

- rentiation. *Science* 211, 1272, 1981.
- Wilson, J.D., Griffin, J.E., Leshin, M., y George, F.W. *Role of gonadal hormones of the sexual phenotypes*. *Hum. Genet.* 58:78-84, 1981.
- Faiman, C.H., Winter, J.D.S., y Reyes, F.I. *Endocrinology of the fetal testis*. In: The testis (H. Burger and De Kretser, Eds.) Raven Press, Nueva York, p. 81, 1981.
- Jost, A., Vigier, B., Prepin, J., Perchellet, J.P. *Studies on sex differentiation in mammals*. *Recent Prog Horm Res.* 29:1-41, 1973.
- Vigier, B., Picard, J.Y., Bezard, J., Josso, N. *Antimüllerian Hormone: a local or long distance morphogenetic factor*. *Hum. Genet.* 58:85-90, 1981.
- Merchant-Larios, H. *Ovarian differentiation*. In: The vertebrate ovary. (E.R. Johns, Ed.) Plenum Press, Nueva York, p. 47, 1978.
- Simpson, J.L. *Disorders of sexual differentiation*. Academic Press, Nueva York, San Francisco, Londres. 1976
- Borgaonkar, D.S. y Shah, S.A. *The XYY chromosome male-or syndrome*. *Progress in Medical Genetics*, Vol. X 1974, p. 135.
- Kofman, S., Pérez Palacios, G., Medina, M., Escobar, N., García, M., Ruz, L., Mutchinik, O., Lisker, R. *Clinical and endocrine spectrum in patients with the 45X/46XY karyotype*. *Hum. Genet* 58:373-376, 1981.
- Van Niekerk, W.A. y Retief, A.E. *The gonads of true hermaphrodites*. *Hum. Genet* 58:117-122, 1981.
- Evans, H. J., Buckton, K.E., Spotwart, G., Carothers, A.D. *Heteromorphic X chromosomes in 46 XX males. Evidence for the involvement of XY interchange*. *Hum. Genet* 49:11-31, 1979.
- De la Chapelle, A. *The etiology of maleness in XX men*. *Hum. Genet.* 58:105-116, 1981.
- Armendares, S., Salamanca, F., Cantú, J.M., Del Castillo, V., Nava, S., Dominguez, E., Cortés-Gallegos, A., Cervantes, C., y Parra, A. *Familial true hermaphroditism in three siblings*. *Human. Genet.* 2:99, 1975.
- De la Chapelle, A., Schroder, J., Murros, J., y Tallquist, G. *Two XX males in one family and additional observations bearing the etiology of XX males*. *Clin. Genet.* 11:91, 1977.
- Kasdan, R., Nankin, H.R., Troen, P., Wald, N., Pan, S., y Yanaihara, T. *Paternal transmission of maleness in XX human beings*. *N. Engl. J. Med.* 288: 539, 1973.
- Simpson, J.L., Christakos, A.C., Horwith, M. y Silverman, F.S. *Gonadal dysgenesis in individuals with apparently normal chromosomes complement*. *Birth Defects Orig. Art Ser* 7 (6) 215, 1971.
- Wachtel, S.S., Kou, G.C., De la Chapelle, A., Kallio, H., Heyman, J.M., y Miller, O.J. *H-Y antigen in 46 XY gonadal dysgenesis*. *Hum. Genet.* 49:269-277, 1980.
- New, M.I., Dupont, B., Pollack, M.S. y Levine, L.S. *The biochemical basis for genotyping 21-hidroxilase deficiency*. *Hum. Genet.* 38:123-127, 1981.
- Imperato-MC Ginley, J., y Peterson R.E. *Male pseudohermaphroditism. The complexities of male phenotypic*. *Am. J Med* 61:251-273, 1976.
- Kofman-Alfaro, S., Saavedra, D., Scaglia, H. y Pérez-Palacios, G. *XY gonadal absence syndrome*. *J. Med Genet.* 13:242, 1976.
- Pérez-Palacios, G., Scaglia, H., Kofman-Alfaro, S., Saavedra, D., Ochoa, S., Larraza, O., Pérez, A.E. *Inherited male pseudohermaphroditism due to gonadotrophin unresponsiveness*. *Acta Endocrinológica (kbn)* 98:148-155, 1981.
- Amrhein, J.A., Meyer, W.J., Jones H.W. *Androgen insensitivity in man. Evidence for genetic heterogeneity*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 891-894, 1976.
- Wilson, J.D., Harrod, M.J. y Goldstein, J.L. *Familial incomplete male pseudohermaphroditism type I. Evidence for androgen resistance and variable clinical manifestations in a family with the reinfenstein syndrome*. *N Engl J. Med.* 290:1079, 1974.
- Imperato-Mc. Ginley, J., Peterson, R., Gautier, T., y Sturla E. *Androgens and the evolution of male gender identity among male pseudohermaphroditas with 5 alfa reductase deficiency*. *N Engl. J. Med.* 300:1233-1237, 1979.
- Brook, C.G., Wagner, H., Zachman, M., Prader A., Armendares, S., Frenk, S., Aleman P., Najjar, S., Slim, M.S., Genton, N. Bosik, C. *Familial occurrence of persistent müllerian structures in otherwise normal males*. *Brit. Med J.* 1:771-773, 1973.
- Handwerker, S., y silverstein, J.H. *Congenital adrenal hyperplasia*. *Urologic Clinics of North America* 4:193, 1977.

4. Estructura cromosómica y ciclo celular

Q.F.B. Alicia Cervantes

El material genético de los núcleos de las células eucariotes se encuentra en forma de redes de cromatina en interfase y en cromosoma en proceso de división, lo cual indica un cambio de estructura a través del ciclo celular de un estado difuso a uno condensado.

La cromatina contiene ADN, ARN y proteínas, formando un complejo de nucleoproteínas, en el que las proteínas interactúan con el ADN y entre ellas.

La estructura de la cromatina y por consiguiente de los cromosomas, ha constituido uno de los principales problemas de la citogenética molecular. Los adelantos técnicos han

permitido un mejor conocimiento de estas estructuras y la construcción de modelos que se apeguen más a la realidad.

Componentes de la cromatina

Las porciones relativas de ADN, ARN y proteínas de la cromatina varían de acuerdo al organismo, tejido y método de preparación empleado.

Las proteínas de la cromatina se dividen en dos grupos: proteínas muy básicas, llamadas histonas y las restantes descritas como "no histonas" que son menos básicas, por lo que se les ha llamado "ácidas". Este término es

erróneo ya que sus puntos isoeléctricos son más bajos que los de las histonas pero no propiamente ácidos.

Generalmente la cantidad de histonas determinada por pesos moleculares es similar a la de ADN, la proporción de las no histonas es más variable pero en general un poco mayor que la de histonas. La masa total de proteínas es por lo tanto aproximadamente dos veces la cantidad de ADN. El ARN se encuentra en una proporción mucho menor, menos de 10 por ciento del contenido de ADN, y probablemente comprende cadenas recién formadas que no han sido liberadas, sin poder descartarse que existan moléculas con funciones estructurales.

La participación del ácido desoxirribonucleico (ADN) en la organización de la cromatina ha estado sujeta a múltiples modelos y especulaciones.

A partir de los estudios en los cromosomas politécnicos de *Drosophila* se formularon modelos en los cuales el ADN se encontraba en forma de múltiples moléculas de doble hélice, proponiéndose estructuras longitudinales de proteínas de las que salen hebras de ADN.

Los estudios de autorradiografía con timidina tritiada; de marcado cromosómico con BUdR para determinar intercambio de cromátidas hermanas y el hecho de que existan genes únicos pro cromátida, indican que cada cromátida contiene un solo duplex de ADN con una polaridad continua a través del centrómero.

Si consideramos al ADN en configuración B del modelo de Watson-Crick, un núcleo humano diploide tendrá ADN con una longitud de aproximadamente 2 m., ya que los núcleos en interfase tienen un diámetro del orden de 3-5 m., y los cromosomas en metafase miden de 2 a 10 m., el material genético debe contraer su longitud aproximadamente 10,000 veces.

Las histonas son proteínas pequeñas con carga positiva, ricas en los aminoácidos básicos arginina y lisina, y carentes de triptofano. Han sido clasificadas de acuerdo a su contenido de arginina y lisina. El tipo rico en lisina corresponde a H1, las ligeramente ricas en lisina son H2A y H2B y las ricas en arginina

son H3 y H4.

La histona H1 es la más básica debido a su elevado contenido de lisina (30%), su longitud es casi el doble de la del resto de las histonas y tiene un peso molecular de 23,000 daltons.

Las histonas ricas en arginina y las ricas en lisina tienen pesos moleculares que van de 11,000 a 16,000 daltons y aproximadamente el 25 por ciento de sus aminoácidos son básicos (arginina, lisina e histidina).

En todos los eucariotes estudiados se han reconocido los mismos 5 tipos de histonas. Las histonas ricas en arginina son las proteínas más conservadas, con excepción de la tubulina, una proteína estructural. Las histonas ligeramente ricas en lisina parecen haber evolucionado en su secuencia un orden de magnitud más rápidamente que las ricas en arginina y las ricas en lisina un orden de magnitud aún más rápido.

Las histonas sufren modificaciones covalentes que incluyen; acetilación, metilación, ADP-ribosilación y fosforilación. La selección de un pequeño número de residuos para modificación en cada histona indica que la reacción es específica y se ha tratado de correlacionar con estadios del ciclo celular y etapas de maduración.

Las proteínas no histonas son los componentes proteicos que permanecen en la cromatina una vez que las histonas son removidas. Se les han atribuido una gran diversidad de funciones: estructurales, regulatorias y dentro de la gran complejidad de sistemas enzimáticos que llevan a cabo replicación transcripción y reparación del ADN; así como otras reacciones dentro del núcleo.

Se han caracterizado relativamente bien algunas proteínas no histonas que tienen funciones estructurales, el grupo de proteínas de alta movilidad (HMG) cuyas proteínas al parecer interactúan con las histonas y la proteína A24, llamada también semihistona por su similitud con H2A.

Naturaleza fibrosa de la cromatina

La cromatina y por consiguiente los cromosomas están formados por una fibra básica de cromatina que tiene un diámetro de 200-300 Å. Su apariencia se ha descrito como nudosa.

Tabla II. Tipos de cromatina en las bandas cromosómicas

	Heterocromatina constitutiva	Heterocromatina intercalar	Eucromatina
Relación con bandas	Bandas C	Bandas G	Bandas R
Localización	Generalmente centromérica	Brazos cromosómicos	Brazos cromosómicos
Condición durante interfase	Condensada	Condensada	Dispersa
Tiempo de replicación del ADN	S Tardía	S Tardía	S Temprana
Contenido de ADN satélite	+++	±	±
Repetitividad del ADN	Usualmente ADN satélite	Moderadamente repetitiva y copia única	Moderadamente repetitiva y copia única
Composición de bases	Rica en G-C, neutra o rica en AT dependiente en ADN satélite	Rica en AT	Rica en GC
Actividad génica	Inactiva	Relativamente inactiva	Usualmente activa
Asociada con membrana nuclear o nucleolo	+	+	-
Metilación de ADN	+++	±	
Relación con cromómeros de paquítene	Cromómeros centroméricos	Cromómeros intercalares	Intercromomérica

irregular, hinchada y abultada a partir de micrografías electrónicas. El diámetro de las fibras varía de acuerdo al método de obtención empleado.

Se supone que en un núcleo humano diploide existirán 92 fibras de cromatina correspondiendo una a cada cromátida.

Unidad estructural básica de la cromatina. Nucleosoma

Estudios de cristalografía de rayos X, de difracción de neutrones, digestión con endonucleasas y visualización al microscopio electrónico de fibras de cromatina, demostraron la existencia de una unidad repetitiva básica

en la estructura de la cromatina.

Estas unidades fueron llamadas cuerpos (nu) y posteriormente nucleosomas. La estructura de estas partículas fue propuesta por Kornberg y estudios de aislamiento y purificación de histonas, demuestran que las histonas H2A, H2B, H3 y H4 se encuentran en cantidades equimoleculares y que tienden a formar dímeros y tetrameros entre ellas.

La relación de peso molecular de estas histonas con el ADN es de dos moléculas de cada una de ellas, por cada 200 pares de bases. La histona H1 se encuentra en menor cantidad, una molécula por cada 200pb.

El interior de la partícula lo constituye un

cotámero de histonas, formado por 2 moléculas de cada uno de 4 tipos de histonas (H2A, H2B, H3 y H4). El ADN está enrollado alrededor de esta estructura. La quinta histona H1 no forma parte directamente de la partícula central sino que interacciona con el ADN en los puntos en que este entra y sale del núcleo de histonas, completando dos vueltas de ADN alrededor de la partícula central de proteínas.

El nucleosoma no tiene un eje de simetría doble debido a la interacción con H1, sino que forma una estructura polar que puede interactuar con otros nucleosomas y construir estructuras de orden superior.

Se han postulado varios modelos para el arreglo de la cadena de nucleosomas dentro de las fibras de cromatina, pudiendo dividirse en dos grandes grupos: 1) Modelos solenoidales que proponen un arreglo continuo de nucleosomas para formar una super hélice y 2) Modelos en supercuentas que sugieren un arreglo en subunidades específicas (hexámeros u octámeros de nucleosomas). Este tipo de estructuras formaría la fibra de 200-300 Å de la cromatina.

El arreglo del material genético en nucleosomas es independiente de la secuencia de bases del ADN y tanto genes activos como inactivos se encuentran empacados en la misma forma.

Dos eventos son necesarios para la replicación del genoma eucariote: (1) Replicación semiconservativa del ADN y (2) disponibilidad de proteínas cromosómicas. La síntesis de las histonas está coordinada con la síntesis de ADN, ocurriendo en el periodo S y en extensión suficiente para duplicar el contenido de la célula.

El comportamiento de las proteínas histonas del nucleosoma durante este evento aún se desconoce; ya que puede ocurrir en la superficie del nucleosoma o ser necesaria su eliminación y posteriormente reensamblado para dar paso al complejo de replicación. Se han propuesto tres modelos diferentes para explicar el comportamiento de las histonas durante la replicación. Por una parte el octámero podría ser conservado, las cromátidas hijas contendrían tanto octámeros nuevos como viejos y

su distribución podría ser o no al azar. Alternativamente, el octámero de histonas podría ser parcialmente conservado, posiblemente dividiéndose a la mitad, o podría desintegrarse en sus componentes y volverse a formar.

Las secuencias transcritas y no transcritas están organizadas en la misma forma en los nucleosomas. En la cromatina transcripcionalmente activa se han visualizado estas estructuras por medio de observaciones al microscopio electrónico y por la determinación del tamaño de las secuencias de ADN transcrito por digestión con nucleasas micrococcicas (segmentos de 200 pb ó múltiplos de ellos) así como por la susceptibilidad del ADN en transcripción a la ADNasa I. Los estudios de microscopía electrónica parecen indicar que debe existir cierto desplazamiento de los nucleosomas.

Orden en el núcleo

Dentro del aparente desorden de la cromatina en núcleos en interfase existe cierto orden en su arreglo, existiendo varios niveles de organización.

La cromatina en su estado disperso está unida a los complejos de poronucleares y especialmente a la "laminilla anular" y esta unión persiste frecuentemente por porciones de envoltura nuclear unidas a la cromatina durante metafase y probablemente telefase. Al parecer estos remanentes de membrana nuclear podrían proveer al cromosoma de ciertas estructuras como por ejemplo el cinetocoro.

Otro factor que produce un ordenamiento parcial de la cromatina es el ADN ribosomal asociado con el nucleolo, ya que el número de nucleolos es casi siempre menor que el número de organizadores nucleolares, indicando fusión de nucleolos. Los cromosomas con organizadores nucleolares se encuentran frecuentemente asociados y es posible que se produzcan translocaciones entre ellos.

La heterocromatina también tiene una localización definida en el núcleo ocupando la periferia.

Condensación de la fibra de cromatina

Mediante estudios a base de cromosomas

de condensación prematura, ha sido posible demostrar la existencia de un ciclo de condensación de la cromatina a través del ciclo celular.

Se ha involucrado a varios factores en los procesos de condensación de la cromatina, principalmente a nivel de modificaciones de las proteínas de la cromatina. Entre estas modificaciones la fosforilación de las histonas, primordialmente de H1, es el candidato más favorable para ser el factor regulador de la condensación cromosómica. Al parecer también ocurre un cambio conformacional de las histonas ricas en lisina resultando en un incremento en la afinidad de estas histonas por el ADN super enrollado en las partículas centrales envueltas adyacentes de la estructura soleoidal, lo que genera un nuevo orden de condensación. Esta interacción se lleva a cabo por las colas básicas de la histona con regiones de cromatina ricas en A-T.

Otros factores tales como la proteína A24 y la formación de puentes disulfuro también han sido implicados dentro de los mecanismos responsables de la condensación de la cromatina.

Modelos de estructura cromosómica

Un gran número de modelos se han propuesto para explicar como se dobla, pliega o enrolla la fibra de cromatina de 200-300 Å de manera más compacta para adquirir las dimensiones de un cromosoma en metafase.

El modelo propuesto por Du Praw conocido como el modelo de la "fibra doblada" está basado en la estructura visible de cromosomas íntegros preparados por métodos modernos y tiene las siguientes características:

1. Antes de la replicación en la interfase, cada cromosoma es concebido como una larga molécula de desoxirribonucleoproteína (DNP) en la cual la doble hélice de ADN forma el eje estructural principal. Esta fibra de DNP se encuentra doblada repetidamente y al azar sobre sí misma, tanto longitudinal como transversalmente para construir el cuerpo de la cromátida.

2. Esta cromátida unitaria replica durante el periodo S en dos o más horquillas de replicación, dando lugar a dos cromátidas unitarias

hermanas mantenidas juntas por regiones no replicadas.

3. Durante la profase, los pares de cromátidas unitarias se doblan para formar los cromosomas visibles, las cromátidas hermanas continúan unidas por segmentos mínimos de ADN no replicado, especialmente en la región centromérica. Estas regiones replican antes de la anafase y se produce la separación de las cromátidas.

4. Durante la profase y la metafase las fibras hijas se doblan en forma reproducible de una generación a otra.

5. En telofase las cromátidas condensadas de la anafase se desdoblan reteniendo su posición relativa en el núcleo en interfase posiblemente por unión con la membrana nuclear recién formada.

6. Las cromátidas no son necesariamente lineales en organización. El telomero genético no necesariamente corresponde al citológico.

El modelo de la fibra doblada es relativamente sencillo para explicar la compleja estructura de los cromosomas mitóticos, pero tiene una gran importancia ya que es de los primeros modelos uninémicos y además ha servido de base para modelos que incorporan los datos más recientes sobre la estructura de la cromatina.

Bahr propone un modelo en que la fibra de cromatina se dobla formando asas, cuya acumulación da lugar a los cromómeros y la acumulación de estos a los cromosomas de metafase. Si un cromosoma es extendido en dirección a su eje longitudinal los cromómeros se hacen más pequeños y delgados en cambio cuando los cromosomas se contraen aumentan de tamaño hasta llegar a un punto en que no puede distinguirse uno de otro.

En base a la hipótesis de que las proteínas no histonas tienen una función estructural de orden superior, se han propuesto modelos que sugieren la existencia de un armazón proteico del cual saldrían las asas de cromatina.

Paulson y Laemmli (1977) propusieron un modelo en base a la estructura de armazón.

Un modelo de asas radiales fue propuesto por Marsden y Laemmli (1979) en el cual la fibra de nucleoproteína esta doblada en asas arregladas en forma radial a la cromátida con

las bases nitrogenadas como eje central.

Comings y Okada no apoyan el concepto de armazón en los cromosomas debido a que tales estructuras no se han observado en muchas de las preparaciones para microscopía electrónica de secciones finas de cromosomas íntegros en metafase, además en los cromosomas parcialmente dispersos las fibras superficiales forman asas, mientras que las centrales permanecen compactas. Estos autores demostraron que el armazón proteico no existe, pero concuerdan con Marsden y Laemmli en la existencia de asas radiales formadas por la fibra de cromatina.

Correlación de los diferentes patrones de bandas con la estructura cromosómica

Cuando se observan al microscopio óptico cromosomas fijados en metanol-ácido acético 3:1 y teñidos con Giemsa, se ven como estructuras cilíndricas compactas, pudiendo identificarse únicamente el centrómero, las constricciones secundarias y los satélites. El descubrimiento de nuevos procedimientos de tinción capaces de producir patrones específicos de bandas a lo largo de los cromosomas, permite su identificación individual lo cual facilita los estudios de mapeo y la detección de padecimientos genéticos producto de aberraciones cromosómicas. Desde un punto de vista básico las bandas deben originarse por variaciones locales y reproducibles de la ultraestructura del cromosoma, ya que tratamientos diferentes son capaces de producir esencialmente el mismo patrón de bandas.

A pesar de que poco se sabe de la estructura y origen de las bandas cromosómicas se han propuesto varios tipos de modelos para tratar de explicarlas. Existen modelos que suponen que las bandas son el resultado de diferencia en la distribución del material cromosómico y representan concentraciones de ADN producidas por un empaquetamiento más compacto de la fibra de núcleo-proteína. Otros modelos proponen que las bandas representan regiones que poseen o carecen de ciertas secuencias de ADN o regiones con concentraciones extremas de bases (ricas en A/T o ricas en G/C). Por último se ha planteado que las bandas son resultado de variaciones en las

asociaciones del ADN con las proteínas cromosómicas, preferentemente con las no histonas.

Los principales reactivos utilizados para generar bandas son los fluorocromos: quinacrina y mostaza de quinacrina; así como la mezcla de colorantes químicos del Giemsa. El patrón de bandas visualizado por fluorescencia es conocido como bandas Q y el que se produce después de tinción química como bandas G. Ambas técnicas requieren poca manipulación de los cromosomas y los patrones de bandas obtenidos son casi idénticos entre sí. Bajo ciertas condiciones la tinción con Giemsa puede usarse para producir bandas R cuyo patrón, es exactamente reverso de los Q o G. Tratamientos severos de los cromosomas y tinción con Giemsa llevan a producir bandas C en las cuales sólo los centrómeros tiñen intensamente. Mediante tratamientos diferentes pueden obtenerse patrones de bandas tales como las bandas T (telómeros) o las bandas NOR (organizadores nucleolares).

Se puede considerar que las bandas Q y G positivas son estructuras que comprenden cerca del 50 por ciento de las cromátidas. Son reconocibles por sus intensas cualidades cromofílicas, especialmente con respecto a la quinacrina, a la solución Giemsa, al Hoechst 33258 y a otros colorantes. Su resistencia al tratamiento calorífico y a la digestión con enzimas proteolíticas, urea y detergentes parece ser relativamente alta. Finalmente su ADN generalmente replica tardíamente.

Las bandas R positivas comprenden aproximadamente 50 por ciento de las cromátidas y están localizadas en forma opuesta a las Q y G. Sus cualidades cromofílicas son débiles, sólo pueden observarse después de una modificación específica o destrucción de las bandas Q y G. Su resistencia al tratamiento térmico es mayor, especialmente las bandas localizadas en los telómeros (bandas T). Sin embargo su resistencia a enzimas proteolíticas, urea y detergentes es baja. Su ADN replica tempranamente y parece ser en forma escalonada de acuerdo a su colocación de bandas a lo largo de toda la fase S temprana.

Las bandas C son sumamente resistentes a la extracción con ácidos y bases, tiñen intensa-

mente con Giemsa y otras combinaciones de colorantes (DA/DAPI). Parecen contener ADN satélite y replica su ADN tardíamente.

Por lo tanto con base en los patrones de bandas y a otras observaciones referentes a la distribución de secuencias de ADN a lo largo de los cromosomas se ha sugerido la existencia de tres tipos principales de cromatina: eurocromatina o bandas R, heterocromatina constitutiva o bandas C y heterocromatina intercalar o bandas Q/G.

Comings ha resumido los numerosos aspectos de la estructura de los cromosomas de mamíferos tomando como base los modelos uninémicos de la fibra doblada. La estructura cromosómica se inicia con una fibra de ADN de doble hélice de 20 Å de diámetro, la cual interacciona con las histonas para producir la estructura arrosariada que se compacta para formar la fibra de 100-300 Å que constituye la fibra clásica de 250 Å de la cromatina en interfase y los cromosomas en metafase. Esta fibra está ordenada en una serie de asas o cromómeros, producto de la asociación de porciones de ADN rico en A/T con proteínas no histonas de la matriz nuclear.

Yunis y cols. han descrito un modelo para la estructura cromosómica basado en la distribución de la heterocromatina a lo largo del cromosoma.

Las fibras y las asas descritas en la cromatina en interfase se doblan para formar los cromosomas en profase; las bandas densas de cromatina contendrán un número similar de estructuras en asa que se cree representan bandas G y están arregladas en una forma no al azar. Debido a que las bandas G son de replicación tardía y ricas en ADN moderadamente repetitivo se ha asumido que contienen heterocromatina intercalar y no tienen una función génica en la organización cromosómica.

Por otra parte las bandas claras son sitios preferenciales de hibridación con ARNs mensajeros o con sus precursores, pudiéndose asumir que las fibras extendidas de la interfase no están ordenadas al azar y representan las principales unidades génicas de la cromatina.

Bibliografía

Ford, E., H., R., 1983. *Human Chromosomes*. Academic

Press. Nueva York.

Lewin, B. 1980. *Gene Expression Vol. 2 Eukariotic Chromosomes*, J. Wiley and sons. Nueva York.

Sandberg, A., A. 1980. *The chromosomes in human cancer and leukemia*. Elsevier. Nueva York.

Schwarzacher, H., G., Wolf, U. 1974. *Methods in human cytogenetics*. Springer-Verlag. Nueva York.

Yunis, J., J., 1977. *Molecular structure of human chromosomes*. Academic Press, Nueva York.

Benyajati, C., Worcel, A. 1976. *Isolation characterization and structure of the folded interphase genome of D. melanogaster*. Cell. 9:393-408.

Burkholder, G., D., Duezeck, L., L. 1980. *Proteins in chromosome banding I. Effect of g banding treatments on the proteins of isolated nuclei*. Chrom. 79:29-41.

Burkholder, G., D., Duezeck, L., L. 1980. *Proteins in chromosome banding II. Effect of c banding treatments on the proteins of isolated nuclei*. Chromosome 79:43-51.

Du Praw, E., J. 1966. *Evidence for a "Folder-Fiber" organization in human chromosomes*. Nature 209:577-581.

Comings, D., E. 1978. *Mechanism of chromosome banding and implications for chromosome structure*. Ann. Rev. Genet. 12:25-46.

Comings, D., E. 1980. *Arrangement of chromatin in the nucleus*. Hum. Genet. 53:131-143.

Yunis, J., J., Bahr, G.F. 1979. *Chromatin fiber organization of human interphase and prophase chromosomes*. Exp. Cell. Res. 122:63-72.

Kornberg, D., Klug, A. 1981. *The nucleosome*. Sci. Am. 244:48-60.

Marsden, M., P., F., Laemmli, U., K. 1979. *Metaphase chromosome structure; evidence for a radial loop model*. Cell. 17:849-858.

Mathis, D., Oudet, P., Chambon, P. 1980. *Structure of transcribing chromatin*. In progress in nucleic acid research and molecular biology. Cohn, W., E. ed. Academic. Press. Nueva York. 24:1-55.

Matsumoto, Y., I., Yasuda, J., Mita, S. 1980. *Evidence for the involvement of H1 histone phosphorylation in chromosome condensation*. Natura 284:181-183.

MC Ghee, J., D., Felsenfeld, G. 1980. *Nucleosome structure*. Ann. Rev. Biochem. 49:1115-1156.

Miller, O., J., Miller, A., D., Warburton, D. 1973. *Application of new staining techniques to the study of human chromosomes*. In Progress in Medical Genetics IX. Steinberg, A., G., ed. Grune and Stratton Nueva York. 1-47.

Okada, T., A., Comings, D., E. 1980. *A search for protein cores in chromosomes. Is the scaffold and artifact*. Am. J. Hum. Genet. 32:814-837.

Olins, D., E., Olins, A., L. 1978. *Nucleosomes: the structural quantum in chromosomes* Am. Sci. 66: 704-711.

Schnell, W. 1978. *Structure and variability of human chromosomes analyzed by recent techniques*. Hum. Genet. 41:1-9.

Schweizer, D. 1981. *Counterstain-enhanced chromosome banding*. Hum. Genet. 57:1-14.

Thoma, F., Koller, T., H., Klug, A. 1979. *Involvement of histone H1 the organization of the nucleosome and of the salt-dependent super structure of chromatin*. J. Cell. Biol. 83:403-427.

Bibliografía proporcionada por el Dr. Rubén Lisker

1. Emery, A.E.H. *Methodology in medical genetics. An introduction to statistical methods*. Churchill Livingstone, Edinburgo, Londres, Nueva York, 1976.

2. Lisker, R. *Estructura genética de la población mexicana. Aspectos médicos y antropológicos*. Salvat México, 1981.

Bibliografía proporcionada por la Dra. Carmen Gómez

Transposones;

1. Cohen, S.N. y Shapiro, J.A. *Transposable genetic ele-*



Sección especial (concluye)

ments. Sci. Am. 242, 36-45, 1980.

2. Calos, M.P. y Miller, J.H. *Transposable elements*. Cell. 20, 579-595, 1980.
3. Kleckner, N. *Transposable elements in pro karyotes*. Ann. Rev. Genet. 15 341-104, 1981.

DNA-Z:

1. Cantor, C.R. *DNA Choreography*. Cell 25, 293-295, 1981.
2. Behe y Felsenfeld. PNAS. 78, 1619-1623, 1981.
3. Nickal, J. et al. *Effect of the B-Z transition in poly (d'G m5 dC) on nucleosome formation*. PNAS 79, 1771-1775, 1982.

Para replicación del DNA:

1. Delamphilis, M.L. y Wassarman, P.M. *Replication of eukaryotic*. Am. Rev. Biochem 49, 627-666, 1980.

Cualquier edición nueva de un libro de bioquímica.

Bibliografía proporcionada por el Dr. Oswaldo Mutchinik

Temas: Mitosis, meiosis, cariotipo humano normal y alteraciones estructurales numericas.

1. Wright, S.W., Crandall, B.F., y Boyer L. *Perspectives in cytogenetics*. Publi. Charles C. Thomas, Springfield, U.S.A., 1972.
2. Mitchison, J.M. *The biology of the cell cycle*. Cambridge University Press 1971.
3. Sparkes, R.S., Comings, D.E., y Fox, C.F. *Molecular human cytogenetics*. Academic Press, Nueva York, 1977.
4. Yunis, J.J. *New chromosomal syndromes*. Academic Press, Nueva York, 1977.
5. Hook, E.B. y Porter I.H. *Population cytogenetics*. Academic Press Nueva York, 1977.
6. Simpson, J.L. *Disorders of sexual differentiation. Etiology and clinical delineation*. Academic Press, N.Y., 1976.
7. Vogel F. y Motulsky A.G. *Human genetics* Springer-Verlag, N.Y., 1979.
8. Thompson y Thompson. *Genética*.

Paris Conference (1971): Standardization in Human Cytogenetics. Birth Defects, Original Article Series, Vol. VIII No. 7, 1972. Pub.: The National Foundation-March of Dimes, 1275 Mamaronch Av. White Plains, N.Y. 10605.

Bibliografía proporcionada por el Dr. Lino Díaz de León

Tema: Biosíntesis de proteínas: Transcripción y traducción.

General:

1. Gene expression-2, Part 4: Expression of genetic information. (Lewin, B. Ed.), John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1980, p.p. 641-906.
2. Developmental craniofacial biology. 2. Gene expression: Transcription & Translation. (Slavkin, H.C. Ed.), Lea & Febiger, Philadelphia, 1979, p.p. 35-41.
3. Breathnach, R. and Chambon P. Organization and expression of eukaryotic split genes coding for proteins. Ann. Rev. Biochem. 50: 349-383, 1981.

Transcripción:

4. Abelson, J. RNA Processing and the intervening sequence problem. Ann. Rev. Biochem. 48: 1035-1069, 1979.
5. Darnell, J.E. Steps in processing of mRNA: implications for gene regulation. Miami Winter Symposia. Vol. 16. (Russell, T.R., Brew, K., Faber, H., and Shultz, J. Eds). Academic Press, Nueva York, N.Y., 1979, p.p. 207-228.
6. Flint, J.J. RNA processing. Fed. Proc. 41: (11) 2781-2789, 1982.

Iniciación:

7. Revel, M. and Groner, Y. Post-transcriptional controls of gene expression in eukaryotes. Ann. Rev. Biochem. 47: 1079-1126, 1978.
8. Ochoa, S. and De Haro, C. Regulation of protein synthesis in eukaryotes. Ann. Rev. Biochem. 48: 549-580, 1979.
9. Ju. G. and A.M. Skalka. *Nucleotide sequence analysis of the long terminal repeat (LTR) of avian retroviruses: structural similarities with transposable elements*. Cell. 22: 379-386, 1980.
10. Czernilofsky A.P., A.D. Levinson, H.E. Varmus, J.M. Bishop, E. Tischer and H.M. Goodman. *Nucleotide sequence of an avian sarcoma virus oncogene (SRC) and proposed amino acid sequence for the gene product*. Nature 278: 198-203, 1980.
11. Karess R.E. and H. Hanafusa. *Viral and cellular SRC genes contribute to the structure of recovered avian sarcoma virus transforming protein*. Cell. 24: 155-164, 1981.
12. Sefton B.M. and T. Hunter. *Vinculin: A cytoskeletal target of the transforming protein of rous sarcoma virus*. Cell. 24: 165-176, 1981.
13. Takeya T., H. Hanafusa, R.P. Junghans, G. JU. and A.M. Skalka. *Comparison between the viral transforming gene (SRC) of recovered avian sarcoma virus and its cellular homolog*. Molec. Cell. Biol. 1: 1026-1037, 1981.
14. Favera R.D., E.P. Gelmann, R.C. Gallo and F. wong-staal. *A human sarc gene homologous to the transforming gene (V-sis) of simian sarcoma virus*. Nature 292: 31-35, 1981.
15. Lane, M.A., A. Sainet and G.M. Cooper. *Stage-Specific transforming genes of human and mouse B- and T-lymphocyte neoplasms*. Cell. 28: 873-880, 1982.

Bibliografía proporcionada por el Dr. Guillermo Alfaro

Tema: Oncogénesis

1. Sheinin, R. *Tumor viruses as modifiers of the nuclear genome of eukaryotic cells*. New York Acad. Sci. 361: 435-460, 1981.
2. Chan, G.L., on the nature of oncogenic transformation of cells. Int. Rev. Cytol. 70: 101-137, 1981.
3. Croce, C.M. *Integration of oncogenic viruses in mammalian cells*. Int. Rev. Cytol. 71: 1-71, 1981.
4. Bishop J.M. *Enemies within: The genesis of retrovirus oncogenes*. Cell. 23: 5-6, 1981.
5. Ahlgren J.D. *On the molecular basis of oncogenesis*. J. Theor. Biol. 93: 215-223, 1981.
6. Purchio A.F., E. Erikson, J.S., Brugge and R.L. Erikson. *Identification of a poly peptide encoded by the avian sarcoma virus SRC gene*. Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 75: 1567-1571, 1978.
7. Levinson A.D., H. Oppermann, L. Levintow, H.E. Varmus and J.M. Bishop. *Evidence that the transforming gene of avian sarcoma virus encodes a protein kinase associated with a phosphoprotein*. Cell. 15: 561-572, 1978.
8. Wang L-H. C.C. Halpern, M. Nadel and Hanafusa. *Recombination between viral and cellular sequences generates transforming sarcoma virus*. Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 75: 5812-5816, 1978.
9. Kosak, M. How do eukaryotic ribosomes select initiation regions in mRNA? Cell 15: 1109-1123, 1978.

Elongación y terminación:

10. Molecular mechanisms of proteins synthesis. (Weisbach, H. and Pestka, S. Eds.) Academic Press, Nueva York, N.Y., 1977.
11. Protein biosynthesis in non-bacterial systems. (Last, J.A. and Laskin, A.I. Eds.), Mareel Dekker Inc., Nueva York, N.Y., 1972.