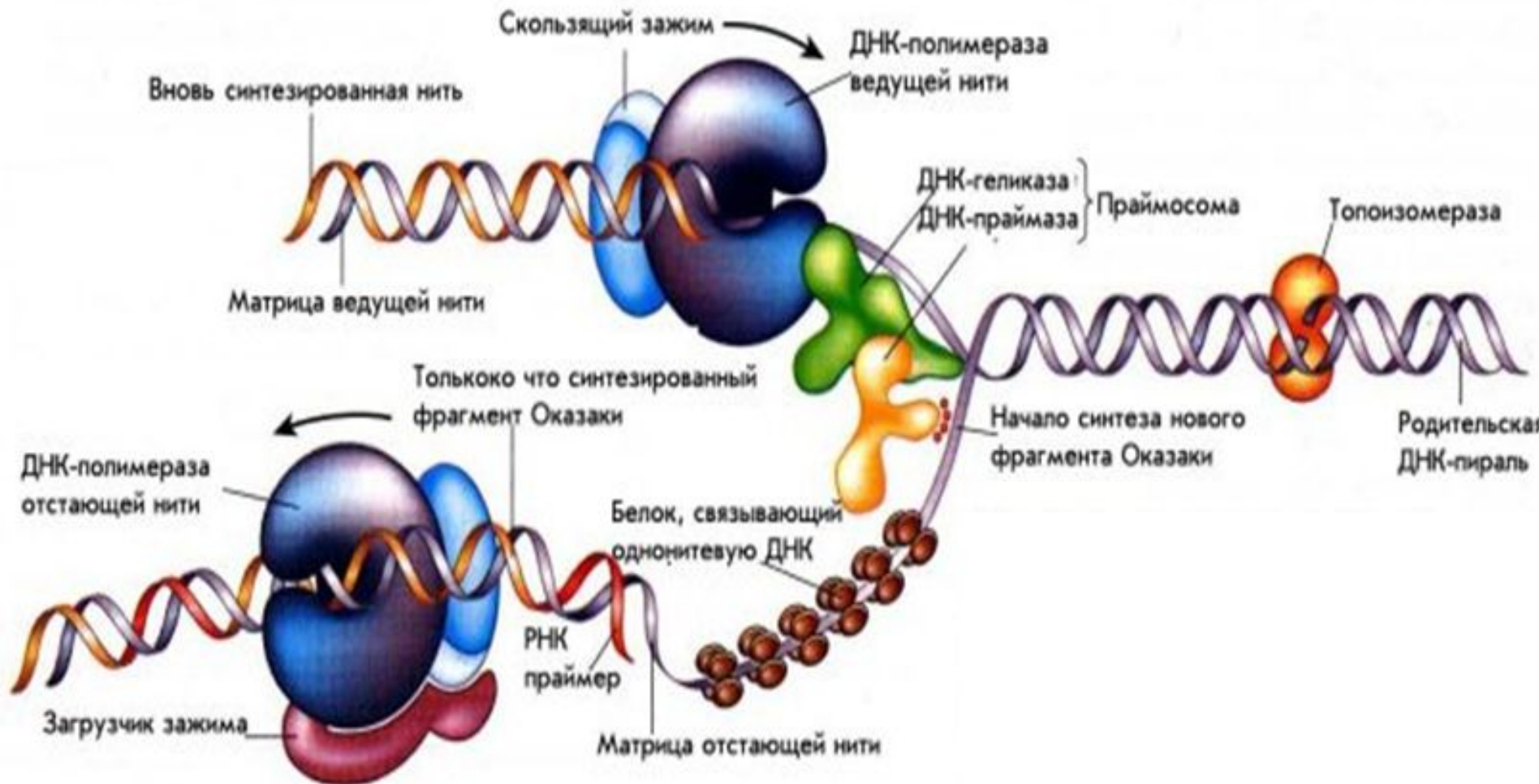
Белки скользящего зажима являются важным компонентом ДНК-полимеразы III и предотвращают диссоциацию фермента от матрицы ДНК. Одним из таких белков является белок PCNA



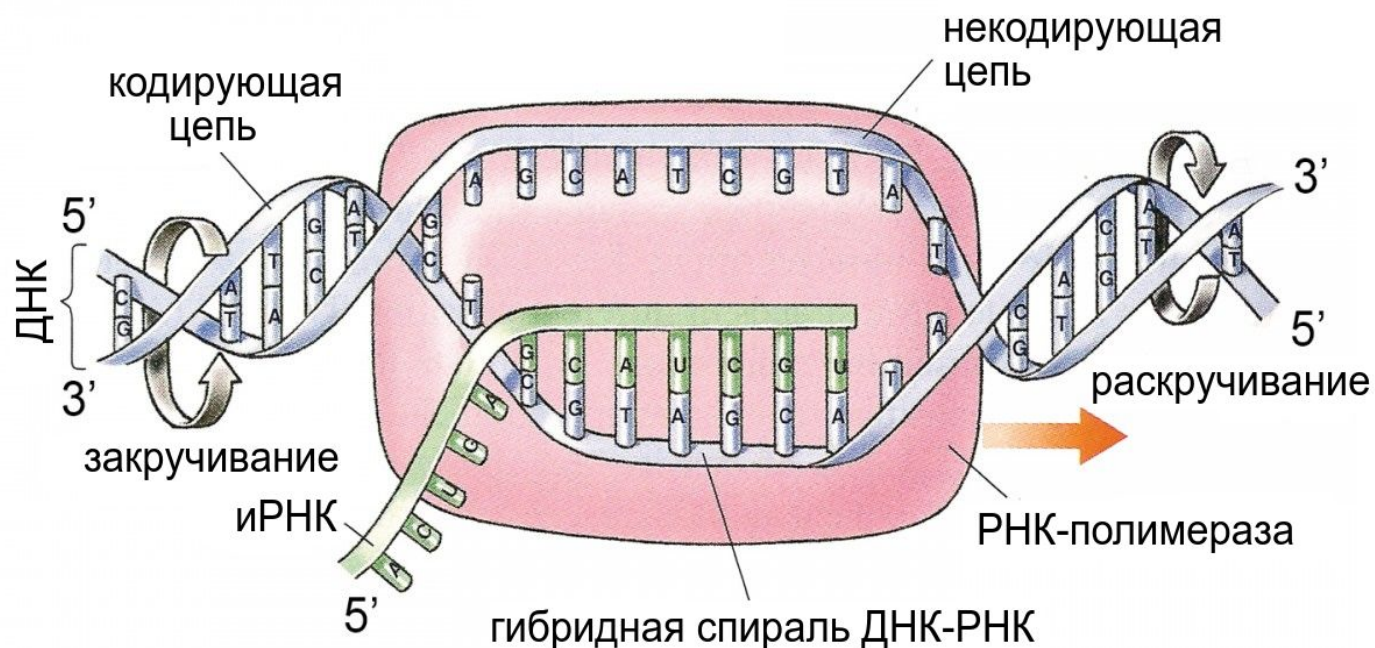
ДНК-полимераза не может синтезировать вторую цепь ДНК сразу. Ей необходим фрагмент уже готовой цепи ДНК. Однако такой способностью обладает только РНК-полимераза

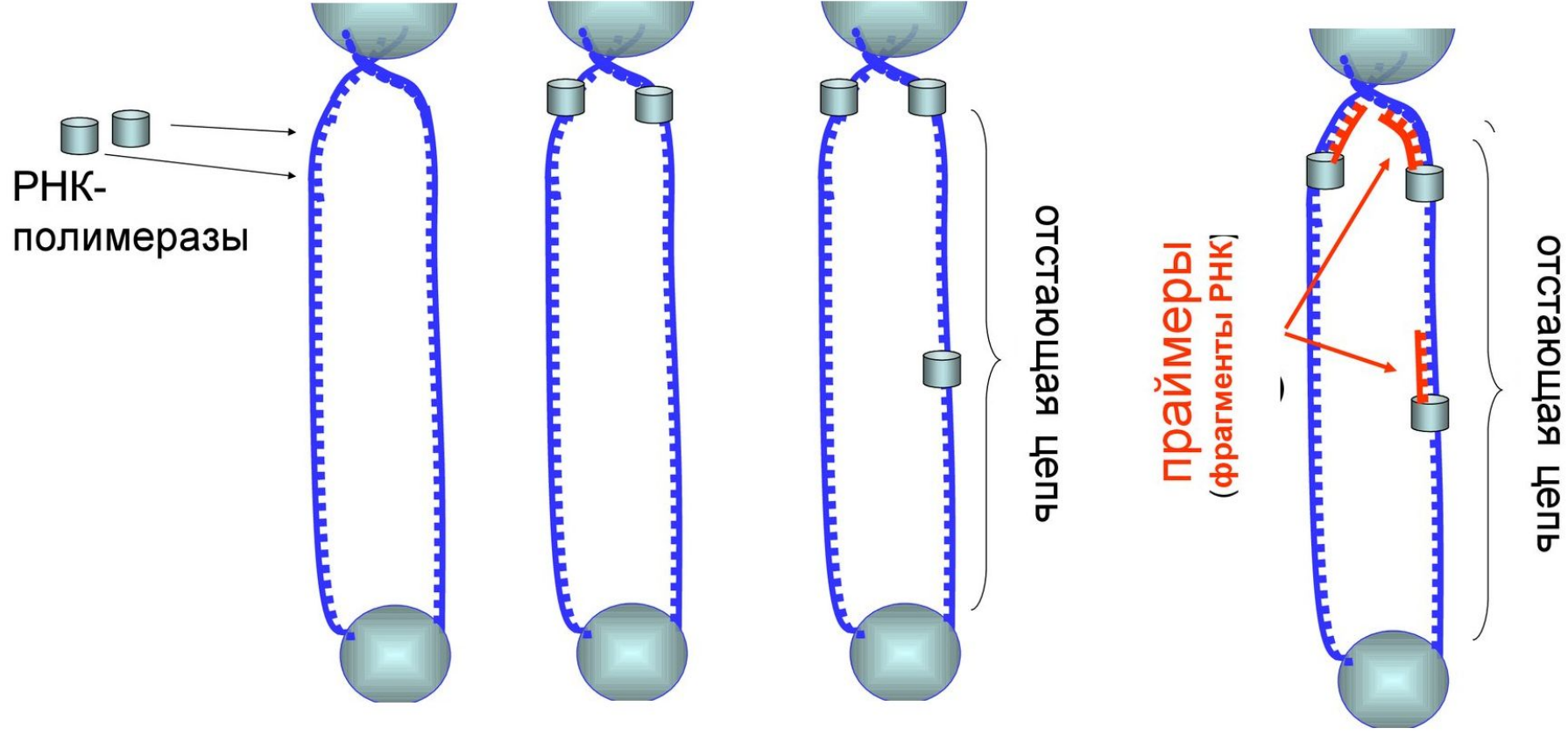
В этой связи, процесс синтеза второй цепи ДНК начинается с синтеза фрагмента РНК, который называется “ПРАЙМЕР”

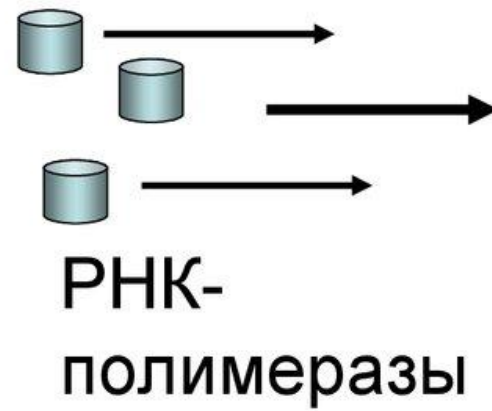
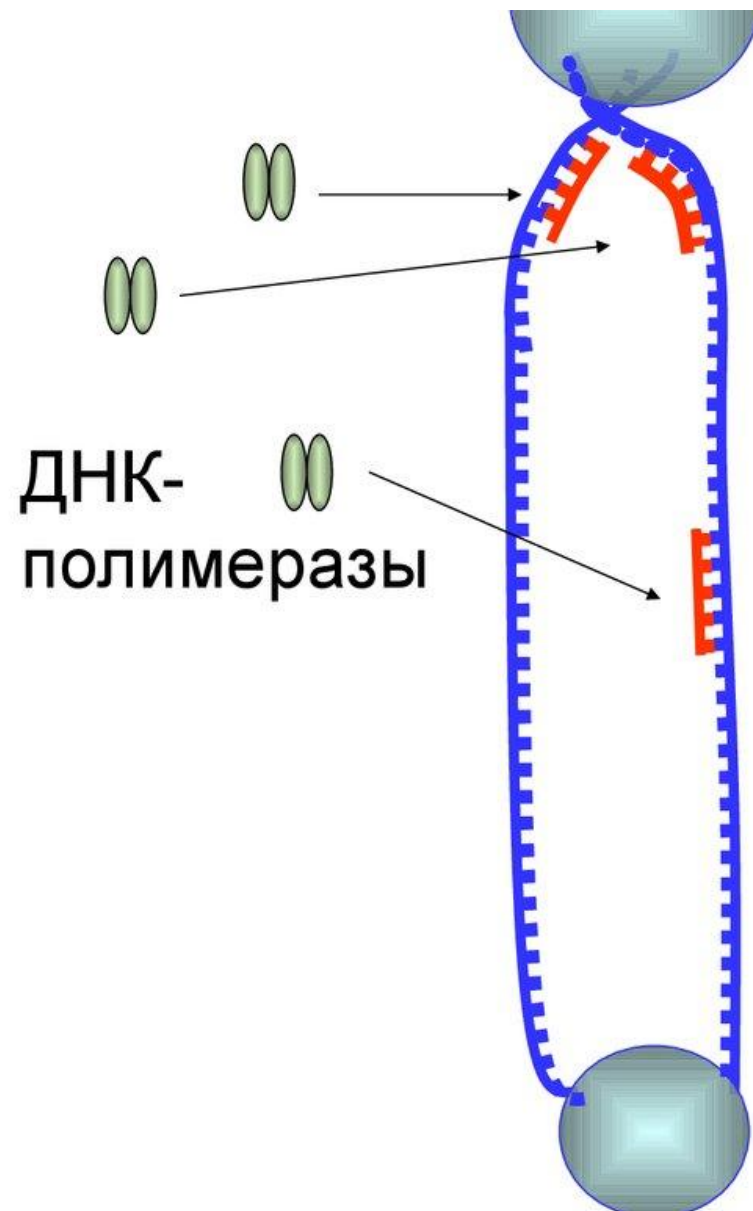
Элонгация репликации



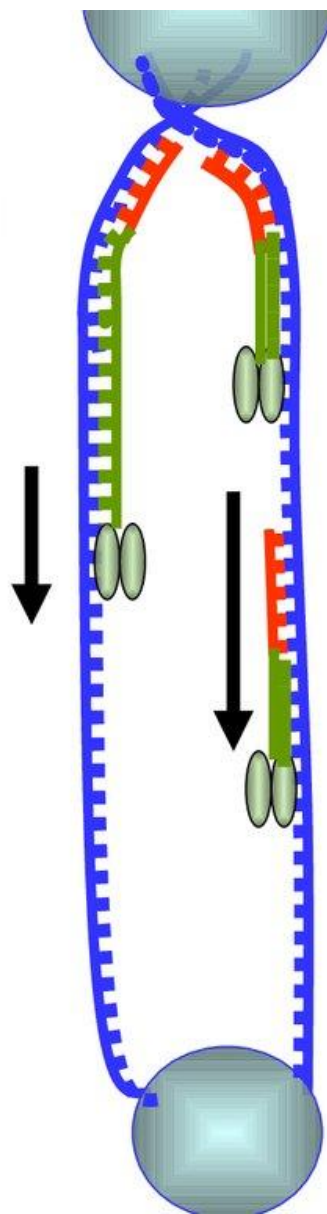
ДНК-праймаза — это фермент РНК-полимераза, который принимает участие в репликации ДНК. Праймаза синтезирует короткий фрагмент РНК, называемый праймером, комплементарный одноцепочечной матрице ДНК. Праймаза играет ключевую роль в репликации ДНК, так как неизвестно ни одной ДНК-полимеразы, способной начать синтез ДНК без затравки (праймера).



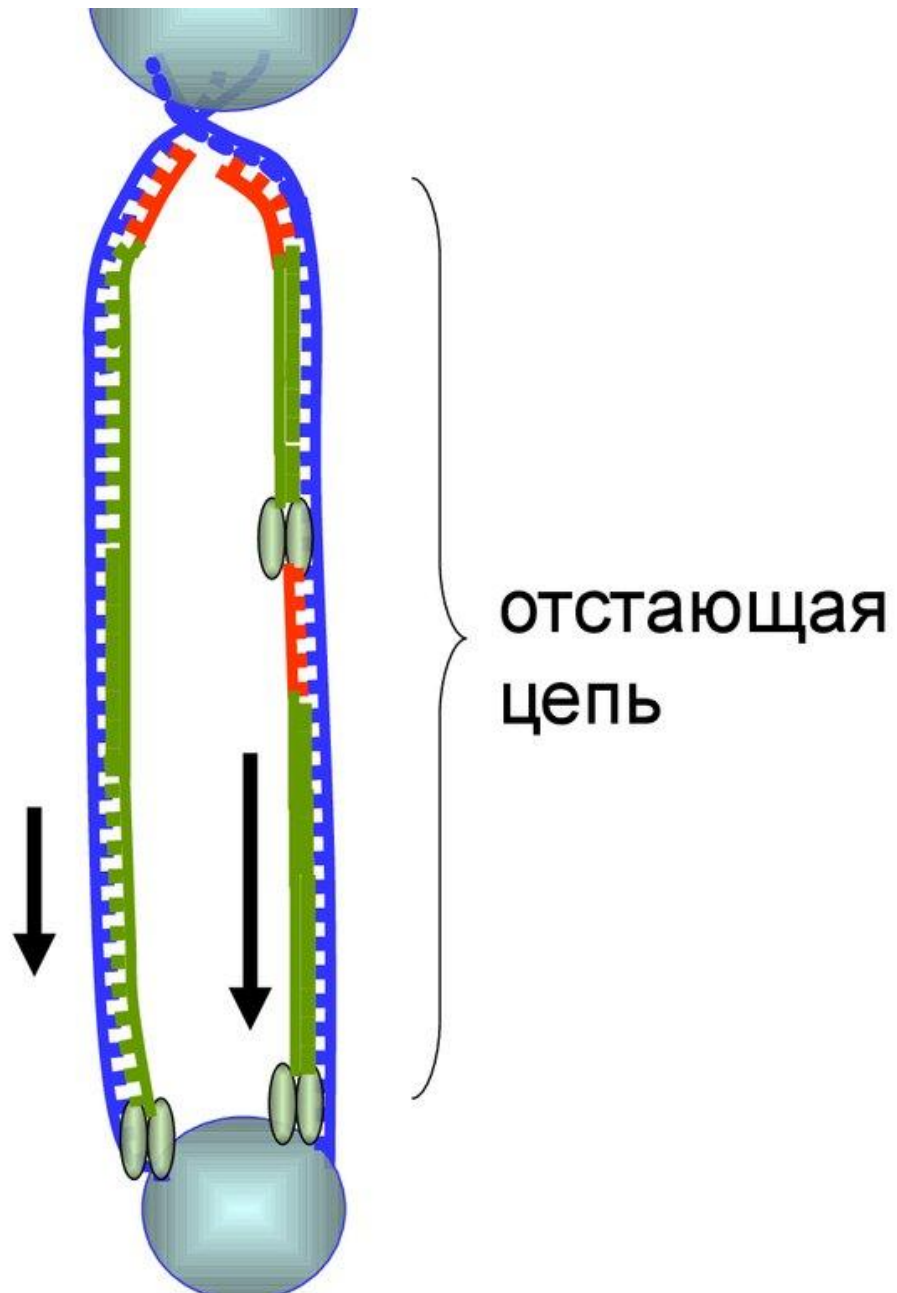




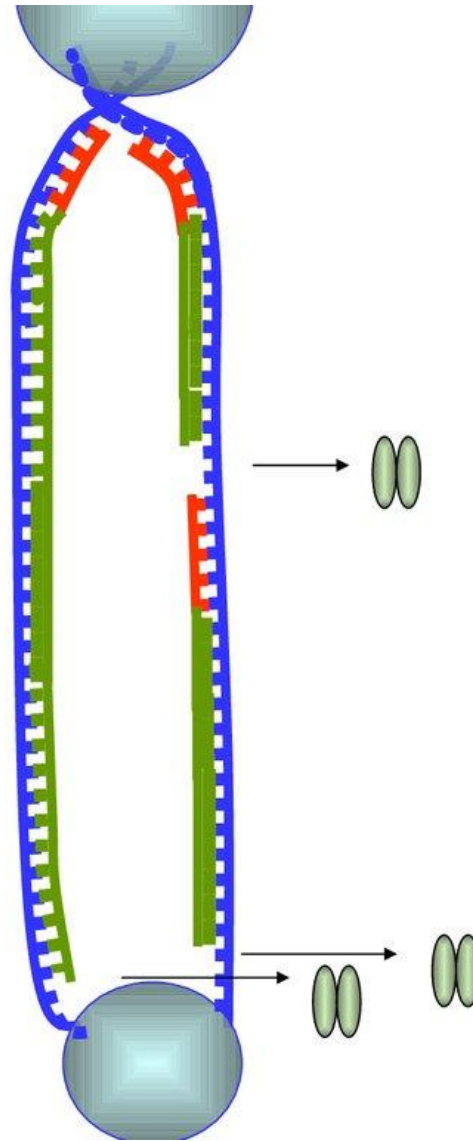
синтез второй
цепи ДНК



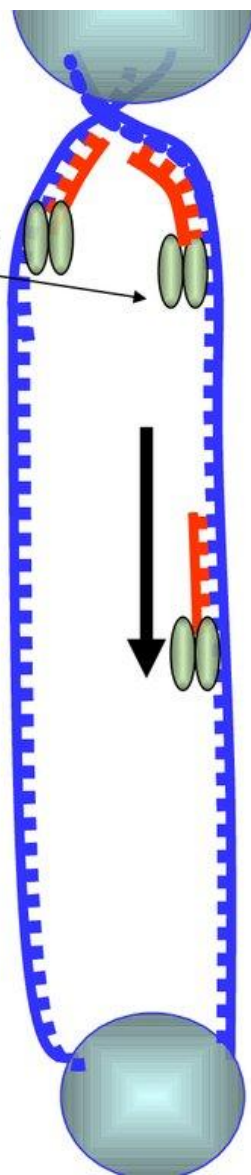
отстающая
цепь



Подготовка
к удалению
праймеров



ДНК-
полимеразы
приступают к
синтезу второй
цепи ДНК

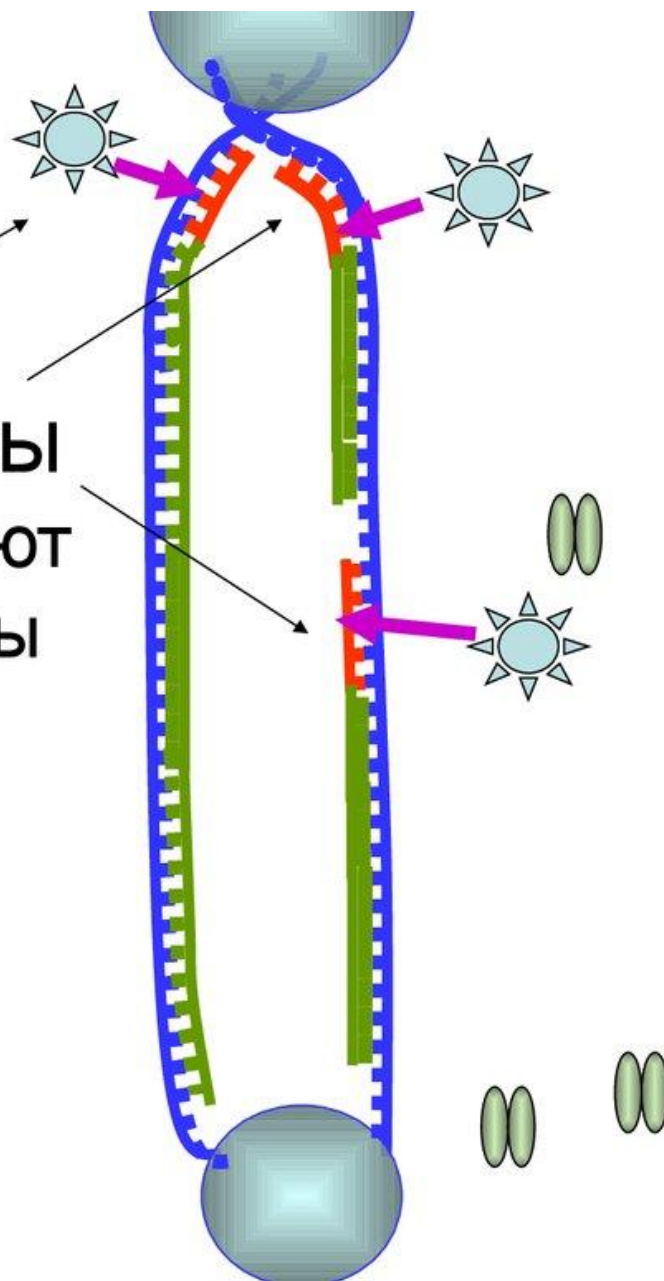


отстающая
цепь

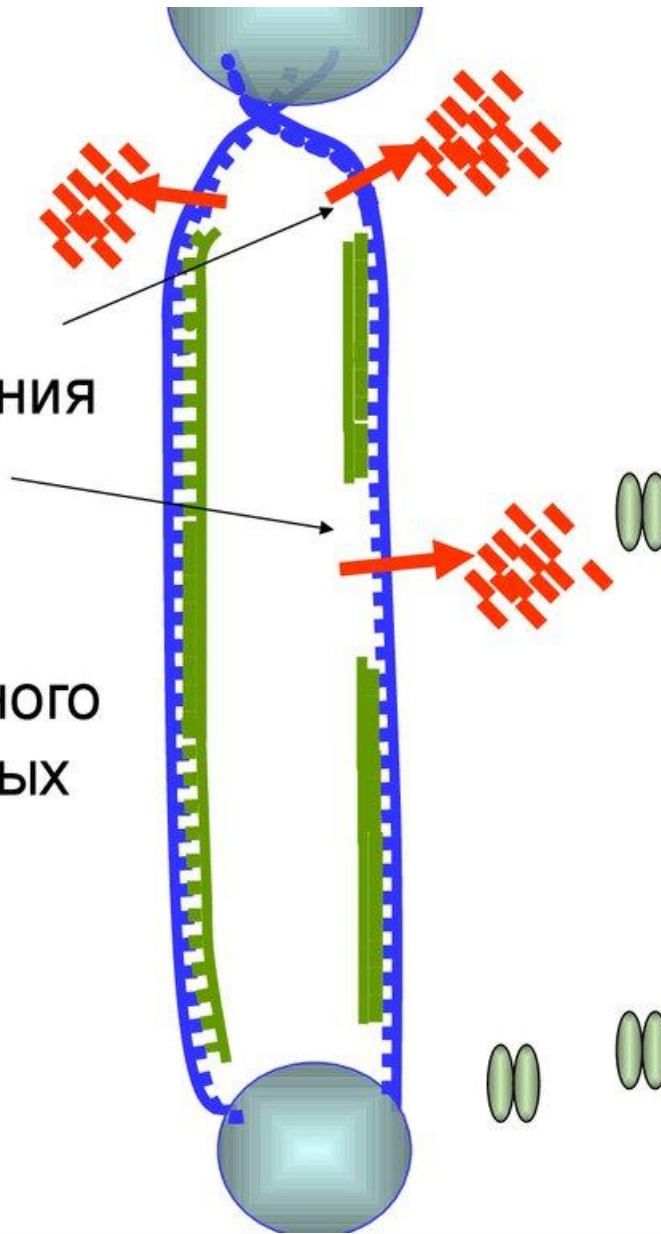
Терминация трансляции

На этом этапе
происходит удаление
праймеров с помощью
ферментов – РНК-аз
(рибонуклеаз Н)
и сшивание отрезков
цепей в единную цепь

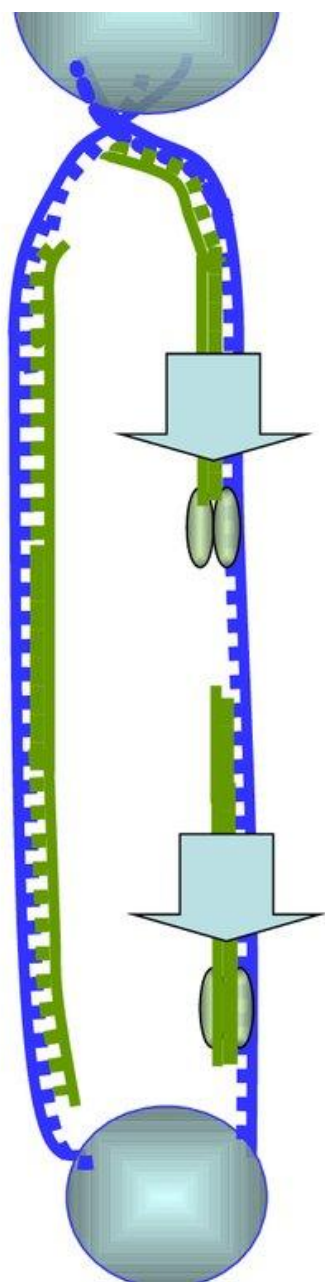
РНК-азы
разрушают
праймеры

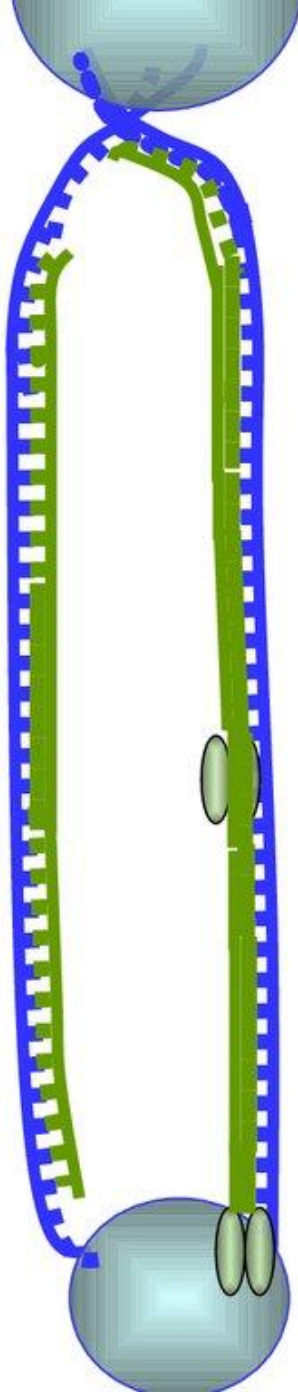


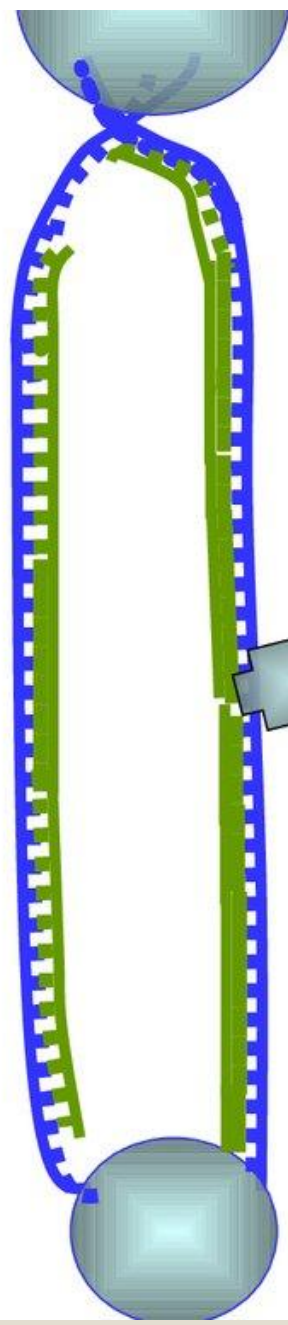
После удаления
праймеров
остаются
промежутки
незавершенного
синтеза вторых
цепей ДНК



Далее, ДНК-полимеразы достраивают пустые участки и формируют длинные цепи на каждой из цепей «материнской» ДНК

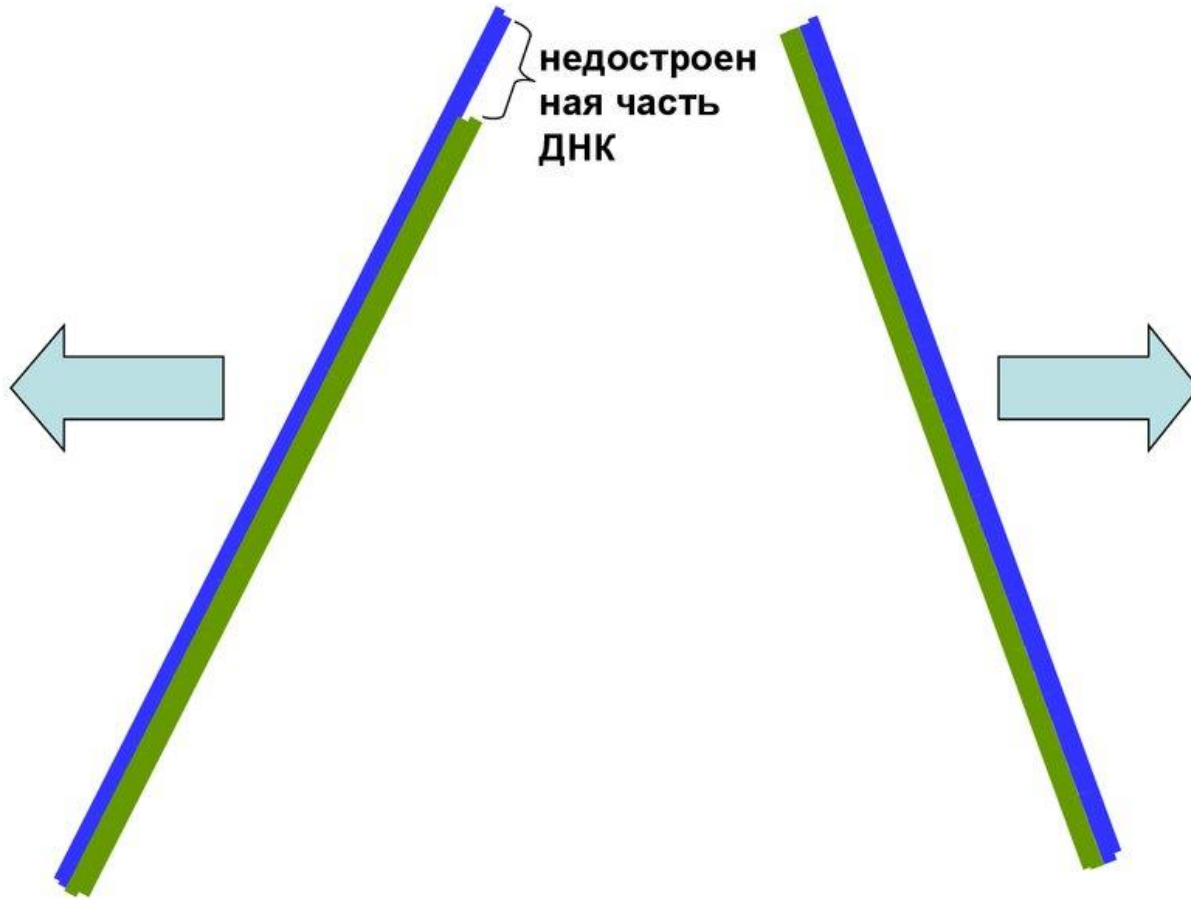






ДНК-лигаза

5 этап: расхождение синтезированных копий ДНК в делящейся клетке



Теломеры и теломераза

Проблема недорепликации линейных концов была поднята А.М.Олейниковым

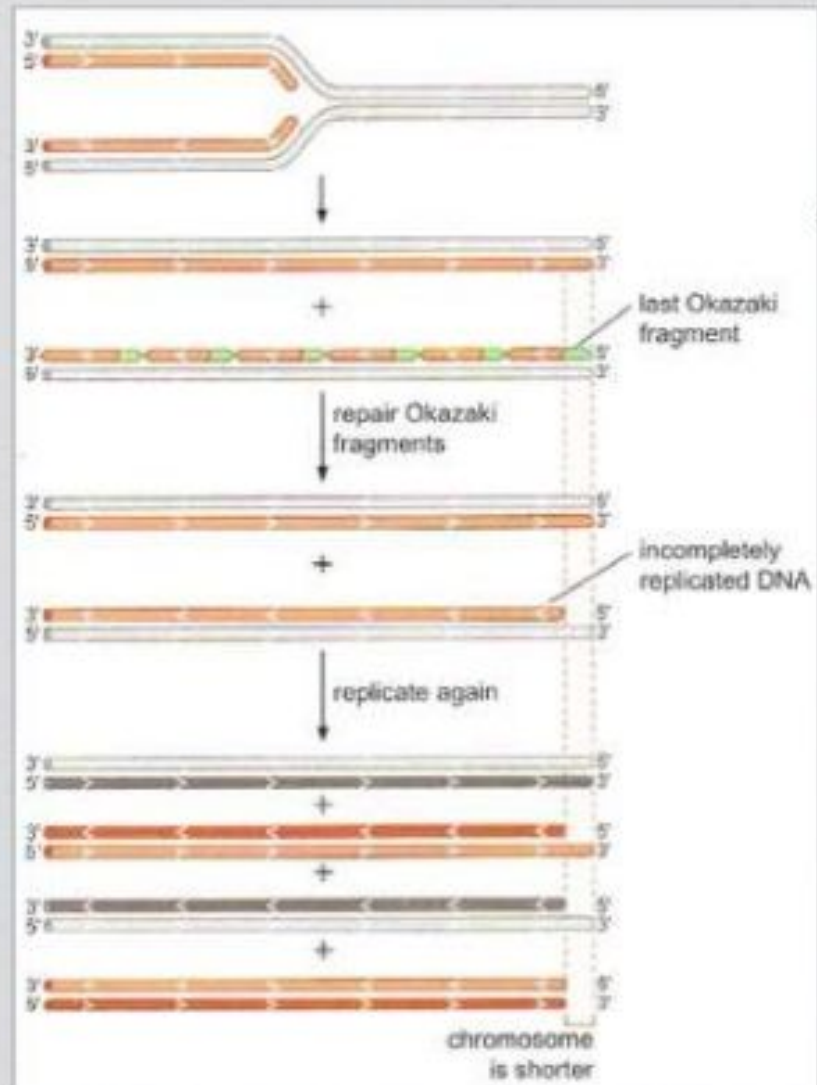
Новые цепи укорочены с 5'концов - где удаляется РНК-затравка, а достроить Днк-полимераза не может без матрицы

При каждом делении клетки хромосома теряет 50 н.п. на концах - теломерах



Проблема концов хромосом

- * При репликации линейных хромосом 5'-конец запаздывающей цепи всегда короче исходной матрицы
- * Если ничего не предпринимать, то через N-ное число делений хромосома исчезнет



Теломераза — фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК (*TTAGGG* у позвоночных) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер, которые располагаются на концах хромосом в эукариотических клетках.

Теломеры содержат уплотнённую ДНК и стабилизируют хромосомы. При каждом делении клетки теломерные участки укорачиваются. Существование механизма, компенсирующего укорочение теломер (теломеразы), было предсказано в 1973 году А.М.Оловниковым. Теломераза состоит из обратной транскриптазы, особой молекулы РНК, которая используется в качестве матрицы для обратной транскрипции во время удлинения теломер.

А.М. Оловников в 1971 году высказал гипотезу о том, что потеря концевых последовательностей ДНК вследствие их недорепликации ведет к старению клетки.

Иными словами, предполагалось, что процесс укорочения теломер и есть тот часовой механизм, который определяет репликативный потенциал "смертной" клетки, и когда длина теломер становится угрожающе короткой, этот механизм предотвращает дальнейшее деление клетки.

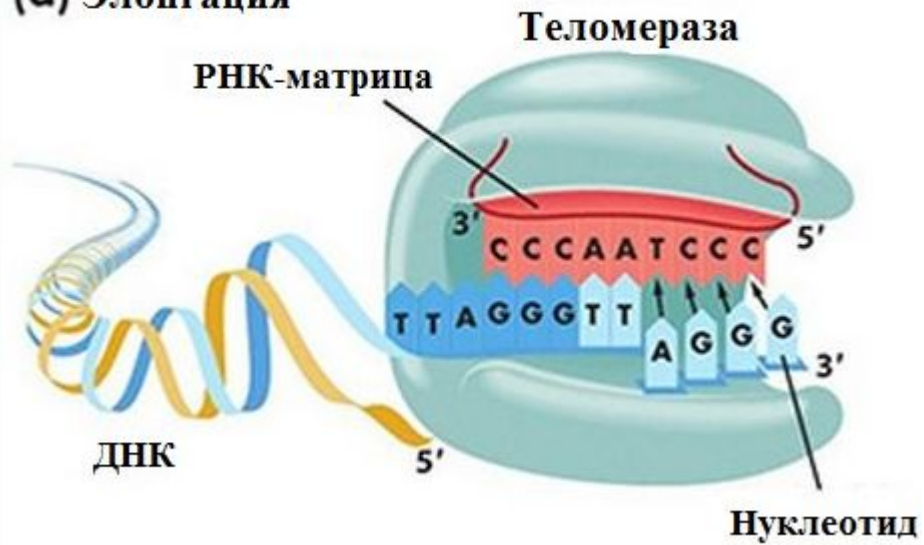
А.М. Оловников предположил также, что в нестареющих клетках (а к ним кроме раковых относятся зародышевые, стволовые и другие генеративные клетки) должна существовать специализированная ферментативная система, которая контролирует и поддерживает длину теломерной ДНК.

ДНК-полимеразы, синтезируя дочернюю цепь ДНК, прочитывают родительскую цепь в направлении от ее 3-конца $\rightarrow$ к 5'-концу. Соответственно, дочерняя цепь синтезируется в направлении $5' \rightarrow 3'$. В противоположном направлении синтез цепи ДНК фермент катализировать не может.

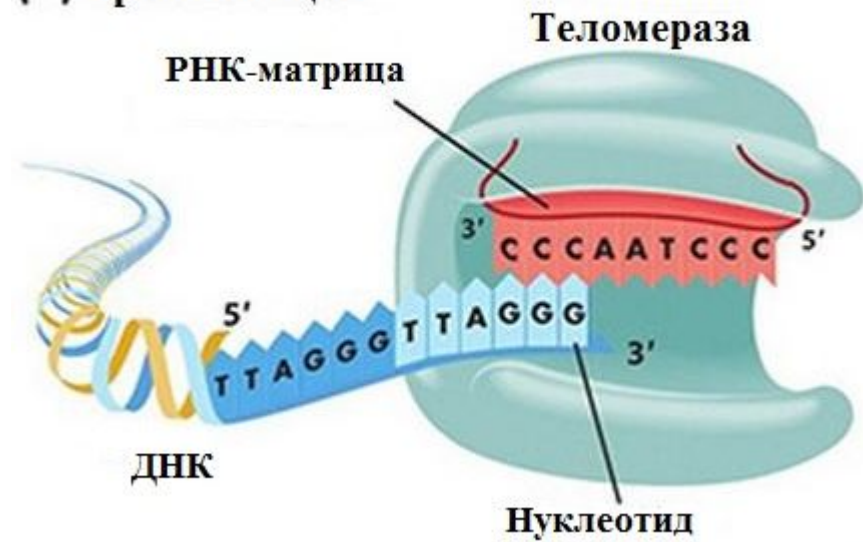
Кроме того, ДНК-полимераза начинает синтез только со специального РНК-праймера - короткой РНК-затравки, комплементарной ДНК. После окончания синтеза ДНК РНК-праймеры удаляются, а пропуски в одной из дочерних цепей ДНК заполняются ДНК-полимеразой.

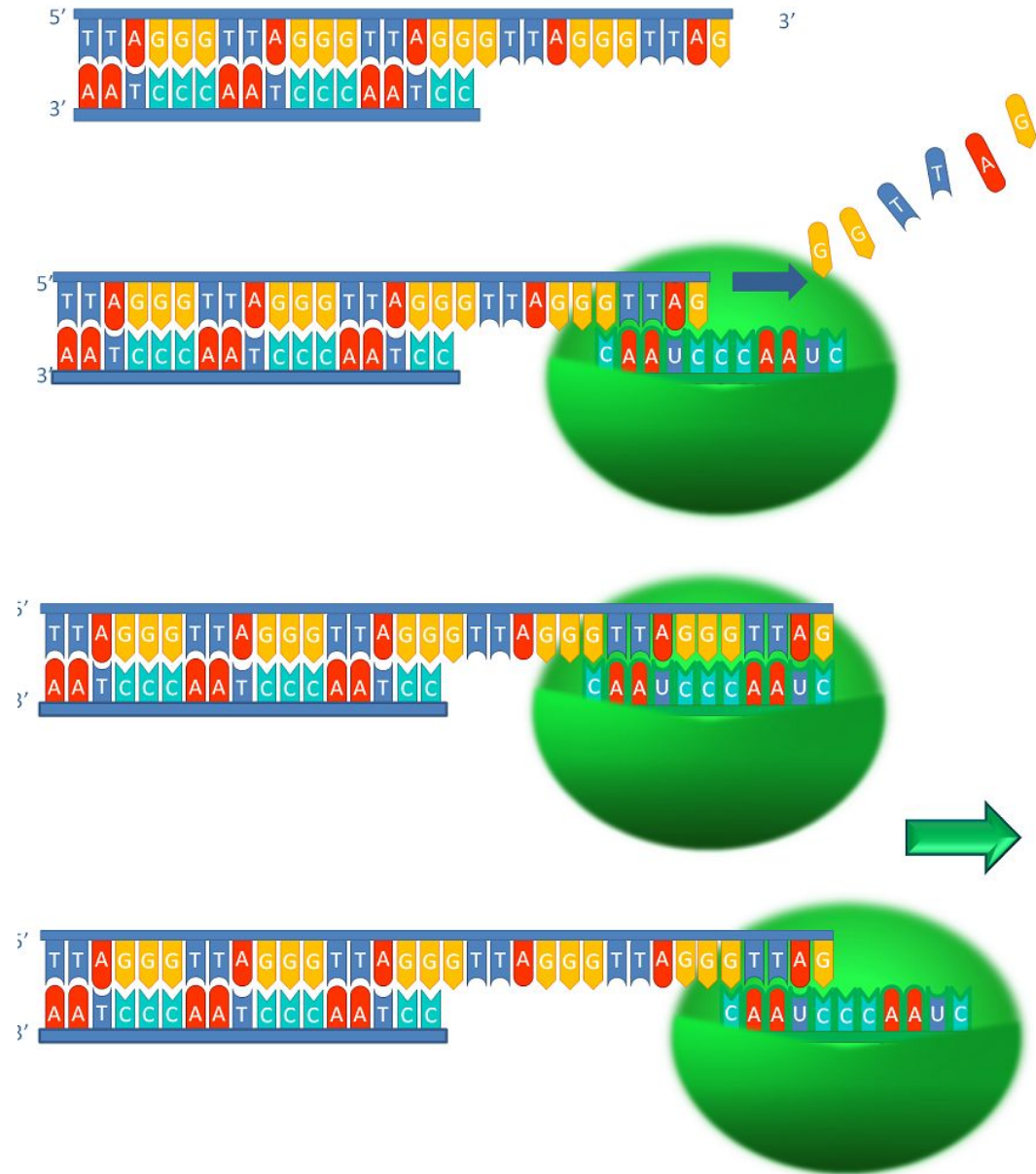
Однако на 3'-конце ДНК такой пропуск заполнен быть не может, и поэтому 3'-концевые участки ДНК остаются однотяжевыми, а их 5'-концевые участки – недореплицированными. Отсюда ясно, что каждый раунд репликации хромосом будет приводить к их укорочению. Понятно, что прежде всего должна сокращаться длина теломерной ДНК.

(a) Элонгация

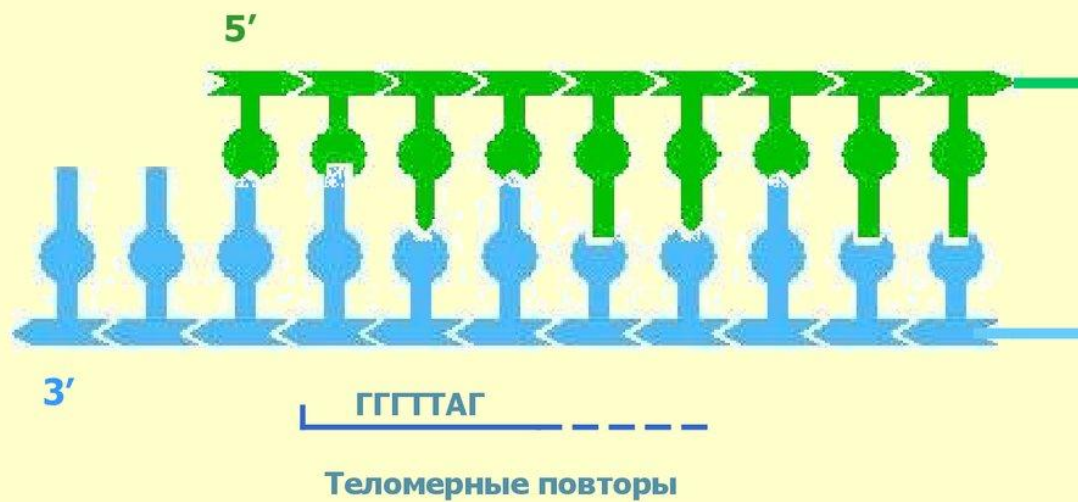


(b) Транслокация

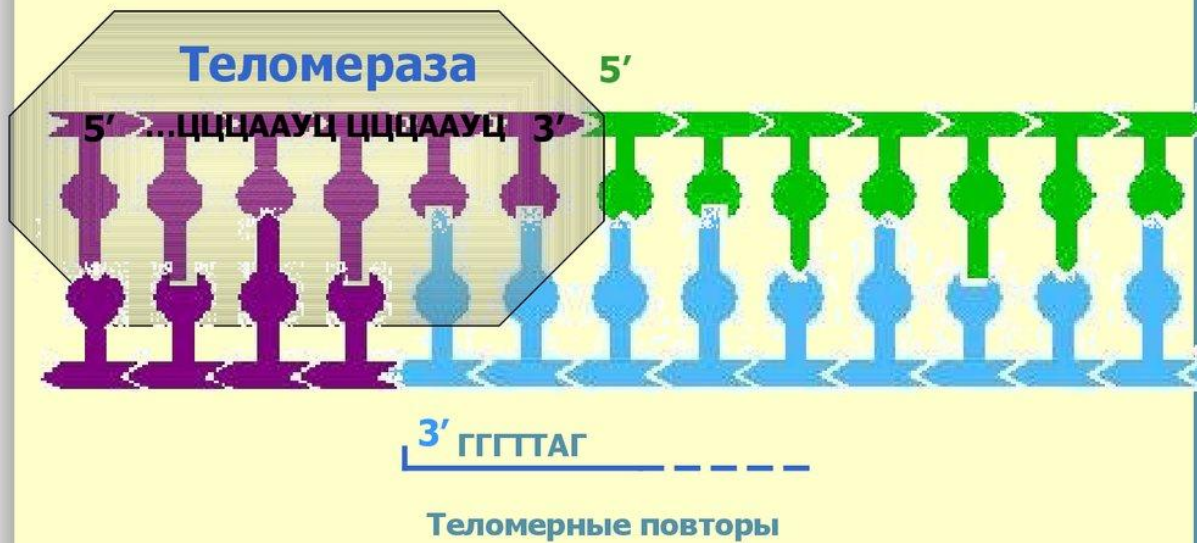




Теломераза



Теломераза



Теломераза

