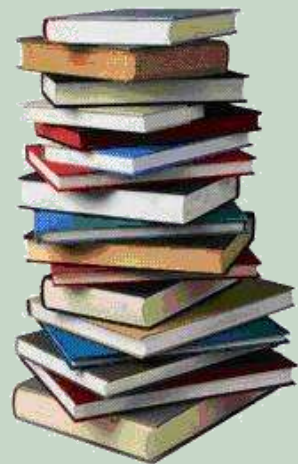


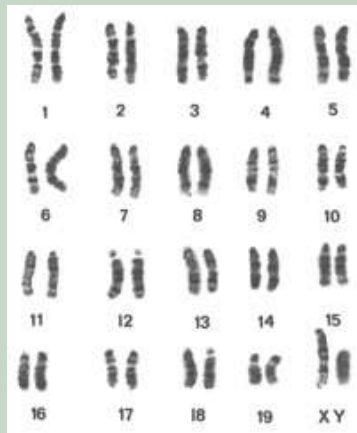
INTRODUCCION A LA BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR

Replicación, reparación y
recombinación de ADN

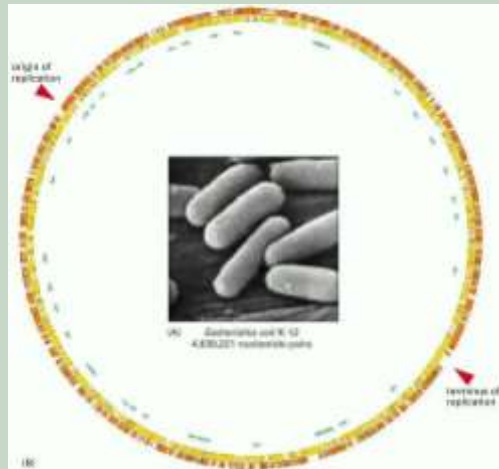
**El total de información
genética contenida en
los cromosomas de un
organismo constituye su
genoma.**



Genoma



El genoma del ratón doméstico (*Mus musculus*) está formado por $2,9 \times 10^9$ pares de bases, en 40 cromosomas (38 autosomas y 2 cromosomas sexuales diferentes), es decir está formado por 20 moléculas de ADN distintas, cada una de las cuales contiene entre 50×10^6 y 250×10^6 pares de bases.



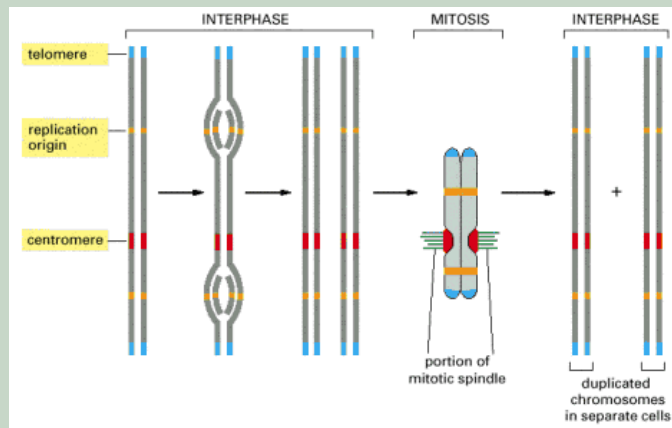
El genoma de *E. Coli* está formado por 4.7×10^6 pares de bases, en una única molécula de ADN de doble hélice.



En los organismos diploides, existen dos copias de cada tipo de cromosoma, uno heredado de la madre y otro del padre (con la excepción de los cromosomas sexuales en los machos, en los que el cromosoma Y procede del padre y el X de la madre). Así una célula humana típica contiene 46 cromosomas y 6×10^9 pares de bases.



Cada molécula de ADN que forma un cromosoma ha de contener un centrómero, dos telómeros y varios orígenes de replicación

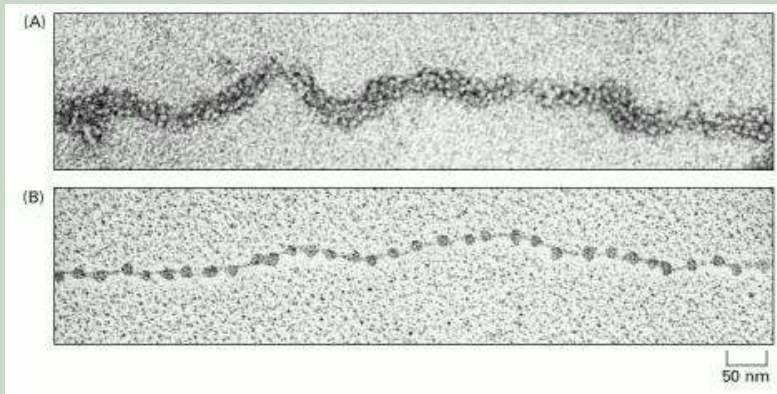


El ADN de todos los cromosomas se encuentra empaquetado en una estructura muy compacta con la ayuda de proteínas específicas: las **histonas** y las proteínas cromosómicas **no-histonas**

El complejo formado por el ADN cromosómico y las dos clases de proteínas se denomina **cromatina**.

La asociación de las histonas con el ADN conduce a la formación de los **nucleosomas**, las partículas unitarias de la cromatina

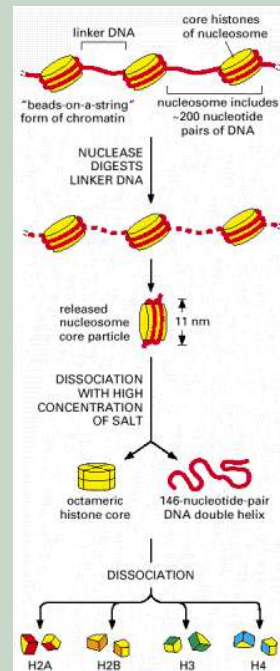


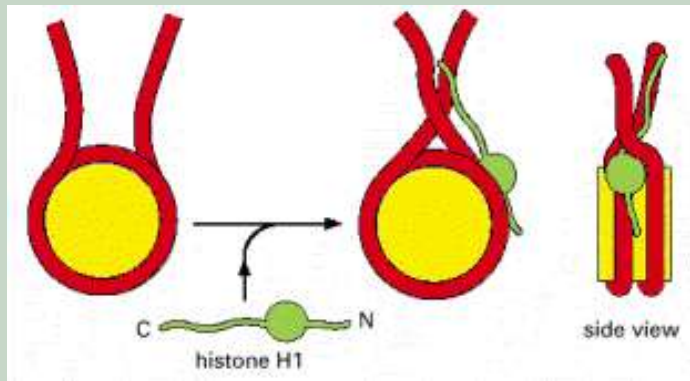


Cada nucleosoma está compuesto 8 histonas nucleosómicas (el octámero de histonas). La partícula tiene una forma de disco, con un diámetro de alrededor de 11 nm y contiene dos copias de cada una de las cuatro histonas nucleosómicas (H2A, H2B, H3 y H4). Este octámero de histonas forma un núcleo proteico alrededor del cual la hélice de ADN de doble cadena da dos vueltas.

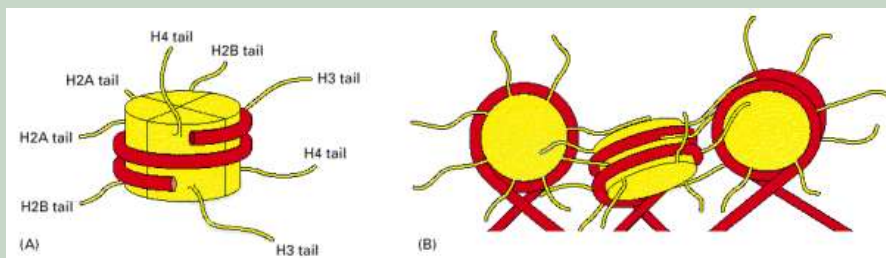
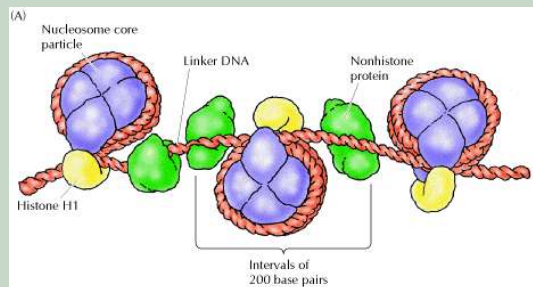
El nucleosoma está formado por dos vueltas completas de ADN (83 pb por vuelta) alrededor de un núcleo octamérico de histonas más el ADN separador adyacente. La parte del nucleosoma que se denomina "cuenta" contiene alrededor de 146 pb (alrededor de 1.8 vueltas) luego de ser digerido por una DNAasa.

Existen zonas del ADN que se encuentran libres de nucleosomas por acción de proteínas de regulación génica.





Generalmente los nucleosomas se empaquetan con la histona H1 formando estructuras regulares de orden superior



Las moléculas de histona H1 son responsables del empaquetamiento de los nucleosomas formando la estructura de la fibra de 30 nm. En la molécula de la histona H1 se puede diferenciar una región globular central, muy conservada evolutivamente, unida a los brazos amino y carboxilo terminales, menos conservados.

Cada molécula de H1 se une a través de su región globular a un lugar único del nucleosoma, mientras que los brazos entran en contacto con otros lugares de las histonas del núcleo o de los nucleosomas adyacentes, permitiendo que se empaqueten de forma repetida regularmente.

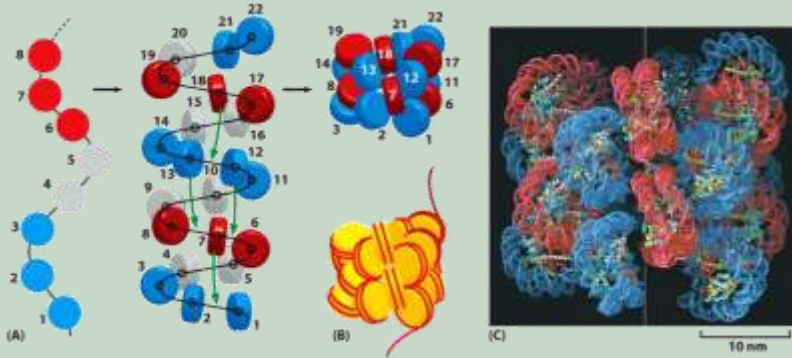
Fibra de 30 nm



Modelo en zigzag

(C)

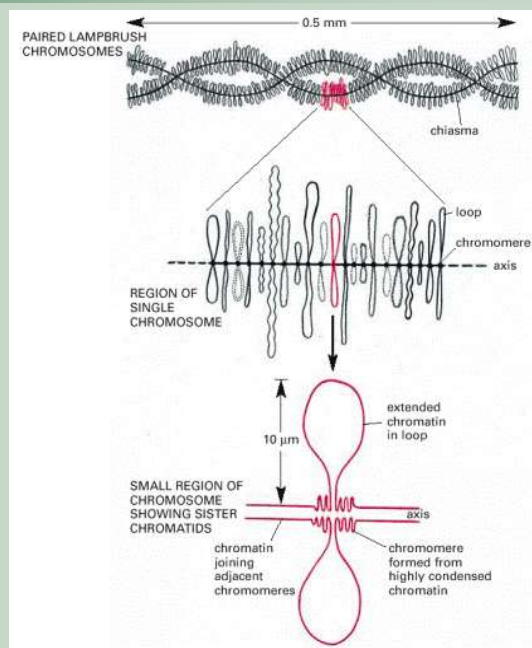
Modelo de solenoide interdigital



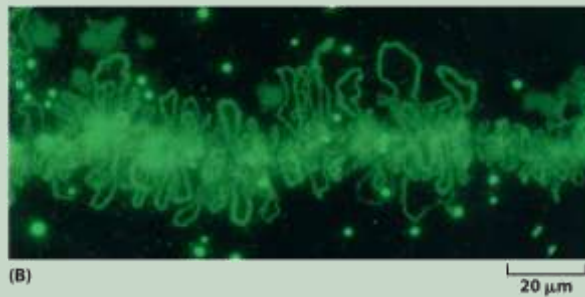
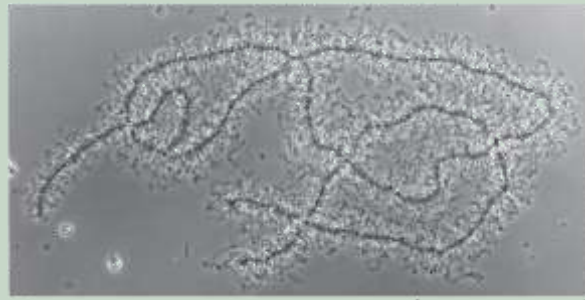
Condensación de los cromosomas

Desde el eje del cromosoma se extienden grandes bucles de cromatina descondensada.

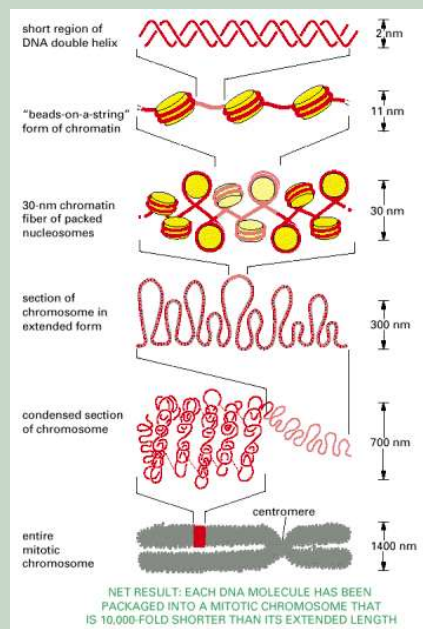
Los cromosomas plumulados son un buen ejemplo de una característica recurrente de la cromatina: cuando la cromatina se transcribe activamente se encuentra en una estructura extendida, cuando está condensada es inactiva.

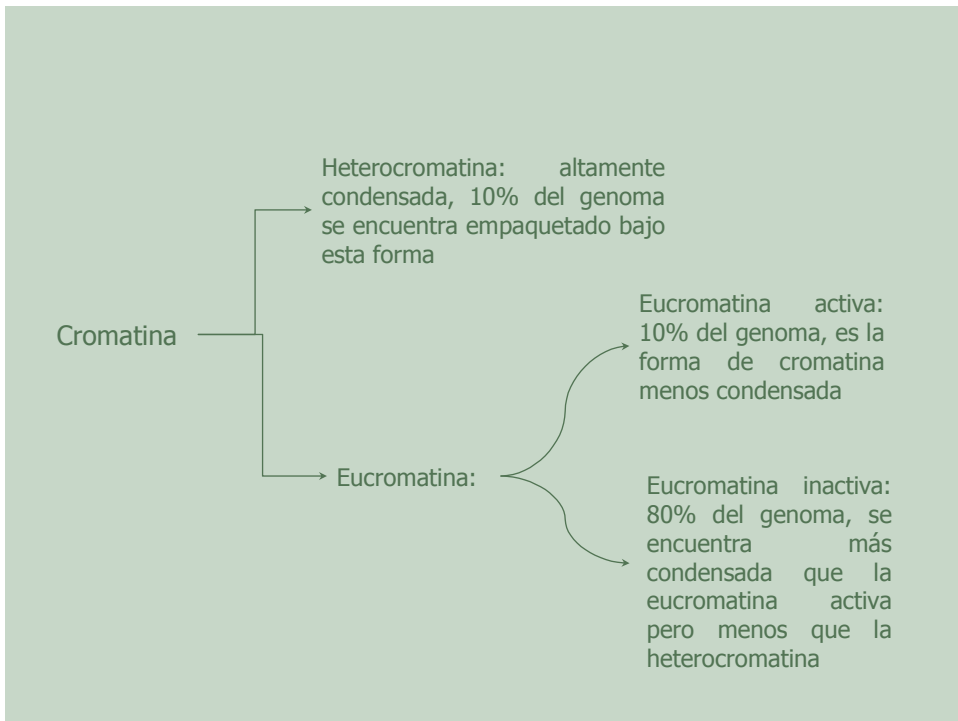
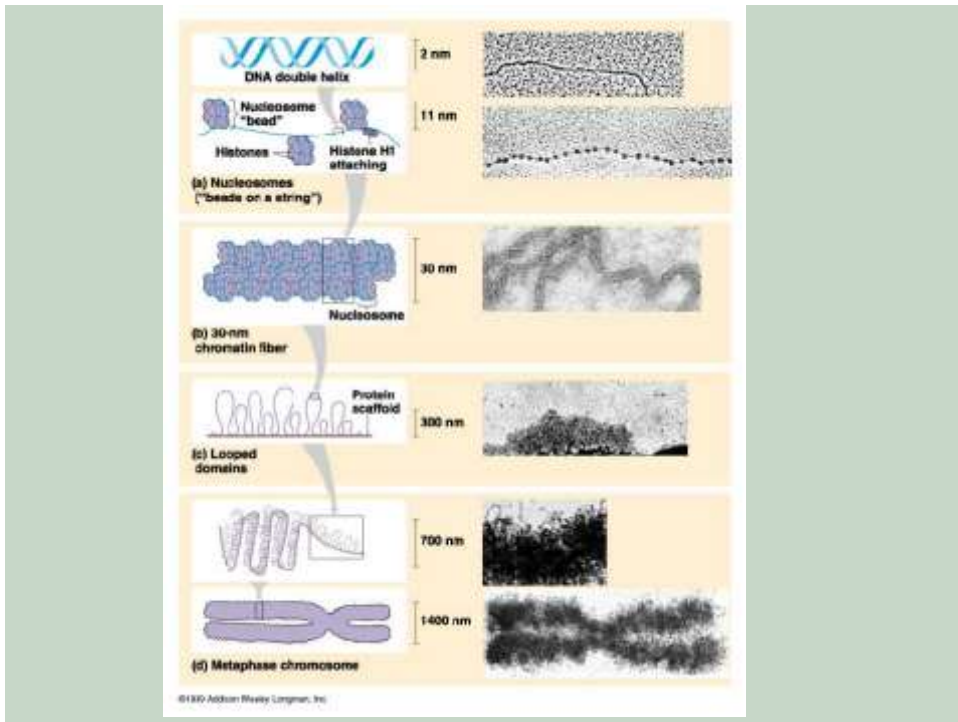


cromosomas plumulados

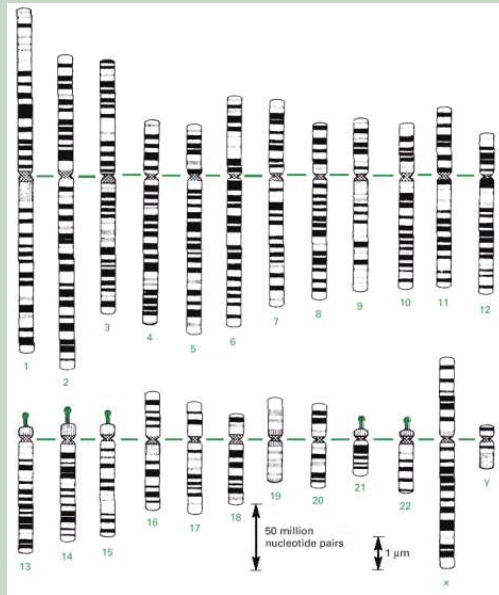
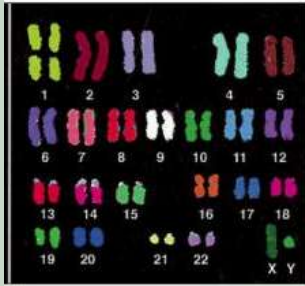
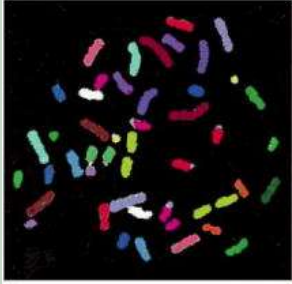


Los cromosomas mitóticos están formados por cromatina en su forma más condensada

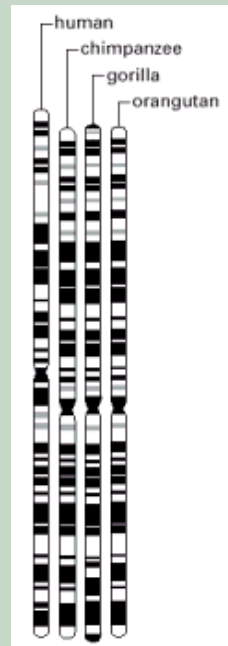




Cariotipo humano



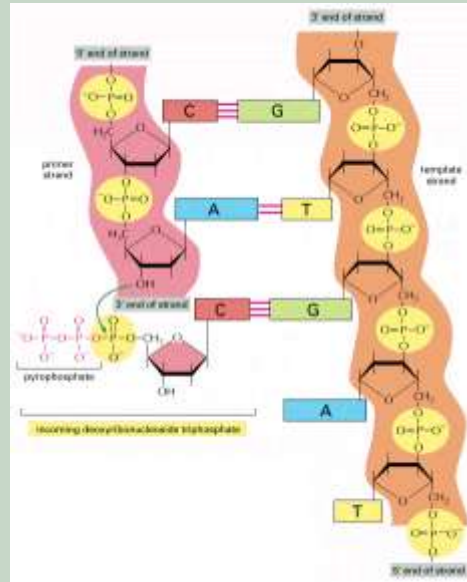
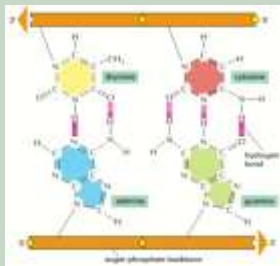
El conjunto de los 46 cromosomas humanos en mitosis se denomina cariotipo. Tinción de Giemsa para bandas G (A-T).



Ácidos nucleicos

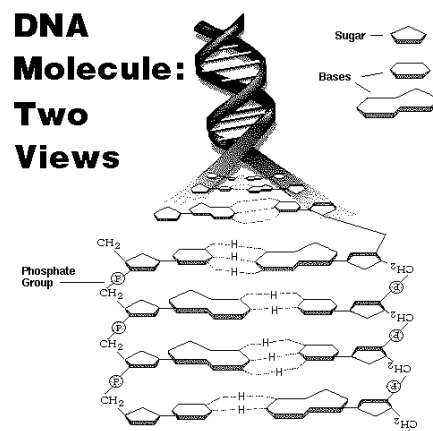
Una cadena de ADN es un largo polímero no ramificado, compuesto únicamente por cuatro tipos de subunidades. Estas subunidades son los desoxirribonucleótidos que contienen las bases adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T).

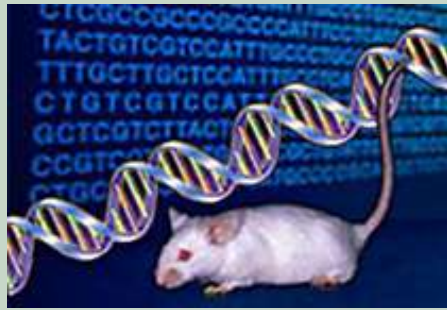
Los nucleótidos están unidos por enlaces covalentes fosfodiéster entre el carbono 5' de un grupo desoxirribosa y el carbono 3' del siguiente.



Como consecuencia directa del mecanismo de apareamiento de bases, resulta evidente que el ADN contiene información gracias a la secuencia lineal de sus nucleótidos.

Cada nucleótido, A, T, C, o G, puede ser considerado como una letra de un alfabeto sencillo de cuatro letras que es utilizado para escribir los mensajes biológicos en forma lineal. Los organismos se diferencian entre sí porque sus respectivas moléculas de ADN poseen diferentes secuencias de nucleótidos, y por consiguiente, diferentes mensajes biológicos.

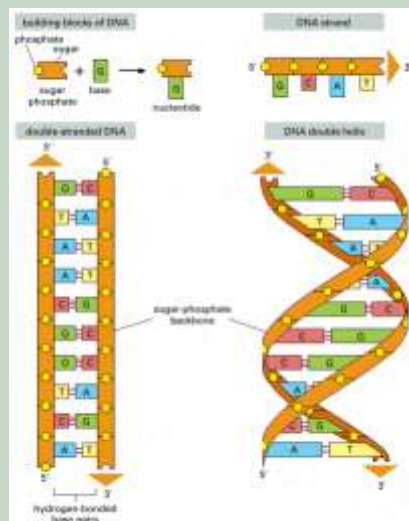


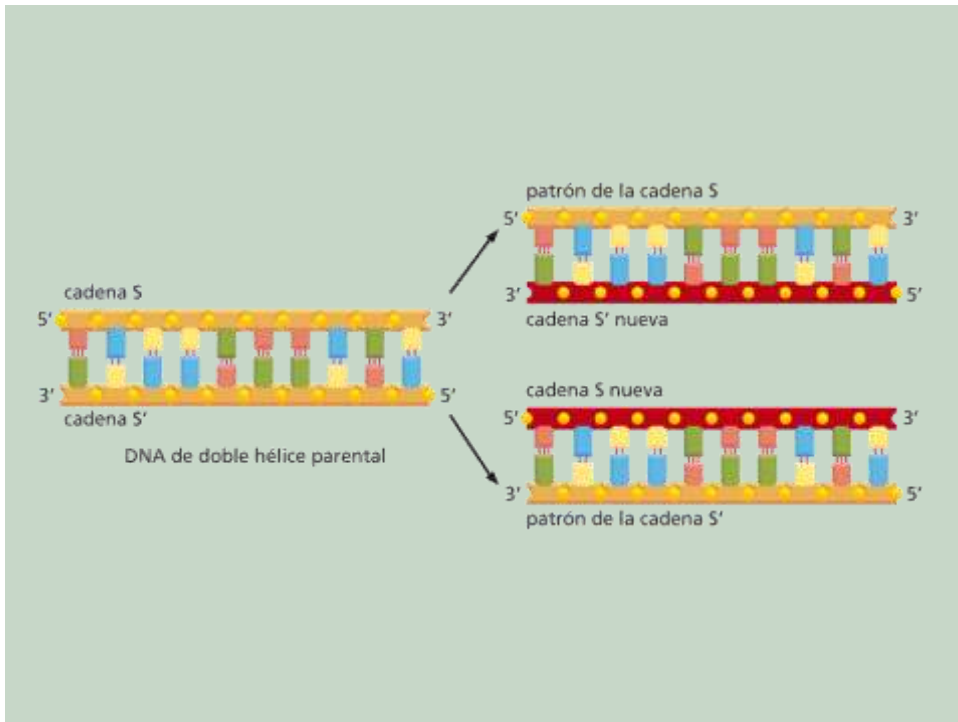


El número de posibles secuencias diferentes en una cadena de DNA de n nucleótidos es de 4^n . La variedad biológica que se puede generar utilizando una modesta longitud de ADN es enorme. Una célula animal típica contiene un metro de ADN (3×10^9 nucleótidos).

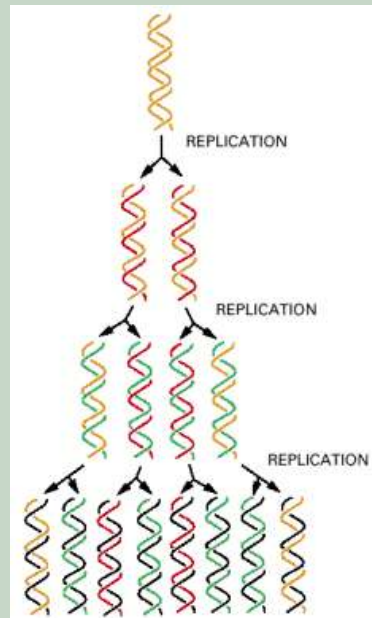
La información genética existente en una célula humana permitiría llenar un libro de más de 500.000 páginas.

La enzima DNA polimerasa cataliza la adición de un desoxirribonucleótido al extremo 3' de una cadena de ADN. Cada nucleótido añadido a la cadena es, en realidad, un desoxirribonucleósido trifosfato, la liberación del pirofosfato de este nucleótido activado y su hidrólisis posterior proporcionan la energía para la reacción de replicación del ADN, convirtiéndola de forma efectiva en una reacción irreversible.





La replicación semiconservativa del ADN. En cada ciclo de replicación, cada una de las dos hebras de ADN son utilizadas como patrón para la formación de una hebra complementaria de ADN. Por lo tanto, las hebras originales permanecen inalteradas a lo largo de muchas generaciones celulares.



Mecanismos de replicación del ADN

La replicación del ADN supone unas velocidades de polimerización de aproximadamente 500 nucleótidos por segundo en las bacterias y de unos 50 nucleótidos por segundo en los mamíferos. Las enzimas de replicación son exactas y rápidas para cumplir con este proceso.

La rapidez y la exactitud se consiguen mediante un complejo multienzimático de varias proteínas que dirige el proceso y constituye una complicada "máquina de replicación".

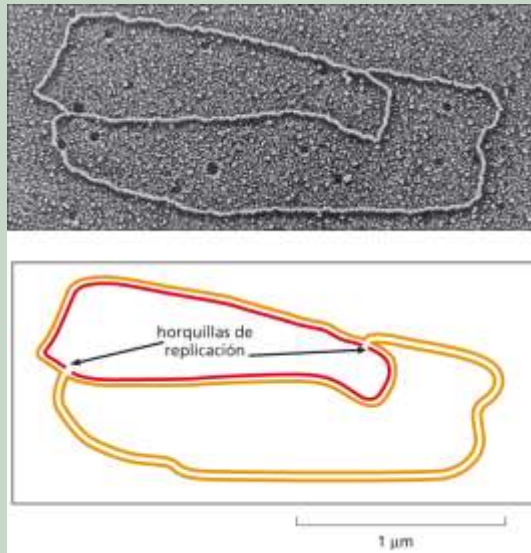


Table 12-4. Properties of DNA Polymerases

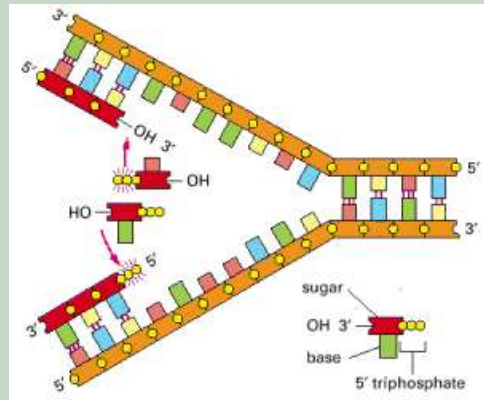
<i>E. coli</i>	I	II	III		
Polymerization: 5'→3'	+	+	+		
Exonuclease activity:					
3'→5'	+	+	+		
5'→3'	+	-	-		
Synthesis from:					
Intact DNA	-	-	-		
Primal single strands	-	-	-		
Primal single strands plus single-strand-binding protein	+	+	+		
In vitro chain elongation rate (nucleotides per minute)	600	?	30,000		
Molecules present per cell	400	?	10-20		
Mutation lethal?	+	-	+		
Mammalian Cells*	α	β	γ	δ	ε
Polymerization: 5'→3'	+	+	+	+	+
Exonuclease proofreading activity [†] 3'→5'	-	-	+	+	+
Synthesis from:					
RNA primer	+	-	-	+	?
DNA primer	+	+	+	+	+
Associated DNA primase	+	+	-	-	-
Sensitive to aphidicolin (inhibitor of cell DNA synthesis)	+	-	-	-	+
Cell location:					
Nuclei	+	-	-	-	+
Mitochondria	-	-	-	-	+

* *Four DNA polymerase I, II, and III are equivalent to polymerase α, β, and γ, respectively. I and III are essential for cell viability.*
[†] Polymerase β is most active on DNA molecules with gaps of about 20 nucleotides and is thought to play a role in DNA repair.
[‡] FEN1 is the eukaryotic 3'→5' exonuclease that removes RNA primers; it is similar in structure and function to the domain of *E. coli* polymerase I that contains the 3'→5' exonuclease activity.

DNA polymerase	Catalytic subunit (type, size of protein and protein domain structure ^a in kilobases)	Function	Family ^b
Pol α	POLA1 (98 kDa) 	DNA replication priming	B
Pol β	POLD1 (124 kDa) 	DNA replication, NER and MMR	B
Pol ε	POL2 (102 kDa) 	DNA replication, NER and MMR	B
Pol γ	POLG (40 kDa) 	Mitochondrial DNA replication and repair	A
Pol δ	POLB (32 kDa) 	BER and meiotic recombination	X
Pol λ	POLL (33 kDa) 	V(D)J recombination, possibly end joining and BER	X
Pol η	POLH (55 kDa) 	V(D)J recombination, possibly end joining	X
TDT	DNTT (55 kDa) 	Terminates antibody diversity at junctions of coding regions	X
Pol ζ	REV3 (33 kDa) 	TLS and mutagenesis	B
REV1	REV1 (34 kDa) 	TLS and mutagenesis, anchor for several DNA polymerases	Y
Pol ι	POLH75 (40 kDa) 	System of UV radiation-induced DNA adducts, especially CPDs	Y
Pol κ	POLK (55 kDa) 	Backup enzyme for bypass of UV radiation-induced DNA adducts and BER	Y
Pol ξ	POLX (98 kDa) 	System of bulky adducts, backup enzyme for NER	Y
Pol θ	POLD (98 kDa) 	Defense against ionizing radiation-induced DNA damage	A
Pol ν	POLN (100 kDa) 	ICL repair or telomeric-specific function?	A

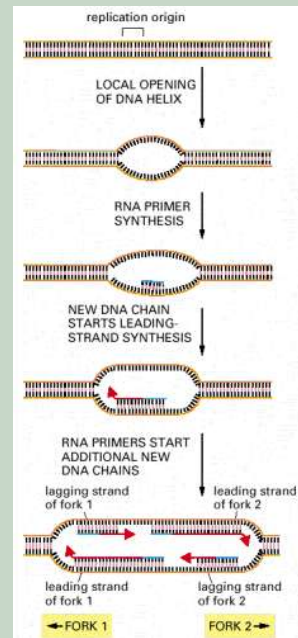
BER, base excision repair; CPD, cyclobutane pyrimidine dimer; ICL, interstrand crosslink; MMR, mismatch repair; NER, nucleotide excision repair; Pol, polymerase; TDT, terminal deoxynucleotidyl transferase; TLS, translesion DNA synthesis; UV, ultraviolet. Blue, DNA polymerase domain; green, exonuclease domain; red, 5'-deoxyribose phosphate (dRP) base domain; yellow, BRCT domain; gray, helicase-like domain; red line, dRP base activity. ^aMost eukaryotic DNA polymerase proteins are monomeric (Greek letters for example). ^b Greek letters for groups are named with the corresponding roman letter. In mammalian cells, these enzymes fall into four distinct families, designated A, B, X, and Y based on amino acid sequence relationships.

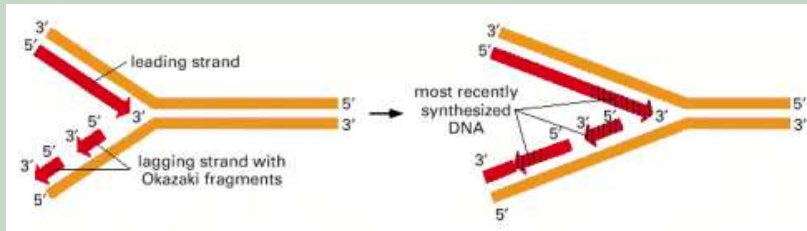
En la horquilla de replicación se sintetiza el ADN de las dos hélices hijas mediante un complejo multienzimático que contiene la DNA polimerasa.



Nunca se ha encontrado una DNA polimerasa que actúe en dirección 3' a 5'.

Las horquillas de replicación se inician en el origen de la replicación. En las bacterias, levaduras y en varios tipos de virus, las burbujas de replicación se generan en secuencias especiales del ADN que reciben el nombre de orígenes de replicación. Estos pueden tener una longitud de 300 nucleótidos.





Una horquilla de replicación tiene una estructura asimétrica.

La cadena hija de ADN que se sintetiza de manera continua recibe el nombre de cadena conductora y se sintetiza antes que la cadena hija que se sintetiza en forma discontinua y recibe el nombre de cadena retrasada.

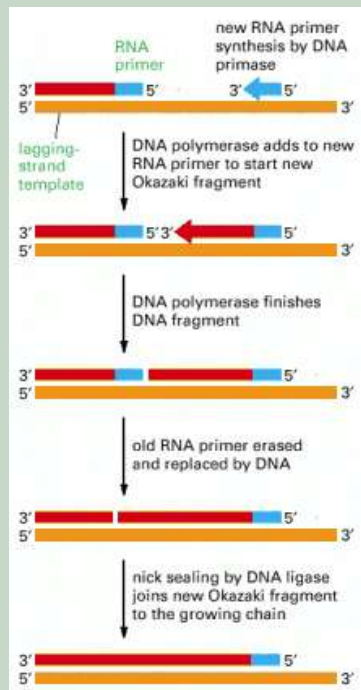
La síntesis de la cadena retrasada es más lenta debido a que debe esperar a que la cadena conductora exponga la cadena patrón sobre la que se sintetizará cada uno de los fragmentos de Okazaki.

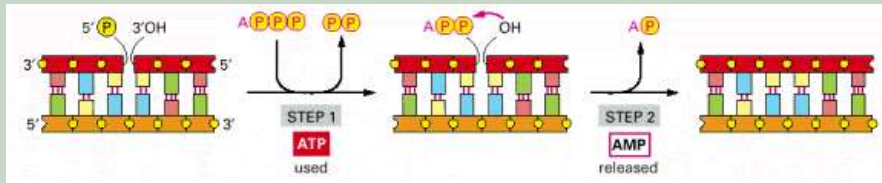
La síntesis de la cadena conductora mediante un mecanismo discontinuo de "punto hacia atrás" significa que para la replicación del ADN únicamente se necesita la DNA polimerasa.

En la horquilla retrasada la DNA primasa utiliza ribonucleósidos trifosfato para sintetizar cebadores de aproximadamente 10 nucleótidos de longitud en eucariotes.

La síntesis de cada fragmento de Okazaki acaba cuando la DNA polimerasa se encuentra con el RNA cebador unido al extremo 5' del fragmento anterior de DNA.

Un sistema especial de reparación del ADN actúa para eliminar el ARN cebador y lo substituye por ADN. Posteriormente la ligasa une el extremo 3' de cada fragmento de ADN con el extremo 5' del fragmento anterior.

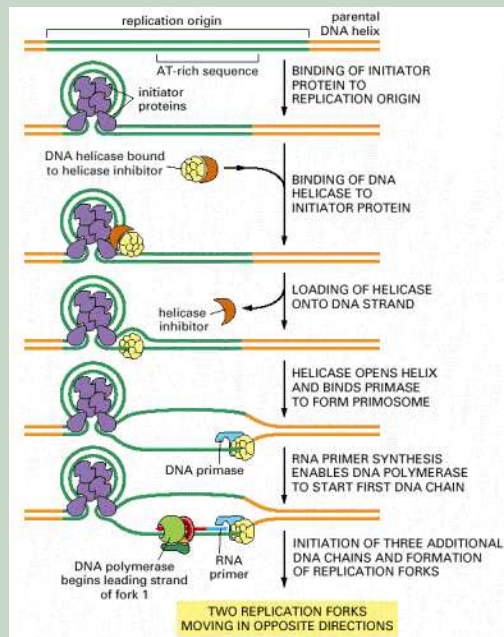




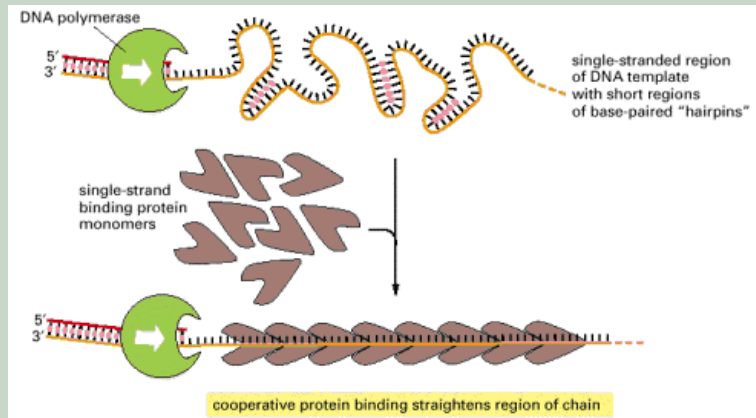
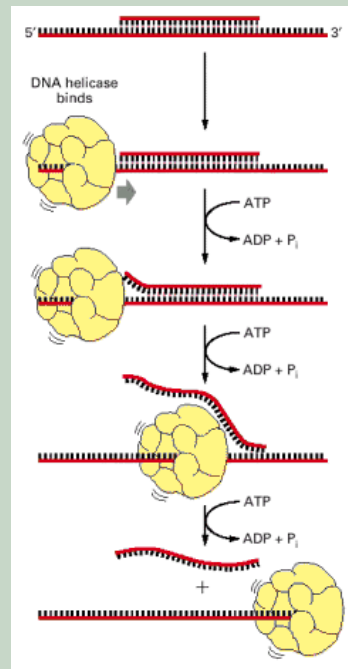
Reacción catalizada por la DNA ligasa. Esta enzima suelda un enlace fosfodiéster roto. La DNA ligasa utiliza una molécula de ATP para activar el extremo 5' de la muesca (paso 1) antes de formar el nuevo enlace (paso 2). De esta forma, la reacción energéticamente desfavorable de soldadura de la muesca está desplazada por el proceso energéticamente favorable de la hidrólisis de ATP.

Múltiples copias de unas proteínas iniciadoras se unen a lugares específicos del origen de replicación enrollando el ADN a su alrededor y formando un gran complejo ADN-proteína. Luego, este complejo une la DNA helicasa y la coloca sobre una zona de ADN de una sola cadena en una región adyacente a la hélice.

Para la replicación de *E. Coli*, la proteína de iniciación es la proteína *dnaA* y el primosoma está compuesto por las proteínas *dnaB* (DNA helicasa) y *dnaG* (RNA primasa)

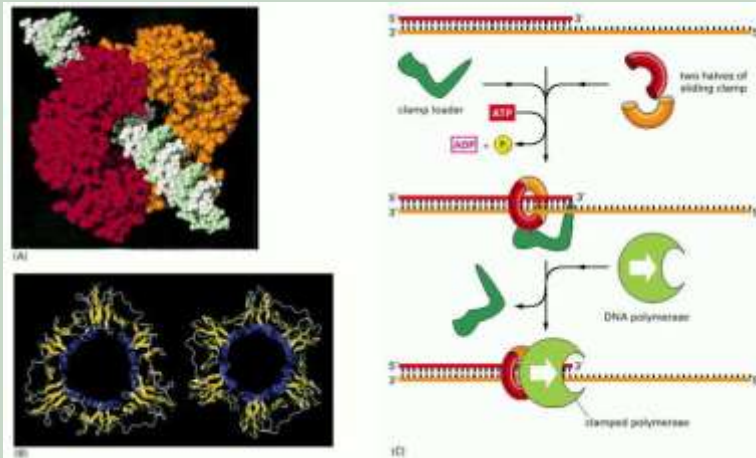


Para abrir la doble hélice y poner al descubierto la cadena patrón del ADN que será copiada por la DNA polimerasa, son necesarias proteínas adicionales. Dos tipos de proteínas de replicación contribuyen con este proceso: las DNA helicasas y las proteínas de unión al DNA monocatenario (SSB).



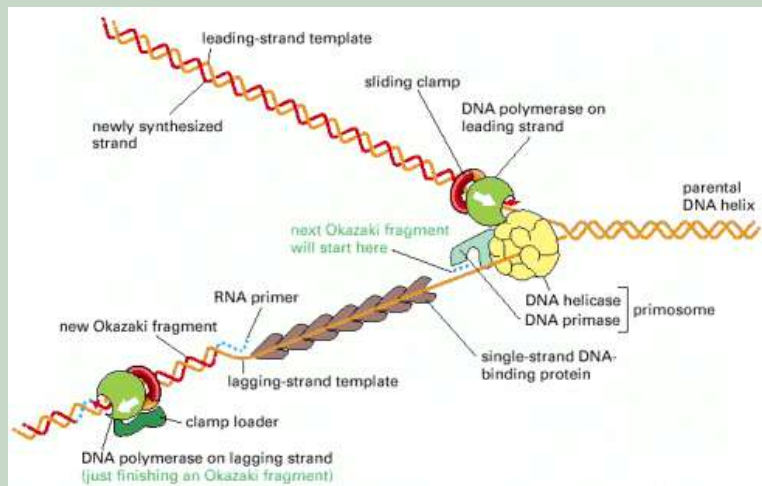
Las proteína SSB se unen a cadenas abiertas, sin recubrir las bases de la cadena. Colaboran con las helicasas estabilizando la conformación desenrollada de las cadenas sencillas.

Su unión cooperativa recubre completamente las regiones de ADN de cadena sencilla de la cadena retrasada previniendo así la formación de cortas hélices en forma de horquilla que impedirían la función de la DNA polimerasa.

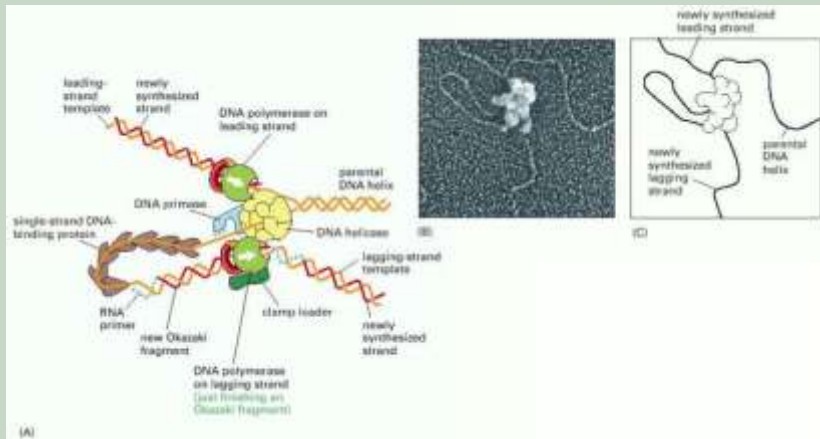


La molécula de DNA polimerasa se mantiene unida al DNA mediante un anillo deslizante. Esta proteína forma un amplio anillo alrededor de la hélice de ADN. Un lado del anillo se une a la DNA polimerasa, y el anillo completo se desliza libremente a medida que la polimerasa se desplaza a lo largo de la cadena de ADN. El ensamblaje de la abrazadera alrededor del ADN requiere hidrólisis de ATP por proteínas accesorias que se unen a la abrazadera y al ADN.

Proteínas de la horquilla de replicación



Las moléculas de primasa se unen directamente a la DNA helicasa, formando una unidad denominada primosoma.

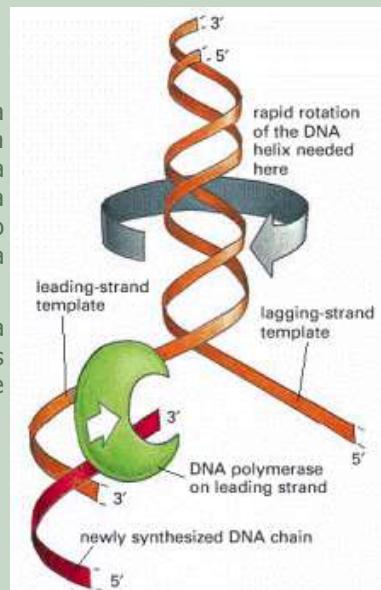


Las proteínas de replicación se mantienen unidas entre sí formando una gran unidad (masa total > 10⁶ daltons) que se desplaza rápidamente a lo largo del ADN, permitiendo la síntesis de ADN en las dos direcciones de la horquilla de una forma coordinada y eficiente.

Las DNA topoisomerasas evitan que el ADN se enrede durante la replicación

Cada 10 pares de bases replicadas en la horquilla corresponden a una vuelta completa del ADN que se replica alrededor del eje de la doble hélice. Por consiguiente, para que la horquilla de replicación pueda desplazarse, todo el cromosoma que se halla por delante de la horquilla tendría que girar rápidamente.

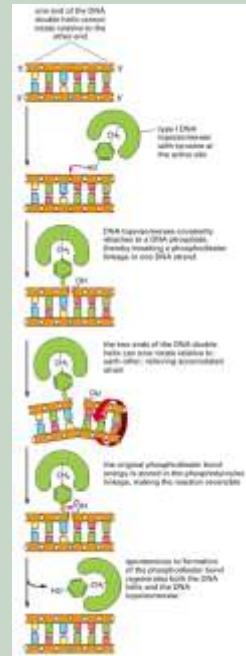
Durante la replicación del ADN se utiliza una estrategia alternativa que utiliza unas proteínas conocidas como DNA topoisomerasas que forman un eslabón giratorio en la hélice de ADN.



La DNA topoisomerasa es una especie de nucleasa reversible que se une covalentemente a un fosfato del ADN rompiendo un enlace fosfodiéster de una cadena de ADN.

La topoisomera 1 genera una rotura en una sola cadena (nick) que permite a las dos secciones de la hélice del ADN a cada lado de la muesca girar libremente una respecto a otra utilizando como lugar de giro el enlace fosfodiéster de la cadena opuesta a la que se ha producido la muesca.

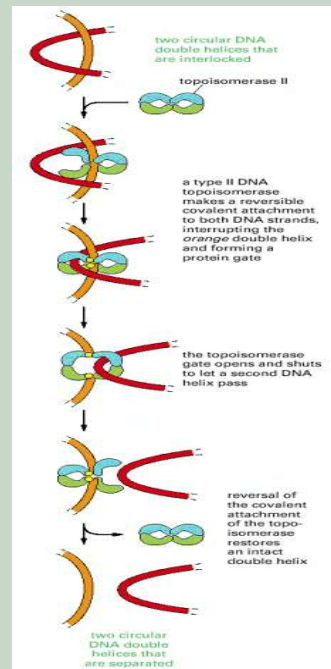
Cualquier tensión que se genere en la hélice de ADN dirigirá la rotación en la dirección en la que esta tensión se disipe.



La topoisomerasa II forma una unión covalente con ambas cadenas de la hélice de ADN al mismo tiempo, generando transitoriamente una rotura en las cadenas de ADN.

Estas enzimas se activan por determinadas zonas del cromosoma en la que dos hélices se cruzan entre sí.

La reacción de la Topo II evita que se generen los graves problemas de embrollamiento, que de otra forma, aparecerían durante la replicación del ADN.



El físico Erwin Schrodinger señaló en 1945 que, fuese cual fuese la naturaleza química del material hereditario (desconocida en aquel momento), un gen tenía que ser extremadamente pequeño y estar formado de pocos átomos. En caso contrario, el elevado número de genes necesarios para generar un organismo no cabría en el núcleo celular. Por otro lado, y debido a su reducido tamaño, cabía esperar que un gen sufriera importantes cambios como consecuencia de reacciones espontáneas inducidas por colisiones térmicas aleatorias con moléculas del disolvente.

Mecanismos de reparación del ADN

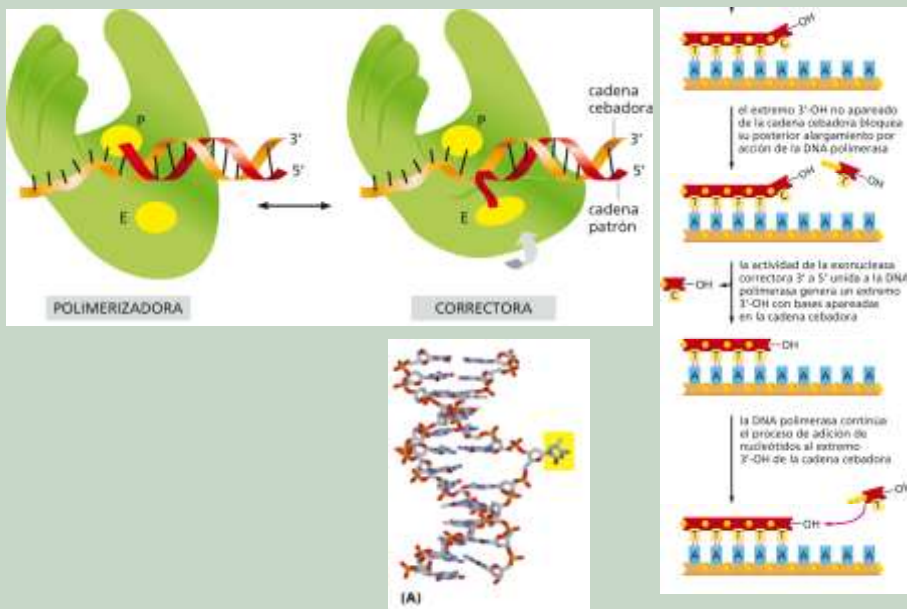
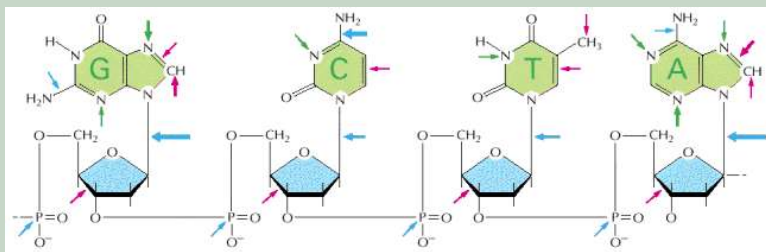


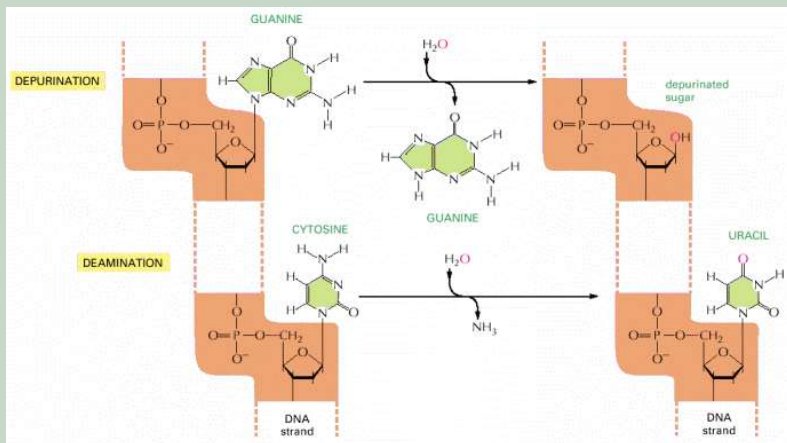
Tabla 5-1 Las tres etapas que dan lugar a síntesis de DNA de alta fidelidad

ETAPA DE REPLICACIÓN	ERRORES POR NUCLEÓTIDO POLIMERIZADO
Polimerización de 5' → 3'	1 de cada 10 ⁵
Corrección exonucleolítica de pruebas de 3' → 5'	1 de cada 10 ⁷
Corrección de errores de apareamiento	1 de cada 10 ⁸
Efecto combinado	1 de cada 10 ⁹

El tercer proceso, corrección de errores de apareamiento, se describe más adelante en este capítulo.

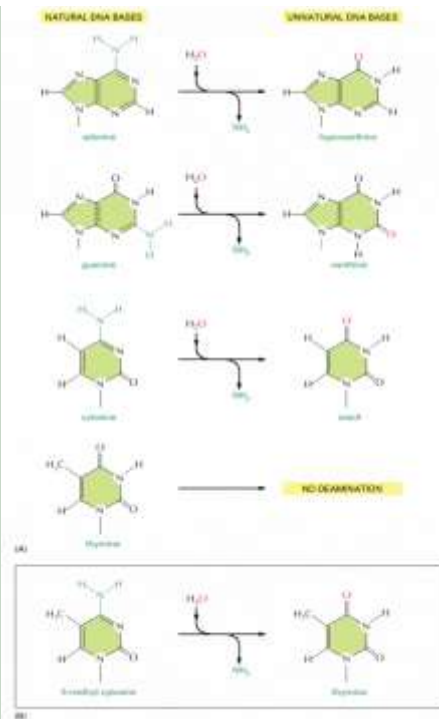


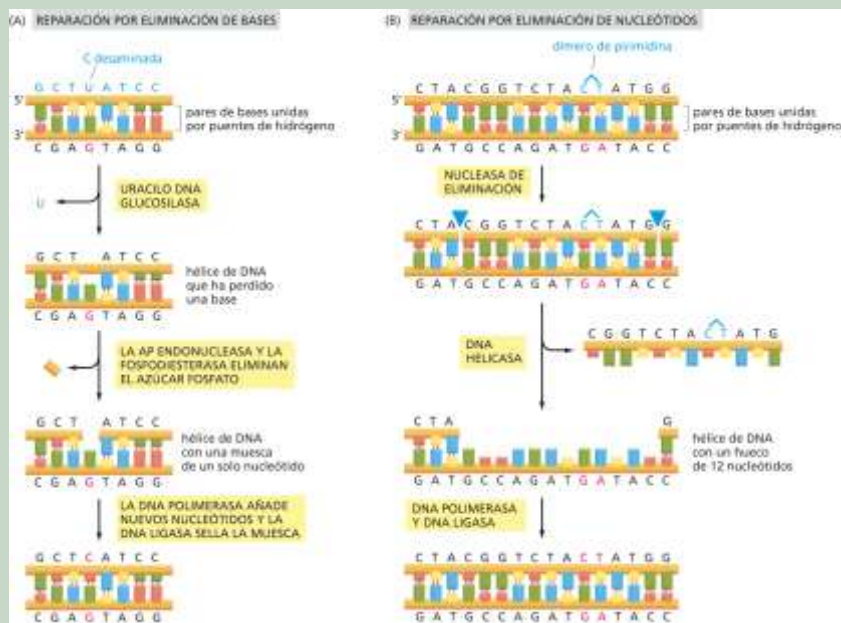
Resumen de las alteraciones espontáneas que requieren reparación del ADN. Se indican los lugares de cada nucleótido que se sabe se modifican por **oxidación espontánea** (flechas rojas), **ataque hidrolítico** (flechas azules), o **metilación descontrolada** por el dador de grupos metilo S-adenosil metionina (flechas verdes), la frecuencia de cada proceso se indica por el grosor de cada flecha.



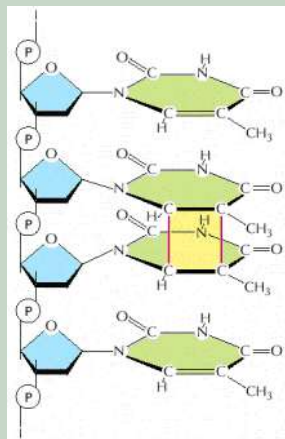
El ADN sufre importantes cambios debido a fluctuaciones térmicas. Cada día se pierden unas 5000 bases púricas (adenina y guanina) debido a la destrucción térmica de enlaces N-glucosídicos entre estas bases y la desoxirribosa (despurinación). Análogamente, se estima que la desaminación de citosina a uracilo en el ADN se produce a una velocidad de 100 cambios por genoma/día.

Desaminación de nucleótidos de ADN. En el ADN de vertebrados un escaso porcentaje de los nucleótidos C están metilados, lo cual contribuye al control de la expresión génica. Cuando estos 5-metil nucleótidos C se desaminan accidentalmente, forman T. Esta T se apareará con una G de la cadena opuesta, formando un par de bases equivocado.

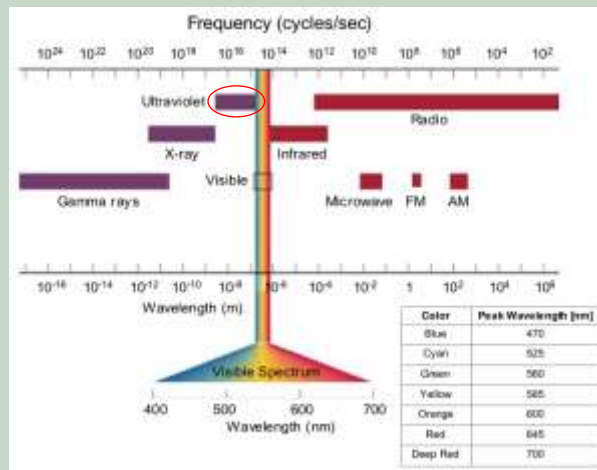




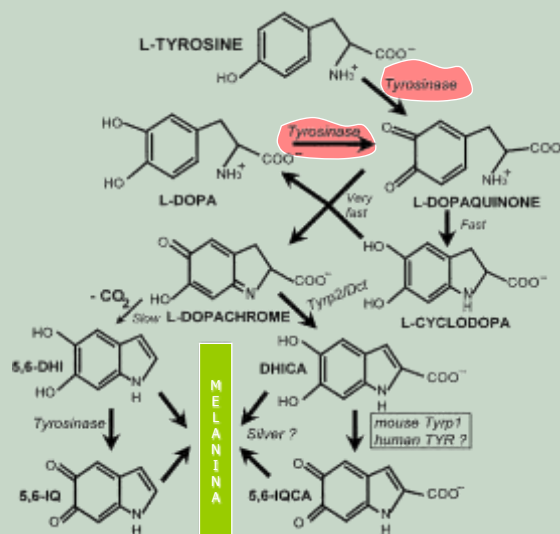
Comparación entre los dos principales sistemas de reparación del ADN



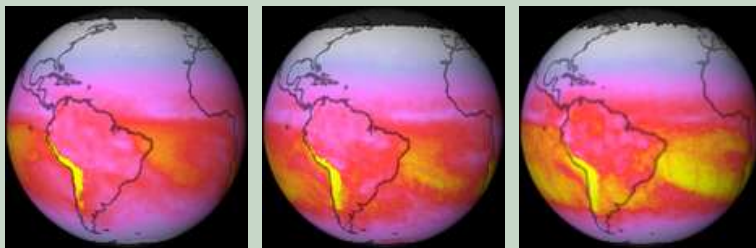
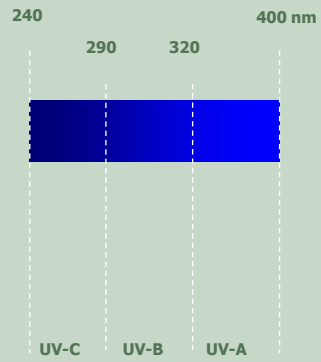
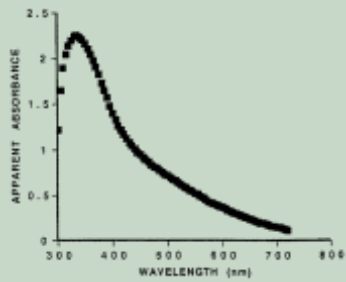
Detalle de la estructura de un dímero de timina, un tipo de alteración generado por la exposición a la radiación ultravioleta (como la luz solar). Se puede formar un dímero similar entre dos bases de pirimidina vecinas cualesquiera (residuos C o T) del ADN.



Síntesis de melanina



Melanina



Noviembre

Diciembre

Enero

Radiación UV-B (290-320 nm)

“La exposición de ratas a la radiación UV-B genera la aparición de tumores sólidos”
 Angel H Roffo
 1934.

“Cancer et. Soleil. Carcinomes et sarcomes provoqué par l’action du soleil in toto”
 Bull Assoc Fra Étude Cancer

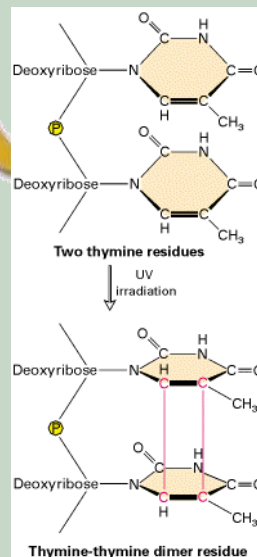
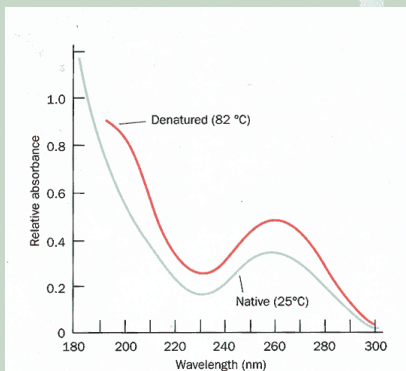
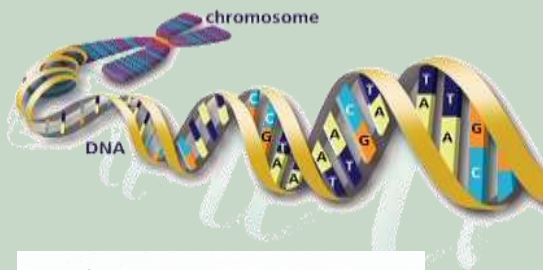


Angel H. Roffo

El primer trabajo que puso el acento sobre la correlación entre la exposición solar y la mortalidad a causa de melanoma fue publicado por Lancaster et al. en 1956.

Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans. Med J Aust

ADN y UV

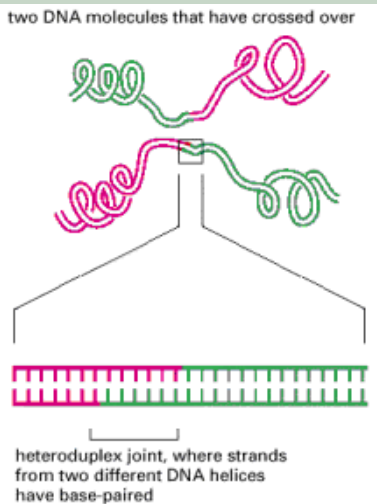
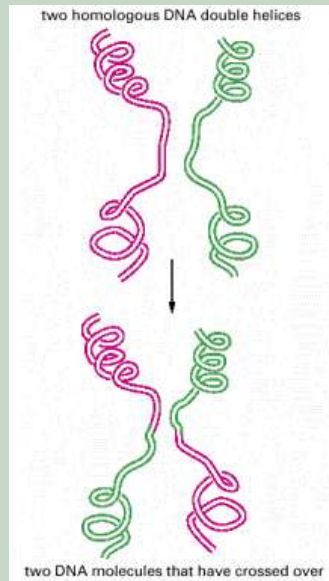


Recombinación genética

Una propiedad importante del ADN en las células, es su capacidad de experimentar reordenaciones que pueden hacer variar tanto las combinaciones particulares de genes que se hallan presentes en el genoma de cualquier individuo como el programa y el nivel de expresión de estos genes. Estas reordenaciones de ADN están generadas mediante la recombinación genética.

Se conocen dos grandes tipos de procesos de recombinación genética: la recombinación general y la recombinación específica.

En la recombinación general, el intercambio génico se produce entre secuencias homólogas del ADN, generalmente localizadas sobre dos copias del mismo cromosoma.



A pesar de la precisión del proceso, se generan porciones de ADN cuya secuencia es nueva: la unión heterodúplex puede contener un pequeño número de errores en el apareamiento de bases, y lo que es más importante, habitualmente los dos DNA que se entrecruzan no son exactamente el mismo a cada lado de la unión.

Unión heteroduplex. Esta estructura junta dos moléculas de ADN en el lugar donde se han entrecruzado. Este tipo de unión presenta generalmente varios cientos de nucleótidos de longitud.

En el lugar de intercambio no se altera la secuencia de nucleótidos, el proceso de rotura y unión ocurre de una forma tan precisa, que ni se pierde ni se gana un solo nucleótido.

A pesar de esta precisión, la recombinación general crea moléculas de ADN cuya secuencia es nueva. El mecanismo de recombinación general asegura que sólo se produzcan intercambios entre dos regiones de doble hélice de ADN que presenten secuencias notablemente homólogas.

El proceso de reconocimiento ocurre mediante interacciones directas de apareamiento de bases.

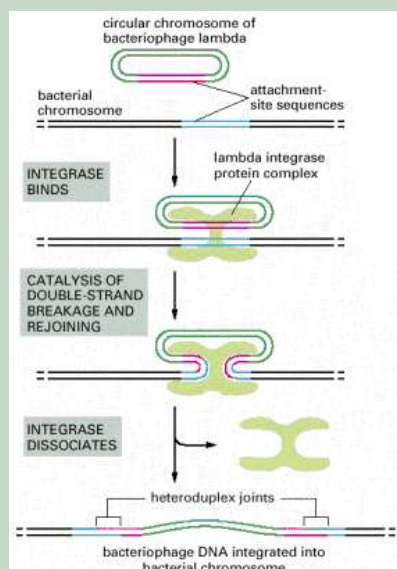
La recombinación específica de lugar no se produce únicamente entre ADN homólogo. Por el contrario, el intercambio se produce entre cortas secuencias de nucleótidos (sobre una o ambas moléculas de ADN que participan) reconocidas específicamente por una enzima de recombinación específica de lugar. La recombinación específica de lugar altera las posiciones relativas de las secuencias de nucleótidos en los genomas.

En la recombinación conservativa específica de lugar, enzimas de recombinación específica de lugar ponen y quitan del genoma secuencias especiales de ADN

-La recombinación genética específica de lugar está guiada por una enzima de recombinación que reconoce secuencias específicas de nucleótidos presentes en una o en ambas moléculas de ADN que se recombinan.

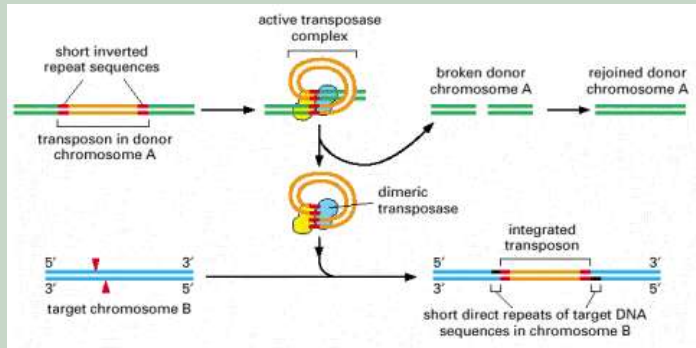
-Separando y volviendo a unir moléculas de ADN de doble hebra en lugares determinados, este tipo de recombinación permite que varios tipos de secuencias de ADN se desplacen dentro y entre cromosomas. Se forma una pequeña región heteroduplex de 6-7 pares de bases.

-El mismo sistema enzimático que une dos moléculas de ADN también puede separarlas de nuevo, recuperando de forma precisa la secuencia de ambas moléculas originales de ADN. No se modifica la secuencia nucleotídica.



Recombinación transposicional específica de lugar. La recombinación transposicional puede insertar un elemento genético móvil en cualquier secuencia de ADN

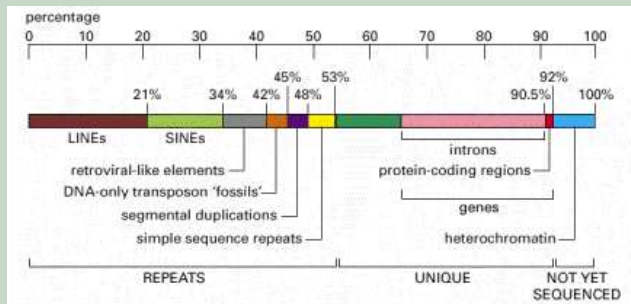
Muchas secuencias móviles de ADN, incluyendo virus y elementos transponibles, codifican integrasas que insertan su ADN en un cromosoma a través de un mecanismo diferente del que utiliza el bacteriófago lambda.



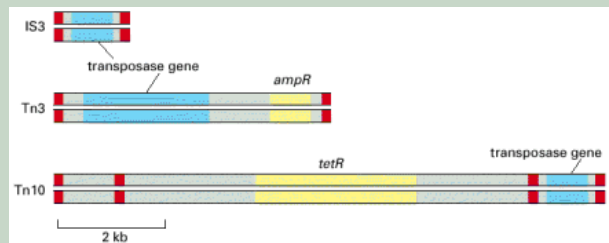
Estas integrasas no requieren secuencias específicas en el ADN y no forman ninguna unión heteroduplex.

Introducen cortes en ambos extremos de la secuencia lineal del ADN del elemento genético móvil y catalizan un ataque directo de estos extremos de ADN sobre la molécula de ADN diana, rompiendo dos enlaces fosfodiéster cercanos de la molécula diana.

Debido a la forma de estos cortes quedan huecos a ambos lados que son rellenados por la DNA polimerasa generándose una corta duplicación de la secuencia del ADN diana adyacente



Representatividad en el genoma humano de los distintos elementos génicos



Tipos de transposones



© W.P. Armstrong 2000



Nuclear and Chromosome Organization

Cytogenetics Rev 109:95-163 (2005)
DOI: 10.1159/000082327

Cytogenetic and
Genome Research

**McClintock's controlling elements:
the full story**

R.N. Jones

Institute of Biological Sciences, The University of Wales Aberystwyth, Aberystwyth (UK)

Barbara McClintock discovered transposable elements ("jumping genes") while working with *Zea mays* in the 1940s. Her work was based mainly on analysis of the phenotypes of maize kernels, and initially involved the now well-known *Ac-Ds* family of mobile elements. McClintock's pioneering work, which ranks among the foremost in the history of genetics, was largely ignored by the contemporary scientific community for over 25 years until the existence of transposons was confirmed by molecular cloning in the mid 1970s. Her work was simply not understood by her contemporaries when she first presented a full account of it to a meeting at Cold Spring Harbor Symposium in 1951: it was regarded as bizarre and mysterious, if not heretical. This article attempts to reconstruct the story of the

early part of McClintock's mobile element work, and to trace the steps by which she unravelled the fascinating genetics of what she called the *Ac-Ds* family of "controlling elements" (the term "controlling elements" was used to distinguish them from structural genes whose action they direct). The aim of this article is to explain the work in an intelligible and clear way, and to present what must surely be one of the finest studies ever made in "chromosome genetics" at a level that is readable for students. The chapter deals only with that part of the work which concerns the *Ac-Ds* elements, and makes no attempts to include other systems which were analysed later.

The main publication comes from the Cold Spring Harbor Symposium lecture (McClintock, 1951), which was apparently received in "lectum cilium". There are later reviews which deal