

# Revolução Genética nas Ciências da Vida

# 1



Varição genética na cor dos grãos de milho. Cada grão representa um indivíduo separado, com uma constituição genética distinta. A fotografia simboliza a história do interesse da humanidade pela hereditariedade. Os seres humanos fazem cruzamentos de diferentes espécies de milho há milhares de anos, antes do advento da moderna disciplina da genética. Em prosseguimento com sua herança, o milho hoje é um dos principais organismos de pesquisa na genética clássica e molecular. [William Sheridan, University of North Dakota; fotografia de Travis Amos.]

Nosso planeta Terra tem abundância de vida (Figura 1.1), e esse mundo vivo tem sido objeto de grande curiosidade e investigação desde os primórdios da civilização. No entanto, nos últimos 60 anos houve uma revolução no nosso entendimento do mundo vivo, e a base dessa revolução foram as descobertas da pesquisa genética. Hoje, muitas das principais questões da biologia são respondidas pela genética, em grande parte pelo entendimento dos mecanismos moleculares e celulares centrados no *DNA*. A molécula de **ácido desoxirribonucleico (DNA)** é o tópico central de interesse dos geneticistas, mas também se tornou uma espécie de logomarca para as ciências da vida como um todo. A expansão de nossa compreensão sobre a natureza do DNA e como ele opera não apenas

## Perguntas fundamentais

- O que constitui a informação biológica e como ela gera forma a partir de componentes ambientais aleatórios?
- Como a vida consegue persistir ao longo das gerações?
- Qual é a base da variação hereditária?
- Como as espécies surgem no planeta?
- Como a genética afetou a sociedade humana?
- Como funciona a pesquisa genética?
- Como a genética afetará nosso futuro?

## Tópicos

- 1.1 Natureza da informação biológica
- 1.2 Como a informação adquire forma biológica
- 1.3 Genética e evolução
- 1.4 A genética proporciona uma abordagem nova e poderosa para a pesquisa biológica
- 1.5 Organismos-modelo são cruciais na revolução genética
- 1.6 A genética modifica a sociedade
- 1.7 A genética e o futuro



**Figura 1.1** A riqueza, a complexidade e a beleza da vida têm inspirado as questões que norteiam a pesquisa biológica.

forneceu respostas básicas a questões fundamentais de todas as áreas da biologia, como também tem levado a aplicações espetaculares em muitas áreas do conhecimento humano, como a medicina e a agricultura.

Neste capítulo, apresentamos uma visão geral da revolução genética e como ela ocorreu. Ao fazer isso, veremos como antigos mistérios foram desvendados, dando-nos uma visão clara dos processos centrais da vida nos níveis da célula, do organismo e da população.

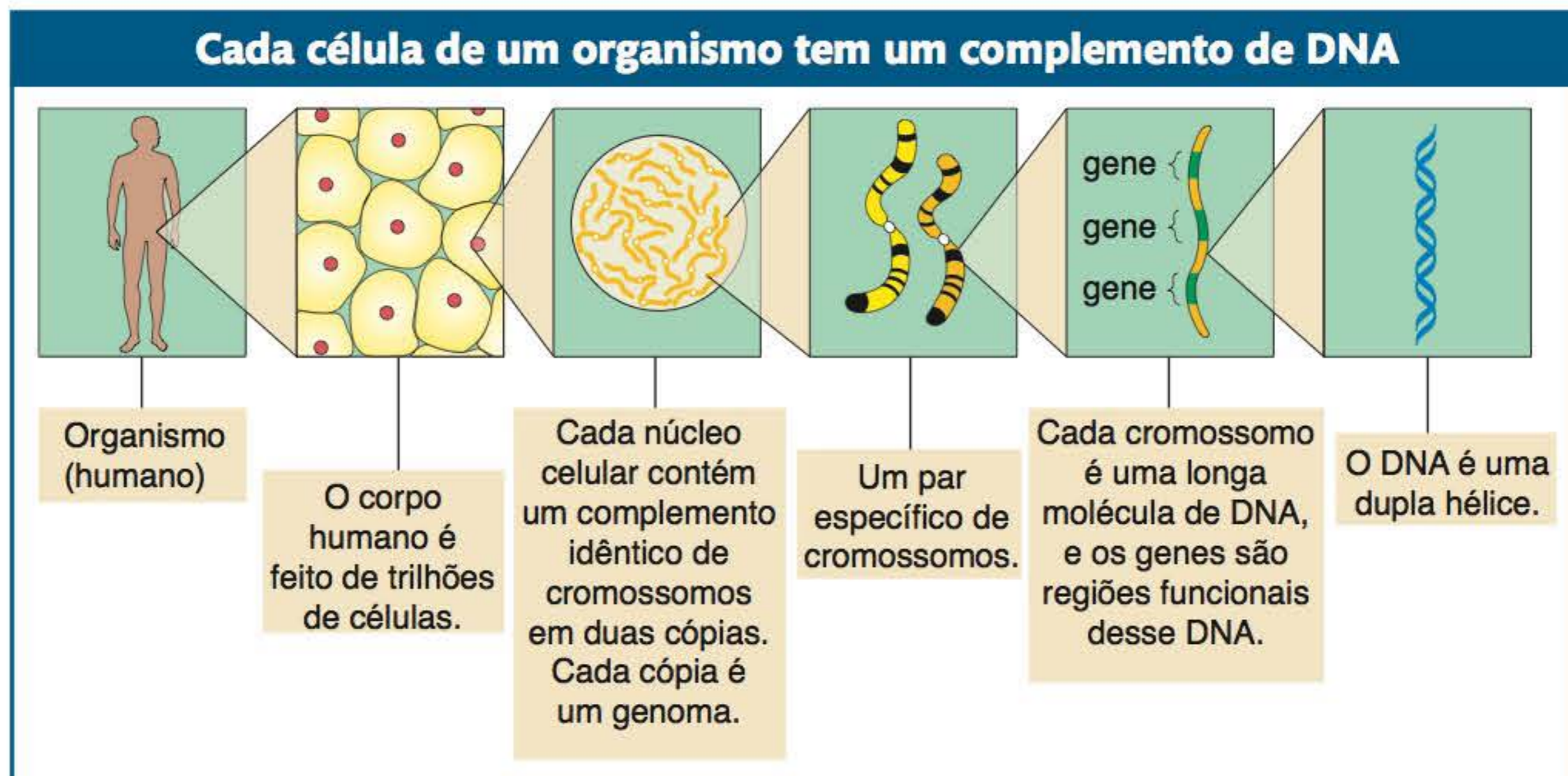
Primeiro, precisamos definir genética. Em termos abrangentes, **genética** é o estudo de todos os aspectos dos genes. Por sua vez, **genes** são definidos como as unidades fundamentais da informação biológica. Podem ser comparados a palavras na linguagem do processo da vida. Havia relativo conhecimento sobre os genes antes da descoberta do DNA, mas agora sabemos que, em praticamente todos os casos, os genes são compostos por DNA. Assim, a descoberta do DNA levou a ciência biológica ao campo da **genética molecular** que, de modo geral, lida com um ou mais genes ao mesmo tempo. Entretanto, inovações tecnológicas mais recentes levaram à **genômica**, o estudo dos conjuntos de genes (**genomas**). A partir daí, a informação pode ser analisada não apenas no nível das “palavras”, mas no nível mais complexo das “sentenças” e da “gramática” da vida. Hoje, o termo **genética** abrange tanto a genética molecular como a genômica.

## 1.1 Natureza da informação biológica

A vida na Terra é representada por todos os organismos que atualmente vivem no planeta. Uma das propriedades mais fascinantes da vida é o fato de que ela, por si própria, se regenera a cada geração, a partir de uma única célula como

os zigotos (ovos fertilizados). Tal regeneração ocorre desde a origem da vida, e cada organismo existente hoje na Terra, dos menores, como as bactérias, aos maiores, como as baleias, resulta de milhões de ciclos de regeneração. Essa observação simples levou os biólogos a pesquisarem que tipo de informação há dentro dessas células singulares que lhes dá a capacidade de reconstruir um organismo adulto complexo. A palavra *informação* significa literalmente “o que é necessário para dar forma”. A partir daí, a questão era: “O que constitui a informação biológica?” Desde o início do século XX, os cientistas argumentavam que, tanto em animais como em vegetais, a informação está obrigatoriamente nos cromossomos, corpúsculos em forma de verme e densamente corados, encontrados nos núcleos das células (Figura 1.2). Os cromossomos foram considerados prováveis portadores da informação, por serem transmitidos intactos de uma geração à seguinte, mediante divisões nucleares precisamente orquestradas, denominadas *meiose* e *mitose*.

Na década de 1940, várias correntes de pesquisa mostraram que o elemento que contém a informação biológica nos cromossomos é a molécula de DNA. A estrutura molecular detalhada do DNA foi elucidada por James Watson e Francis Crick na década de 1950, que deduziram a partir dessa estrutura que o DNA contém a informação escrita em um **código genético**. O DNA é uma série linear de quatro estruturas moleculares denominados **nucleotídeos**. A *sequência* específica de nucleotídeos constitui a linguagem do código. O DNA, como parte do cromossomo, é transmitido intacto de uma geração para a seguinte, de modo que todas as células em cada geração têm o mesmo conjunto de DNA com a mesma informação contida na sequência de nucleotídeos. Portanto, um dos grandes segredos da vida foi revelado: o projeto arquitetônico da vida é o DNA. Tal descoberta foi uma etapa fundamental na revolução genética. Para enten-



**Figura 1.2** Ampliações sucessivas evidenciam o DNA de um organismo em foco.

dermos como o DNA desempenha seu papel, precisamos conhecer sua estrutura e seu arranjo nas células.

Antes de ingressarmos na visão ampla do estado atual da genética, é bom lembrar que a maioria dos itens abordados neste capítulo será revista de maneira detalhada em outros capítulos; a abordagem aqui é mais descritiva que analítica, e o objetivo é fornecer uma visão global generalizada do assunto.

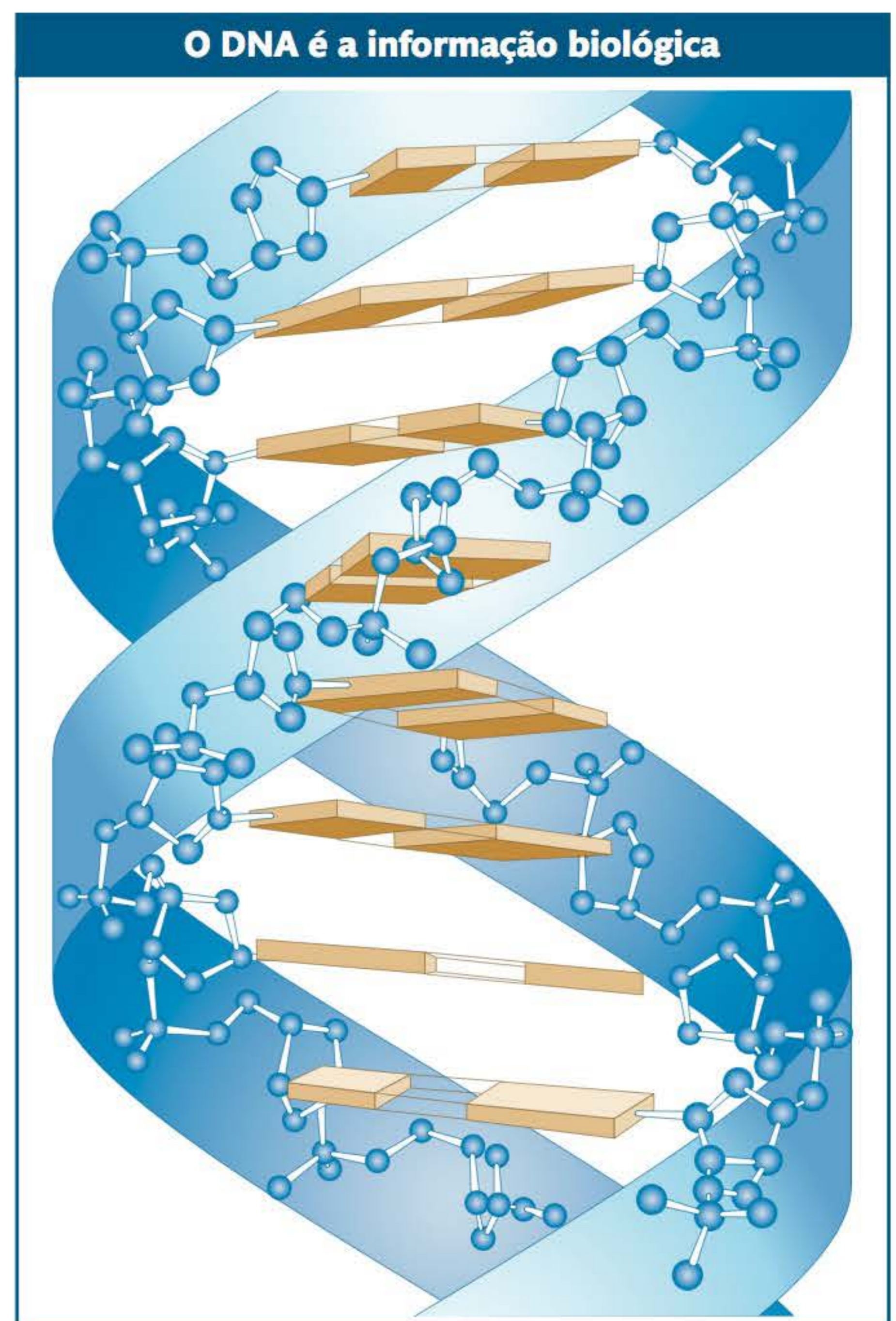
### Estrutura molecular do DNA

Uma molécula de DNA é formada por duas fitas longas de nucleotídeos enroladas uma em torno da outra, constituindo uma dupla hélice (Figura 1.3). Há quatro tipos diferentes de nucleotídeos no DNA: cada um tem um açúcar desoxirribose, um grupo fosfato e uma base nitrogenada. Os açúcares e fosfatos são idênticos em cada nucleotídeo, mas existem quatro bases diferentes: **adenina (A)**, **timina (T)**, **guanina (G)** e **citossina (C)**. Em cada fita, os açúcares e os grupos fosfato formam uma cadeia semelhante às laterais de uma escada de mão. As bases projetam-se para o centro e cada base de uma fita, por meio de ligações de hidrogênio, permanece ligada a uma base na fita oposta, constituindo os “degraus” da escada: a adenina em uma fita sempre pareia com a timina na outra fita, enquanto a guanina sempre pareia com a citossina. Essa especificidade de ligação baseia-se na complementaridade da forma e da carga. É a sequência de A, T, G e C em uma fita que representa a informação codificada transportada pela molécula de DNA (Figura 1.4).

**Mensagem.** O DNA é a informação biológica codificada como uma sequência de nucleotídeos. O DNA é uma dupla hélice constituída por duas cadeias de nucleotídeos unidas pelo pareamento complementar de A com T e de G com C.

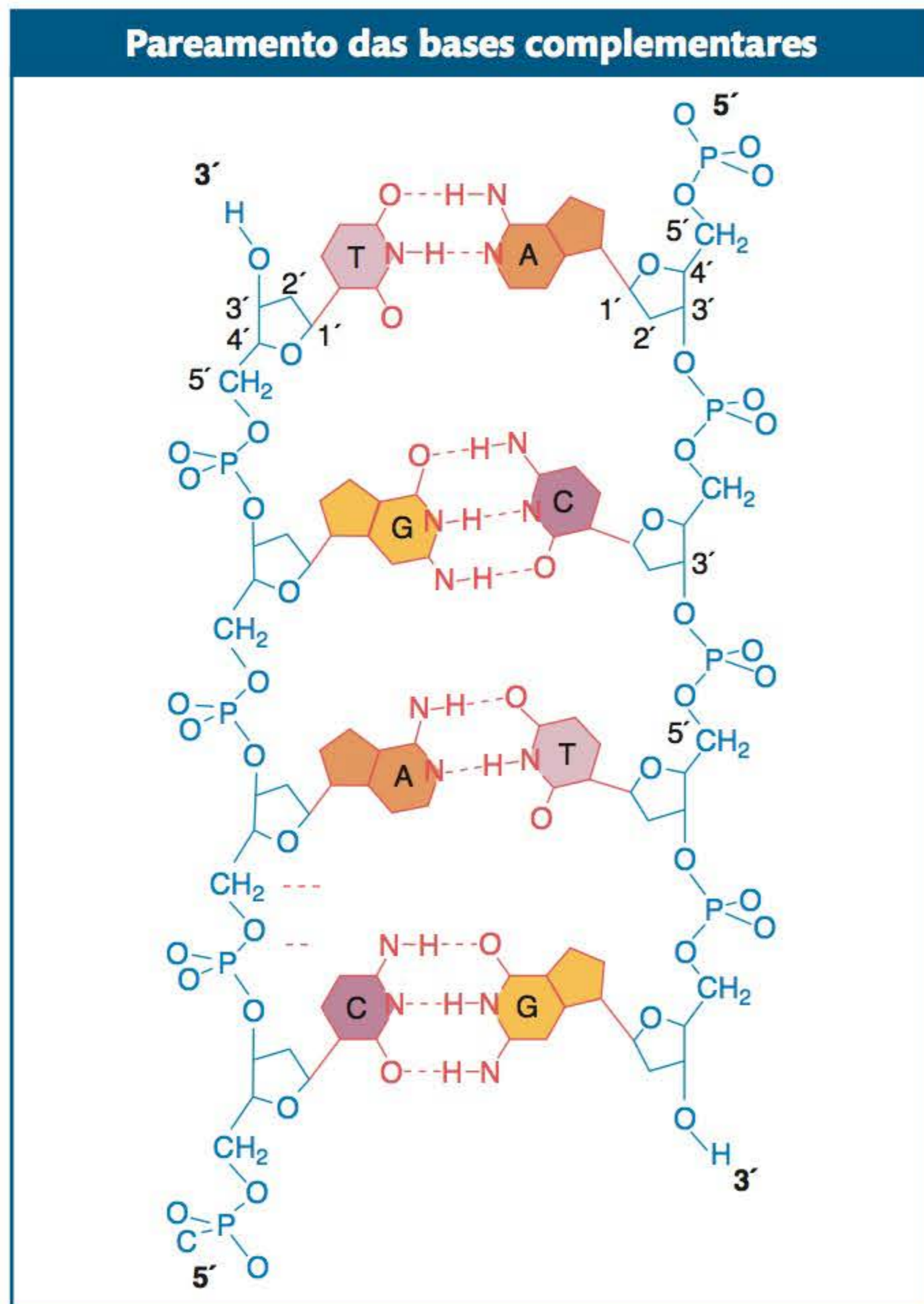
### O DNA está organizado em genes e cromossomos

O conjunto completo de informação genética de um organismo, codificado no seu DNA, constitui o seu **genoma**.



**Figura 1.3** A estrutura em dupla hélice do DNA, mostrando os esqueletos açúcar-fosfato em azul e os pares de bases em marrom.

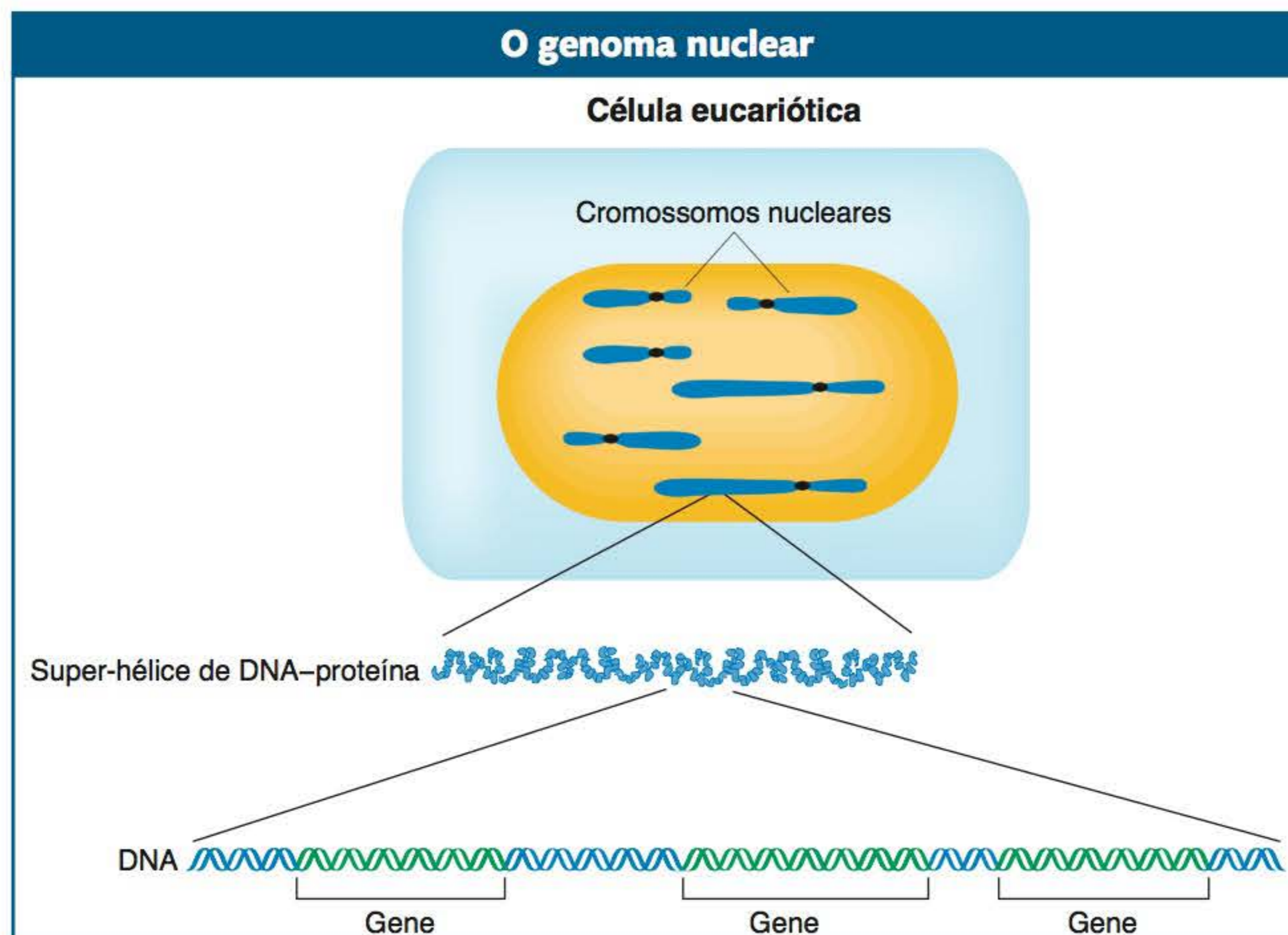
Nos eucariotos (organismos cujas células têm núcleo), a maior parte do genoma está concentrada nos núcleos, cada um com o mesmo conteúdo de DNA. O DNA nuclear é dividido em segmentos separados fisicamente, cada um



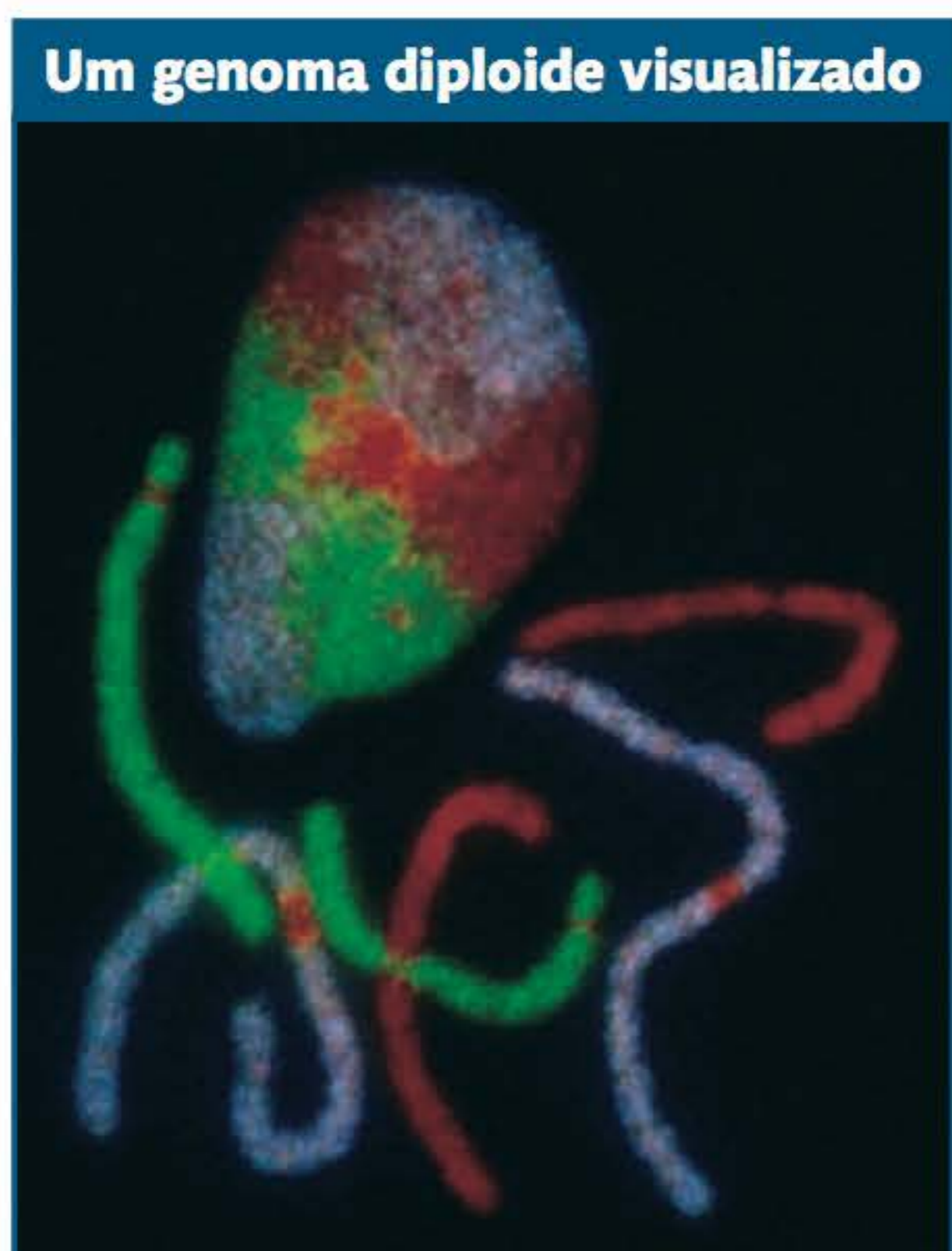
**Figura 1.4** Uma representação plana do DNA mostrando como A sempre pareia com T e G com C. Cada fileira de traços entre as bases representa uma ponte de hidrogênio.

sendo uma longa dupla hélice. Um cromossomo individual (Figura 1.5) contém uma dessas duplas hélices altamente espiralada. O conjunto de cromossomos em organismos da mesma espécie tem um número de cromossomos e aspecto característicos. Um exemplo é visto na Figura 1.6, que mostra os cromossomos de uma célula da espécie de pequeno cervo indiano denominado muntiaque (*Muntiacus muntjak*).

Essa ilustração revela alguns aspectos gerais interessantes dos cromossomos. A parte inferior mostra os cromossomos de um núcleo, espalhados como resultado da ruptura da membrana nuclear. Os cromossomos foram corados por sondas moleculares fluorescentes especiais, denominadas corantes de cromossomos. Nessa preparação, as sondas foram designadas de maneira que cada tipo de cromossomo fosse corado na mesma cor. Essa coloração revela que o total de seis cromossomos na verdade corresponde a dois conjuntos de três um par de cromossomos vermelhos, um par verde e um par violeta. Esses pares indicam um aspecto importante do material genético nuclear da maioria dos mamíferos e plantas, ou seja, esses organismos são **diploides**, o que significa que seus núcleos contêm duas cópias completas do genoma e, assim, dois conjuntos idênticos de cromossomos. O número de cromossomos no conjunto genômico básico é denominado **número haploide** (designado  $n$ ) que, no caso do muntiaque, é 3. Consequentemente, no caso desse cervo, o estado diploide é designado  $2n = 6$ . Os seres humanos também são diploides, mas temos duas cópias de 23 cromossomos distintos, de modo que, no nosso caso,  $n = 23$  e  $2n = 46$ . Muitos eucariotos, como os fungos, são **haploides**, ou seja, seus núcleos contêm apenas um conjunto de cromossomos. Por exemplo, o mofo do pão *Neurospora* é haploide, com  $n = 7$ .



**Figura 1.5** O genoma nuclear é composto por um número de cromossomos específico para cada espécie. Uma região cromossômica foi expandida para mostrar o arranjo dos genes.



**Figura 1.6** O genoma nuclear nas células de uma fêmea do muntiaque indiano, um tipo de cervo pequeno ( $2n = 6$ ). Os seis cromossomos visíveis são de uma célula obtida no processo de divisão nuclear. Os três pares de cromossomos foram corados com sondas de DNA cromossomo-específicas, cada uma delas marcada com um corante fluorescente diferente (pintura cromossômica). Um núcleo derivado de outra célula está no estágio entre as divisões. [Fotografia fornecida por Fengtang Yang e Malcolm Ferguson-Smith, da University of Cambridge. Foi capa de *Chromosome Research* vol. 6, nº 3, abril de 1998.]

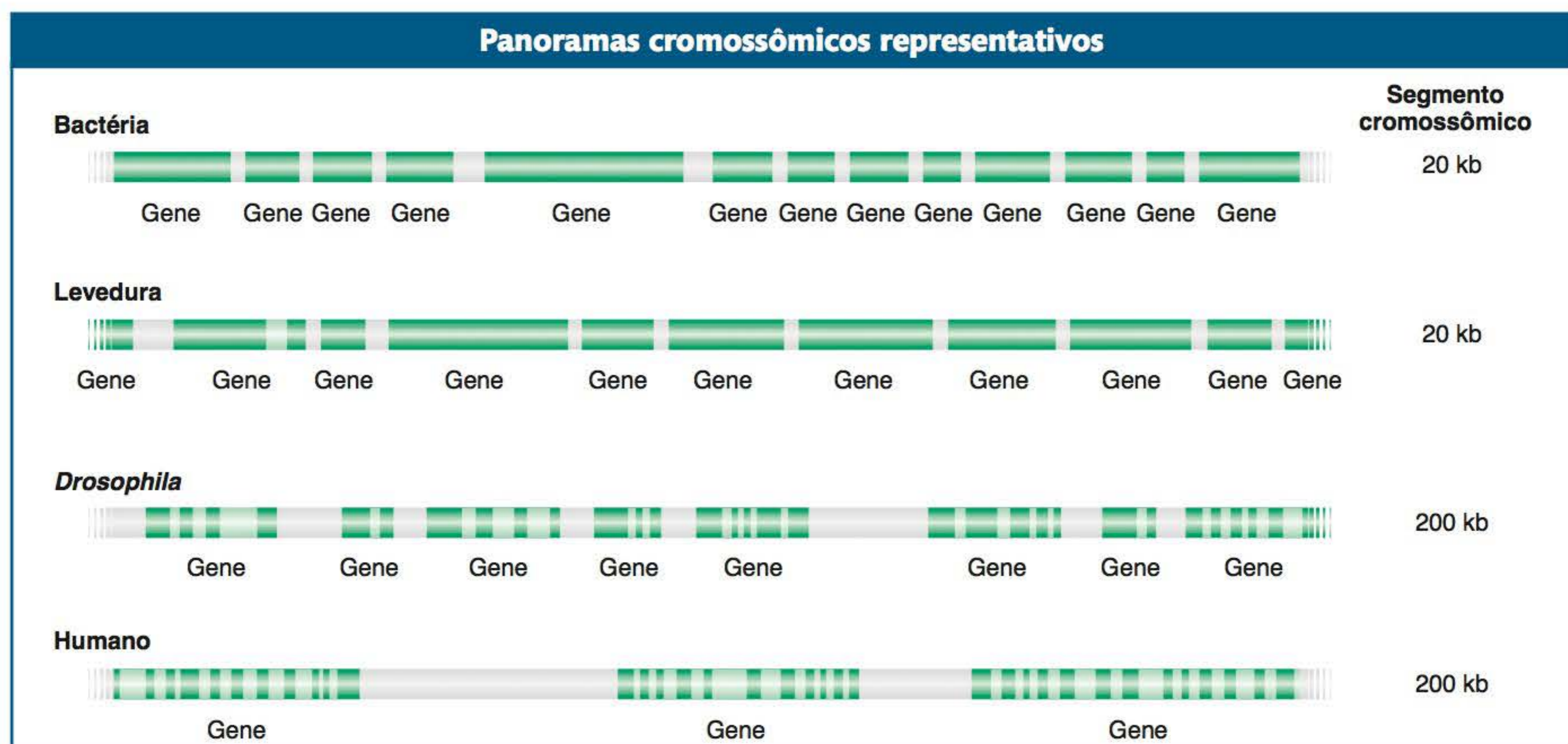
Em um organismo diploide, os dois membros de um par de cromossomos são denominados **cromossomos homólogos** ou, às vezes, apenas **homólogos**. As sequências de DNA de um par de cromossomos homólogos são praticamente as

mesmas, embora frequentemente haja variação mínima na sequência de nucleotídeos.

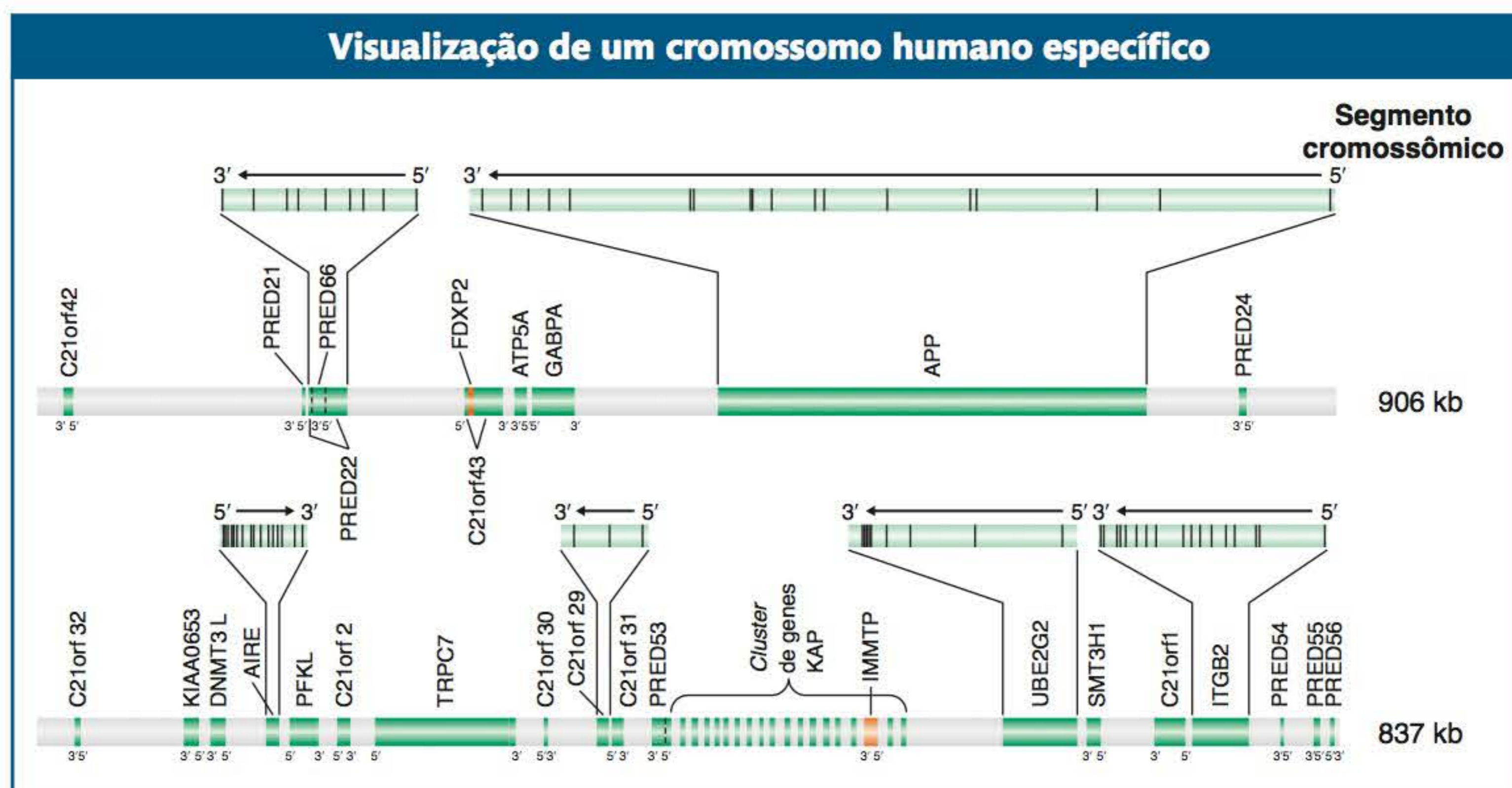
Cada molécula de DNA cromossômico contém muitas regiões funcionais denominadas *genes*. Portanto, os genes são segmentos ao longo de uma molécula contínua de DNA. Os genes são os transportadores primários da informação no genoma, e muito da genética está focada neles. Contudo, há considerável variação entre as espécies no número e no tamanho dos genes, bem como no “panorama” cromossômico geral (Figura 1.7). No caso dos eucariotos, o número de genes varia de cerca de 6.000 na levedura *Saccharomyces cerevisiae* a aproximadamente 20.500 no *Homo sapiens* e 32.000 no milho. O tamanho das regiões entre os genes também é variável entre as espécies.

Outra surpresa que surgiu da pesquisa molecular é a de que, em muitas espécies, a sequência codificadora funcional dos genes contém inserções não codificadoras internas denominadas *íntrons* (Figura 1.7). A existência de um grande número de íntrons pode tornar o gene enorme. O caso mais extremo é o do gene humano codificador da proteína distrofina, que se apresenta defeituoso na distrofia muscular: os íntrons desse gene aumentam o tamanho do gene em várias centenas de vezes. Dois segmentos específicos do genoma humano são mostrados na Figura 1.8 e ilustram o arranjo de íntrons em alguns genes específicos.

Como os cromossomos homólogos são praticamente idênticos, eles contêm os mesmos genes nas mesmas posições relativas. Assim, nos diploides, cada gene está presente como um **par de genes**. No entanto, observe na Figura 1.6 que, embora o núcleo em uma célula do corpo (*somática*) contenha pares de cromossomos, eles não estão fisicamente pareados no sentido de estarem próximos um do outro. Os cromossomos do



**Figura 1.7** Os genomas de quatro espécies diferentes têm topografias gênicas muito diferentes. Em verde-claro, íntrons; em verde-escuro, éxons; em branco, regiões entre as sequências codificadoras (incluindo regiões reguladoras mais DNA “espaçador”). As duas ilustrações superiores e as duas inferiores estão em escalas diferentes.



**Figura 1.8** As regiões transcritas dos genes (verde) em dois segmentos do cromossomo 21, com base na sequência completa desse cromossomo. (Dois genes, FDXP2 e IMMTP, estão em laranja para distingui-los dos genes adjacentes.) Alguns genes estão expandidos para mostrar as regiões codificadoras ('éxons'; barras pretas) e não codificadoras (íntrons; verde-claro). Na vertical estão os nomes dos genes (alguns de função conhecida e outros não). As marcações 5' e 3' mostram o sentido da transcrição dos genes. [De M. Hattori et al., *Nature* 405, 2000, 311-319.]

núcleo que sofreu ruptura mostrados na parte inferior da imagem não revelam pareamento. Observe também que a parte superior da imagem mostra um núcleo intacto de outra célula e, mais uma vez, está claro que os cromossomos não estão pareados; por exemplo, os membros do par violeta estão nas extremidades opostas do núcleo. Contudo, o pareamento físico de homólogos ocorre na divisão nuclear conhecida como meiose, conforme veremos no Capítulo 2.

Todas as moléculas de DNA em um genoma podem ser separadas pelo tamanho em um gel empregando-se uma técnica denominada eletroforese. O número de fitas de DNA observados após eletroforese é igual ao número haploide de cromossomos, confirmando que cada cromossomo contém apenas uma molécula de DNA. Entretanto, cálculos simples da quantidade de DNA por célula mostram que o comprimento da molécula de DNA em um cromossomo é sempre muito maior do que o comprimento do cromossomo. Por exemplo, o genoma humano tem cerca de 1 m de DNA no total, o que dá um comprimento médio de DNA cromossômico de cerca de 4 cm. Mas os cromossomos são medidos em uma escala de microns (milionésimos de um metro). Sem dúvida, o DNA está compactado de maneira muito eficiente no cromossomo. Essa compactação é conseguida mediante o enrolamento da dupla hélice de DNA ao redor de estruturas moleculares denominadas **nucleossomos** (Figura 1.9). Cada nucleossomo é composto por oito proteínas denominadas **histonas**. A cadeia DNA-nucleossomo de um eucarioto é ainda mais espiralada e dobrada, conforme representada na Figura 1.10. A ilustração mostra outro componente do cromossomo, denominado arcabouço, que ajuda a organizar a estrutura tridimensional de um cromossomo. O DNA e os nucleossomos associados constituem a **cromatina**, a matéria-prima dos cromossomos. Uma região

cromossômica, visível como uma constrição, denominada **centrômero**, age como um ponto de fixação para mover o cromossomo durante a divisão celular. As extremidades dos cromossomos são denominadas **telômeros**. Embora os telômeros em geral não tenham características visíveis, eles contêm sequências de DNA especializadas necessárias para a divisão cromossômica. Os telômeros funcionam como as pontas de plástico nos cadarços, impedindo que o cromossomo se desgaste.

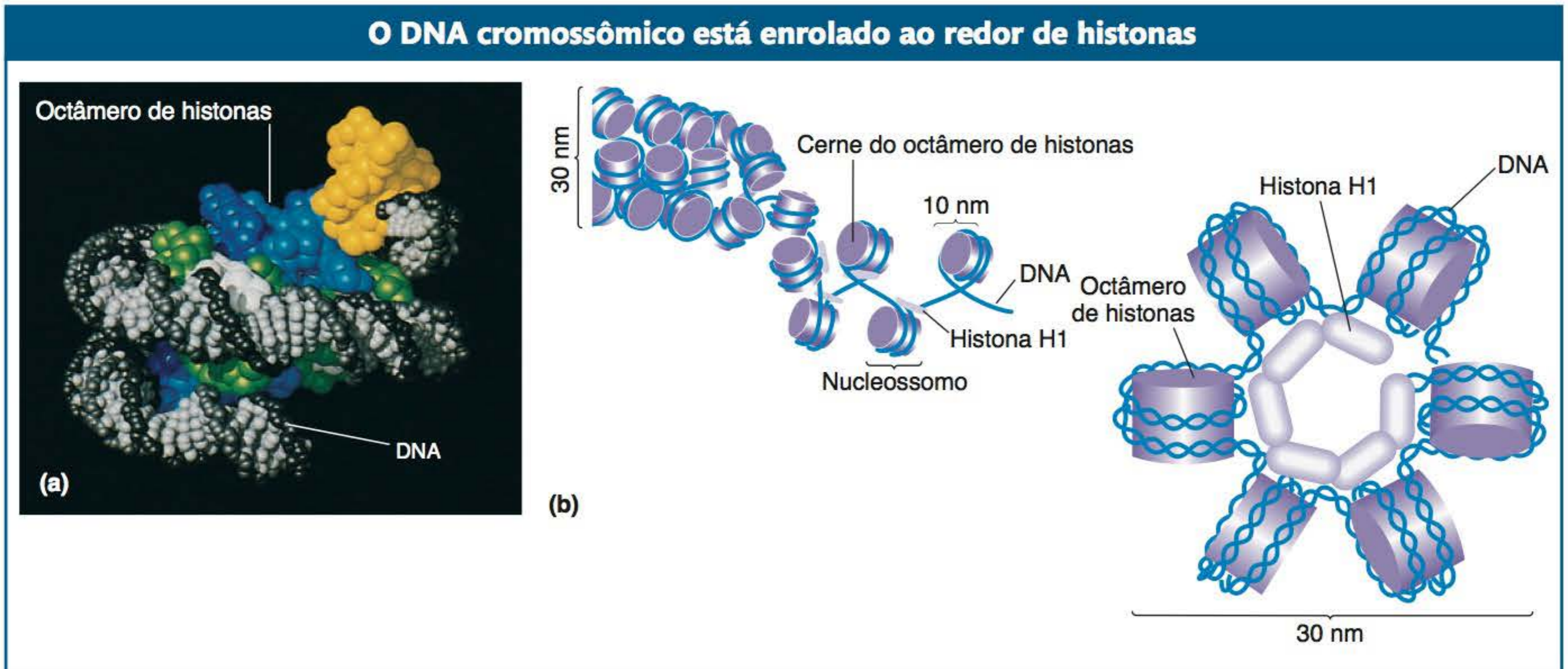
**Mensagem.** O DNA genômico nuclear dos eucariotos é dividido em um número distinto de subunidades, cada uma enrolada em torno de proteínas histonas em um cromossomo. As principais regiões funcionais do DNA são os genes, que estão distribuídos ao longo do DNA cromossômico.

O DNA nuclear não esgota por inteiro a história. Além do DNA nuclear, uma pequena fração especializada dos genomas eucarióticos é encontrada nas mitocôndrias. As plantas também têm DNA especializado em seus cloroplastos. Juntos, esses DNA constituem o genoma **extranuclear**.

Procaríotos como as bactérias não têm núcleos, de modo que o genoma fica no citoplasma. O genoma de um procaríoto em geral é um único cromossomo não espiralado, que na maioria dos casos é circular. Os procaríotos têm frequentemente cromossomos circulares pequenos denominados plasmídios, além do cromossomo principal. Os genomas de vírus são muito menores e em geral lineares.

Uma representação geral dos genomas é mostrada na Figura 1.11.

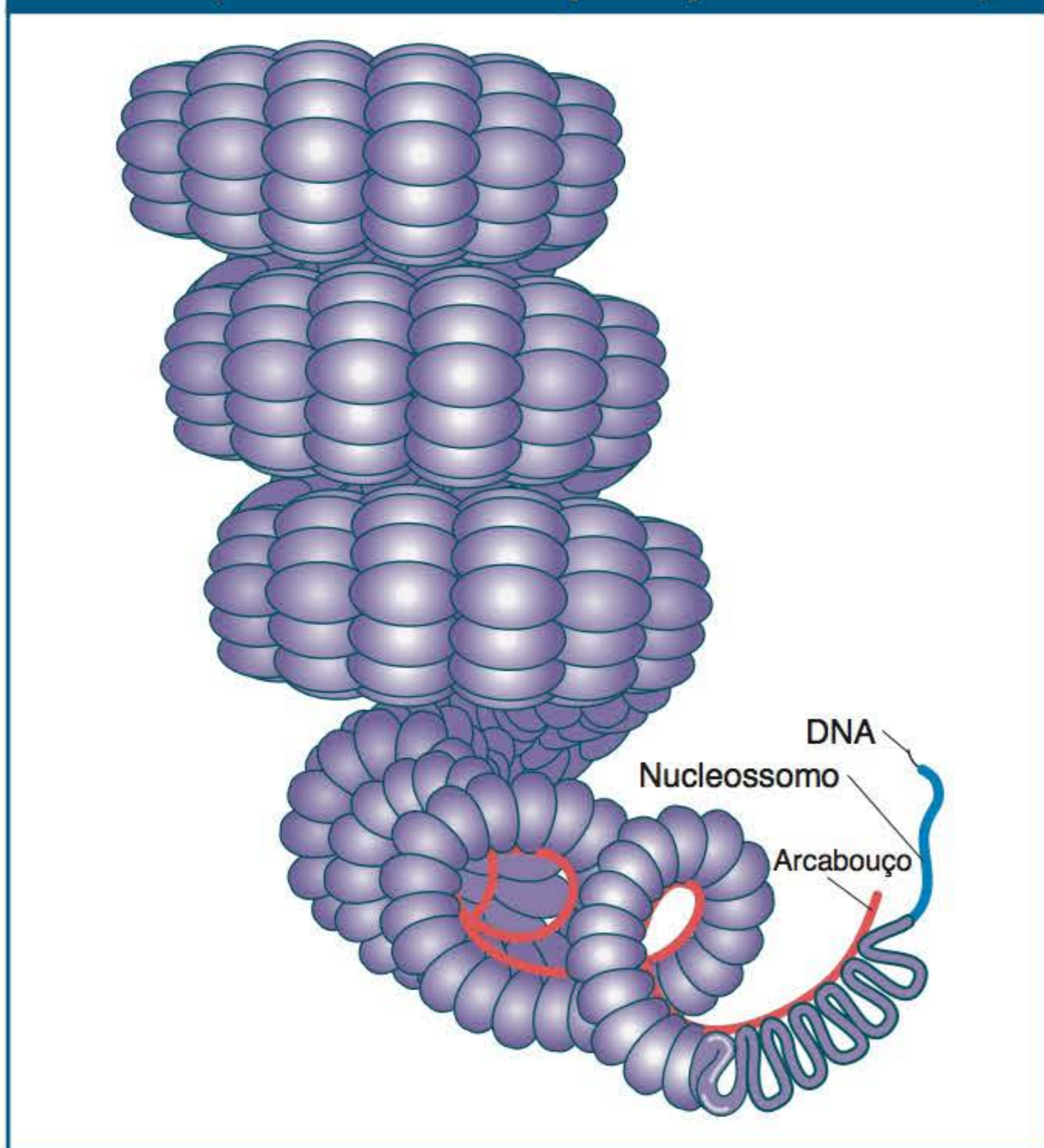
Como todos sabemos, para tentar construir *alguma coisa*, é preciso um plano ou projeto. Portanto, saber que a continuidade da vida tem seu fundamento no DNA, conhecer



**Figura 1.9** (a) Um modelo de nucleossomo mostra o DNA enrolado duas vezes em torno de um octâmero de histonas. (b) Vistas lateral e terminal da cadeia helicoidal de nucleossomos, com diâmetro de 30 nm, mostrando os octâmeros de histonas como discos roxos. Uma histona adicional denominada H1, que não faz parte do octâmero, corre pelo centro da espiral, agindo como um estabilizador. [(a) Allan Wolfe e Van Moudrianakis; (b) H. Lodish, D. Baltimore, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsuidara e J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, 3<sup>rd</sup> ed. Copyright 1995, Scientific American Books.]

a sua estrutura e como está organizado nas células foram passos gigantes não apenas na genética, mas em toda a biologia.

**Condensação cromossômica por super-helicoidização**

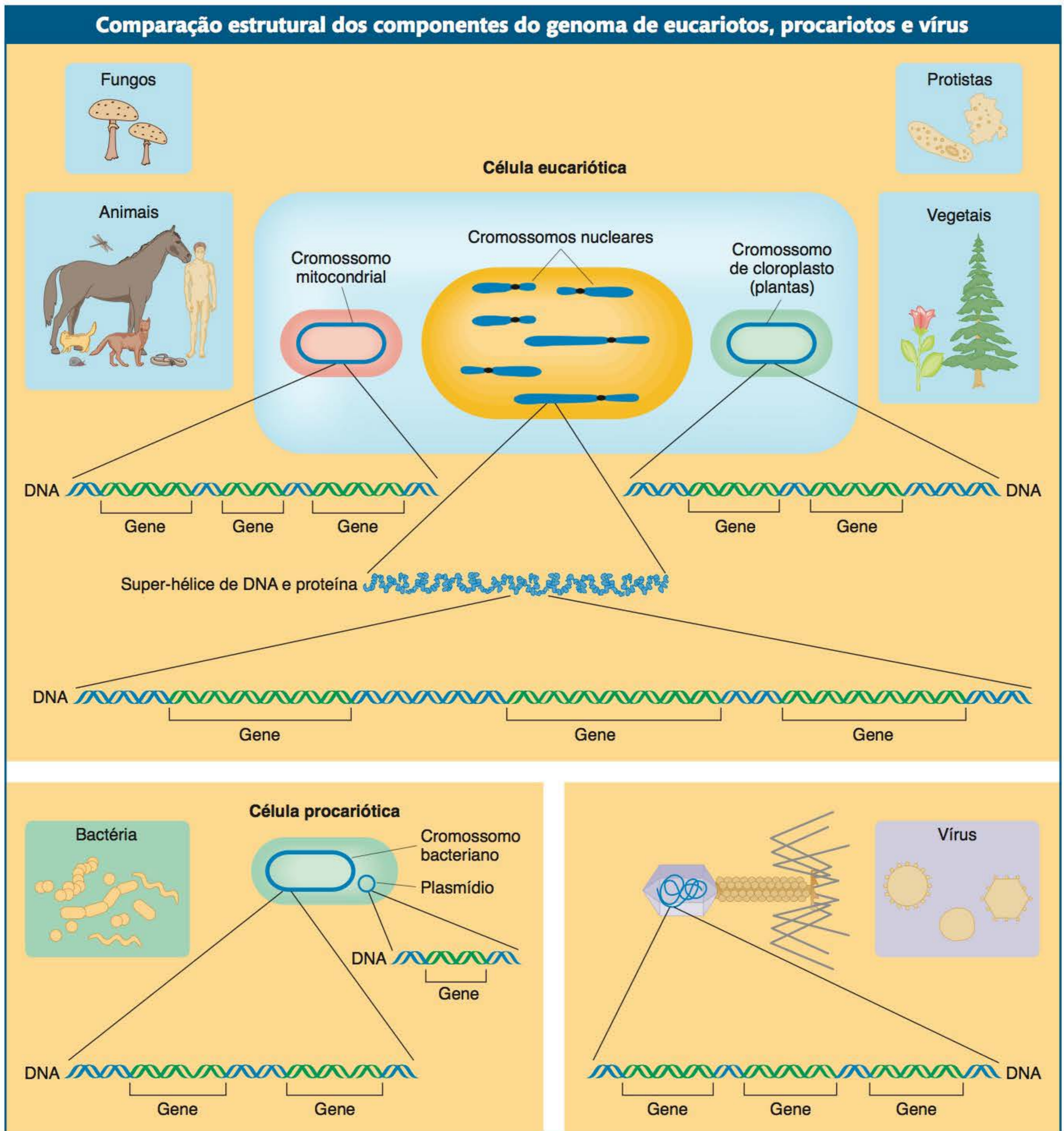


**Figura 1.10** O modelo mostra um cromossomo super-helicoidal em divisão celular. As alças estão compactadas tão densamente, que apenas suas extremidades são visíveis. Em uma extremidade, a estrutura está parcialmente despiralada, para mostrar seus componentes.

**1.2 Como a informação adquire forma biológica**

Assim que os cientistas entenderam a natureza da molécula que continha a informação biológica, a pergunta óbvia passou a ser: *como* a informação contida na molécula de DNA era convertida na “forma”, o material que vemos ao olhar um organismo? A forma de um organismo é sua essência física, incluindo seu tamanho, aparência, cor, cheiro, comportamento e assim por diante. Os principais elementos da forma nos organismos são as proteínas: quando você olha um organismo vivo, está vendo proteínas ou material constituído por elas. As proteínas podem ser classificadas em três tipos básicos: estruturais, enzimáticas e reguladoras. Conforme o nome sugere, as *proteínas estruturais* contribuem para a estrutura física externa, como os pelos, as unhas e os músculos, bem como para os elementos estruturais dentro da célula, como o citoesqueleto. As *proteínas enzimáticas* catalisam as reações dentro das células, que dão origem a todos os principais tipos de moléculas, inclusive as próprias proteínas, os ácidos nucleicos, os carboidratos e os lipídios. As *proteínas reguladoras* ativam ou desativam a atividade gênica no momento e no local adequados. Assim, a principal tarefa do sistema vivo é converter a informação do DNA dos genes em proteínas.

Os geneticistas moleculares desvendaram o mecanismo básico da conversão logo após a descoberta do DNA. O aspecto mais notável dessa descoberta não foi apenas o fato de o DNA ser o sistema de armazenamento da informação em praticamente todos os organismos, mas também que a linguagem do código genético é basicamente a mesma em todos os organismos e, portanto, é o mecanismo pelo qual o DNA é convertido em proteínas. Essa uniformidade notável



**Figura 1.11** Eucariotos, procariotos e vírus, todos contêm cromossomos nos quais se localizam os genes, mas há algumas diferenças nos genomas. Por exemplo, os cromossomos procarióticos são circulares, enquanto os cromossomos virais e os nucleares eucarióticos são lineares. Duas organelas eucarióticas – as mitocôndrias e cloroplastos – contêm cromossomos circulares separados.

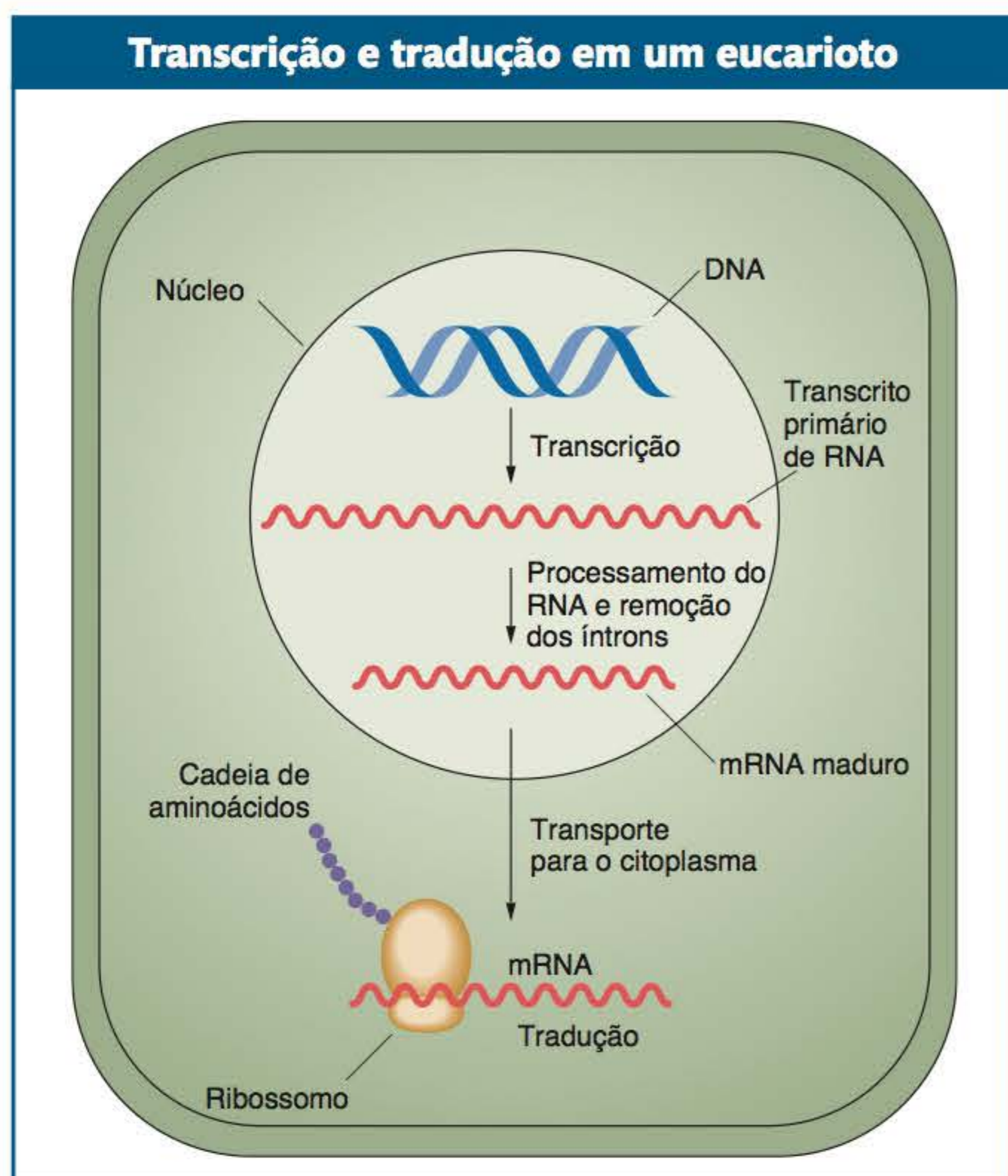
no sistema de informação resulta do fato de que todos os organismos compartilham um ancestral evolutivo comum.

### Transcrição

No primeiro estágio do processo de síntese de proteína, o DNA de um gene é copiado e forma-se outra molécula linear denominada **ácido ribonucleico (RNA)**. O processo de cópia é denominado **transcrição**. O RNA também é composto de

nucleotídeos, mas o açúcar é ribose e a base uracila substitui a base timina. Enquanto o DNA é uma dupla hélice, o RNA é uma fita simples. Ainda assim, a sequência de nucleotídeos de uma das fitas da dupla hélice de DNA é copiada fielmente dando origem à sequência de nucleotídeos no RNA, exceto que a base uracila é inserida sempre no lugar da timina do DNA original. Na maioria dos eucariotos, o transcrito inicial é modificado por excisão de íntrons. A forma final dos trans-





**Figura 1.12** Em uma célula eucariótica, o mRNA é transcrito a partir do DNA no núcleo e em seguida transportado para o citoplasma, para ser traduzido em uma cadeia polipeptídica.

critos gênicos destinados à síntese de proteínas é denominada **RNA mensageiro (mRNA)**. A palavra *mensageiro* é usada para transmitir a ideia de que essa molécula é o veículo que leva a informação de um gene para a maquinaria molecular de síntese de proteínas. Cada região transcrita é flanqueada por uma ou mais regiões que determinam quando a transcrição daquele gene irá ocorrer e em que células.

A unidade de transcrição geral composta por uma região produtora de mRNA mais seus elementos regulatórios flanqueadores é a unidade que chamamos de gene. É nesse sentido que o gene é a unidade funcional básica do genoma: um gene é, de fato, uma unidade de transcrição. A produção de mRNA eucariótico está esquematizada no alto da Figura 1.12.

## Tradução

No segundo estágio da síntese de proteína, cada mRNA é **traduzido** em uma proteína específica. Daí, a sequência



ter se tornado um dos mantras operacionais da biologia. Na verdade, essa é uma das maiores descobertas da biologia, e serviu de fundamento para muito da pesquisa biológica nos últimos 50 anos. Como ocorre com todas as regras, existem exceções e, em algumas situações, o RNA pode ser *transcrito de maneira reversa* em DNA. Por exemplo, usa-se a transcrição reversa para conservar os telômeros que formam as extremidades dos cromossomos.

Os detalhes da **tradução** são complexos e intrincados, como veremos no Capítulo 9, mas o nível básico é bastante simples (parte inferior da Figura 1.12). Toda proteína tem uma estrutura tridimensional, mas essencialmente é uma longa cadeia de aminoácidos denominada **polipeptídio**. Há 20 aminoácidos principais nas células, sendo as várias combinações desses 20 que conferem a cada proteína sua forma e sua função específicas. A cadeia de aminoácidos é dobrada ou espiralada, dando à proteína a forma correta para que exerça a sua função.

Como a sequência de nucleotídeos no mRNA é traduzida em uma sequência de aminoácidos na proteína? Grupos de três nucleotídeos, denominados **códons**, constituem as “palavras” de três letras da linguagem do código genético. Cada combinação de três resulta em um dos 20 aminoácidos específicos. Os códons no mRNA são “lidos” consecutivamente a partir de uma extremidade pela maquinaria de tradução, denominada ribossomo. Assim, uma sequência linear específica de nucleotídeos é convertida em uma sequência linear de aminoácidos, constituindo uma proteína específica. O sistema de tradução envolve um número de componentes celulares.

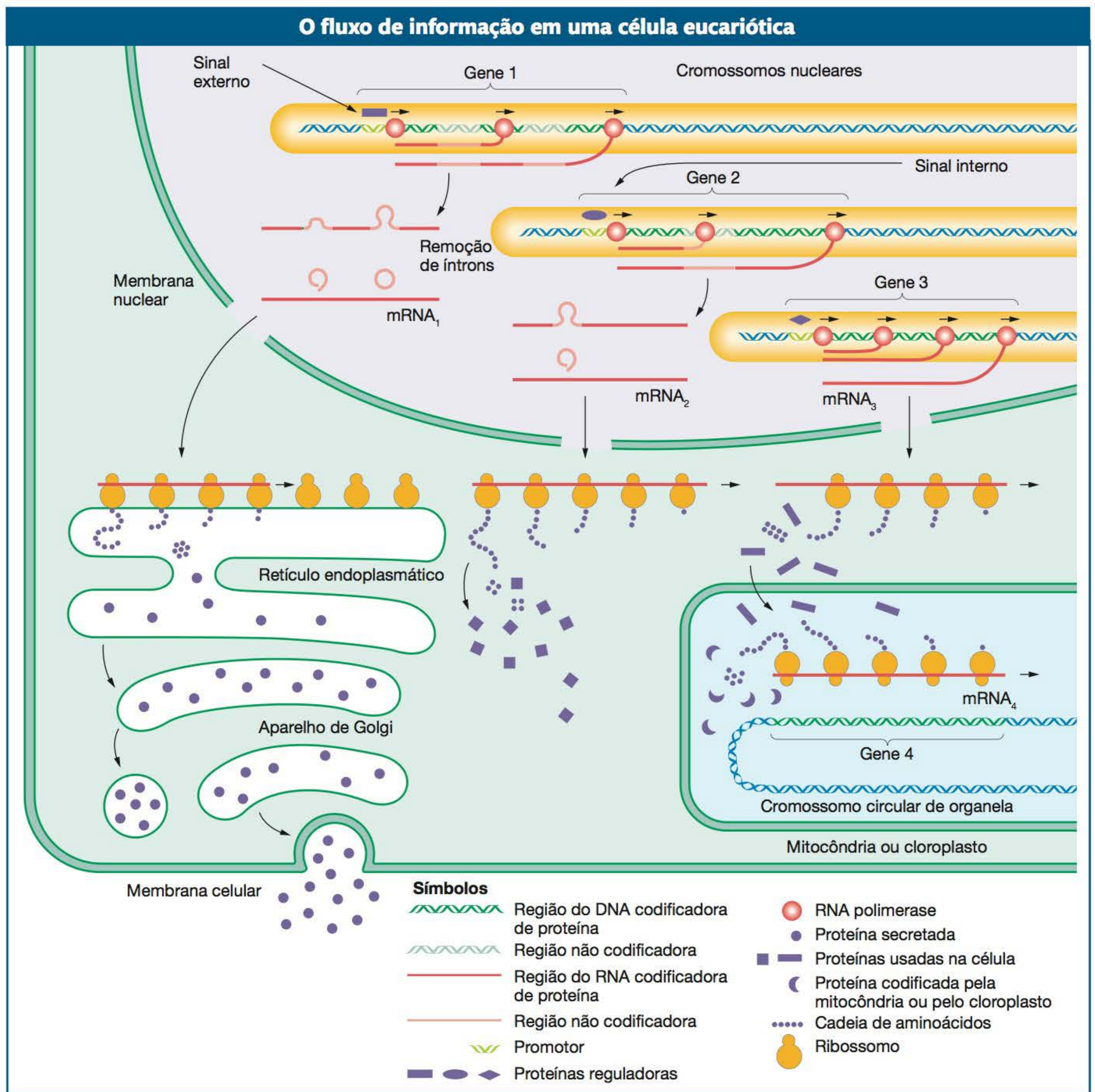
**Mensagem.** A genética molecular mostrou que a forma biológica é gerada pela tradução da sequência de códons do mRNA na sequência de aminoácidos da proteína.

Algumas moléculas de RNA nunca são traduzidas em proteína, mas mesmo assim desempenham um papel importante na célula. A existência dessa classe geral de **RNA funcionais** é conhecida há algum tempo. Os primeiros exemplos foram o **RNA ribossômico (rRNA)**, parte dos ribossomos, e o **RNA transportador (tRNA)**, cujo papel é levar aminoácidos para o sistema de tradução. Pesquisas recentes revelaram que há muito mais tipos de RNA funcionais que são essenciais para as funções celulares normais.

Os mecanismos de transcrição e tradução delineados são a base estrutural do processo complexo pelo qual um zigoto indiferenciado torna-se um organismo complexo, com muitos sistemas operacionais diferentes. É evidente que as células produtoras de pelos na pele precisam agir de maneira muito diferente daquelas que produzem insulina no pâncreas. Como essa *diferenciação* é alcançada? Sabe-se que cada uma dos trilhões de células de um organismo multicelular tem o mesmo complemento total de DNA, portanto é lógico que *conjuntos diferentes de genes precisam estar ativos em diferentes tipos celulares*. Na verdade, pode-se mostrar que a maioria das moléculas de mRNA é sintetizada em estágios específicos do desenvolvimento, e não em outros. A transcrição gênica é controlada por proteínas reguladoras, que por sua vez são formadas por outros genes em resposta a sinais específicos que podem vir de fora ou de dentro da célula. Alguns dos elementos principais da transcrição e da tradução estão ilustrados na Figura 1.13, que mostra a transcrição e a tradução em um organismo eucarioto.

## Como a vida se replica?

Outro enigma da biologia tradicional era: como a vida se perpetua através do tempo? As pessoas têm bebês, cães têm filhotes e árvores dão sementes. Como essa constância de

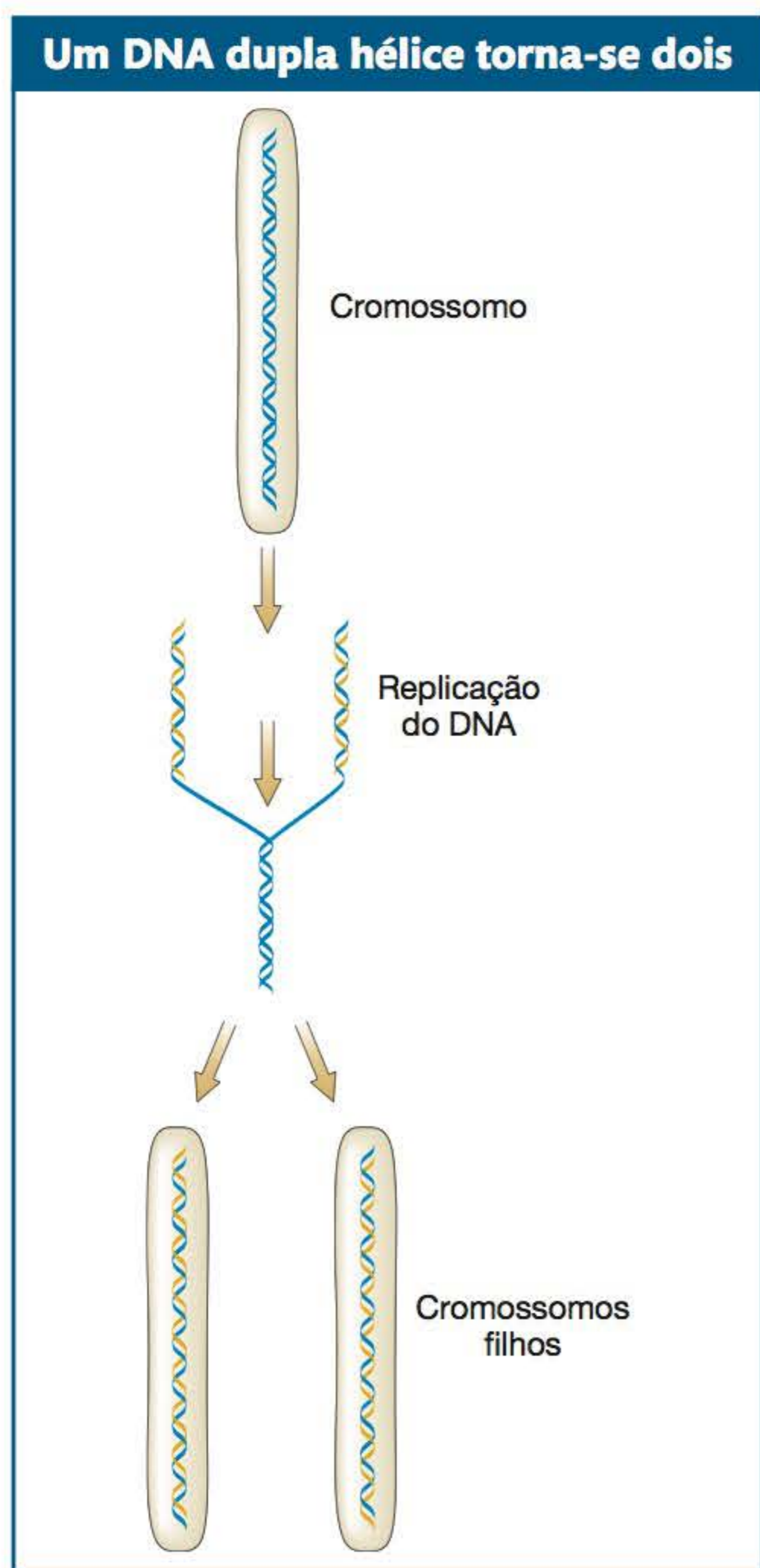


**Figura 1.13** Visão simplificada da ação gênica em uma célula eucariótica. O fluxo básico de informação genética é do DNA para o RNA e deste para a proteína. São mostrados quatro tipos de genes. O gene 1 responde a sinais reguladores externos e forma uma proteína para exportação; o gene 2 responde a sinais internos e produz uma proteína para uso no citoplasma; o gene 3 codifica uma proteína para ser transportada para uma organela; o gene 4 é parte do DNA da organela e dá origem a uma proteína para uso dentro de sua própria organela. O promotor é a região onde a transcrição tem início, e a RNA polimerase é a enzima da transcrição. A maioria dos genes eucarióticos contém íntrons, regiões (geralmente não codificadoras) que são retiradas na formação do RNA mensageiro funcional. Observe que muitos genes de organelas contêm íntrons e que uma enzima que sintetize RNA é necessária para a síntese do mRNA na organela. Esses detalhes foram omitidos no esquema da organela por uma questão de clareza.

forma através do tempo é alcançada? Mais uma vez a resposta está no DNA, que constitui a base da descendência através do tempo, tanto de células como de organismos.

A própria estrutura do DNA favorece a sua replicação. Embora um processo bastante complexo em seu detalhe, a

ideia, originalmente proposta por Watson e Crick, é simples: as duas fitas de DNA separam-se e nucleotídeos recém-sintetizados são depositados nas fitas antigas, cada um pareado com seu par apropriado, A com T e G com C (Figura 1.14). Os nucleotídeos da nova fita são então ligados (unidos) e



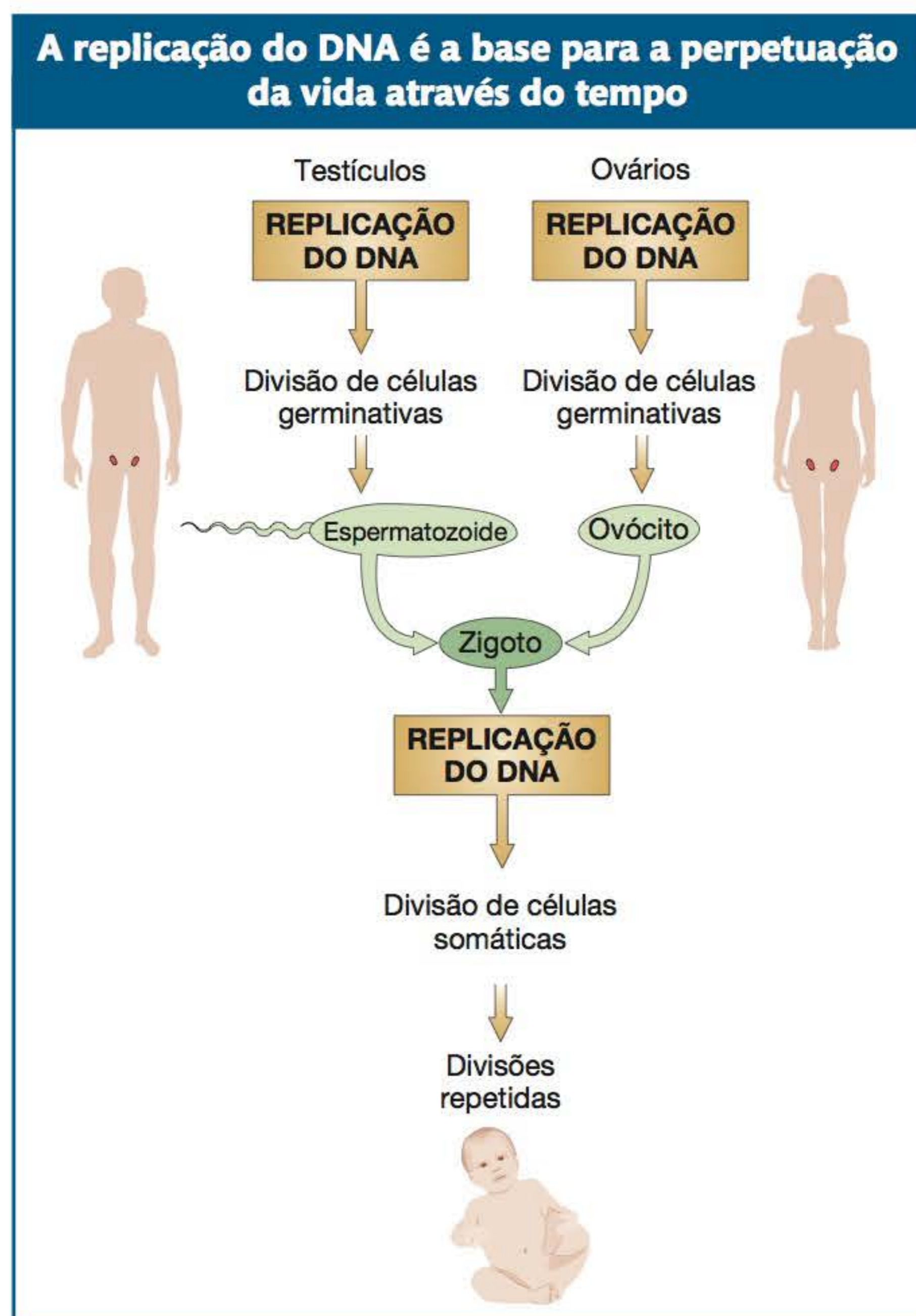
**Figura 1.14** Quando novas células se formam, a replicação do DNA possibilita a um cromossomo originar cromossomos filhos e passar para as novas células.

mantidos no lugar pela fita antiga. Portanto, surgem duas moléculas de DNA, cada uma levando uma das fitas antigas existentes mais uma fita recém-sintetizada. Esse processo de replicação ocorre toda vez que uma célula somática se divide e também quando as células sexuais (gametas) são formadas (Figura 1.15). Esse é o modo pelo qual a vida perpetua sua cópia através do tempo, tanto na produção de novas gerações como na regeneração de um novo organismo vivo a partir de uma única célula progenitora como um ovócito fertilizado.

**Mensagem.** A perpetuação da vida através do tempo baseia-se na alta fidelidade da replicação do DNA genômico.

### Alteração no nível molecular do DNA

As espécies têm características bem estabelecidas que as definem, de modo que podemos (por exemplo) sempre distinguir uma toninha de uma baleia. No entanto, há grande variação dentro das espécies. Acredita-se que grande parte dela seja variação neutra, sem nenhum efeito aparente na sobrevivência,



**Figura 1.15**

mas que permite que os indivíduos sejam distinguidos. Por exemplo, é fácil distinguir as orcas pela forma da nadadeira dorsal e pelo tamanho e forma das manchas brancas no corpo.

A base da variação há muito é motivo de grande curiosidade para os seres humanos, em particular como ela está relacionada à variação humana. Os geneticistas deram um grande passo na direção do entendimento da variação quando descobriram que o DNA genômico pode ser modificado. Suas descobertas sobre os mecanismos de alteração no DNA foram fundamentais para a compreensão da base da variação, conhecimento que agora está sendo aplicado na medicina e em muitas outras áreas de pesquisa.

Comparações do DNA de diferentes indivíduos mostram que as diferenças em geral são decorrentes de pequenas divergências na sequência de DNA dos genes. Uma alteração na sequência do DNA denomina-se **mutação**. As mutações ocorrem naturalmente, como resultado de erros químicos no processamento do DNA na célula ou pela exposição a agentes ambientais, como radiação de alta energia ou reagentes químicos. Sendo alterações aleatórias na maquinaria molecular, a maioria das mutações é prejudicial, embora algumas não tenham nenhum efeito ou sejam até vantajosas. Se as mutações ocorrerem nas células germinativas, como o ovócito ou



**Figura 1.16** Uma versão não funcional de um gene que produz o pigmento da pele resulta na ausência de pigmento. Nesse caso, ambas as cópias de um par de genes sofreram mutação. [Copyright Yves Gellie/Icone.]

o espermatozoide, então elas poderão ser transmitidas à prole e contribuir para a variação entre indivíduos. Um exemplo marcante do efeito potencial de uma mutação em um único gene é visto no albinismo em humanos (Figura 1.16).

As mutações podem levar a condições graves. Elas são a causa de doenças humanas transmitidas de uma geração para a seguinte, conhecidas como doenças hereditárias. Por exemplo, a doença de Tay-Sachs (que afeta os nervos) e a distrofia muscular (que afeta os músculos) são causadas por mutações em genes únicos que alteram radicalmente ou impedem a função gênica. Tais mutações originam-se nas gônadas e, então, são transmitidas para o ovócito ou o espermatozoide. A Figura 1.17 mostra alguns exemplos. Mutações em células que não as germinativas não têm as mesmas consequências: em geral, tais mutações simplesmente destroem uma célula, o que não causa impacto no funcionamento do organismo como um todo. Em outros casos, elas podem afetar as proteínas reguladoras que controlam a divisão celular e resultar em um *câncer* naquele ponto.

Pesquisa recente revelou outro tipo de alteração herdada de função que não se baseia em mutações no DNA. Um exemplo é a modificação química de certas histonas. Acreditava-se que o papel das histonas limitava-se ao enrolamento do DNA na compactação do cromossomo, mas agora parece que as histonas também podem ter uma função reguladora, restringindo o acesso de proteínas reguladoras aos genes, e assim silenciando-os. Certas alterações químicas nas histonas, induzidas pelo ambiente, se autopropagam e a alteração na função gênica que elas causam também pode ser transmitida aos descendentes. Tais alterações não genéticas são chamadas **epigenéticas**. Sua existência mostra que a expo-

sição ambiental pode afetar a função dos genes, geralmente de maneira negativa. A pesquisa atual objetiva delinear o “epigenoma”, a parte do genoma que é suscetível à modificação epigenética.

Além disso, alguma variação natural nos indivíduos é causada por efeitos ambientais que não agem sobre o DNA. Por exemplo, diferenças dietéticas entre os indivíduos podem afetar o tamanho, a forma e a função. Essas alterações em geral não são herdadas.

**Mensagem.** A alteração hereditária é causada principalmente por mutações no DNA, mas também por efeitos epigenéticos.

O entendimento da base da variação genética entre indivíduos de uma espécie também ajuda a esclarecer como surgem as diferentes espécies, em outras palavras, como ocorre a evolução, que vamos considerar a seguir.

### 1.3 Genética e evolução

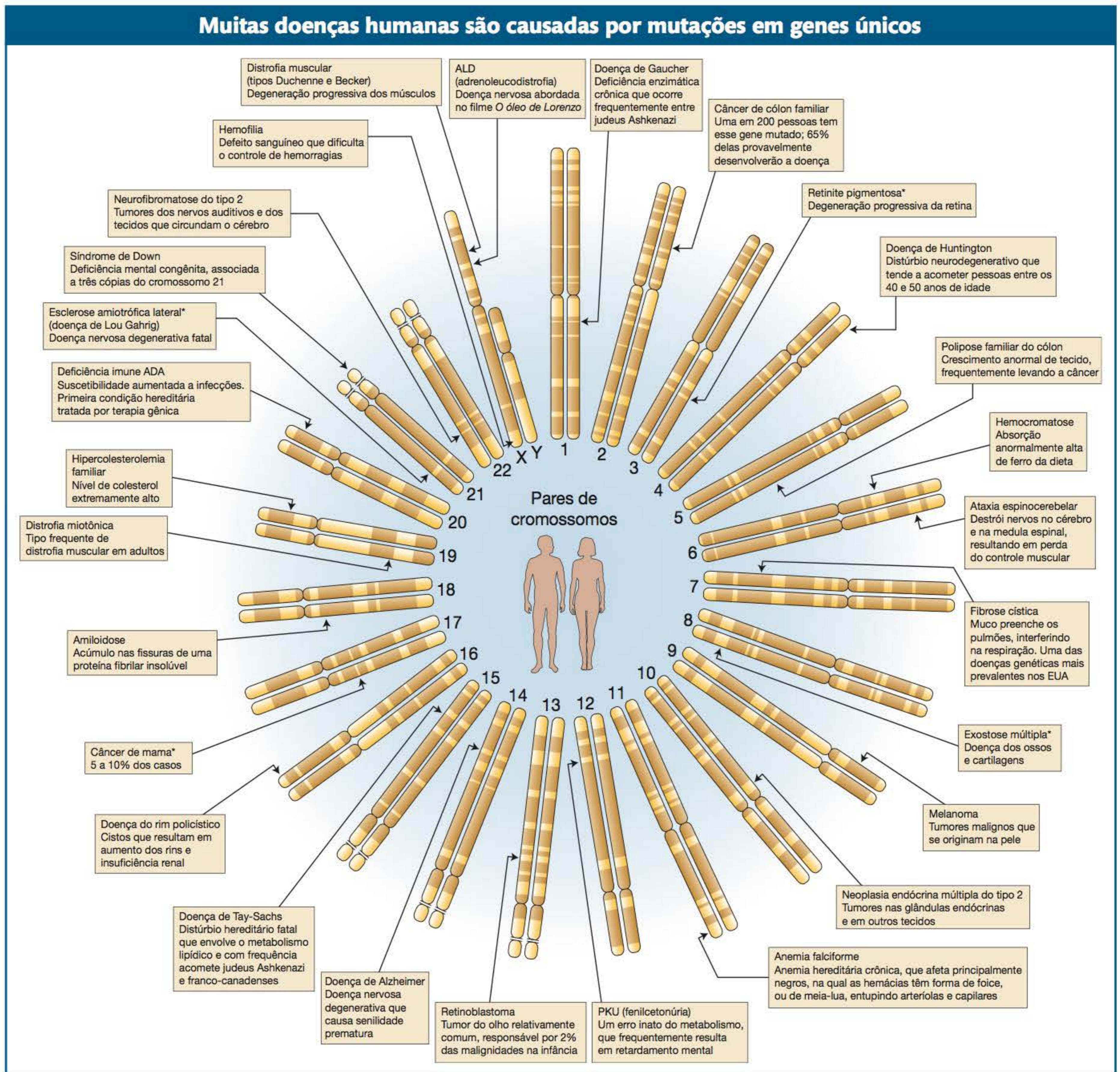
Além das perspectivas que tem fornecido sobre a biologia celular e dos organismos, a genética é agora um componente fundamental no estudo da evolução. Atualmente, o planeta Terra abriga inúmeras formas vivas diferentes, e o registro fóssil mostra que foi a casa de muito mais espécies no passado, agora extintas. Talvez uma das maiores e mais controversas questões sempre levantada sobre o mundo vivo seja como essas formas (inclusive humanos) surgiram.

#### Seleção natural

No século XIX, os ingleses Charles Darwin e Alfred Russel Wallace propuseram uma explicação para a origem *natural* das espécies. Ambos ficaram impressionados não apenas com a vasta diversidade da vida, como também pelos nítidos padrões de similaridade entre as espécies. Por exemplo, embora seres humanos, aves e toninhas sejam espécies muito diferentes que ocupam nichos ecológicos diferentes, seus membros anteriores têm o mesmo número de ossos nas mesmas posições relativas. A interpretação foi a de que essas *similaridades* entre espécies devem-se a um ancestral comum e que as *diferenças* devem-se à força da *seleção natural* em diferentes *habitats*.

**Seleção natural** é o processo pelo qual os indivíduos com uma característica particular (como visão melhor) podem reproduzir-se melhor do que outros em determinado ambiente. Como esses indivíduos terão uma prole maior, a abundância relativa de indivíduos com a característica em questão irá aumentar. A similaridade devida ao fato de compartilhar um ancestral comum é denominada **homologia**. Essa noção abrangente de que a seleção natural atua sobre a variação tornou-se amplamente aceita como a **teoria da evolução**, considerada a maior revolução cultural na história da humanidade, uma nova maneira radical de vermos a nós mesmos e nossas relações com o mundo vivo.

A genética deu uma grande contribuição para a teoria da evolução. Wallace e Darwin não tinham ideia de qual poderia ser a causa da variação para a seleção natural, mas a pesquisa



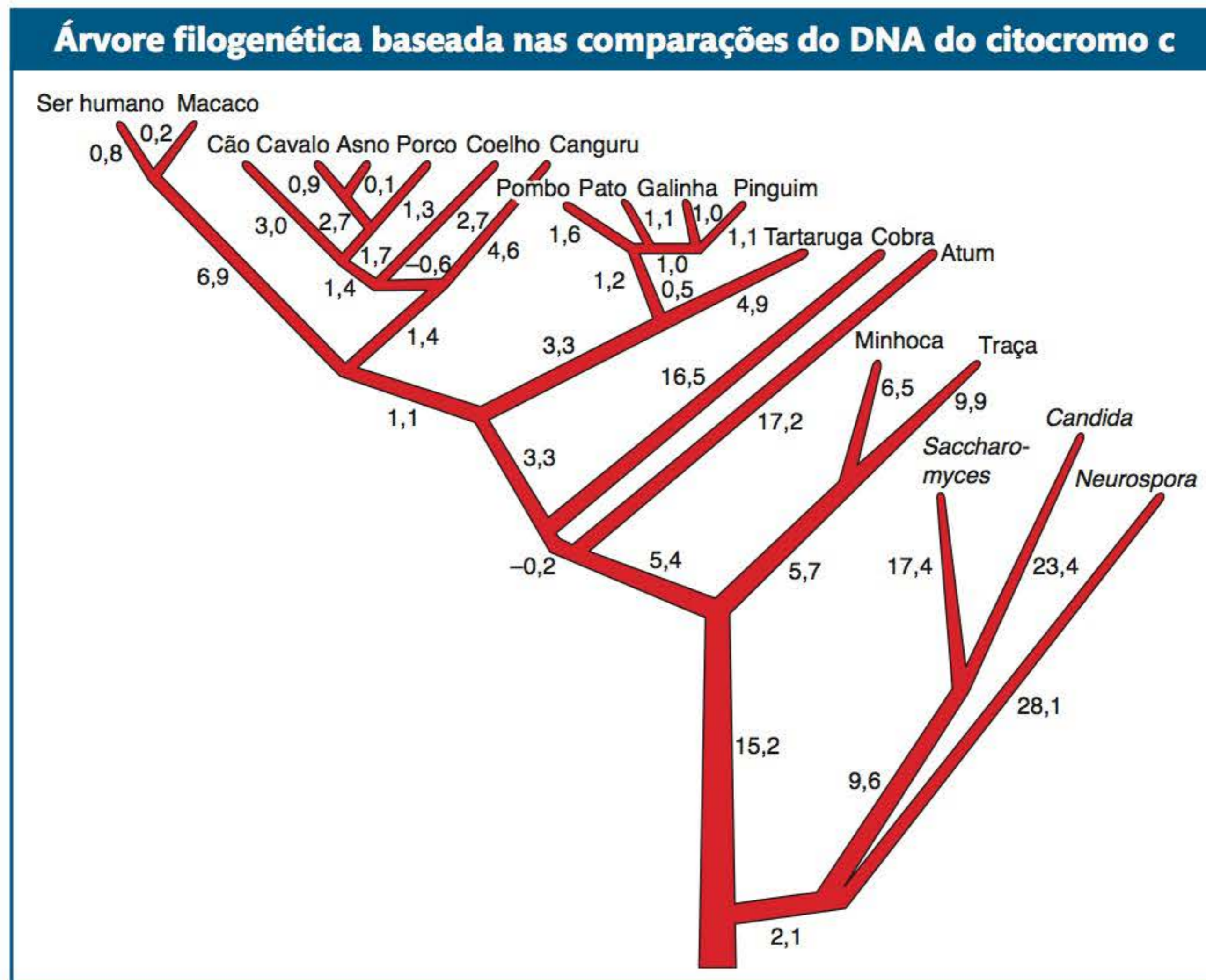
**Figura 1.17** As posições dos genes mutados em algumas doenças monogênicas, mostradas nos 23 pares de cromossomos de um ser humano. Cada cromossomo tem um padrão de bandas característico. X e Y são os cromossomos sexuais (XX em mulheres e XY em homens). \* = um tipo da doença. [Time.]

genética tem mostrado que é a alteração no DNA que gera variação, que, então, age como a matéria-prima para a evolução. A modificação no DNA pode ser uma simples mutação dentro de um gene ou alterações mais extensas, envolvendo cromossomos ou genomas inteiros.

O campo da genética de populações tem fornecido uma base matemática completa para as mudanças populacionais que levam à evolução. Além disso, o estudo de alterações cromossômicas em larga escala no nível genômico tem revelado mecanismos específicos para a evolução. Das maneiras citadas, a genética tem proporcionado suporte substancial para essa grande percepção.

### Construção de árvores evolutivas

Uma árvore filogenética (ou evolutiva) é um diagrama ramificado que mostra a relação evolutiva entre várias espécies modernas e fósseis por meio de formas ancestrais intermediárias no tempo. A sequência do DNA é um recurso poderoso para a elaboração de árvores filogenéticas. Diferenças nas sequências do DNA são quantificadas, e espécies com sequências similares são colocadas mais próximas na árvore filogenética. Tais árvores de DNA podem ser usadas para testar padrões de relações evolutivas antes propostas exclusivamente com base na homologia física. Elas também podem revelar gru-



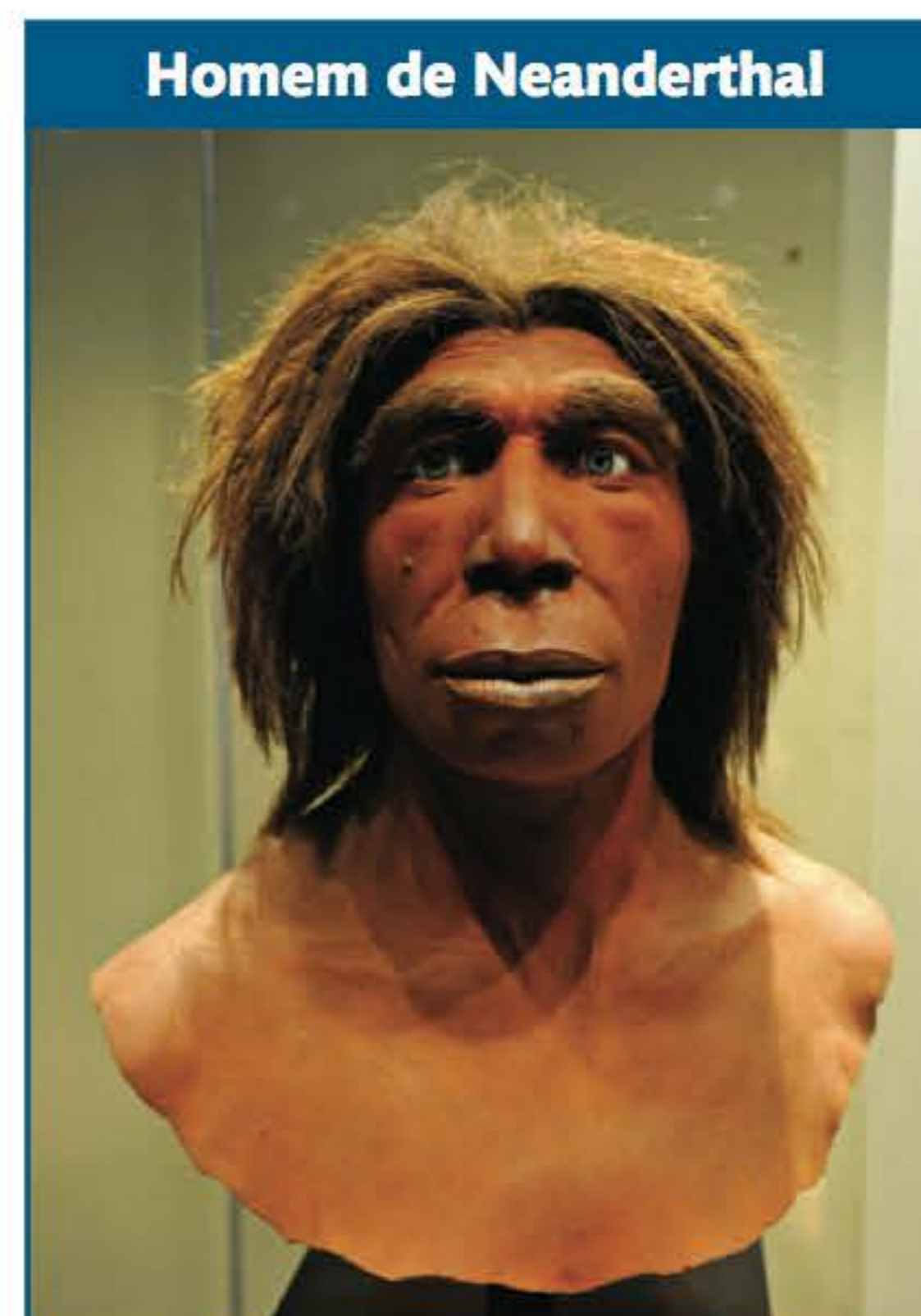
**Figura 1.18** Uma árvore baseada na sequência do DNA do gene do citocromo c. Os números são uma estimativa das substituições de nucleotídeos que ocorreram no gene codificador dessa proteína nas diversas linhagens; as distâncias são proporcionais às diferenças de nucleotídeos entre organismos. (Todas as diferenças são pequenas em comparação com o tamanho do gene.) [©1994 Encyclopedia Britannica.]

pos taxonômicos novos e inesperados. A homologia do DNA é geralmente surpreendente; por exemplo, o DNA codificador e a sequência de aminoácidos da proteína citocromo c de transporte de elétrons são homólogos em inúmeros organismos no planeta, abrangendo bactérias, fungos, vermes, insetos, mamíferos e assim por diante (Figura 1.18). Esse tipo de revelação, em conjunto com a demonstração da grande homologia dos processos bioquímicos que atuam nas células, tem levado a uma nova consciência de que os seres humanos na verdade são “primos” de todas as formas de vida na Terra.

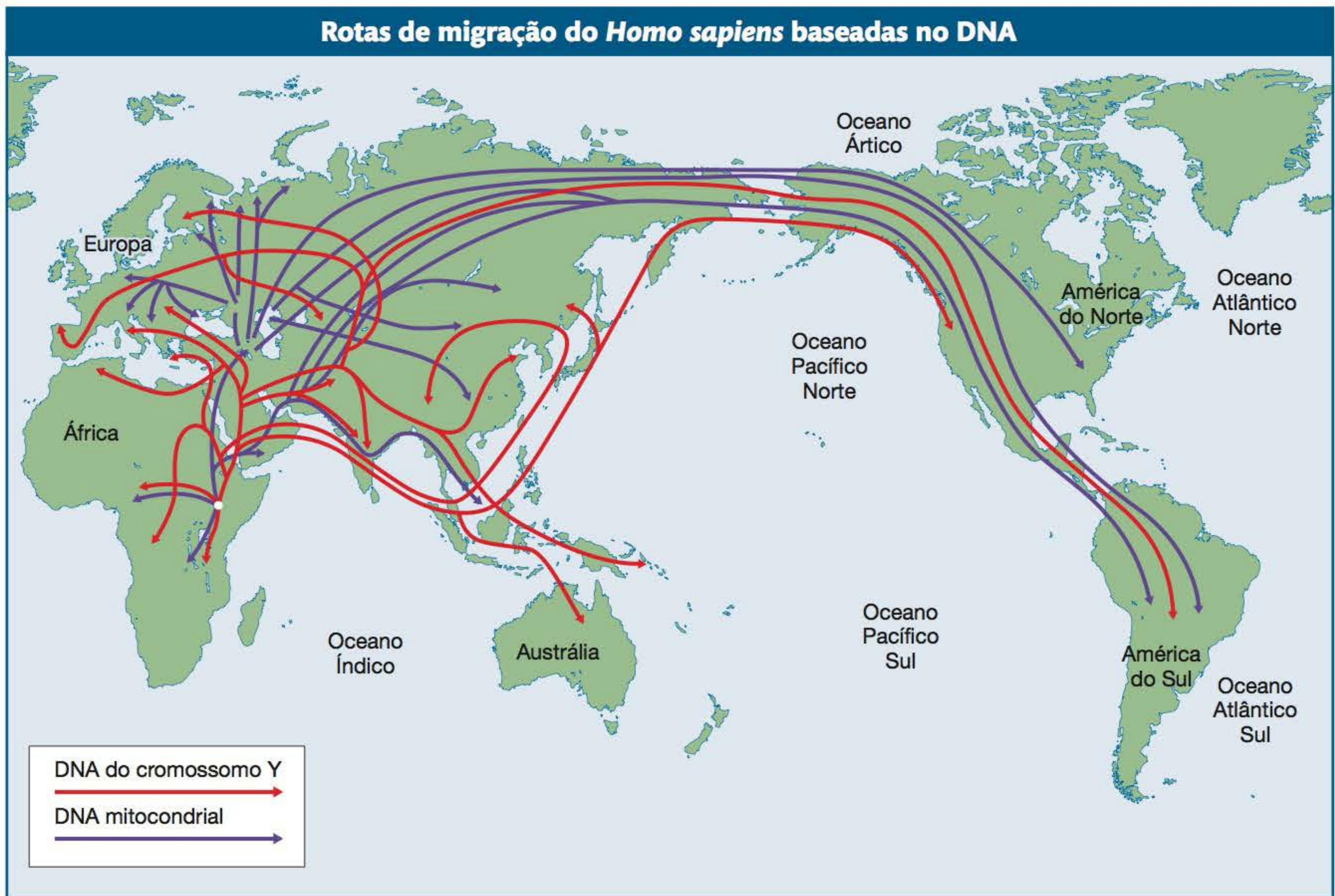
A genética tem fornecido indícios cruciais sobre a evolução humana. A sequência do genoma do chimpanzé mostra que esse animal é nosso parente vivo mais próximo, confirmando a hipótese de Darwin de que os seres humanos evoluíram a partir dos macacos. Recentemente, o DNA obtido de ossos dos extintos indivíduos neandertais (Figura 1.19) foi usado para gerar uma sequência quase completa do genoma dos neandertais. Como seria de esperar, esse genoma é ainda mais próximo do nosso que o dos chimpanzés. Além disso, surgiram indícios interessantes sobre os neandertais, como o de que um gene importante para a fala está na mesma posição que nos humanos, enquanto a do chimpanzé é diferente. Tal observação levou à especulação fascinante de que os neandertais tinham a capacidade de falar.

Sequências de DNA de pessoas em todo o mundo têm sido comparadas: tais comparações mostram que o mais provável é que o *Homo sapiens* tenha surgido (ou se originado) na África e então migrado para regiões distantes do planeta. Na ver-

dade, as rotas de migração específicas podem ser mapeadas analisando-se essas comparações (Figura 1.20). Estudos dos genes de pessoas de diferentes raças revelaram o importante achado de que não há grandes discontinuidades entre as



**Figura 1.19** O genoma dos neandertais é o mais próximo dos seres humanos modernos dentre todos os sequenciados. [imagebroker/Alamy.]



**Figura 1.20** A comparação de regiões do DNA mitocondrial (mtDNA) e do DNA do cromossomo Y revela as rotas que o *Homo sapiens* seguiu ao colonizar o planeta. Linhas diversas e da mesma cor são os resultados de estudos com regiões diferentes do DNA. [The Geographic Project.]

raças, nos dizendo que o conceito de raça não é significativo no nível genético.

Uma reviravolta da descoberta da homologia do DNA está em simplificar a tarefa cansativa de determinar as funções dos genes em um genoma imenso como o humano. Como os genes de estrutura similar nas diferentes espécies em geral têm funções semelhantes, pode-se obter conhecimento da pesquisa prévia sobre genes homólogos cujas funções tenham sido bem estabelecidas em organismos experimentais.

Ao proporcionar uma compreensão profunda da maneira como o DNA funciona e muda com o tempo, a genética nos deu uma nova visão filosófica da posição da humanidade no universo, inclusive de nossa própria evolução. As árvores de DNA mostram que somos meramente o extremo de uma ramificação de uma rede evolutiva complexa. Não estamos em nenhuma posição especial, sendo sobreviventes como quaisquer outras espécies existentes.

**Mensagem.** A genética deu contribuições importantes para o entendimento da evolução, e o conhecimento da homologia evolutiva no nível do DNA permite a extrapolação do sistema genético de uma espécie para outra.

## 1.4 A genética proporciona uma abordagem nova e poderosa para a pesquisa biológica

A revolução genética influencia radicalmente o modo como a pesquisa biológica é feita hoje. A genética adota uma abordagem única para responder a questões biológicas relacionadas à descoberta de genes relevantes para elas. O pesquisador começa com uma função biológica que quer entender, em seguida volta-se para os genes mutantes que interferem com aquela função. Tal abordagem define primeiro o conjunto de genes subjacentes à função de interesse, e só então as funções normais e anormais daqueles genes podem ser exploradas. Observar como um gene mutante funciona de maneira incorreta pode fornecer indícios sobre sua função normal. Por fim, todos os genes descobertos por meio dessa “dissecção mutacional” podem ser reunidos para a construção de um sistema geral de funcionamento dentro da célula. Cada gene identificado dessa maneira revela uma “palavra” importante no programa genético subjacente à função, ao passo que a descoberta de um conjunto de genes que afetam, todos, a mesma função revela as “sentenças” que definem o

programa. Esse tipo de genética funciona de duas maneiras, denominadas genética direta e reversa.

## Genética direta

O ponto de partida da **genética direta** é tratar células normais do *tipo selvagem* que formam o organismo com algum agente como os raios X ou certas substâncias químicas que causam mutações. Em seguida, os descendentes dessas células (geralmente organismos que crescem a partir delas) são submetidos a uma triagem quanto à manifestação anormal da função em questão. Por exemplo, se estamos interessados na função biológica “cor” e o tipo selvagem é roxo, então poderíamos procurar mutações que produzam qualquer outra cor (azul, vermelho, rosa etc.) ou mesmo a ausência de cor (branco). A primeira pergunta a ser feita é: essas propriedades são herdadas como um único gene mutado? Tal pergunta pode ser respondida pelo cruzamento de cada organismo mutante presumível com um organismo do tipo selvagem, em seguida inspecionando-se as proporções de progênie do tipo selvagem e mutante nas gerações subsequentes de descendentes. As proporções indicativas da herança monogênica foram estabelecidas originalmente pelo “pai da genética”, Gregor Mendel, na década de 1860. Um gene descoberto dessa maneira pode ser mapeado ou isolado, o que em geral leva à sua sequência de DNA.

A próxima etapa é determinar a função de cada gene que tenha sido identificado. Voltando ao nosso exemplo, perguntaríamos: como aquele gene age influenciando a cor da flor? As propriedades bioquímicas de cada mutante obtido são estudadas no nível molecular, chegando à proteína defeituosa codificada por aquele gene suposto, uma etapa importante na união das partes de todo o sistema de reações responsáveis pela cor. Assim, a genética direta no geral pode ser representada pela sequência

Mutação → descoberta do gene →  
sequência e função do DNA

O campo relativamente novo da genômica tem facilitado essa abordagem: assim que um gene com uma propriedade específica tenha sido mapeado na sequência genômica, então aquela sequência gênica é conhecida e, se aquele gene tiver sido estudado em organismos experimentais, então, por causa da homologia evolutiva, é muito provável que já se conheça uma função para ele. Por exemplo, genes humanos para proteínas que promovem a transcrição foram identificados por sua homologia com os genes da mosca-das-frutas e de levedura. Muitos distúrbios hereditários têm herança complexa (cardiopatias, diabetes melito e fenda palatina são alguns exemplos), envolvendo vários genes; a análise genômica começou a identificar esses genes também.

## Genética reversa

A abordagem da **genética reversa** começa com uma sequência gênica (provavelmente conhecida a partir de uma sequência genômica) que não tenha função conhecida e então se tenta descobrir qual é a sua função. Como na genética direta, uma etapa importante é obter mutações naquele gene. Há vários

procedimentos experimentais que promovem mutações em genes individuais. Tais procedimentos em geral são denominados *mutagênese direcionada* e por meio deles é possível inativar completamente a função do gene, eliminando-o, e então se observam os efeitos sobre o funcionamento do organismo. Alterações na função do gene mutante revelam aspectos da bioquímica do gene quando ele cumpre seu papel normal. (A técnica funciona bem para genes de cópia única. Descobriu-se com a genômica que alguns genes estão presentes em mais de uma cópia e, em tais casos, é possível inativar todos.) A genética reversa pode ser resumida pela sequência

Gene (sequência de DNA) → mutação → função

**Mensagem.** Tanto a genética direta como a reversa funcionam analisando mutações e seus efeitos; ao se mostrar como um gene não opera corretamente, deduzimos sua função normal.

## Manipulação do DNA

Como todos os cientistas, os geneticistas chegam à maior parte de suas inferências manipulando o sistema e observando os efeitos. Portanto, há sempre necessidade de manipular o genoma de maneiras específicas. Os genomas contêm bilhões de pares de nucleotídeos e também são muito grandes para serem manipulados como uma unidade, razão pela qual a maior parte da manipulação de DNA é focada em partes do genoma, em geral genes únicos. Há 40 anos isso era impossível, mas agora é rotina na pesquisa e em aplicações como a medicina e a agricultura. Como é possível a mão de alguém pegar um pequeno segmento de DNA? A abordagem básica denomina-se **clonagem do DNA**, o que significa capturar um fragmento de DNA e replicá-lo muitas vezes, até que haja muitas cópias, de maneira que ele possa ser tratado como um reagente em um tubo de ensaio. O processo de replicar uma sequência de DNA é chamado “amplificação”, do mesmo modo que um amplificador de guitarra aumenta o volume do som.

Fragmentos do genoma são obtidos cortando-se o DNA de algum modo; por exemplo, mediante agitação vigorosa ou cortando-o com certas enzimas. Os fragmentos são inseridos individualmente em um pequeno cromossomo autorreplicante denominado vetor (transportador). Os vetores, com suas cargas, são então introduzidos individualmente em células bacterianas vivas. O vetor replica à medida que a célula se divide, e assim seu fragmento inserido também replica automaticamente. À medida que cada célula divide-se repetidas vezes, torna-se uma colônia, que contém um *clone* (réplica múltipla) de um inserto de DNA.

Pode-se usar um clone de DNA de diversas maneiras; por exemplo, o DNA pode ser modificado e reintroduzido no organismo original, introduzido em um organismo diferente para criar um organismo transgênico ou sequenciado e a sequência montada com outras sequências clonadas para produzir uma sequência genômica. Usa-se DNA clonado na síntese de muitas proteínas industriais, como as enzimas que sintetizam açúcar a partir de amido de milho, e de proteínas



de importância na medicina, como o hormônio do crescimento humano.

### Detecção de sequências específicas de DNA, RNA e proteína

Ao estudar a estrutura ou a função de um gene, os geneticistas em geral precisam detectar o DNA, RNA ou proteína específicos do gene de interesse. Por exemplo, podem tentar isolar um gene relacionado com uma doença hereditária humana por meio de seu transcrito de RNA e da proteína associada. Como é possível detectar moléculas específicas entre os milhares de tipos na célula? Um método muito usado para detectar macromoléculas específicas em uma mistura é a **hibridização com sonda**, em que se usa a especificidade da ligação intermolecular – por exemplo, a afinidade de ligação de um mRNA à sequência de DNA do qual ele foi transcrito. Uma mistura de macromoléculas é exposta a uma molécula denominada sonda, que irá ligar-se apenas à macromolécula complementar. A sonda é marcada de algum modo, seja por um átomo radioativo ou por um composto fluorescente, de maneira que o produto da ligação possa ser detectado com facilidade.

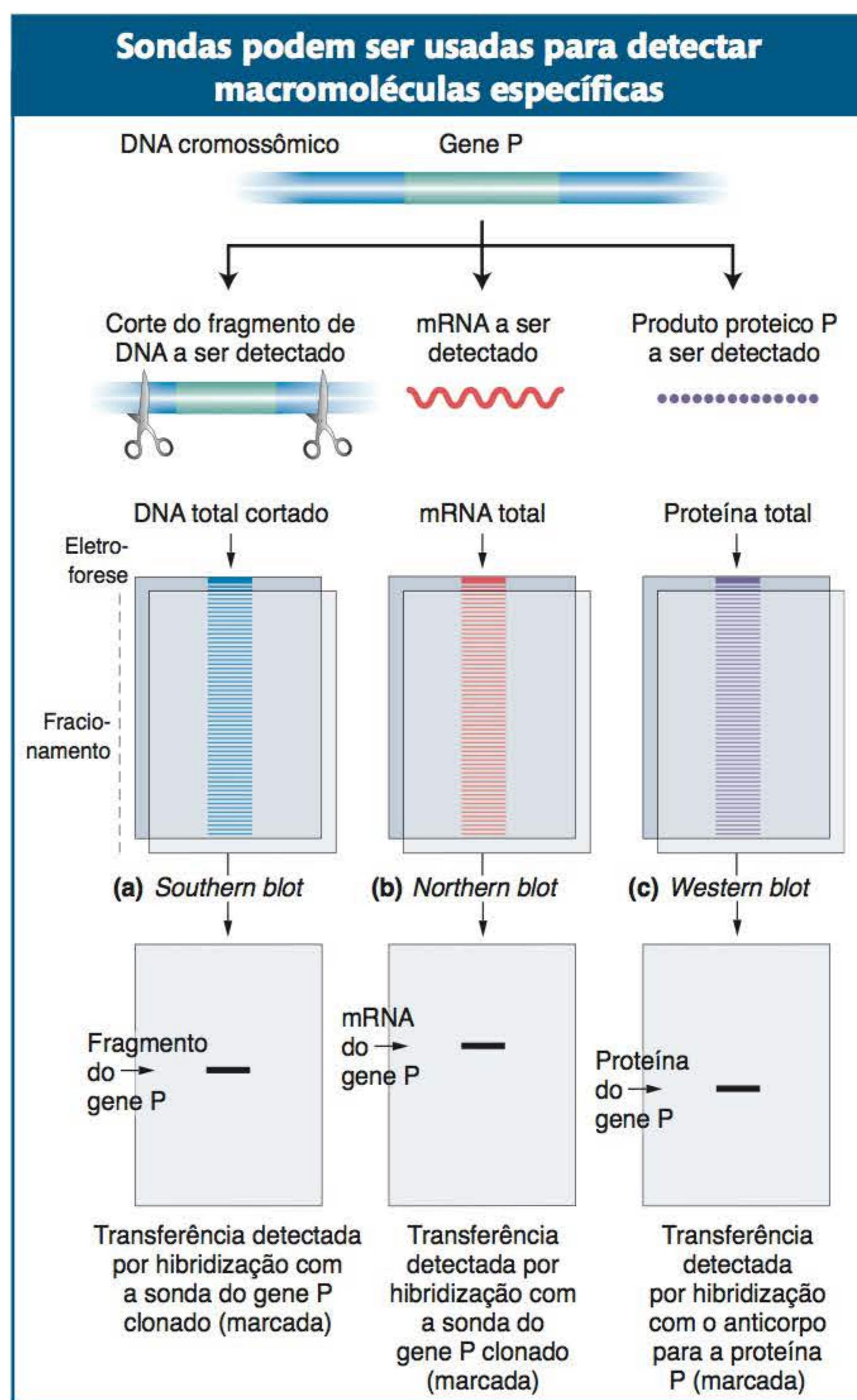
**Hibridização com sonda para um DNA específico.** Um gene clonado pode funcionar como uma sonda para encontrar segmentos de DNA que tenham a mesma sequência homóloga ou muito similar. Por exemplo, se um gene de um fungo foi clonado, ele pode ser usado para encontrar o mesmo gene em seres humanos. O gene humano para a oxidase do ácido homogentísico (HGO), quando mutante, causa a doença sanguínea alcaptonúria. O gene HGO foi isolado nos fungos, antes do sequenciamento do genoma humano, e um clone do gene HGO de fungo *Aspergillus* foi usado como uma sonda para detectar o fragmento do genoma humano que contém o gene HGO.

O uso de um gene clonado como uma sonda nos relembra o princípio da complementaridade de bases. A sonda funciona porque sua sequência de nucleotídeos é complementar ao seu alvo. O experimento tem de ser feito com as fitas de DNA separadas, porque então os sítios de ligação das bases não estão ocupados. O DNA do organismo em estudo é extraído e cortado com uma das inúmeras enzimas disponíveis que podem cortar o DNA em sequências-alvo específicas. As sequências-alvo estão nas mesmas posições em todas as células utilizadas e, portanto, a enzima corta o genoma em grupos definidos de segmentos de tamanhos específicos. Os fragmentos de DNA podem ser separados em grupos de fragmentos de tamanhos diferentes (fracionados) empregando-se a eletroforese. Após o fracionamento, os fragmentos de DNA separados são transferidos para um pedaço de membrana porosa, mantendo as mesmas posições relativas, procedimento denominado **Southern blot**. A membrana, após ter sido aquecida para separar as fitas de DNA e fixá-las, é colocada em uma solução que contém a sonda. A sonda de fita única irá encontrar sua sequência complementar de DNA e ligar-se a ela. Por exemplo,

TAGGTATCG	Sonda
ACTAATCCATAGCTTA	Fragmento genômico

Na transferência, essa ligação concentra a marcação em um ponto, como mostrado na Figura 1.21a. Assim, a posição do DNA relevante no gel é revelada e aquele DNA pode ser extraído, se necessário.

**Detecção de conjuntos de genes usando-se microarranjos de DNA.** Quando os genomas forem completamente sequenciados, a hibridização genômica total, similar à análise por *Southern blot*, poderá ser feita. Um arranjo de fragmentos de DNA que representem todos os genes de um genoma pode ser fixado na superfície de uma lâmina de microscopia de vidro do tamanho de um selo postal, o que se denomina *microarranjo*. As sondas em geral são misturas complexas feitas convertendo-se mRNA de um tecido (como um câncer) em DNA denominado *cDNA*. O microarranjo é embebido nessa sonda marcada e pontos marcados no vidro revelam quais genes foram transcritos na amostra de tecido, nesse exem-



**Figura 1.21** Pode-se usar um gene específico como sonda para detectar aquele gene ou seu mRNA em uma mistura de DNA ou RNA, enquanto um anticorpo específico pode ser usado como sonda para detectar uma proteína específica em uma mistura de proteínas.



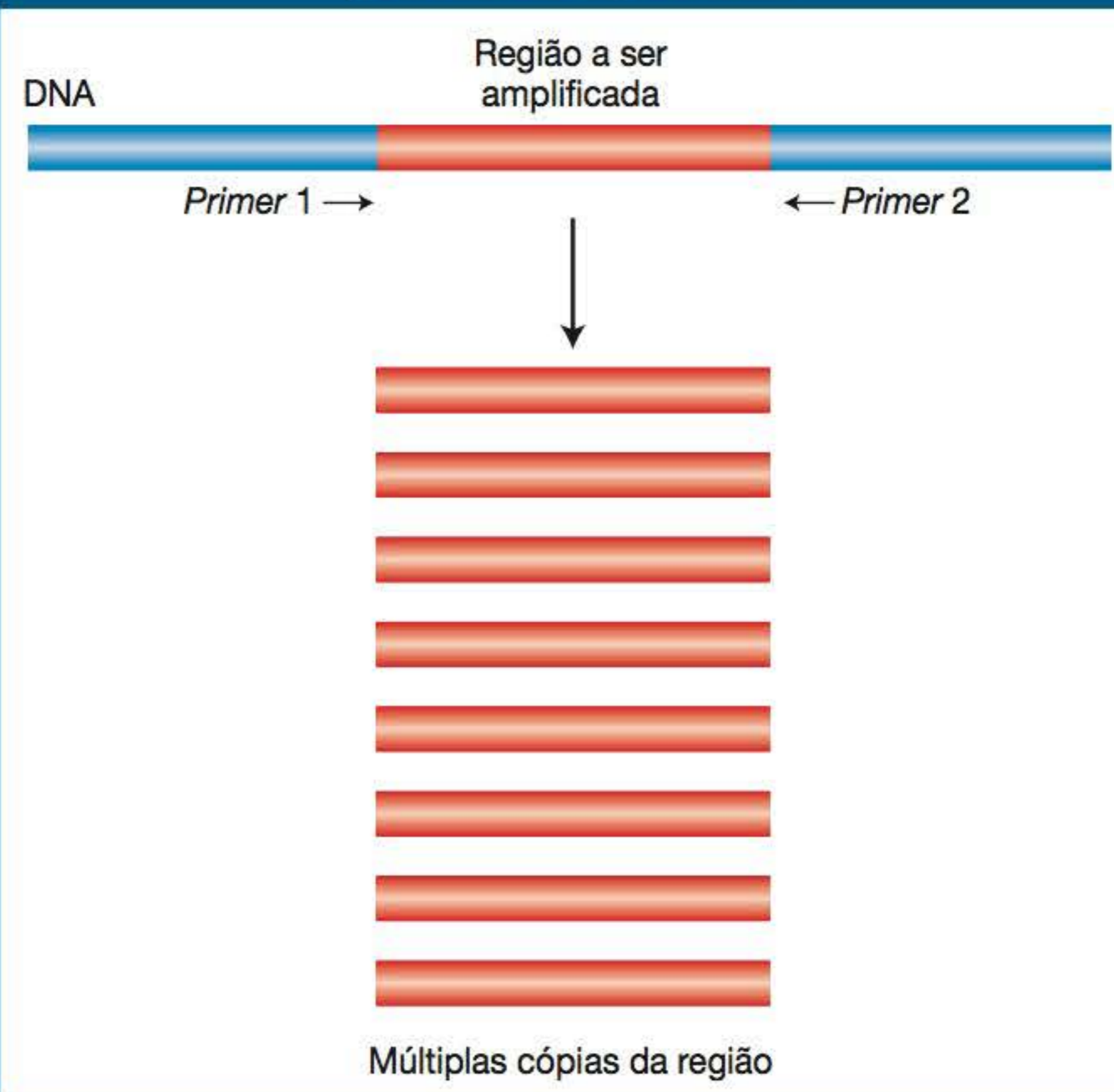
**Figura 1.22** Cada ponto nesse microarranjo é uma amostra de DNA diferente, ligada a uma superfície inorgânica. As cores diferentes representam quantidades diferentes de sondas cDNA marcadas (derivadas de transcritos de mRNA) que se ligaram às amostras no arranjo. O padrão mostra quais genes estão sendo transcritos ativamente naquele tipo celular. [Alfred Pasieka/Photo Researchers.]

plo o câncer. A comparação com tecido não canceroso revela quais genes estão ativos (e inativos) naquele tipo específico de câncer. Um exemplo de tal resultado é mostrado na Figura 1.22. Essa técnica também tem uma ampla variedade de aplicações.

**Detecção e amplificação de sequências pela reação em cadeia da polimerase (PCR).** Se uma região foi sequenciada, é possível detectar homólogos daquela região em uma amostra desconhecida usando-se a **reação em cadeia da polimerase (PCR)**. Tal método requer conhecimento da sequência genômica e a seleção de dois segmentos curtos de DNA de fita simples que flanqueiem a região em questão. Esses segmentos podem ser usados como *primers* para iniciar a replicação do DNA naquela região. Os detalhes técnicos serão fornecidos no Capítulo 10, mas, em suma, o processo de replicação vai e volta naquela região, com cada cópia sintetizada servindo de molde para um novo ciclo de síntese. O processo expande-se exponencialmente, resultando em múltiplas cópias de um segmento de DNA que é equivalente ao daquela região (Figura 1.23). Os *primers* só funcionam se a amostra desconhecida contiver um homólogo da região-alvo em questão (naturalmente, incluindo as sequências dos *primers*) e, assim, se for obtido algum produto da PCR, o teste serve para confirmar a presença daquele DNA na amostra.

A técnica da PCR tem sido amplamente empregada nas ciências da vida, inclusive no âmbito forense, da medicina e da agricultura, porque pode detectar rapidamente segmentos específicos de interesse em qualquer tipo de diagnóstico. A presença do DNA-alvo em quantidades muito pequenas não pode ser detectada, mas as amostras de DNA podem ser amplificadas pela PCR, o que permite a identificação da sequência em questão se ela estiver presente. A detecção de

### Primers de PCR detectam e amplificam uma região genômica específica



**Figura 1.23** DNA curtos sintéticos homólogos a regiões flangeadoras podem iniciar a síntese de múltiplas cópias da sequência flanqueada, fornecendo uma grande amostra daquele DNA para análise.

uma sequência específica costuma ser o objetivo (como na prática forense), mas o produto amplificado também pode ser sequenciado e estudado depois, se necessário. Por exemplo, tecido seco de um fóssil ou amostras de museus podem ser submetidos à amplificação pela PCR, revelando sequências de DNA de animais e plantas há muito extintos.

**Hibridização com sonda para um RNA específico.** Em geral, é necessário detectar um transcrito de RNA em algum tecido particular. Com essa finalidade, uma modificação da análise por *Southern blot* é útil. O mRNA total é extraído do tecido, separado em fragmentos de tamanhos diferentes usando-se a eletroforese e transferido para uma membrana (o que se denomina *Northern blot*). O gene clonado é usado como sonda, e sua marcação irá mostrar o mRNA em questão se ele estiver presente (Figura 1.21b).

**Hibridização com sonda para uma proteína específica.** A detecção de proteínas em geral é realizada usando-se anticorpos como sondas. Um anticorpo é uma proteína sintetizada pelo sistema imune de um animal que se liga com alta afinidade a uma molécula, como uma proteína específica (que age como um *antígeno*), porque o anticorpo tem um encaixe específico para esse antígeno. Para a detecção da proteína, uma mistura de proteínas extraída de células é separada em grupos de proteínas distintas por eletroforese e, então, transferida para uma membrana (o chamado *Western blot*). A posição de uma proteína específica de interesse na membrana é revelada embebendo-se a membrana em uma solução de

anticorpo obtida de um coelho ou outro hospedeiro em que o antígeno tenha sido previamente injetado. A posição da proteína é revelada pela posição da marcação que o anticorpo tem (Figura 1.21c).

**Mensagem.** Ácidos nucleicos podem ser usados como sondas marcadas ou *primers* para a detecção de ácidos nucleicos homólogos em géis, sobre superfícies inorgânicas ou em solução. Proteínas individuais podem ser detectadas usando-se anticorpos marcados.

## 1.5 Organismos-modelo são cruciais na revolução genética

Como apresentado neste livro, sempre encontraremos mais e mais organismos. Aqueles como *Escherichia coli* (uma bactéria), *Saccharomyces cerevisiae* (fermento do pão), *Drosophila melanogaster* (mosca-das-frutas) e camundongos são usados repetidamente em experimentos que revelaram muito do que sabemos sobre como funciona a genética. Por que a pesquisa científica usa um grupo relativamente pequeno de organismos?

Essas espécies, conhecidas como **organismos-modelo**, foram escolhidas porque são bem adequadas para o estudo da questão biológica sob investigação. Parte da adequação dos organismos-modelo é biológica: aquele organismo deve ter propriedades que se adaptem particularmente bem à investigação. Um organismo-modelo adequado também tem o benefício da conveniência: é mais fácil e menos oneroso manter organismos pequenos, eles crescem rapidamente e são muito convenientes para pesquisa. Por causa da homologia evolutiva, o que se aprende com um organismo-modelo como a mosca-das-frutas em geral pode ser aplicado a outras espécies, até mesmo seres humanos.

Alguns exemplos de modelos genéticos de organismos são mencionados a seguir (alguns estão ilustrados na Figura 1.24). Os genomas de todos esses organismos foram sequenciados.

Por causa do seu pequeno tamanho, bilhões de bactérias podem ser usadas em um experimento. O uso de tais números grandes permite a detecção de eventos genéticos extremamente raros. As bactérias também podem disseminar-se em um meio sólido especial que seleciona automaticamente um evento genético raro específico (como mutações ou novas combinações de DNA). Portanto, diz-se que o sistema tem um alto poder de resolução entre o estado genético raro e o tipo selvagem. As bactérias também são particularmente convenientes porque bacteriófagos (vírus bacterianos) podem ser usados como vetores para levar fragmentos de DNA de uma célula bacteriana para outra. Por essas razões, a maioria das descobertas iniciais da genética molecular foi feita em bactérias. Por exemplo, as bactérias foram os organismos-modelo usados nos experimentos que revelaram a sequência DNA → RNA → proteína. Mais tarde, a arte da clonagem e da manipulação do DNA foi pioneira em sistemas bacterianos.

Fungos ascomicetos, como o fermento do pão (*Saccharomyces cerevisiae*) e o fungo *Neurospora crassa*, têm seus produtos de meiose encerrados em um pequeno saco, o que os torna ideais para estudos relativos à meiose e à reprodução. A levedura mais tarde tornou-se o centro de estudos dos genes que regulam a divisão celular, tendo-se demonstrado que muitos desses genes são importantes no câncer humano.

*Arabidopsis thaliana* é uma miniatura de planta que floresce e pode ser cultivada em grande quantidade em estufas ou laboratório. Ela tem um genoma pequeno, contido em apenas cinco cromossomos. Tem sido um modelo ideal para explorar muitos aspectos da biologia vegetal, como o desenvolvimento de partes de plantas que variam de raízes a flores em vegetais superiores.

A mosca-das-frutas comum, *Drosophila melanogaster*, tem apenas quatro cromossomos em seu genoma. No estágio de larva, esses cromossomos têm um padrão bem marcado de bandeamento, o que torna possível observar alterações cromossômicas em grande escala, que podem estar correlacionadas com alterações genéticas na morfologia e na bioquímica. O desenvolvimento da *Drosophila* produz segmentos corporais em uma ordem anterior-posterior que exemplifica o plano do corpo básico comum a invertebrados e vertebrados, e muito sobre isso tem sido aprendido com ela.

O *Mus musculus*, o camundongo caseiro, tem sido o organismo-modelo para vertebrados, especialmente seres humanos. Graças ao seu pequeno tamanho, tem sido usado em muitas análises genéticas, inclusive estudos de mutação, desenvolvimento e transgênese.

**Mensagem.** A maioria dos estudos genéticos é realizada em um de um número limitado de organismos-modelo, que têm aspectos que os tornam especialmente adequados para o estudo científico.

## 1.6 A genética modifica a sociedade

As aplicações da genética na medicina, na agricultura e na indústria têm resultado em muitos benefícios para a humanidade. Consideremos a agricultura moderna. A maioria das plantações e criações de animais de hoje tem uma relação distante com as espécies selvagens encontradas na natureza, uma vez que seus genomas foram extensamente modificados por programas de cruzamento sistemáticos. Isso também é válido para as plantas de jardim e animais domésticos de estimação. Embora esse processo de seleção tenha começado séculos atrás, a genética tradicional e a molecular ajudaram a produzir variedades valiosas em um tempo muito mais curto. Agora, quase não há limite para combinações possíveis de genes que podem ser produzidas. Mesmo combinações de genes de espécies diferentes podem ser produzidas introduzindo-se um gene “estranho” em um organismo. O gene estranho denomina-se *transgene*, e o organismo no qual os geneticistas inseriram um gene “estranho” denomina-se *organismo transgênico* (Figura 1.25). Sementes modificadas com transgenes para terem resistência a inseticidas e herbicidas estão sendo extensamente desenvolvidas. Animais tam-

### Alguns organismos usados como modelos na pesquisa genética



**Figura 1.24** Alguns organismos-modelo. (a) Bacteriófago  $\lambda$  aderido a *Escherichia coli* infectada; partículas de fago que constituem a progênie estão amadurecendo dentro da bactéria. (b) Crescimento de *Neurospora* em uma árvore queimada após um incêndio na floresta. (c) *Arabidopsis*. (d) *Caenorhabditis elegans*. [(a) Lee D. Simon/Science Source/Photo Researchers; (b) cortesia de David Jacobson; (c) Wally Eberhart/Visuals Unlimited; (d) Sinclair Stammers/Photo Researchers.]

bém têm sido modificados: por exemplo, determinados tipos de cabras transgênicas produzem a proteína antitrombina, anticoagulante, de aplicação clínica, e a secretam no leite, o que torna sua extração bastante conveniente. Bactérias transgênicas são usadas industrialmente para sintetizar fármacos importantes, como a insulina humana e o hormônio do crescimento humano. Cepas transgênicas de leveduras são usadas no pão que comemos e na cerveja e no vinho que bebemos.

Na medicina, os resultados também são marcantes. Como vimos antes neste capítulo, muitas doenças foram identificadas como sendo causadas por mutações em genes únicos. Tal conhecimento permite o aconselhamento genético mais acurado de famílias em risco. Talvez mais importante, sempre

que se identifica um gene causador de doença, começa uma linha de pesquisa que irá revelar a função do gene e, talvez, seu possível tratamento. Um bom exemplo é a descoberta do gene da fenilcetonúria (PKU), que levou ao controle da doença mediante uma dieta especial.

A capacidade de modificar genomas inspirou a esperança de se corrigir uma doença genética no nível do DNA, processo geralmente conhecido como *terapia gênica*. O desenvolvimento da tecnologia para transgênese tornou a substituição de genes defeituosos por genes funcionalmente normais uma possibilidade viável. Na verdade, a terapia gênica tem sido bem-sucedida em modelos animais. Em seres humanos, são necessários métodos mais efetivos de transferência do DNA transgênico e assegurar que funcionará adequadamente no genoma.



**Figura 1.25** Essas larvas de mosquito transgênico estão expressando um gene de água-viva que produz uma proteína fluorescente verde. O gene expressa-se em regiões específicas de cada segmento. [Sinclair Stammers/Photo Researchers.]

No entanto, tem havido alguns sucessos. Em um caso recente, a terapia gênica curou parcialmente a cegueira resultante da amaurose congênita de Leber, causada por uma mutação de um gene ativo na retina.

Um impacto significativo de genética tem ocorrido no âmbito forense. Cada genoma, seja humano, de animal ou vegetal, pode ser tratado para fornecer uma “*impressão digital de DNA*” individual (Figura 1.26). A maioria das abordagens de impressões digitais de DNA baseia-se na observação de que certas regiões do genoma são encontradas em múltiplas cópias adjacentes (*DNA repetitivo*), e o número de cópias em qualquer posição cromossômica é altamente individual. A comparação de vários desses sítios revela uma impressão digital pessoal.

As impressões digitais de DNA podem ser preparadas mesmo a partir de quantidades diminutas de líquidos corporais (sangue, suor, saliva, sêmen) por amplificação química do DNA, usando-se um método denominado PCR (ver anteriormente). A PCR e a impressão digital de DNA têm revolucionado a identificação de suspeitos em crimes.

## 1.7 A genética e o futuro

A revolução genética abrangeu grande parte dos últimos 100 anos, e este capítulo mostrou o grande impacto da genética nas ciências da vida durante esse tempo, tanto na área da pesquisa básica como da aplicada. Na pesquisa em geral, o avanço rápido e contínuo da tecnologia genética significa que a capacidade dos biólogos de dissecar geneticamente todas as funções biológicas sem dúvida irá melhorar a tal ponto que, no momento, só podemos imaginar. O padrão já foi estabelecido: técnicas poderosas, que antes eram desafios supremos, depois se tornaram rotineiras e aplicáveis em ampla escala, especialmente a organismos que não são modelos e que antes eram considerados geneticamente não manipuláveis.

Talvez o maior desafio esteja na área do desenvolvimento. Embora se tenha aprendido muito com os organismos-modelo sobre a maneira pela qual especificamente o planejamento corporal é executado e quais os genes que o controlam, ainda há um longo caminho a percorrer antes que se chegue ao



**Figura 1.26** Impressões digitais de DNA de investigações para determinação de paternidade. Bandas (faixas pretas) em comum mostram de qual genitor o DNA da criança foi herdado. [Martin Shields/Alamy.]

entendimento completo e detalhado da estruturação de um organismo vivo. Tal informação será diretamente relevante para o desenvolvimento humano, bem como para o diagnóstico e o tratamento médicos. Sem dúvida, nas próximas décadas, as doenças genéticas (e, na verdade, a função humana saudável) serão muito mais bem entendidas como resultado da pesquisa genética.

À medida que a população cresce e aumenta a pressão sobre a terra e outros recursos globais, a sociedade terá de confiar mais na alta tecnologia para fornecer alimento, roupas, abrigo e saúde para seus membros. Inevitavelmente, o potencial das tecnologias genéticas será convocado. Qualquer nova tecnologia científica potente implica dilemas éticos em sua aplicação. Bons exemplos são as indústrias nuclear e química que, embora benéficas de muitas maneiras, têm contribuído para a poluição global e mortes em decorrência de acidentes e exposição a toxinas. A pergunta que todo cientista precisa fazer é se sua descoberta será aplicável ao bem comum. Mesmo descobertas que não parecem diretamente aplicáveis a problemas da sociedade contribuem para o conhecimento geral, que pode ser bem ou mal utilizado.

Uma das maiores tentações é na área da eugenia. Em termos gerais, define-se eugenia como a “melhoria da qualidade dos nascimentos humanos”. Quando começou a jornada da descoberta gênica no início do século XX, muitos traços do comportamento humano foram atribuídos prematuramente a genes. Como resultado, os movimentos a favor da euge-

nia proliferaram na América do Norte e na Europa, e foram criadas leis para a esterilização (e até mesmo a eutanásia) de pessoas com traços que eram considerados indesejáveis na população. Lamentavelmente, tais decisões basearam-se no entendimento errôneo da genética, em muitos casos causando sérios prejuízos sociais e políticos. Entretanto, qual será nossa posição quando a genética avançar até o estágio em que teremos uma boa compreensão das condições genéticas humanas complexas? A terapia gênica é uma área relevante: se é possível um casal ter um bebê sem doenças genéticas ou ser submetido a uma terapia gênica, por que a tecnologia não deve estar disponível e ser usada? Por uma questão de lógica, seria válido permitir que pais tenham um bebê geneticamente aprimorado de maneiras seguras específicas – por exemplo, muito inteligente ou com capacidade atlética ou musical. Quanto mais aprendemos sobre a base de nossa individualidade, até que ponto esse conhecimento afeta a liberdade humana? Caso se descubra uma base genética para certos tipos de comportamento antissocial, como o sistema legal irá lidar com as responsabilidades e direitos envolvidos? Se pudermos prever com acurácia a suscetibilidade a vários tipos de doenças, como isso afetará nossas relações e atitudes com as outras pessoas (como na seleção reprodutiva) e, naturalmente, como as seguradoras de saúde vão lidar com isso? Uma coisa está clara: esses tipos de decisões da sociedade terão de ser tomados e, por fim, vão depender da boa orientação e do esclarecimento do público e dos governos no âmbito da genética.

## Resumo

O impacto da genética na pesquisa biológica e suas aplicações promoveram uma “revolução genética”. A genética agora faz parte da estrutura analítica de praticamente todas as áreas da biologia. Ela tem trazido informações fundamentais para todas as principais questões da biologia antes sem resposta.

Uma questão perene é como os sistemas vivos geram “forma” a partir de componentes aleatórios usados como nutrientes. Mostrou-se que a informação biológica (necessária para gerar forma) está codificada em nosso DNA, a molécula central da vida. A informação codificada no DNA é a impressão digital perene que atravessa gerações. A forma é em grande parte um produto das proteínas de um organismo. A molécula de DNA está dividida em unidades funcionais denominadas genes. A maioria dos genes codifica uma proteína específica. A proteína é sintetizada em duas etapas: na primeira (transcrição), o RNA é transcrito a partir do DNA e, na segunda (tradução), o RNA é “lido” para sintetizar uma proteína. As subunidades do DNA (nucleotídios) são lidas em grupos de três, cada uma correspondendo a um aminoácido naquela proteína do gene. A estrutura do DNA é idealmente adequada para fazer cópias de si mesmo. As moléculas de DNA replicam-se sempre que uma célula ou um organismo se reproduz, possibilitando que a informação persista infinitamente através do tempo.

Embora a estrutura do DNA persista ao longo do tempo, ela sofre alteração aleatória no processo de mutação. A mutação é a fonte de muita variação entre os indivíduos de uma espécie. Pela ação da seleção natural, com o tempo, a mutação pode produzir novas espécies no processo de evolução. A genética foi crucial para mostrar os mecanismos de mudança relevantes para a evolução. Mesmo após as espécies divergirem durante a evolução, as sequências de DNA dessas espécies continuam a mostrar similaridade considerável (homologia). Essa homologia do DNA é conveniente para a pesquisa, porque aquilo que é aprendido sobre uma espécie pode ser aplicado a outra. A homologia do DNA tem sido usada para a elaboração de árvores filogenéticas.

O caráter incisivo da abordagem genética baseia-se no conceito da dissecação genética: uma função biológica pode ser identificada por meio das mutações – cada mutação representa outro gene no programa global daquela função. Os avanços tecnológicos têm possibilitado o isolamento, o estudo e a transferência de genes para outras espécies, com finalidade de pesquisa e criação de “organismos geneticamente modificados”. O advento da genômica ampliou a análise genética, permitindo que conjuntos completos de genes (genomas) sejam analisados, ampliando ainda mais a capaci-

dade de observar sistemas genéticos completos trabalhando em situações normais e de doenças.

A sociedade humana tem se beneficiado da revolução genética. O nível de profundidade do entendimento que a genética proporciona sobre a natureza e a evolução da vida tem possibilitado que os seres humanos vejam filosoficamente a si e às demais espécies de uma nova maneira, além de ter aplicações na medicina, na agricultura e na indústria.

No futuro, com as pressões maiores sobre os recursos naturais, inevitavelmente haverá maior necessidade da tecnologia genética. No entanto, com o progresso promissor vem um conjunto de dilemas éticos sobre a aplicação das novas descobertas, dilemas quanto à individualidade humana e nossa relação com os outros organismos e o ambiente. Para todas essas questões, um entendimento sólido da genética será necessário para a tomada de decisões sábias.

## Termos-chave

ácido desoxirribonucleico (DNA) (p. 1)	genética molecular (p. 2)	polipeptídeo (p. 9)
ácido ribonucleico (RNA) (p. 8)	genética reversa (p. 16)	reação em cadeia da polimerase (PCR) (p. 18)
adenina (A) (p. 3)	genoma (p. 3)	RNA funcional (p. 9)
centrômero (p. 6)	genômica (p. 2)	RNA mensageiro (mRNA) (p. 9)
citosina (C) (p. 3)	guanina (G) (p. 3)	RNA ribossômico (rRNA) (p. 9)
clonagem do DNA (p. 16)	haploide (p. 4)	RNA transportador (tRNA) (p. 9)
código genético (p. 2)	hibridização com sonda (p. 17)	seleção natural (p. 12)
códon (p. 9)	histona (p. 6)	<i>Southern blot</i> (p. 17)
cromatina (p. 6)	homologia (p. 12)	telômero (p. 6)
cromossomos homólogos (p. 5)	homólogo (p. 5)	teoria da evolução (p. 12)
diploide (p. 4)	mutação (p. 11)	timina (T) (p. 3)
epigenética (p. 12)	<i>Northern blot</i> (p. 18)	tradução (p. 9)
extranuclear (p. 6)	nucleossomo (p. 6)	transcrição (p. 8)
gene (p. 2)	nucleotídeo (p. 2)	<i>Western blot</i> (p. 18)
genética (p. 2)	número haploide (p. 4)	
genética direta (p. 16)	organismo-modelo (p. 19)	
	par de genes (p. 5)	

## Problemas

Em cada capítulo, há um conjunto de problemas para testar a compreensão do leitor a respeito dos conceitos estudados e sua relação com os abordados no capítulo anterior. As questões iniciais são relacionadas com as figuras do capítulo, as quais abrangem conceitos importantes, sendo seguidas por problemas de natureza mais generalizada.

### Questões sobre as figuras

- Considerando a Figura 1.2, se você estendesse o diagrama, quais seriam os próximos dois estágios de “ampliação” além daquele em que o DNA está?
- Considerando a Figura 1.3,
  - o que as pequenas esferas azuis representam?
  - o que os blocos marrons representam?
  - você concorda com a analogia de que o DNA está estruturado como uma escada de mão?
- Na Figura 1.4, você consegue dizer se o número de pontes de hidrogênio entre adenina e timina é igual ao existente entre citosina e guanina? Você considera que uma molécula de DNA com alto conteúdo de A + T seria mais estável que uma com alto conteúdo de G + C?
- De acordo com a Figura 1.6, você pode prever quantos cromossomos haveria em um espermatozoide de muntia-que? Quantos cromossomos roxos haveria em um espermatozoide?
- Ao examinar a Figura 1.7, estabeleça uma das principais diferenças entre o “panorama” cromossômico da levedura e da *Drosophila*.
- Na Figura 1.8, é verdade que o sentido da transcrição é da direita para a esquerda, conforme escrito para todos os genes mostrados nesses segmentos cromossômicos?
- Na Figura 1.9, estime o comprimento do DNA mostrado na parte da direita da figura.
- De acordo com a Figura 1.12, qual a principal diferença nos locais de transcrição e tradução?
- Na Figura 1.14, o que representam as cores azul e bege?
- De acordo com a Figura 1.17, localize as posições cromossômicas de três genes envolvidos na produção de tumor no corpo humano.
- Na Figura 1.18, calcule o número aproximado de diferenças de nucleotídeos entre seres humanos e cães no

gene do citocromo c. Repita para seres humanos e traças. Considerando que o gene tem várias centenas de nucleotídeos de comprimento, esses números parecem grandes ou pequenos para você? Explique.

12. Na Figura 1.21, por que estão coloridas as fileiras de bandas mostradas em todos os três géis de eletroforese? Se as marcações moleculares usadas em todos os casos forem radioativas, você considera que os fragmentos pretos na parte inferior da figura sejam todas radioativas?

#### Problemas básicos

13. Neste capítulo, é feita a afirmação de que muitas das principais questões da biologia tem sido respondida pela genética. Quais são as principais questões da biologia e até que ponto você concorda com tal afirmação? (Explique suas razões.)
14. Foi dito que a descoberta de que DNA  $\rightarrow$  RNA  $\rightarrow$  proteína foi a “pedra de Roseta” da biologia. Você concorda?
15. Quem você acredita que causou maior impacto sobre a biologia, Charles Darwin ou a dupla de pesquisadores James Watson e Francis Crick?
16. Como a genética afetou (a) a agricultura, (b) a medicina, (c) a evolução e (d) a pesquisa biológica moderna?
17. Suponha que o corpo humano contenha um trilhão de células (uma subestimativa). Sabemos que o genoma humano contém cerca de 1 m de DNA. Se todo o DNA em nosso corpo fosse esticado de uma extremidade à outra, você imagina que poderia chegar até a Lua e voltar? Justifique sua resposta com um cálculo. (**Obs.:** a distância média até a Lua é de 385.000 quilômetros.)