

1. INFORMACIÓN GENÉTICA

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es, sin lugar a dudas, la molécula más importante de la vida, ya que en su cadena se encuentra la información que determina la estructura de las proteínas, así como las instrucciones para el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular; es la molécula portadora y transmisora de la información genética de generación en generación, conllevando una alteración importante, tanto en la anatomía como en la fisiología del ser vivo que haya sufrido una mutación o cambio de su estructura.

El ADN ha constituido la base de la evolución de las especies desde el origen de la vida en nuestro planeta hace más de 3 billones de años.

Esta estructura, por tanto, es la que contiene toda la información genética. El código o la clave radica en el orden en el que se presentan las cuatro bases: adenina, citosina, guanina y timina. La célula interpreta el código y elabora los productos necesarios para su ciclo vital.

Toda célula recibe una dotación génica (de material hereditario) de genes de su progenitora (o progenitores), y con ella debe ser capaz de producir un gran número de proteínas y realizar numerosas funciones. El genoma humano de una especie es como el producto final de un texto que generaciones y generaciones de individuos han contribuido a corregir, modificar y optimizar para transmitir todos y cada uno de los procesos en él descritos.

Las células constituyen la forma más pequeña de vida. Las células que contienen un núcleo que almacena el material genético se denominan *eucariotas*, mientras que

las células sin núcleo se conocen como *procariotas*. En las células eucariotas el ADN se encuentra en forma de bastones enrollados denominados *cromosomas*.

Las células tienen la capacidad de desarrollarse y dividirse, constituyendo verdaderas factorías en las que se producen millares de proteínas con distintas funciones en el espacio intra y extracelular. Estas distintas funciones definen la especialización celular. Por otra parte, cada una de las distintas moléculas de una célula determinada es capaz de realizar un considerable número de reacciones químicas con moléculas procedentes de otras células.

Las distintas proteínas están formadas por cadenas constituidas por 20 aminoácidos distintos, siendo la secuencia de éstos y la longitud de la cadena la base de la diversidad proteica y polipeptídica. A pesar de que la mayoría de las proteínas son enzimas, muchas proteínas tienen una función estructural y otras actúan como hormonas.

La mayor parte de las características que poseemos los seres vivos las hemos heredado de nuestros progenitores y han sido transmitidas a nosotros desde las postrimerías del origen del hombre. Los experimentos que realizó Mendel en los años sesenta del siglo XX permitieron ver que las distintas características de un individuo se encuentran bajo el control de dos factores distintos, que hoy conocemos como genes, provenientes de cada uno de nuestros progenitores. Del mismo modo, es posible diferenciar entre las características físicas del individuo, a las que denominamos *fenotipo*, y la composición genética exacta del mismo, que se conoce como *genotipo*.

De este modo, los genes que se bastan por sí solos para la expresión de la característica que determinan se conocen como genes *dominantes*, mientras que aquellos que precisan de dos copias para su expresión se denominan genes *recesivos*.

El ADN de cada célula humana es capaz de codificar más de 50.000 proteínas distintas. Los genes que codifican estas proteínas se encuentran situados de forma lineal en la cadena de ADN y están empaquetados en los cromosomas. Cada célula somática humana tiene 46 cromosomas agrupados en 23 pares; cada par de cromosomas ha sido heredado de cada uno de nuestros progenitores.

Por tanto, la secuenciación de nucleótidos de un fragmento de ADN que constituye un gen está presente en forma de código genético. Este código especifica la naturaleza química de las proteínas (la composición de los aminoácidos) que son el producto final de la expresión génica. Se producen mutaciones cuando se altera la secuencia de nucleótidos.

En la replicación, el ADN paterno se copia de modo semiconservativo, originando dos moléculas hijas, cada una constituida por una hebra paterna y la otra recién sintetizada. Tanto si la célula tiene un cromosoma como si tiene muchos, todo el ADN se replicará antes de la división celular. Si el genoma es pequeño y circular, como el de procariotes, tendrá únicamente un origen de replicación, y si, contrariamente, el genoma es muy grande y hay varios cromosomas, tendrá muchos orígenes de replicación simultáneos.

El mecanismo de la replicación es muy complejo y en él participan numerosas enzimas. De entre ellas, la ADN polimerasa es la que es capaz de sintetizar directamente una nueva banda de ADN a partir de un molde o patrón, pero hay muchas otras enzimas que, a su vez, son esenciales para una correcta replicación. Tanto procariotas como eucariotas poseen varias ADN polimerasas, pero sólo una de ellas realiza la función de copia; las demás, están implicadas en funciones de reparación o reemplazamiento de fragmentos cortos en el ADN.

En el ADN hay cuatro nucleótidos distintos, diferenciándose entre sí por uno de sus componentes, la base nitrogenada. El código genético es un triplete, por lo que cada combinación de tres nucleótidos constituye una palabra del código. Casi todos los posibles tripletes especifican uno de los 20 aminoácidos (unidades químicas que forman las proteínas).

Por su parte, la información codificada en el ADN se transfiere primero en el proceso de transcripción a la molécula de ARN mensajero (ARNm). Posteriormente, éste se asocia con un orgánulo celular, el ribosoma, en donde se traduce en una molécula proteica, expresándose así el código genético.

Las modificaciones de la información que se escapan a los mecanismos de reparación constituyen las mutaciones. Una mutación puede representar simplemente el cambio de una base (mutaciones puntuales), o la eliminación de un fragmento más o menos grande de ADN (deleciones). En todos los casos, se producirá una alteración estable y hereditaria en los lugares afectados. Todos los organismos sufren un cierto número de mutaciones espontáneas como resultado de sucesos incontrolables e inevitables. Las mutaciones pueden, no obstante, inducirse con agentes que modifican determinadas bases en el ADN o producen rupturas múltiples en la cadena doble.

Hay excepciones en las que las proteínas no son el producto final de un gen; ejemplo de ello es cuando los genes que codifican el ARN ribosómico (ARNr), que forma parte del ribosoma, y los ARN transferente (ARNt), que actúan en el proceso de traducción, se transcriben pero no se traducen. Por consiguiente, a veces el ARN es el producto final de la información genética almacenada.

Igualmente, las proteínas que constituyen el producto final de la gran mayoría de los genes son muy importantes para los seres vivos, ya que muchas de las mismas son catalizadores biológicos, altamente específicos (enzimas). El papel de estas proteínas es controlar el metabolismo celular, determinando qué carbohidratos, lípidos, ácidos nucleicos u otras proteínas se encuentran en la célula.

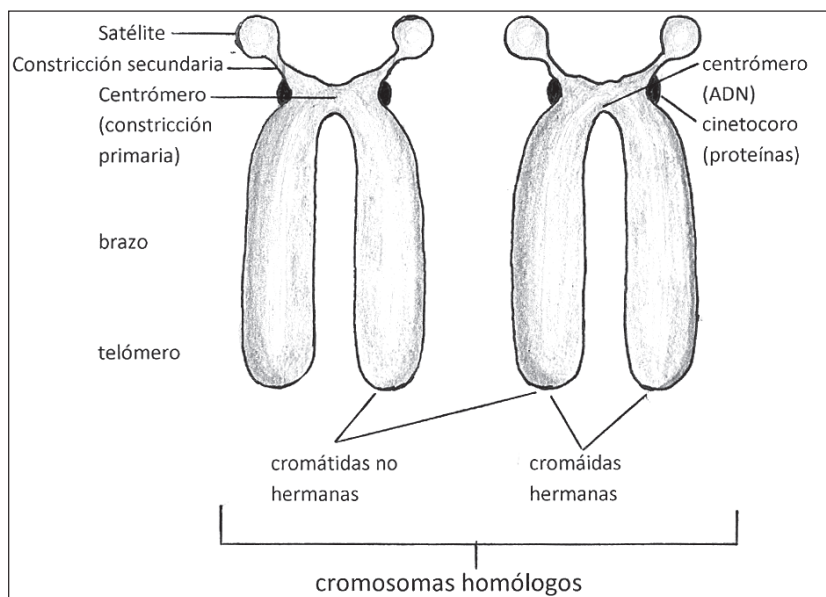
Por su parte, muchas otras proteínas llevan a cabo misiones no enzimáticas, como, por ejemplo: la hemoglobina (transporta oxígeno), el colágeno (proporciona soporte estructural y flexibilidad a tejidos), las inmunoglobulinas (como base de la respuesta inmunitaria), etc.

Estas enzimas, como catalizadores biológicos, disminuyen la energía de activación necesaria para muchas reacciones bioquímicas y aceleran la consecuencia del equilibrio, lo que conlleva que estas reacciones no se den tan lentamente.

2. LOS CROMOSOMAS

Los cromosomas representan el nivel celular de la herencia. Las moléculas de ADN están en el núcleo de las células y forman los cromosomas. Cada célula del hombre tiene 23 pares de cromosomas (2 juegos de 23, en total 46 cromosomas) de forma que cada par tiene un cromosoma de un juego que proviene del padre y otro igual (cromosoma homólogo) del otro juego, que proviene de la madre. Las parejas o pares están numerados del 1 al 22, más dos cromosomas sexuales (XX en las mujeres y XY en los hombres), teniendo cada uno sus propias características.

Las veintidós primeras parejas son cromosomas normales (autosomas) en los que están codificados los caracteres generales del individuo; la pareja número 23 es la pareja de cromosomas sexuales (gonosomas) que determinan el sexo del individuo.



Los cromosomas están integrados por miles de moléculas de ADN que conllevan miles de genes. Los genes complementarios, uno proveniente del padre y otro de la madre, están representados por círculos de colores y controlan un determinado carácter.

Desde la fase embrionaria las células se reproducen dividiéndose por mitosis cada célula en dos células hijas; al reproducirse las células también se reproducen y multiplican los cromosomas.

Cada uno de los 46 cromosomas de una célula se divide en dos partes (cromátidas), y cada parte reproduce la que falta, dando origen a dos células hijas con 46 cromosomas cada una. De esta forma las células se multiplican transmitiendo a lo largo de todo el organismo de un individuo la codificación genética original (procedente de los padres) a través de los cromosomas y del ADN.

Pero la transmisión de este código genético no solo es de célula a célula dentro del organismo de un individuo, sino también de padres a hijos. Para ello, en la raza humana existe un grupo de células diferentes al resto, que son las células sexuales que emigran a los ovarios en la mujer y a los testículos en el hombre; las células sexuales con 46 cromosomas cada una se dividen por meiosis en dos células hijas de 23 cromosomas cada una (la mitad del número total de cromosomas) llamadas *gametos*, que son los óvulos en la mujer y los espermatozoides en el hombre.

En la fecundación del óvulo de la madre por el espermatozoide del padre se fusionan ambos gametos de 23 cromosomas cada uno, para dar lugar a las células embrionarias del nuevo hijo con dos juegos de 23 cromosomas (46 cromosomas en total) cada célula.

Debido a los mecanismos de recombinación genética, el nuevo hijo ha heredado el ADN, los cromosomas normales y sexuales y el código genético de los padres, pero en una combinación específica única, por lo que se parece a los padres, pero constituyéndose en una persona totalmente diferente a las demás.

En el nuevo hijo, el código genético se transfiere de célula a célula por división celular normal (mitosis) y en la pubertad, un grupo de sus células en los ovarios (mujer) o testículos (hombre) transfieren el código genético a la siguiente generación por división celular especial o meiosis en gametos (óvulos en la mujer y espermatozoides en el hombre), y así sucesivamente.

La transmisión hereditaria de los genes, la distribución equilibrada en dos sexos (hombre y mujer), y la mezcla de los genes de ambos en la transmisión hereditaria están, pues, garantizadas de generación a generación por este sistema cromosómico.

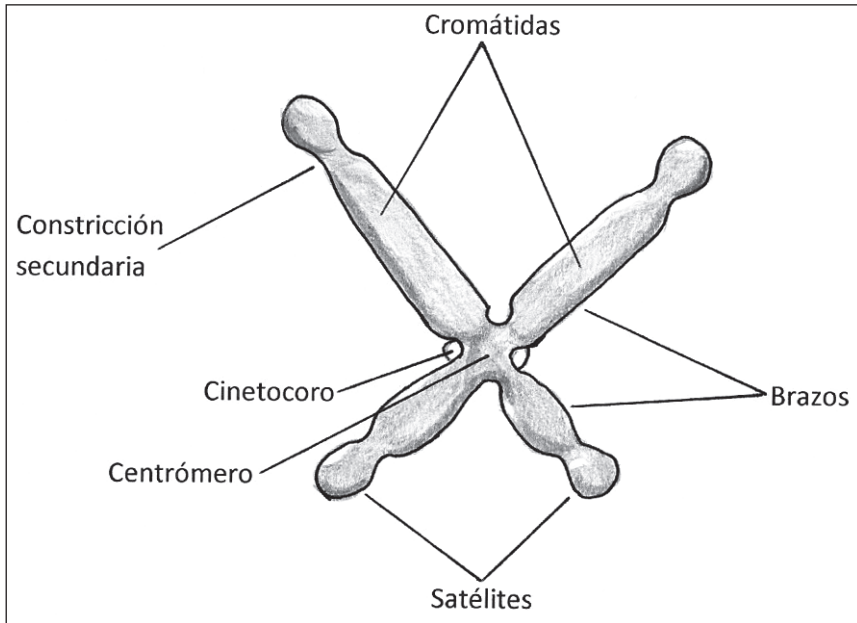
Desde la fase embrionaria, las células se multiplican; al multiplicarse éstas, también se multiplica el ADN y, con ello, se separan sus dos cadenas y cada una reproduce (replica) la otra a la que transmite (transcribe) la marca genética, resultando dos nuevas moléculas de ADN. Todas las células de un individuo tienen el ADN con la misma marca genética.

Además, cuando el individuo alcanza la madurez sexual, ese ADN es transmitido a los gametos (ovario en la mujer y espermatozoide en el hombre) y, a través de ellos, al nuevo hijo, pero de mil formas diversas.

Sin embargo, en la multiplicación del ADN (replicación y transcripción) pueden ocurrir errores en el orden de las bases nitrogenadas dando lugar a mutaciones puntuales, sin causa conocida, o promovidas por agentes radiactivos, químicos o físicos (una mutación

es la causa por la que una bacteria se hace resistente a la acción de un antibiótico pasando este antibiótico de ser eficaz a no serlo ante una infección concreta).

También estas mutaciones pueden ser causa de muerte o enfermedad del individuo y/o descendientes, incluyendo las cardiopatías congénitas.



3. EL GEN

Representa la estructura submolecular de la información genética, que funciona como una unidad y codifica para un determinado producto, ya sea un ARN o una proteína.

El ADN y el cromosoma transmiten el código genético de célula a célula en el organismo de un individuo y también de padres a hijos. En un sentido general y de forma sencilla, podemos definir el gen como el fragmento o unidad más pequeña del ADN y del cromosoma que codifica un carácter o rasgo hereditario transmisible por la herencia.

Cada carácter o rasgo hereditario es controlado por dos genes que se sitúan en el mismo lugar (locus) en los dos cromosomas iguales u homólogos (uno procedente del padre y otro de la madre) de un par determinado. A su vez, cada gen paterno o materno presenta al menos dos alternativas (alelos) que se dan al azar respecto a un determinado carácter:

- Alternativa 1ª (alelo 1º): el carácter SI se manifieste en el hijo.
- Alternativa 2ª (alelo 2º): el carácter NO se manifieste en el hijo.

El carácter se manifestará en el hijo si los genes del padre y de la madre escogen la alternativa 1ª y no se manifestará si escogen la 2ª. Si uno escoge la primera y otro la segunda alternativa, aparecerá o no el carácter en el hijo dependiendo de la fuerza (dominancia) o debilidad (gen recesivo) de cada gen.

Pero el sistema es mucho más complejo. Lo habitual es que cada gen tenga más de dos alternativas; puede tener 5, 8 ó 10 alternativas cada uno, por lo que las combinaciones entre los genes del padre y de la madre para un solo carácter pueden ser múltiples y muy variadas, tantas más cuantas más alternativas tenga un gen (polimorfismos o alelismo múltiple). Un ejemplo típico es la herencia del grupo sanguíneo: los genes del grupo sanguíneo se localizan en el par de cromosomas nº 9 y cada gen tiene 7 alternativas pudiendo originar más de dos grupos sanguíneos.

Hay caracteres dominantes que se imponen sobre los otros y se manifiestan en los hijos (herencia dominante). También los hay recesivos que son débiles, tapados por los dominantes y no se manifiestan (herencia recesiva). Si los genes que controlan un determinado carácter se sitúan en los primeros pares de cromosomas (autosomas), el carácter se transmite a los hijos varones e hijas hembras con una frecuencia similar (herencia independiente del sexo); si se localiza en el par de cromosomas nº 23 o cromosoma sexual la transmisión está influida por el sexo pudiendo afectar más a los hijos varones que a las hijas y viceversa (herencia ligada al sexo).

Las herencias genéticas dominantes, recesivas y ligadas al sexo son de un único gen, de un único rasgo o carácter. Su transmisión es fácilmente reconocible investigando la existencia o no del carácter en cuestión a lo largo de 2-4 generaciones: bisabuelos-abuelos-padres-hijos, ya que hay una alta posibilidad (entre un 25-50%) de que los hijos, nietos o biznietos hereden el carácter y lo manifiesten. Además, al tratarse de un único gen, la herencia sigue unas leyes muy conocidas universalmente que son las leyes de Mendel y, por tanto, su investigación es fácil.

Pero el proceso de transmisión hereditaria es todavía mucho más complejo para la mayoría de los caracteres. En la herencia poligénica la concurrencia de varios genes son necesarios para que un carácter se manifieste. Además, en la herencia poligénica el ambiente y circunstancias de la vida influyen mucho en el fenotipo, haciendo que el carácter en cuestión se manifieste todavía con intensidad más variada.

Son ejemplos claros de caracteres de origen poligénico y ambiental la talla, el peso, el índice cefálico, el cociente intelectual, la pigmentación de la piel, el color de los ojos, etc. y de enfermedades tales como la diabetes, infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial, etc.

En la herencia poligénica es muy difícil predecir si un hijo va a tener un carácter y en qué grado lo va a tener; es muy difícil su reconocimiento en una familia, pues pueden pasar varias generaciones sin que ese carácter se presente y, finalmente, las leyes que rigen

la herencia poligénica son muy erráticas y variables, de forma que hasta pueden ser muy dependientes del ambiente en que viva o vaya a vivir el hijo.

Actualmente, se distinguen como partes integrantes de un gen los elementos que a continuación se describen:

- **Región de control (LCR):** elemento regulador en cis- que permite una expresión génica de alta eficacia, específica de tejido, dependiente del número de copias e independiente de la posición en el cromosoma. Los LCR son considerados como lugares que remodelan la cromatina y controlan el acceso global de activadores y represores a una región amplia del ADN.
- **Secuencias MAR:** ricas en nucleótidos A y T, que flanquean los genes activos y los organizan en dominios o bucles de cromatina.
- **Elementos aisladores o frontera:** secuencias reguladoras que poseen la propiedad de impedir que un potenciador actúe sobre otro gen situado fuera del dominio establecido. De esta forma, ayudan a definir la frontera entre dos locis regulados de forma diferencial y establecer dominios funcionalmente independientes en el cromosoma.
- **Potenciadores:** secuencias de ADN que pueden aumentar la transcripción de un gen en un factor de x 1.000, independientemente de su posición y orientación en el genoma. Los potenciadores suelen ser necesarios para la transcripción eficiente de los genes y, por ello, median la expresión génica selectiva en eucariotas. Los potenciadores pueden actuar provocando cambios reconocibles en la estructura del ADN, uniéndose a determinados factores de transcripción, o bien actuando como lugar de entrada para la ARN polimerasa y otros factores de transcripción basal.
- **Promotor:** secuencias de ADN localizadas entre 500 y 1 bp en relación con la secuencia de inicio de transcripción de un gen, a las que se unen otras proteínas que modifican la velocidad de transcripción.
- **Silenciadores o represores:** secuencias de ADN que dificultan o bloquean la transcripción de un gen.
- **Núcleo del promotor:** secuencia de ADN que permite la transcripción basal de un gen.
- **Gen:** secuencia de ADN que codifica para un producto (ARN o proteína). Dentro de un gen se pueden distinguir los siguientes elementos:
 - **Exón o secuencia codificante:** fragmento de ADN que contiene la información para sintetizar parte de una proteína. Los exones de un gen, además de contener secuencias codificantes, también presentan elementos situados 5', denominados *leader*, y 3', denominados *trailer*, de la secuencia codificante que determinan un correcto inicio y

terminación de la traducción del ARNm. Cabe destacar que los exones de un gen siempre son colineales con la proteína codificada.

- **Intrón:** secuencia no codificante que se intercala entre dos exones de un mismo gen. Los intrones pueden ser muy grandes, incluso mayores que los exones, y se encuentran flanqueados por las secuencias consenso que intervienen en el proceso de maduración del ARN.

En general, los componentes básicos requeridos para que se lleve a cabo una precisa, eficiente y regulable transcripción eucariótica son:

- Dos tipos de elementos de ADN conocidos como promotores y secuencias regulatorias.
- Dos grupos de proteínas nucleares conocidas como factores generales o basales de transcripción y las proteínas reguladoras (activadores y represores).
- La enzima polimerasa que sintetiza el ARN, denominada ARNpol.

PROMOTORES.

Los genes poseen dos regiones distintas funcionalmente: *la región codificante*, que es la secuencia de nucleótidos que determinará, a su vez, la secuencia de aminoácidos de una proteína, y *la región reguladora o promotor*, que controla la tasa a la cual la ARNpol transcribe la región codificante del gen en una ARN.

Los promotores son secuencias de ADN de tamaño variable, localizadas en el extremo 5' de la región codificante del gen y tienen dos regiones:

- *El promotor mínimo o núcleo del promotor*, que es la secuencia mínima de ADN requerida para llevar a cabo la transcripción en ausencia de un activador y, generalmente, contiene la caja TATA o el elemento Inr, o ambos, y el sitio de inicio de la transcripción.
- *La región arriba del núcleo del promotor*, en la que se encuentran secuencias consenso para diferentes factores nucleares que funcionan como activadores o represores de la transcripción.

La transcripción es dirigida por el núcleo del promotor con el estímulo de la región río arriba, que se cree es requerida para la iniciación de la transcripción. Cada promotor tendrá una combinación particular de elementos regulatorios o secuencias consenso positivas y negativas (denominadas elementos "cis"), debido a que actúan sobre su propio promotor con un determinado arreglo numérico y espacial.

POTENCIADORES.

Son elementos tejidos específicos, capaces de inducir un incremento en la transcripción de un gen. Su estructura está compuesta de una variedad de secuencias cortas,

a las cuales se unen diferentes factores de transcripción que, a menudo, distorsionan el ADN e interaccionan con la maquinaria basal de transcripción, provocando un aumento en la transcripción del gen.

La posición del potenciador con respecto al promotor puede localizarse tanto río arriba o río abajo del lugar de inicio de la transcripción y funciona independientemente de la orientación.

Un potenciador puede cambiar la estructura del templado al desestabilizar la compactación del ADN, y localizar la maquinaria basal de transcripción. El papel esencial del potenciador es incrementar la concentración de factores de transcripción en la vecindad del promotor y la formación de una estructura específica de cromatina.

ELEMENTOS DE RESPUESTA.

Son secuencias de ADN que reversiblemente activan, aumentan o reprimen la transcripción en respuesta a señales moleculares. Los factores reguladores que se unen a los elementos de respuesta parecen funcionar a través de interacciones proteína-proteína con el aparato de transcripción, de tal manera que el papel del elemento de respuesta es posicionar a los factores reguladores en los promotores.

Los elementos de respuesta están comúnmente localizados en sitios contiguos o superpuestos a otras secuencias consenso de factores de transcripción.

El gen que es regulado por un elemento de respuesta es reconocido por una proteína específica, sintetizada o activada en tiempos y en tejidos específicos, cuando el gen es expresado; su ausencia significa que el promotor no será activado por esta vía.

4. ADN: ESTRUCTURA FUNCIONAL

4.1. CROMATINA.

El ADN no está en ningún momento aislado. En procariotas el ADN está asociado a proteínas estructurales y reguladoras formando el nucleoide. En eucariotas el ADN interacciona con una gran variedad de proteínas, se espiraliza y condensa para formar la cromatina y los cromosomas. Por tanto, el complejo formado por el ADN y ciertos tipos de proteínas moleculares constituyen la cromatina. La proporción molar de proteína y ADN presente en la cromatina es de 2:1.

Las proteínas más abundantes en la cromatina son las histonas, que se caracterizan por contener una elevada proporción de aminoácidos básicos (como arginina y lisina), que facilitan la interacción entre estas proteínas y la molécula de ADN que tiene una carga neta negativa. Además de éstas, también conforman su estructura como proteínas las ácidas del grupo de alta movilidad.

Los cromosomas constituyen el orden superior de empaquetamiento del ADN y se pueden visualizar al microscopio óptico. La unidad estructural inmediatamente por debajo del cromosoma es la fibra de cromatina, de 30 nm. y visualizable al microscopio electrónico. Se compone de una superhélice de 6-7 nucleosomas por vuelta. Cada nucleosoma es un disco formado por un octámero de proteínas, que son las denominadas histonas, proteínas básicas, muy conservadas a lo largo de la escala evolutiva y que constituyen el corazón del nucleosoma.

Hay cinco tipos de histonas: H1, H2A, H2B, H3 y H4 (con variaciones en esperma). La histona H1 es esencial en el empaquetamiento de estructuras de orden superior, ya que forma parte tanto del nucleosoma como del espacio entre nucleosomas que constituye *la región del enlace*. La doble hélice de ADN se enrolla al exterior del octámero, 145 bases por nucleosoma. El conjunto de un nucleosoma y su región de enlace constituyen el *mononucleosoma*.

Las histonas y el ADN contactan cada 10 pares de bases a través de la hendidura menor del ADN.

Durante la recombinación, replicación y transcripción la estructura de la cromatina cambia y las histonas colaboran temporalmente con proteínas heterogéneas de diversa índole que facilitan su propia modificación estructural. Los factores de transcripción facilitan cambios estructurales en las histonas que permiten la activación génica. Un aumento en la acetilación de las colas de las histonas se asocia con transcripción activa, mientras que una hipocetilización implica represión.

La cromatina poco condensada constituye la *euromatina* y funcionalmente se divide en *cromatina activa*, que es la forma que adquiere la cromatina durante la expresión de un concreto, y *cromatina inactiva*, que es la forma inerte y empaquetada. En distintos tejidos, las regiones se encontrarán en forma de euromatina activa en un momento determinado. El paso de un tipo de cromatina al otro es un proceso dinámico y puede ser frecuente.

Las regiones de cromatina que no se transcriben nunca en ningún tejido, están aún más condensadas, constituyendo la *heterocromatina*. El ejemplo de configuración heterocromática más singular es el que se asocia a la inactivación de uno de los cromosomas X en las hembras de mamíferos.

Ambas cromatinas, activa e inactiva, se diferencian en su estructura. La cromatina activa posee regiones hipersensibles a la ADNasa 1, enzima que degrada el ADN libre que no está cubierto por proteínas. Estas regiones supersensibles a la ADNasa se encuentran en los flancos 5' de muchos genes y ponen de manifiesto la ausencia de nucleosomas en esta región.

Un caso particular de organización de la cromatina está representado por la cromatina del espermatozoide. Durante la espermatogénesis, el ADN de las células germinales es condensado en un volumen mucho menor que el del núcleo de las células precursoras.

En varios vertebrados se ha observado que en la cromatina de los espermatozoides las histonas son sustituidas por proteínas básicas muy simples, conocidas como protaminas. Estas protaminas se unen al ADN en una forma muy distinta a las histonas, ya que se ubican en el llamado surco menor de la doble hélice formada por el ADN y, de esta forma, neutralizan totalmente las cargas negativas del ADN; esto permite que cadenas vecinas de ADN puedan asociarse mediante interacciones del tipo Van der Waals. El resultado es un denso empacamiento del ADN que se incrementa todavía más por la formación de puentes disulfuro entre las moléculas de protamina.

El grado extremo de condensación de la cromatina en el núcleo del espermatozoide impide cualquier tipo de actividad transcripcional. Por lo tanto, la cromatina del espermatozoide es inactiva. Sin embargo, después de la fertilización las protaminas son reemplazadas por histonas en la cromatina del cigoto; esto permite una total remodelación de la estructura básica de la cromatina originalmente presente en el espermatozoide.

El empacamiento del ADN en nucleosomas tiene como consecuencia que varias regiones promotoras de genes potencialmente transcribibles, se tornan inaccesibles para los elementos de la maquinaria de transcripción.

Por lo tanto, deben existir mecanismos que impidan la formación de nucleosomas en sitios regulatorios del ADN o que permitan el desplazamiento de los nucleosomas durante el proceso de activación de los genes. Este empacamiento de los nucleosomas interfiere con el inicio de la transcripción, pero no necesariamente con la fase de elongación de los transcritos en el momento de ser sintetizados.

En concreto, los nucleosomas bloquean el acceso del complejo de transcripción sobre la región promotora del gen y también distorsionan los sitios del ADN con afinidad por proteínas regulatorias. Sin embargo, en ocasiones un nucleosoma unido a la región promotora de un gen puede favorecer la interacción entre factores de transcripción; incluso, hay factores de transcripción que presentan características semejantes a las observadas en las histonas.

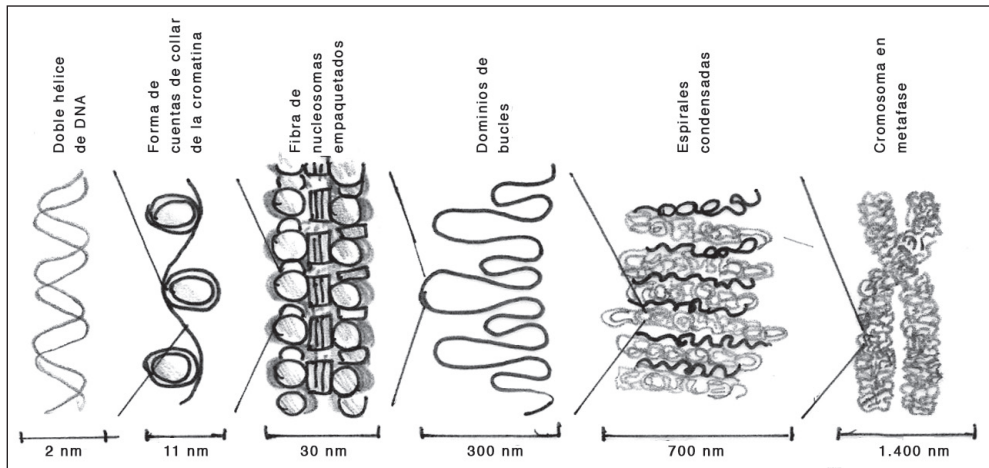
La caracterización de sitios presentes en la cromatina que son hipersensibles a la digestión con DNasa I, constituyen el indicador básico de que existen discontinuidades en la forma como se encuentran espaciados los nucleosomas en la cromatina. Estas discontinuidades ocurren en las regiones correspondientes a promotores o secuencias estimuladoras de genes activos o activables.

Los lugares preestablecidos están presentes en la cromatina en ausencia de señales activadoras del gen, siendo generados durante el proceso de desarrollo embrionario. Al contrario, los sitios remodelados cambian la distribución local de los nucleosomas como consecuencia del proceso de activación del gen en cuestión.

Existe una necesidad de limitar que los nucleosomas ocupen sitios regulatorios del ADN, por lo que existen mecanismos que generen tanto patrones específicos de

posicionamiento nucleosomal, como para que modifiquen estos patrones específicos. Durante la replicación se debe duplicar tanto el ADN, como el patrón de posición nucleosomal.

Por ello, la estructura de la cromatina es interrumpida temporalmente durante la replicación para permitir la separación de las cadenas del ADN y la síntesis de nuevas cadenas hijas. Las nuevas moléculas de ADN resultantes son rápidamente empacadas en nucleosomas, mediante el reciclaje de histonas de nucleosomas viejos y la adición de histonas recién sintetizadas. Este proceso es mediado por factores proteicos especializados en facilitar el ensamblaje de los nucleosomas.



ORGANIZACIÓN DE LA CROMATINA.

El nucleolo constituye el principal organizador nuclear, siendo el lugar donde son transcritos los genes del ARN ribosomal y se ensamblan las subunidades de los ribosomas.

A pesar de que la mayor parte de la cromatina parece estar distribuida en forma homogénea en el núcleo interfásico, se sabe que los cromosomas se encuentran muy bien organizados y divididos en dominios topológicos y funcionales.

El ADN nuclear de los eucariontes está organizado en varios niveles estructurales que incluyen: el posicionamiento del ADN alrededor de los nucleosomas, el empaquetamiento de los nucleosomas en solenoides y el ordenamiento de tales solenoides en bucles constreñidos topológicamente (superenrollados).

La matriz nuclear parece estar involucrada en los procesos de replicación y transcripción del ADN, ya que proteínas que forman parte de los complejos de replicación y transcripción se encuentran próximas a la matriz nuclear durante estos procesos. Además, el ADN y ARN recién sintetizados siempre coprecipitan con la matriz nuclear y las horquillas de replicación se asocian con ésta.

La disposición de los cromosomas dentro del núcleo es muy ordenada. El *nucleotipo* se definiría como aquellos caracteres no génicos del ADN, es decir, independientes de cualquier contenido informacional a nivel de secuencia, que pueden afectar o controlar el fenotipo; la determinación de la organización de los cromosomas dentro del núcleo es un fenómeno nucleotípico. De hecho, existen indicios de que cualquier control nucleotípico del orden cromosómico debe afectar el control de la expresión génica y la propia actividad de los cromosomas.

Por todo ello, células que ocupan posiciones diferentes dentro de un mismo tejido manifiestan patrones diferenciales de asociación entre el ADN y la matriz nuclear, pudiendo ocasionar pequeñas o grandes diferencias en la actividad del genoma de esas células.

La importancia que tiene la preservación de los órdenes superiores de organización de la cromatina para el correcto funcionamiento del núcleo celular se pone de manifiesto en el caso de la infección por virus del herpes simple, ya que esta infección se caracteriza, a nivel celular, por la inducción de alteraciones irreversibles en los órdenes superiores de organización de la cromatina, que se correlacionan con la total inhibición de los procesos de replicación y transcripción del ADN celular, y esto resulta, a su vez, en la suspensión de la síntesis de proteínas celulares.

Por otra parte, aquellos agentes físicos, químicos o biológicos que puedan dañar al ADN nuclear, pueden afectar los órdenes superiores de organización de la cromatina, los cuales deben ser reparados para mantener la viabilidad celular, aunque estos sistemas de reparación del ADN tienen una capacidad limitada para reparar el daño mayor que afecta a dichos órdenes.

4.2. CENTRÓMEROS.

El ADN nuclear es replicado durante la fase S perteneciente a la interfase del ciclo celular, dando como resultado la formación de dos copias de cada cromosoma. Durante la mitosis, la condensación de la cromatina da origen a los cromosomas mitóticos, cada uno de los cuales consta de dos cromátidas idénticas. Estas se mantienen unidas por una estructura conocida como *centrómero*, que se manifiesta, bajo el microscopio, como la región constreñida de cada cromosoma.

Los microtúbulos del huso mitótico se pegan al centrómero y, de esta manera, permiten la separación de las cromátidas hermanas, cada una de las cuales migra hacia un polo del huso mitótico. Al final de la mitosis se reconstituyen las membranas nucleares y los cromosomas empiezan a descondensarse, dando paso a la formación de dos nuevos núcleos, cada uno conteniendo una copia de cada cromosoma original.

Por lo tanto, el centrómero cumple un papel fundamental en el proceso de transmisión de la información genética. Los centrómeros están constituidos por secuencias específicas de ADN con afinidad por ciertas proteínas que, una vez unidas al ADN, forman

una estructura especializada conocida como *cinetocoro*. La unión entre los microtúbulos y las proteínas del cinetocoro permite que los cromosomas se ligen al huso mitótico. Las proteínas de dicho cinetocoro actúan como motores moleculares que dirigen el movimiento de los cromosomas a lo largo de las fibras del huso, permitiendo la segregación de las cromátidas hermanas.

4.3. TELÓMEROS.

Se denominan *telómeros* a las secuencias ubicadas en los extremos de los cromosomas eucarióticos, desempeñando un papel fundamental en la replicación y mantenimiento de la integración de los cromosomas.

Las secuencias teloméricas de una amplia variedad de eucariontes son muy semejantes, y consisten en repeticiones simples de ADN que presentan agrupamientos de residuos del nucleótido de guanina (G) en una cadena de ADN (la secuencia telomérica característica de los humanos corresponde a la secuencia TTAGGG).

Los telómeros tienen un papel específico en la replicación de los extremos de las moléculas lineales de ADN. Debido a que las ADN polimerasas típicas solo pueden extender la longitud de una cadena de ADN a partir de un punto de iniciación y anclaje preexistentes, son incapaces de iniciar la síntesis del ADN a partir de los extremos de una molécula lineal. Por ello, existe una enzima especializada, denominada *telomerasa*, con actividad de transcriptasa reversa, es decir, capaz de sintetizar ADN a partir de una plantilla formada por ARN. Esta enzima se especializa en la replicación de las secuencias teloméricas. Los telómeros sufren un acortamiento como consecuencia del proceso de división celular, por lo que se requiere la actividad de la telomerasa para sintetizar el ADN faltante que permite recuperar la longitud original del telómero.

En los individuos adultos, la longitud total del telómero se va reduciendo gradualmente con cada división celular, hasta alcanzar un valor crítico que conduce a la inestabilidad cromosómica que también afecta a la capacidad funcional del ADN; este fenómeno se asocia a varios defectos en la fisiología celular, siendo un reflejo del proceso de envejecimiento celular y orgánico.

En algunos tumores ha demostrado la reactivación de la enzima telomerasa que explicaría la capacidad de las células tumorales para realizar la división de manera indefinida, ya que la telomerasa les permitiría evitar una reducción crítica en la longitud de los telómeros y, por consiguiente, su desgaste y la viabilidad celular. Por el contrario, en otros tipos de cáncer se ha demostrado la relación entre la inestabilidad cromosómica con el propio desarrollo del tumor, siendo consecuencia de esta inestabilidad la reducción en la longitud del promedio de los telómeros.

5. COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Los ácidos nucleicos son los componentes celulares encargados de la transmisión de información genética. La información pasa mayoritariamente del núcleo al citoplasma a través de los ARN (ácidos ribonucleicos, de hebra doble).

Los ácidos nucleicos son polinucleótidos cuyas unidades, los nucleótidos, constan de una base nitrogenada, una pentosa y un grupo fosfato. El tipo de pentosa determina que el ácido nucleico sea ADN o ARN. En el ADN, la pentosa es la 2-desoxirribosa, mientras que en el ARN es la ribosa. La ausencia de un grupo hidroxilo en el carbono 2' de la pentosa da al ADN una gran resistencia a la hidrólisis por álcali, contrariamente al ARN, que a pH alcalino y 47° C, se rompe a nucleótidos en pocos minutos.

Las bases nitrogenadas corresponden a dos categorías: purinas y pirimidinas. Las dos purinas adenina (A) y guanina (G) están presentes tanto en el ADN como en el ARN. En cuanto a las pirimidinas, el ADN posee citosina (C) y timina (T), mientras que en el ARN la timina está sustituida por uracilo (U). El uracilo difiere de la timina en un grupo metilo en el carbono 5.

La diferencia de una base distinta en el ADN y el ARN estriba en la función que presta el ADN como molécula depositaria de la información genética. La citosina se desamina espontáneamente a uracilo con cierta frecuencia, y si en el ADN hubiera uracilo, sería prácticamente imposible discernir entre los originados por desaminación de la citosina y los propios de la molécula del ADN.

Esto conllevaría una gran tasa de error difícilmente compatible con la función primordial del ADN de transmitir fielmente la información genética de generación en generación. Si el ADN no posee normalmente uracilo, todos los uracilos que se encuentran en el ADN deben provenir de la desaminación de la citosina y deben ser eliminados. De ello se encarga la enzima uracil N-glicosilasa que se "pasea" por el ADN y se para en cada timina y en cada uracilo; si reconoce el grupo $-CH_3$ de la timina pasa de largo; pero en su ausencia, corta la base y los sistemas de reparación celulares colocan la complementaria a la de la cadena opuesta.

Las bases son estructuras planas que, cuando se unen a la posición 1' de las pentosas por un enlace N-glicosílico, constituyen los *nucleótidos*. Cuando un grupo fosfato se une al nucleósido se forma el nucleótido correspondiente. El lugar más idóneo para la esterificación es el grupo hidroxilo del carbono 5' de la ribosa o desoxirribosa. En esta posición se pueden añadir de uno a tres grupos fosfato creando los mono, di o trinucleótidos; por ejemplo, adenín monofosfato (AMP), adenín difosfato (ADP) o adenín trifosfato (ATP).

Base	Nucleósido	Nucleótido	Abreviatura
Adenina	Adenosina	Adenín monofosfato	AMP o dAMP
Guanina	Guanosina	Guanidín monofosfato	GMP o dGMP
Citosina	Histidina	Citidín monofosfato	CMP o dCMP
Timina	Timidina	Timidín monofosfato	TMP o dTMP
Uracilo	Uridina	Uridín monofosfato	UMP

El primer grupo fosfato (alfa) situado en la posición 5' está unido por un enlace de tipo éster, pero los otros dos grupos fosfato (beta y gamma) lo están por enlaces fosfoanhídrido altamente energéticos que liberan una gran cantidad de energía al hidrolizarse. El grupo fosfato puede estar unido también a la posición 3' de la pentosa.

Tanto el ADN como el ARN son polímeros lineales o circulares de alto peso molecular que contienen nucleótidos como unidad estructural. Estos nucleótidos están formados por una base púrica (adenina o guanina) o pirimídica (timina, uracilo o citosina), un azúcar, que es una pentosa y un fosfato.

Por tanto, el ADN es un polímero de dos cadenas polinucleótidas unidas por apareamiento mediante puentes de hidrógeno de las bases, adenina con timidita (A-T) y guanina con citosina (G-T). Por consiguiente, estos nucleótidos contienen las bases adenina, guanina, citosina o timina, y el azúcar 2-desoxi-D-ribofuranosa (la leta "D" indica que derivan del D-gliceraldehído).

Dichos enlaces mediante puentes de hidrógeno va a permitir que, tras la separación de las cadenas, no se produzca la ruptura de los enlaces covalentes.

Además, la especificidad del apareamiento de bases hace que cada cadena funcione como molde para la síntesis de una nueva cadena complementaria. De esta forma, la secuencia de la cadena hija es determinada por la secuencia de la cadena parental y, a partir de una cadena duplex, se forman dos hélices de ADN (replicación), cada una de ellas con una cadena parental, y una cadena hija; es por ello que la replicación del ADN se denomina *semiconservativa*.

El ARN es un polímero de una sola cadena, sus nucleótidos, con el azúcar D-ribofuranosa, contienen las mismas bases que el ADN, a excepción de timina que se cambia por uracilo.

Las bases púricas se unen por su átomo de nitrógeno N-9 con el hidroxilo hemiacetal del carbono C-1' del azúcar a través de un enlace N-beta-glicosídico, con lo que se forma un nucleósido; las bases pirimídicas forman este enlace con el azúcar a través de su átomo de nitrógeno N-1. Los nucleótidos se forman por la adición de un fosfato en el

carbono C-5' del azúcar los nucleósidos. Los átomos de las bases púricas y pirimídicas se diferencian de los átomos del azúcar, porque a estos últimos se les asignan números que llevan el superíndice prima (').

Por su parte, las bases púricas y pirimídicas se representan con su primera letra: adenina (A), guanina (G), timina (T), uracilo (U) y citosina (C), respectivamente.

No obstante, los nucleósidos adenosina, guanosina, timidina, uridina y histidina, en los cuales la D-ribofuranosa está unida a las bases, se presentan con las mismas letras: A,G,T,U y C, respectivamente.

Los nucleósidos que contienen la 2-desoxi-D-ribofuranosa llevan el prefijo 2'-desoxi antes del nombre correspondiente, como 2'-desoxiadenosina (dA).

Los nucleótidos que contienen D-ribofuranosa se designan al agregar el término 5' monofosfato al nombre del nucleósido, como adenosina-5'-monofosfato (AMP), el número indica el átomo de carbono del azúcar al cual está unido el fosfato.

Los nucleótidos que contienen 2-desoxi-D-ribofuranosa llevan también el prefijo 2'-desoxi como 2'-desoxi-adenosina-5'-monofosfato (AMP). Otra forma de nombrar los nucleótidos es aquella en la que se consideran como ácidos disociados, por el fosfato que contienen; por lo tanto se designan: adenilato, guanilato, citidilato y uridilato. En esta nomenclatura los nucleótidos que contienen 2'-desoxi-D-ribofuranosa llevan el prefijo 2'-desoxi-, como 2'-desoxi-adenilato.

Los nucleótidos se unen entre sí por el enlace fosfodiéster, un enlace covalente, que une mediante el fosfato los residuos de azúcares a través de los grupos -OH de los carbonos C-3' y C-5' de dos nucleótidos consecutivos, lo cual da origen a las cadenas de polinucleótidos: polirribonucleótidos si contienen ribonucleótidos o polidesoxirribonucleótidos si contienen 2'-desoxirribonucleótidos.

Dicho fosfato del enlace fosfodiéster se representa con la letra "p", la cual a la izquierda o a la derecha del símbolo del nucleósido indica el enlace fosforilo en C-5' o en C-3', respectivamente.

Otra representación muy usual del oligonucleótido es aquella en que la D-ribofuranosa es una línea vertical, el enlace fosfodiéster es una línea diagonal con una letra P y las bases se escriben en forma abreviada en la parte superior del azúcar.

Por otra parte, los componentes de los nucleótidos presentan sus átomos en conformaciones específicas que le dan a esta unidad estructural el menor contenido de energía y, por lo tanto, la mayor estabilidad.

Las conformaciones para los nucleótidos son las que se encuentran en los ácidos nucleicos en la naturaleza y son las que les confieren la mayor estabilidad energética a estas macromoléculas.

La secuencia de nucleótidos unidos por el enlace fosfodiéster constituye la estructura primaria o covalente de los ácidos nucleicos. En tanto que las estructuras estables que

adoptan las cadenas de polinucleótidos, como la doble hélice del ADN y las regiones de doble hélice en los ARNs, representan su estructura secundaria. Las estructuras más complejas, como el superenrollamiento del ADN, el nucleóide bacteriano y la cromatina de eucariontes, se consideran el nivel estructural más alto de los ácidos nucleicos y constituyen la estructura terciaria de estas macromoléculas.

Los nucleótidos pueden participar en otras funciones metabólicas en las células, además de las que hemos descrito como formadores de los ácidos nucleicos.

Así tenemos como la adenosina-5'-trifosfato (ATP) participa como fuente de energía en, prácticamente, todas las reacciones anabólicas, y la guanosina-5'-trifosfato (GTP) participa en la activación de las proteínas G, las cuales regulan diferentes procesos metabólicos, como la activación de la adenilato ciclasa, enzima que produce el adenosin-3'-5'-monofosfato cíclico (cAMP), un mensajero secundario en el metabolismo celular y de la fosfolipasa C, la cual produce el diacilglicerol y el inositol trifosfato, que son también mensajeros secundarios celulares.

En resumen, aunque la molécula de ADN contiene toda la información genética, no todo el ADN es expresado.

Para los genes que se expresan (secuencias codificantes), la información del ADN se transfiere a una molécula de ARN por un mecanismo llamado *transcripción* y, posteriormente, la información es codificada en una cadena polipeptídica (*traducción*).

El código genético (que es la clave para descifrar una secuencia nucleótida en una secuencia polipeptídica) se lee en series de tres nucleótidos (codones). Cada codón codifica un aminoácido, de tal manera que un gen incluye una serie de codones que en el sentido 5' → 3' codifican una secuencia de aminoácidos en dirección amino terminal-carboxilo terminal.

Para la traducción se requiere, a su vez, de:

- Un ARN mensajero (ARNm) que contenga los codones.
- Un ARN de transferencia (ARNt) que contenga una secuencia complementaria al codón (anticodón) y al aminoácido que codifica.
- Los ribosomas, organelos encargados de la síntesis de proteínas y que están constituidos por ARN (ARNr) y proteínas.

5.1. FUERZAS QUE ESTABILIZAN LA ESTRUCTURA DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Las interacciones que estabilizan la estructura de los ácidos nucleicos son: el efecto hidrofóbico, las fuerzas de Van der Waals entre las bases apiladas, los puentes de hidrógeno entre las bases complementarias y las interacciones iónicas e hidrofílicas de los ácidos nucleicos con iones y el medio acuoso, respectivamente.

Las hebras del ADN que forman la hélice tienen orientaciones opuestas: una va en dirección 5' hacia 3', y su complementaria en la 3' hacia 5'. La ruptura de los puentes de hidrógeno por calor, álcali o compuestos químicos produce la separación física de las dos hebras de ADN y se denomina *desnaturalización*. La desnaturalización por calor es total a los 90° C y por álcali, a pH superiores a 11,3. En ambos casos, el proceso es reversible y, al desaparecer el agente desnaturalizante, la renaturaliza; es decir, vuelve a adquirir la estructura doble helicoidal original.

La temperatura a la cual la mitad de las moléculas han pasado al estado desnaturalizado se denomina *temperatura de fusión (T_m)*. Esta temperatura de fusión varía de unos organismos a otros, de acuerdo con su porcentaje de G + C; cuanto mayor es éste, mayor será la temperatura de fusión. Apareamientos erróneos ocasionales entre bases no complementarias también originarán un descenso de la T_m con respecto a una hélice perfectamente apareada.

En definitiva, la estabilidad de doble hélice del ADN y, por lo tanto, su T_m, depende de varios factores, que incluyen el tipo del disolvente, el tipo y la concentración de iones en disolución y el pH. Sin embargo, no son los puentes de hidrógeno entre las bases complementarias el factor más importante que contribuye a su estabilidad.

La desnaturalización por calor puede, además, romper los enlaces fosfodiéster, por lo que en muchas ocasiones se utilizan agentes desnaturalizantes alternativos, entre otros, pH elevado y agua destilada. Un pH superior a 11 elimina los puentes de hidrógeno entre las bases al cambiar la carga de muchos de los grupos que intervienen en estas uniones no covalentes. El agua destilada impide la neutralización de los grupos fosfato de la molécula por sales de sodio y magnesio; al ser los grupos fosfato de marcado carácter negativo, su repulsión causa la separación física de las hebras y, por tanto, su desnaturalización.

El proceso de recuperación de la estructura nativa, una vez que el agente desnaturalizante ha desaparecido, se denomina *renaturalización o reasociación*. El proceso de renaturalización es un mecanismo muy valioso para evaluar la relación genética entre diversos organismos; mostrándonos las similitudes, identidades o divergencias entre ADN de distintas procedencias.

Dicha renaturalización del ADN tiene lugar en dos pasos:

- Dos secuencias complementarias colisionan al azar y se aparean formando una hélice corta.
- El apareamiento se extiende a todo lo largo de las hebras a modo de "cremallera".

El ADN renaturalizado recupera todas las propiedades físicas y químicas del ADN "nativo" original. En ocasiones, este proceso de renaturalización se denomina "*hibridación*", debido a que las moléculas desnaturalizadas no se renaturalizan con "su hebra original", sino con cualquier otra con la que tengan complementariedad.

5.2. ORGANIZACIÓN DEL GENOMA EUCARIONTE

En el ADN eucariótico los genes pueden estar interrumpidos y existen grandes secuencias que no codifican proteína alguna y que son parte del ARN como regiones flanqueantes no traducidas; éstas pueden tener un papel importante en la regulación de la expresión genética.

También existen secuencias que no se traducen pero que contienen señales necesarias para la transcripción o la replicación y secuencias que funcionan como sitios de unión al cinetocoro en la mitosis. Otras regiones del ADN presentes en el genoma eucariótico que no se traducen son las secuencias altamente repetitivas, conocidas como *ADN satélite*; la función de estos elementos, si es que la tienen, aún se desconoce.

En el ADN eucariótico existen secuencias que interrumpen las secuencias codificantes (exones) de un gen. Estas secuencias no codificantes (intrones) se eliminan del ARN antes de que éste sea exportado al citoplasma por un mecanismo de corte y empalme que se conoce como *splicing*. En eucariontes inferiores, la mayoría de los genes no tienen intrones y no hay genes con más de cuatro exones, mientras que en organismos superiores sólo un número pequeño de genes no presenta intrones.

Los intrones están localizados en todo tipo de genes, incluyendo los que codifican para los ARN ribosomales y de transferencia. Algunos genes son expresados por patrones de "splicing" alternativo, es decir, que una secuencia en particular es eliminada como si fuera intrón en ciertas situaciones, pero es retenida como exón en otras. Algunas veces, este "splicing" alternativo involucra únicamente secuencias 5' o 3' no traducidas, afectando la regulación de la expresión del gen, pero no modifica la proteína codificada. Sin embargo, algunas veces la sustitución o eliminación de un exón puede cambiar la secuencia proteica.

Uno de los principios de la capacidad genética es que el material genético existe como una masa compacta dentro de un espacio limitado en donde tiene lugar su actividad de replicación y de transcripción. La longitud del ADN como una molécula extendida excede varias veces el compartimento que la contiene.

El material genético se observa como una masa de cromatina en el núcleo durante la interfase, mientras que en el instante de la división está más estrechamente empaçado en cromosomas. En la interfase la cromatina se puede dividir en dos tipos: la eucromatina, donde el material genético está menos empaçado que en los cromosomas mitóticos, y la heterocromatina, donde el empaçamento es similar a los cromosomas en mitosis.

La subunidad fundamental de la cromatina en los eucariontes es una estructura denominada *nucleosoma*, que contiene 200 pares de bases de ADN alrededor de un octámero de pequeñas proteínas básicas llamadas *histonas*. Estos nucleosomas están organizados en fibras helicoidales que contienen 6 nucleosomas por vuelta. La fibra está presente en los dos tipos de cromatina, por lo que otras proteínas diferentes a las

histonas son las responsables de la organización del material genético en eucromatina o heterocromatina.

5.3. ADN EN ORGANELOS.

Los caracteres que no se heredan de acuerdo con las leyes de Mendel, indican la presencia de genes fuera del núcleo que no utilizan la segregación de los husos mitóticos para distribuir réplicas a las células hijas. Estos genes se contienen fuera del núcleo celular, en el ADN de ciertos organelos como mitocondrias y cloroplastos.

Los genomas de estos organelos codifican para todos los ARNs y para algunas proteínas sintetizadas en el interior del organelo. Otras proteínas son codificadas por el ADN nuclear, sintetizadas en el citoplasma y transportadas al organelo.

BIBLIOGRAFÍA

Ingeniería genética y transferencia génica. Marta Izquierdo Rojo. Ediciones Pirámide, 2001.

Genética y biomedicina molecular. Esther Orozco-Gariglio. 1999. Editorial Uteha.

Medicina Interna. Ferreras-Rozman. 1992. Volumen I. 12ª edición. Editorial Doyma.

<http://genomasur.com/lecturas/Guia10.htm>

<http://www.biotech.bioetica.org/clase1-14.htm>

<http://www.biotech.bioetica.org/ap1.htm>

http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol_112.html

<http://www.scielo.php>

http://es.geocities.com/com4es/de_la_historia.htm

<http://www.geocities.com/ResearchTriangle/Lab/2513/historia.htm>