



# *A Nova Genética*



U.S. DEPARTMENT OF  
HEALTH AND HUMAN SERVICES  
National Institutes of Health  
National Institute of General Medical Sciences



[www.casadasciencias.org](http://www.casadasciencias.org)  
Abril de 2013



**O QUE É O NIGMS?** O *National Institute of General Medical Sciences* (NIGMS – Instituto Nacional de Ciências Médicas Gerais) apoia investigação básica sobre genes, proteínas e células. Também financia estudos sobre processos fundamentais, como a comunicação celular, o uso de energia pelo nosso corpo e a nossa resposta aos medicamentos. Os resultados desta investigação melhoram a nossa compreensão da vida e servem de base para avanços no diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças. Os programas de formação em investigação do Instituto dão origem a novas gerações de cientistas e o NIGMS tem programas para aumentar a diversidade daqueles que trabalham em investigação biomédica e comportamental. O NIGMS apoiou a investigação da maioria dos cientistas que são mencionados nesta publicação.



# *A Nova Genética*

Publicação dos *NIH* Nº.10 - 662  
Revisto em abril de 2010  
<http://www.nigms.nih.gov>



Traduzido e adaptado para a *Casa das Ciências*  
por Diana Barbosa em junho de 2013



# Conteúdo

<b>PREFÁCIO</b>	<b>2</b>
<b>CAPÍTULO 1: COMO FUNCIONAM OS GENES</b>	<b>4</b>
Belo DNA	5
Imitador	8
Digamos que é igual	9
Receber a mensagem	11
O trabalho de corta-e-cose da Natureza	14
Agora, todos juntos	16
<i>Nós e a genética: Genética de berçário</i>	17
Achado na tradução	18
Surpresas do RNA	19
Um desenvolvimento interessante	20
<i>As ferramentas da genética: Os poderosos microarrays</i>	22
<b>CAPÍTULO 2: O RNA E O DNA REVELADOS: NOVOS PAPÉIS, NOVAS REGRAS</b>	<b>24</b>
O mundo do RNA	25
O editor molecular	26
Interferência saudável	29
O DNA dinâmico	30
Código secreto	30
<i>Nós e a genética: A genética da antecipação</i>	32
A guerra dos sexos	33
Começar pelo fim	34
O outro genoma humano	36
<i>As ferramentas da genética: DNA recombinante e clonagem</i>	38
<b>CAPÍTULO 3: A ÁRVORE GENÉTICA DA VIDA</b>	<b>40</b>
Tudo evolui	40
Estudo seletivo	42
Pistas da variação	43
<i>Laboratórios vivos</i>	46

O zoo do genoma	52
Os genes encontram-se com o ambiente	53
<i>Nós e a genética: Temos ritmo!</i>	56
Os animais a ajudar as pessoas	58
O meu colega é um computador	58
<i>As ferramentas da genética: DNA ilimitado</i>	60
<b>CAPÍTULO 4: NÓS SOMOS GENES</b>	<b>62</b>
Receitas individualizadas	64
O poder curativo do DNA	65
Causa e efeito	67
Nós contra eles	68
<i>Nós e a genética: Comer menos e viver mais tempo?</i>	69
Guerra de bandos	70
<i>As ferramentas da genética: Matemática e a Medicina</i>	72
<b>CAPÍTULO 5: GENÉTICA DO SÉCULO XXI</b>	<b>74</b>
Não há laboratório? Não há problema!	76
Perguntas difíceis	78
Bons conselhos	80
<i>Nós e a genética: O DNA na luta contra o crime</i>	81
A genética, os negócios e a lei	82
Carreiras em genética	85
<i>As ferramentas da genética: Informática e bases de dados</i>	86
<b>GLOSSÁRIO</b>	<b>88</b>

## Prefácio

Considere apenas três dos habitantes da Terra: um narciso amarelo a saudar a primavera, um ser unicelular chamado *Thermococcus* que vive em nascentes de água fervente e nós. Mesmo um escritor de ficção científica que inventasse uma estória passada num planeta distante, dificilmente imaginaria três formas de vida tão diferentes entre si. No entanto, nós, os *Thermococcus* e o narciso somos aparentados! De facto, todos os milhões de formas de vida da Terra são parentes umas das outras.



E há algo que todos os seres vivos fazem do mesmo modo: para criarem cópias de si mesmos, primeiro fazem cópias do seu manual molecular de instruções – os genes – e depois passam esta informação aos seus descendentes. Este ciclo é já repetido há 3 500 milhões de anos.

Mas, como é que nós e os nossos parentes mais distantes temos aparências tão diferentes e desenvolvemos tantas formas diferentes de estar no mundo? Há um século, os cientistas começaram a responder a essa pergunta com a ajuda de uma ciência chamada genética. Faça um curso básico no **Capítulo 1, “Como funcionam os genes.”**

É provável que, ao pensar em hereditariedade, pensemos primeiro no DNA, mas nos últimos anos, os cientistas têm feito descobertas surpreendentes sobre um outro ator molecular com





um papel principal. Conheça a visão atual sobre o RNA no **Capítulo 2, “O RNA e o DNA revelados: Novos papéis, novas regras.”**

No início da genética, os cientistas não tinham as ferramentas de que dispõem hoje. Só podiam estudar um gene ou um pequeno grupo de genes de cada vez. Agora, os investigadores podem examinar todos os genes de um organismo – o genoma – de uma vez só. E estes estudos estão a ser feitos para organismos de todos os ramos da árvore da vida e estamos a verificar que os genomas de ratos, rãs, peixes e muitas outras criaturas têm muitos genes semelhantes aos nossos. Então, porque é que o nosso irmão não se parece com o nosso cão ou com o peixe no aquário? Devido à evolução. No **Capítulo 3, “A árvore genética da vida,”** pode desco-

brir como é que a evolução funciona e como está relacionada com a genética e a investigação médica.

Será que o DNA e o RNA podem ajudar os médicos a prever se vamos ou não sofrer de doenças como cancro, diabetes ou asma? Que outros mistérios se encontram encerrados nos dois metros de DNA de cada célula do nosso corpo? **O Capítulo 4, “Nós somos genes,”** explica o que sabemos e o que ainda estamos a aprender sobre o papel dos genes na saúde e nas doenças.

Por fim, no **Capítulo 5, “Genética do século XXI,”** veja uma antecipação do futuro. Aprenda como a medicina e a ciência estão a mudar muito e como estas mudanças influenciam a sociedade.

Desde o metabolismo, aos medicamentos e à agricultura, a ciência genética afeta-nos todos os dias. Faz parte da vida...da *nossa* vida!

## Como funcionam os genes

Há muitos anos que sabemos que os seres vivos herdam características dos seus progenitores. Essa observação empírica levou à agricultura, isto é, à cuidadosa reprodução de animais e plantas com as características desejáveis. No entanto, levou algum tempo até se chegar aos detalhes deste processo. Até meados do século XX, os cientistas não percebiam exatamente como é que as características eram passadas à geração seguinte.

Agora está claro que são os **genes** que transportam as nossas características de geração em geração e que os genes são feitos de **ácido desoxirribonucleico (DNA)**. Mas, os genes propriamente ditos, não trabalham. Na verdade, eles servem de livro de instruções para a construção de moléculas funcionais, tais como o **ácido ribonucleico (RNA)** e as **proteínas**, que participam nas reacções químicas no nosso corpo.

As proteínas também desempenham muitas outras tarefas. São os principais constituintes do corpo, formando a arquitetura e componentes estruturais da célula. Mas, há algo que as proteínas não conseguem fazer: cópias de si próprias. Quando uma célula precisa de mais proteínas, usa as instruções de fabrico codificadas no DNA.

O código de DNA de um gene, isto é, a sequência dos seus constituintes básicos, adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G) (coletivamente chamados de nucleótidos), soletra a ordem exata dos constituintes básicos das proteínas, os **aminoácidos**.

Ocasionalmente, há algum “erro tipográfico” na sequência de DNA de um gene. A este erro (que pode ser uma alteração, uma falha ou uma duplicação) chama-se **mutação**.

A existência de uma mutação pode fazer com que um gene codifique uma proteína



### Genética no jardim

Em 1900, três cientistas europeus descobriram, de modo independente, um artigo científico publicado 35 anos antes. Escrito por Gregor Mendel, um monge austríaco que também era cientista, o artigo descrevia uma série de experiências feitas com ervilheiras que cresciam nos jardins da abadia. Mendel tinha estudado a hereditariedade de duas características fáceis de observar nas ervilheiras: a cor da flor (branca ou roxa) e a textura das ervilhas (lisa ou rugosa).



O monge Gregor Mendel foi o primeiro a descrever como é que as características são herdadas.

Mendel estudou muitas gerações de ervilheiras e percebeu que estas características eram passadas à geração seguinte com taxas previsíveis. Quando cruzava ervilheiras de flor roxa com ervilheiras de flor branca, a geração seguinte só apresentava flores roxas. Mas as instruções para produzir flores brancas continuavam escondidas algures nas ervilhas dessa





defeituosa ou que não funcione. Por vezes, o erro leva a que nenhuma proteína seja produzida.

Mas nem todas as alterações no DNA são prejudiciais. Algumas mutações não têm qualquer efeito e outras levam à produção de novas versões de proteínas que conferem uma vantagem na sobrevivência dos organismos que as possuem. Ao longo do tempo, as mutações são o material a partir do qual novas formas de vida evoluem (veja o Capítulo 3).

### Belo DNA

Até à década de 1950, os cientistas sabiam bastante sobre a hereditariedade, mas não faziam ideia de qual o aspeto do DNA. Para aprender mais sobre o DNA e a sua estrutura, alguns cientistas experimentaram usar raios-X como um método de fotografia molecular.

Rosalind Franklin, uma química física que trabalhava com Maurice Wilkins no *King's College*, em Londres, esteve entre os primeiros cientistas a usar este método para analisar material genético. As suas experiências originaram

geração porque, quando essas ervilheiras de flor roxa se cruzavam, alguns dos seus descendentes tinham flores brancas. Para além disso, as plantas da segunda geração exibiam as cores num padrão previsível. Em média, 75% das plantas da segunda geração tinham flores roxas e 25% tinham flores brancas. Essas taxas eram persistentes e reproduziam-se em todas as repetições da experiência. Ao tentar solucionar o mistério das cores ausentes, Mendel imaginou que as células reprodutoras da ervilheira poderiam conter “fatores” discretos, cada um dos quais se-

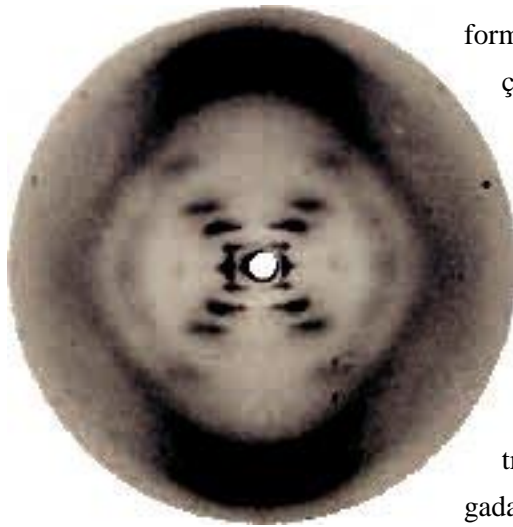
ria, específico para uma característica particular, como a das flores brancas. Mendel argumentava que estes fatores, o que quer que fossem, deveriam ser matéria física, porque passavam de pais para filhos com uma ordem matemática. Só muitos anos depois, quando se descobriu este trabalho, é que esses fatores foram chamados genes. Os primeiros geneticistas rapidamente descobriram que as regras matemáticas da hereditariedade de Mendel não se aplicavam só às ervilhas, mas também a todas as plantas, animais e pessoas. A descoberta de uma regra quantitativa para a hereditariedade foi decisiva. Revelou que havia um princípio geral comum que governava o crescimento e desenvolvimento de toda a vida na Terra.

aquelas que foram consideradas na época “as mais belas fotos em raios-X alguma vez feitas de uma substância.”

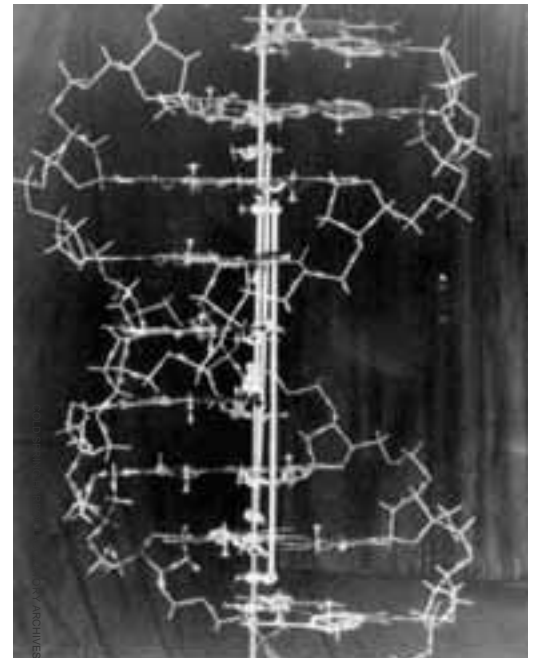
Outros cientistas, incluindo o zoólogo James Watson e o físico Francis Crick, ambos a trabalhar na *University of Cambridge*, no Reino Unido, estavam também a tentar determinar a forma do DNA. Em resultado disso, esta investigação revelou uma das descobertas científicas mais profundas do século XX: que o DNA é uma dupla hélice.

Por este trabalho, o Prémio Nobel em Fisiologia e Medicina de 1962 foi atribuído a Watson, Crick e Wilkins. Embora Franklin não tenha ganho uma parte do prémio devido à sua morte aos 38 anos, ela é amplamente reconhecida como tendo tido um papel significativo na descoberta. A dupla hélice em

forma de escadaria espiralada alcançou o estuto global como símbolo do DNA. Mas o que é realmente belo na descoberta desta estrutura em escada retorcida não é só o seu aspeto. A estrutura do DNA deu aos investigadores uma lição fundamental em genética: mostrou-lhes que as duas cadeias ligadas eram complementares e, deste modo, foi desvendado o segredo de



▲ A foto de difração de raios-X original de Rosalind Franklin revelou a estrutura física do DNA.



▲ Em 1953, Watson e Crick criaram o seu modelo histórico da forma do DNA: a dupla hélice.

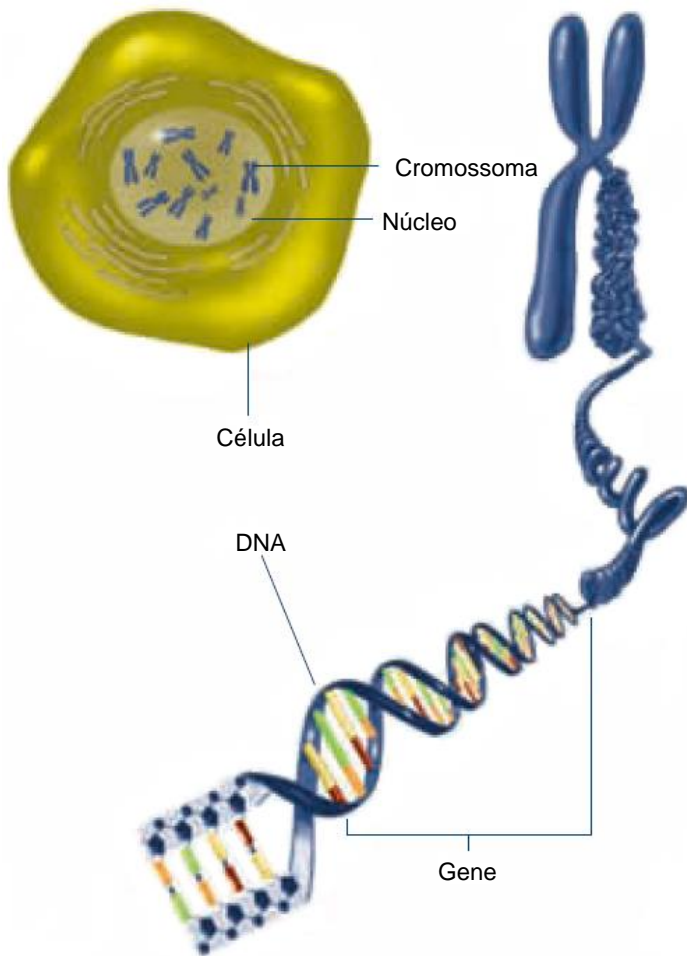
como a informação genética é armazenada, transferida e copiada.

Em genética, a complementaridade implica que, quando se conhece a sequência de nucleótidos de uma cadeia, conhece-se a sequência de nucleótidos da outra cadeia: A alinha-se sempre com T e C liga-se sempre a G (veja os desenhos da página 7).

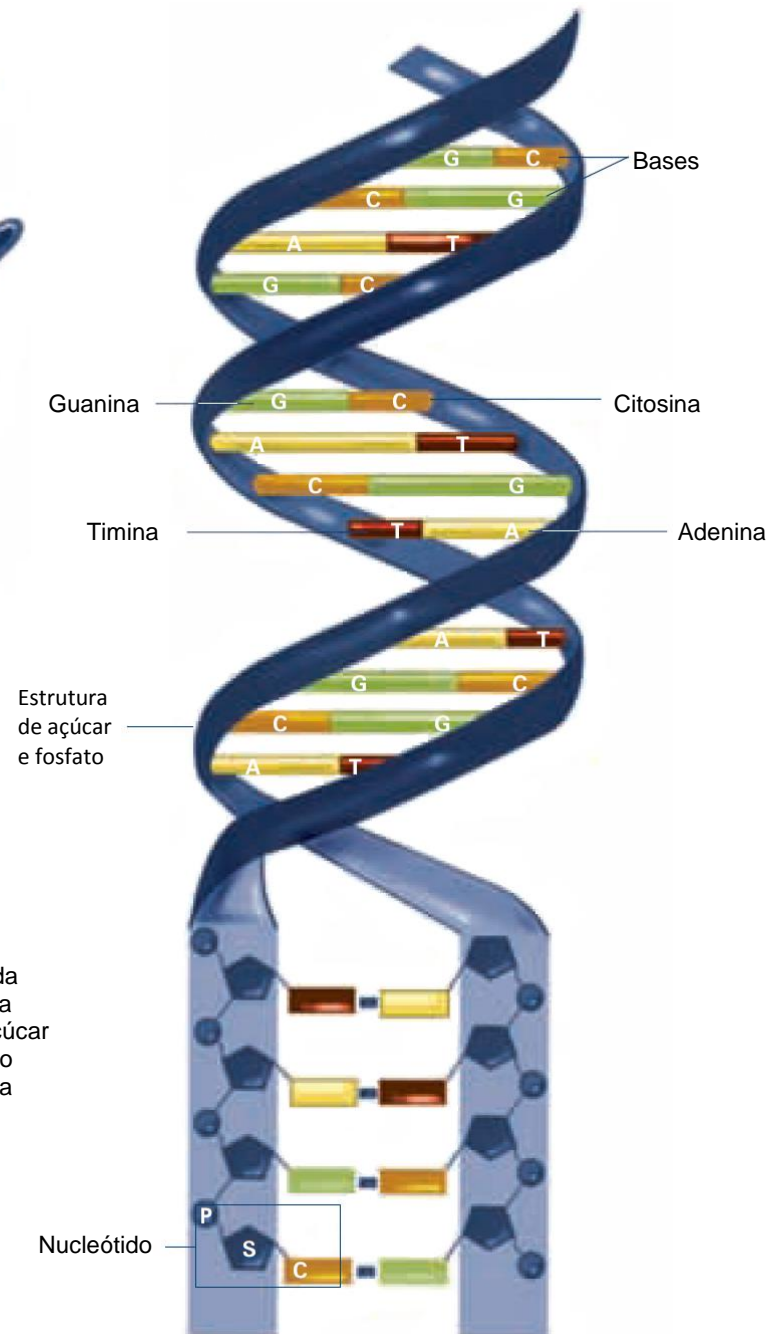
As longas cadeias de nucleótidos formam genes e os grupos de genes são “empacotados” em estruturas chamadas **cromossomas**. Todas as células do nosso corpo, com exceção dos gâmetas e glóbulos vermelhos, contêm um conjunto completo de cromossomas no **núcleo**.

Se os cromossomas de uma das nossas células fosse desenrolado e esticado, o DNA teria cerca de dois metros de comprimento. Se todo o DNA do nosso corpo fosse alinhado desta forma, mediria cerca de 108 mil milhões de quilómetros! Isso corresponde a quase 150 000 viagens de ida e volta à Lua.

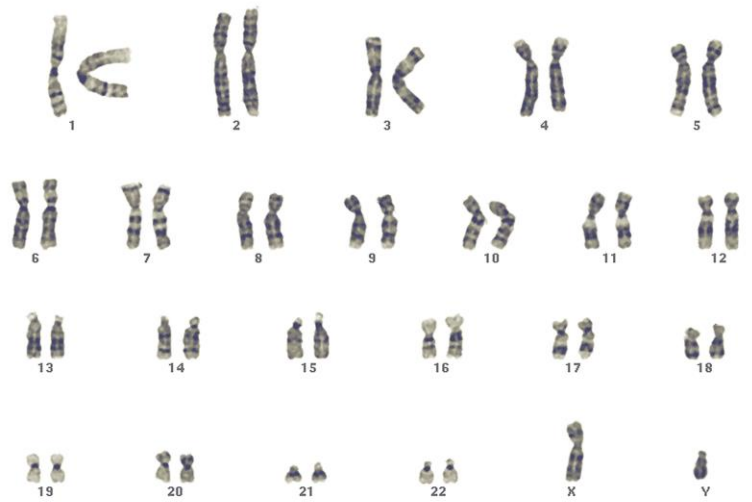
## Estrutura do DNA



A longa cadeia de DNA que constitui os genes está enrolada nos cromossomas dentro do núcleo de uma célula. (Repare que um gene seria um segmento de DNA muito maior do que aqui representamos.)



O DNA consiste em duas longas cadeias torcidas, constituídas por nucleótidos. Cada nucleótido contém uma base azotada, uma molécula de fosfato e uma molécula do açúcar desoxirribose. As bases dos nucleótidos do DNA são a adenina, a timina, a citosina e a guanina.



**Imitador**

É espantoso pensar que o nosso corpo é constituído por biliões de células. Mas, o que é ainda mais incrível, é que tudo começa com uma só célula. Como é que ocorre esta expansão tão ampla?

À medida que um embrião se desenvolve, as suas células reproduzem-se. Mas, antes de uma célula se dividir em duas células quase idênticas, primeiro tem que fazer uma cópia do seu DNA, para que haja um conjunto completo de genes que passe para cada uma das novas células.

Para fazer uma cópia de si mesma, a retorcida e compactada dupla hélice de DNA tem que se desenrolar e separar as suas duas cadeias. Cada cadeia passa a servir de molde para uma nova cadeia, de forma que as duas novas moléculas de DNA têm uma cadeia nova e uma cadeia antiga.

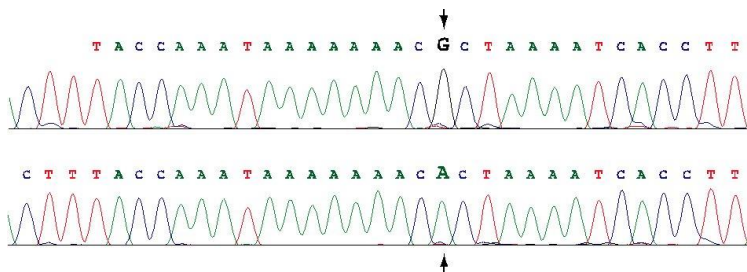
A cópia é fruto da atividade de uma máquina proteica celular chamada **DNA polimerase**, que lê a cadeia molde de DNA e a ela une a nova

▲ Os seres humanos têm 23 pares de cromossomas. O DNA dos machos (aqui representado) contém um cromossoma X e um cromossoma Y, enquanto que o DNA da fêmeas contém dois cromossomas X.

LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA, BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL

cadeia complementar. O processo, chamado **replicação**, é extraordinariamente rápido e preciso, embora ocorram erros ocasionais, como deleções ou duplicações. Felizmente, há um corretor celular que deteta e corrige quase todos estes erros. Os erros que não são corrigidos podem levar a doenças como cancro e certas doenças genéticas. Por exemplo, a anemia de Fanconi, o envelhecimento precoce e outras doenças em que as pessoas são extremamente sensíveis à luz ou a alguns produtos químicos.

A cópia do DNA não é a única fase em que este sofre danos. A exposição prolongada ao Sol sem proteção também pode causar alterações no DNA que levam a cancro de pele e as toxinas do fumo do cigarro podem provocar cancro do pulmão.



▲ Quando a DNA polimerase comete um erro ao copiar a sequência de DNA de um gene, o erro chama-se mutação. Neste exemplo, o nucleótido G foi substituído pelo A.

Pode então parecer irónico que muitos medicamentos usados no tratamento do cancro atuem atacando o DNA. Isso ocorre porque os medicamentos usados em quimioterapia interferem com o processo de cópia do DNA, que é muito mais rápido nas células cancerígenas em divisão do que nas outras células do corpo. O problema é que a maioria destes medicamentos também afetam as células normais que crescem e se dividem frequentemente, como as células do sistema imunitário e as do cabelo.

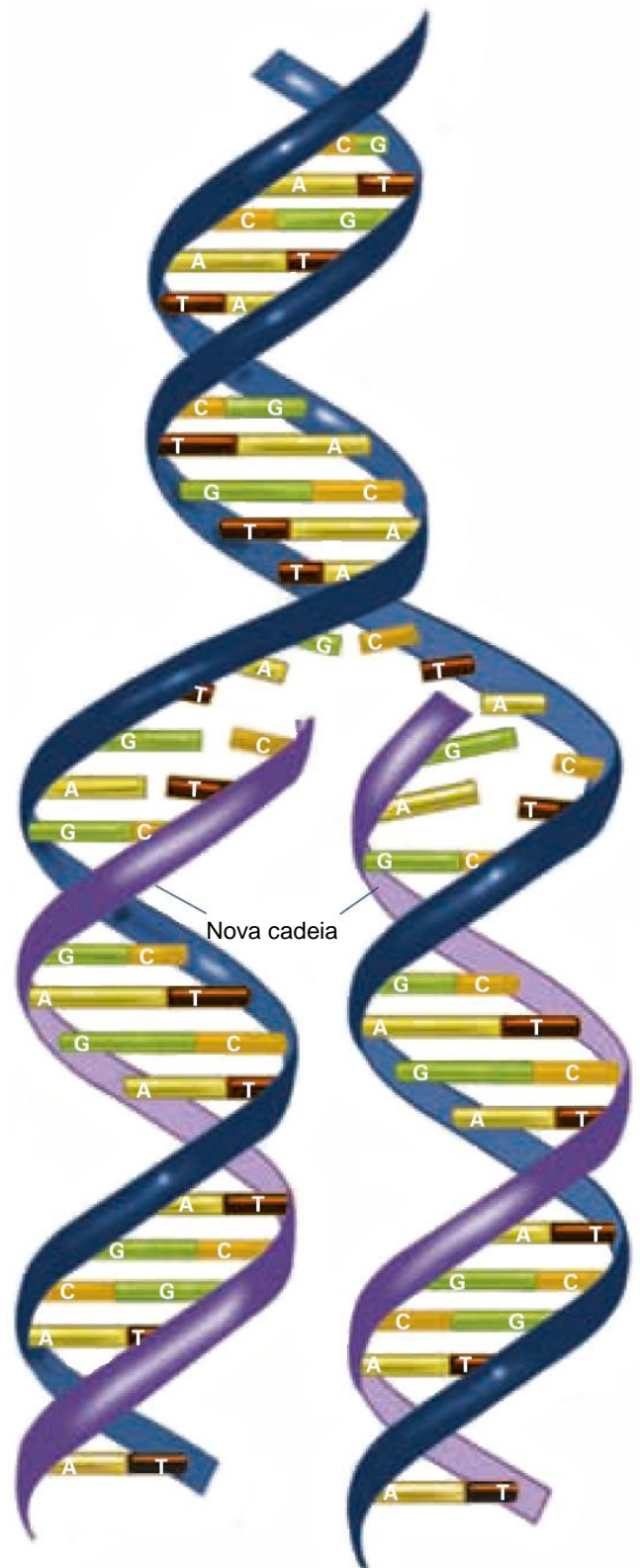
Uma melhor compreensão da replicação do DNA pode ser a chave para conseguir limitar a ação dos medicamentos somente às células cancerígenas.

### Digamos que é igual

Depois de copiado o DNA, o desafio seguinte para a célula é assegurar que as duas células-filhas recebam a quantidade adequada de material genético.

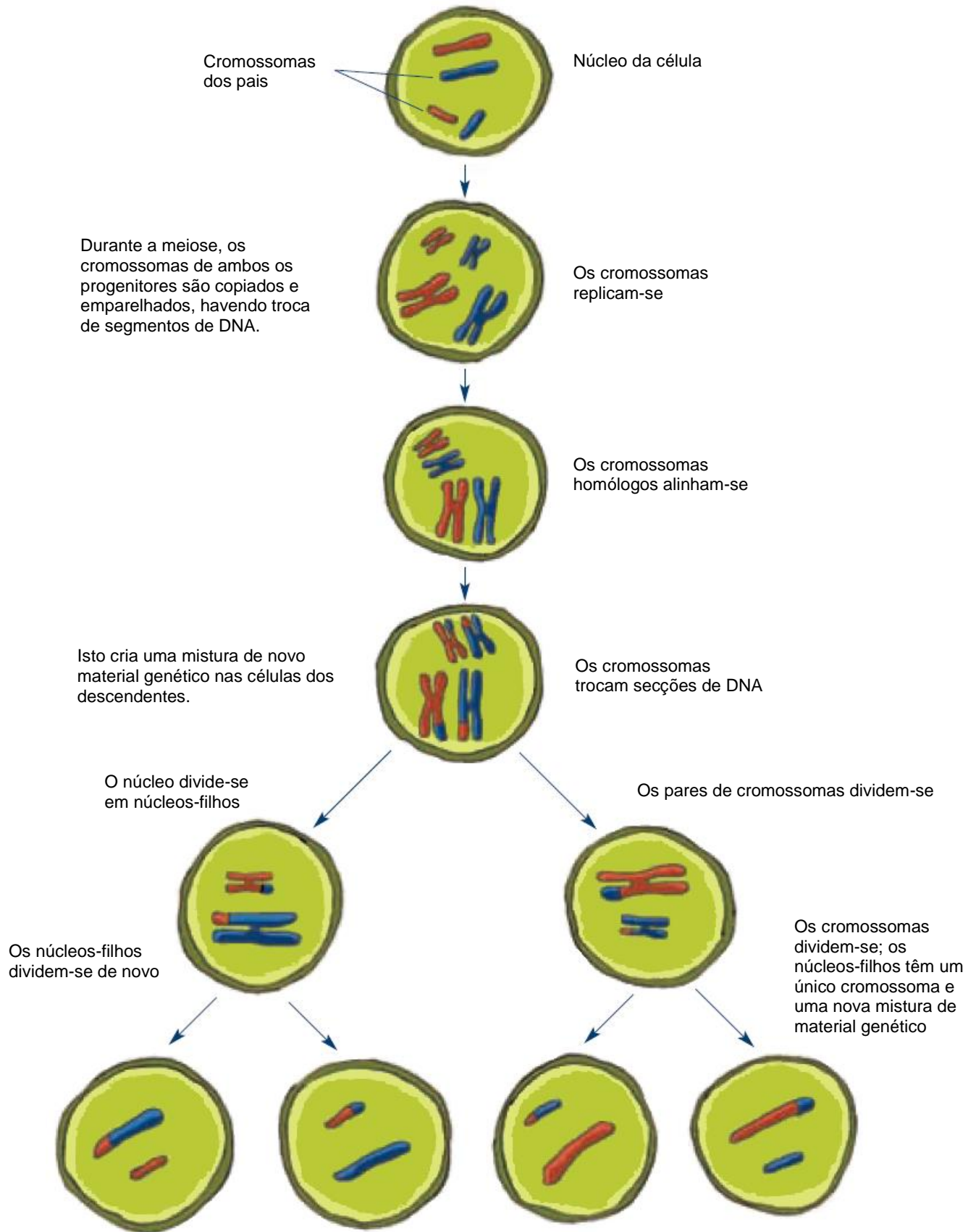
A maioria das nossas células são **diploides** (“di” significa dois e “ploide” refere-se aos conjuntos de cromossomas) porque têm dois conjuntos de cromossomas (23 pares). Os óvulos e os espermatozoides são diferentes; são conhecidas como células **haploides**. Cada célula haploide tem apenas um conjunto de 23 cromossomas, de forma a que na fertilização as contas batam certo: um óvulo haploide combina-se com um espermatozoide haploide e forma uma célula diploide com o número correto de cromossomas – 46.

Os cromossomas são numerados de 1 a 22, de acordo com o seu tamanho, sendo o 1 o maior. O 23º par, conhecidos como cromossomas sexuais, são chamados de X e Y. Nos seres humanos, as anomalias no número de cromossomas ocorrem geralmente durante a meiose,



▲ Durante a replicação do DNA, cada cadeia da molécula original atua como um molde para a síntese de uma nova cadeia complementar de DNA.

## Meiose



quando a célula reduz o número de cromossomas, de diploide a haploide, para gerar óvulos ou espermatozoides. O que é que acontece quando um óvulo ou espermatozoide tem um número erróneo de cromossomas? É frequente isto acontecer?

A bióloga molecular Angelika Amon, do *Massachusetts Institute of Technology* em Cambridge, diz que os erros de divisão do DNA entre células-filhas durante a meiose são a principal causa das malformações e abortos naturais. As estimativas atuais dizem que 10% dos embriões têm um número incorreto de cromossomas. A maioria não chega a nascer.

Nas mulheres, a probabilidade de erros na divisão dos cromossomas aumenta com a idade. Um em cada 18 bebés nascidos de mães com mais de 45 anos tem três cópias do cromossoma 13, 18 ou 21, e este desequilíbrio pode causar problemas. Por exemplo, três cópias do cromossoma 21 leva ao Síndrome de Down.

Para facilitar o seu trabalho, Amon – como muitos outros cientistas – estuda células de levedura, que separam os seus cromossomas quase como as células humanas, com a diferença de o fazerem muito mais rapidamente. Uma célula de levedura copia o seu DNA e gera células-filhas em cerca de 1,5 horas, enquanto que nas células humanas o processo demora um dia.

As leveduras que ela usa são do mesmo tipo das que os padeiros usam para fazer pão e os cervejeiros para fazer cerveja!

Amon fez avanços significativos na compreensão dos detalhes da meiose. A sua investigação mostra como, em células saudáveis, complexos proteicos que atuam como cola, chamados coesinas, libertam os pares de cromossomas no momento certo. Isto permite que os cromossomas se separem corretamente.

Estas descobertas têm importantes implicações para a compreensão e tratamento da infertilidade, malformações e cancro.

### Receber a mensagem

Já descrevemos o DNA, as suas propriedades básicas e o modo como os nossos corpos o produzem. Mas, como é que o DNA funciona como linguagem da vida? Como é que obtemos uma proteína a partir de um gene?



▲ A trissomia, a marca do Síndrome de Down, ocorre quando um bebé nasce com três cópias do cromossoma 21, em vez de duas.

Há dois grandes passos no fabrico de uma proteína. O primeiro é a **transcrição**, onde a informação codificada no DNA é copiada para o RNA. Os nucleótidos de RNA são complementares aos do DNA: um C na cadeia de RNA corresponde a um G na cadeia de DNA. A única diferença é que, no RNA, em vez de um T, ao A do DNA liga-se um nucleótido chamado uracilo (U).

A máquina proteica chamada **RNA polimerase** lê o DNA e faz uma cópia de RNA. Esta cópia é chamada de RNA mensageiro, ou mRNA, porque entrega a mensagem do gene à maquinaria que fabrica as proteínas.

Neste momento deve estar a questionar-se porque é que todas as células do corpo humano não são exatamente iguais, já que todas têm o mesmo DNA. O que é que faz com que uma célula do fígado seja diferente de uma do cérebro? Como é que as células do coração fazem contrair este órgão, enquanto que as da pele nos fazem suar?

As células podem ter aspeto e comportamento diferentes, e desempenhar funções completamente distintas, porque cada célula “liga”, ou expressa, apenas aqueles genes que necessita para a sua função.

E isto acontece porque a RNA polimerase não atua sozinha, mas sim em conjunto com muitas proteínas auxiliares. Embora a parte central da RNA polimerase seja a mesma em todas as células, as auxiliares variam nos dife-

rentes tipos de células do corpo.

Sendo este um processo essencial à vida, seria de pensar que os cientistas já soubessem muito sobre o funcionamento da transcrição. Embora tenhamos os conhecimentos básicos – os biólogos já estudam a transcrição genética pela RNA polimerase desde que as proteínas foram descobertas em 1960 – alguns detalhes são ainda obscuros.



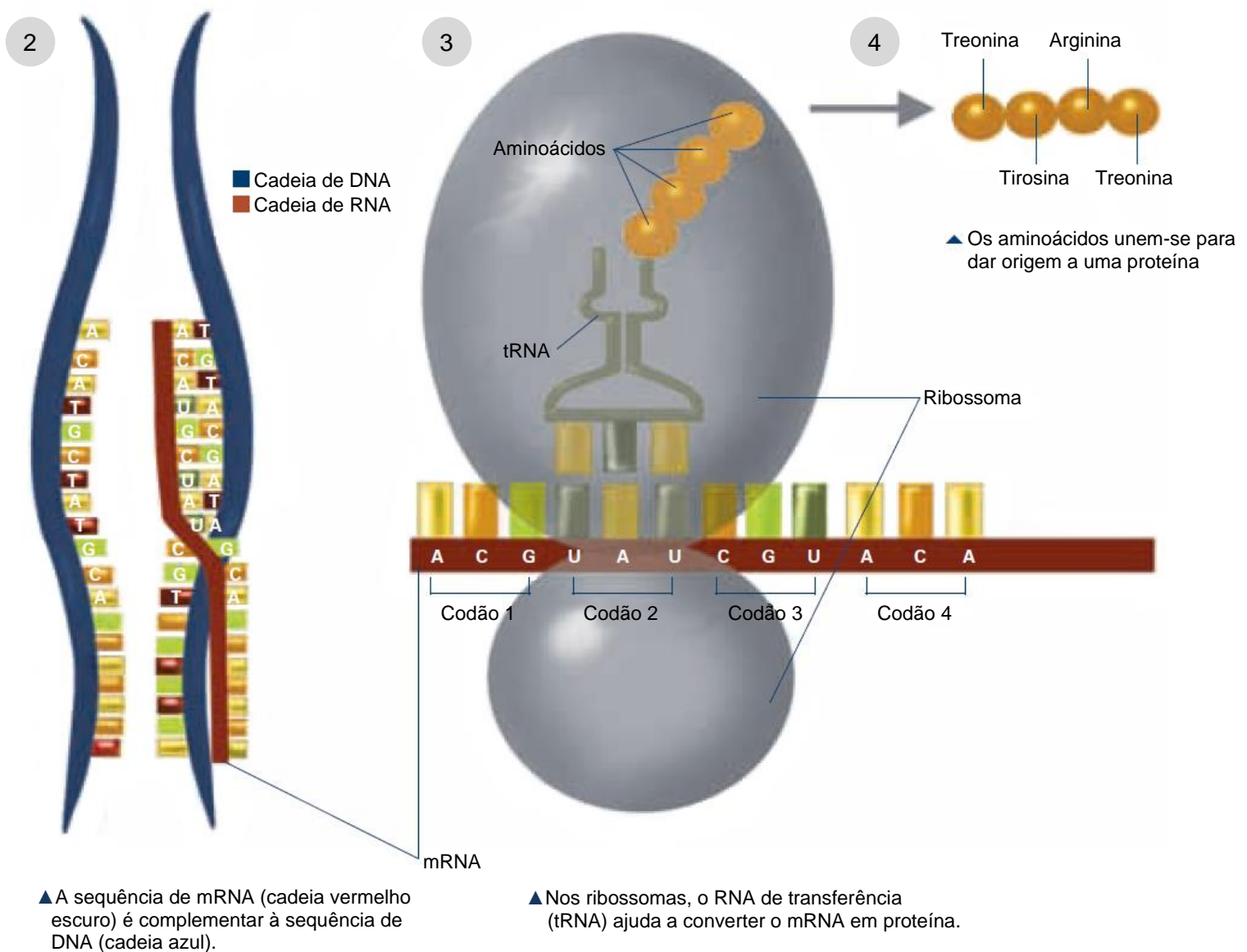
▲ A RNA polimerase transcreve o DNA para fazer RNA mensageiro (mRNA).

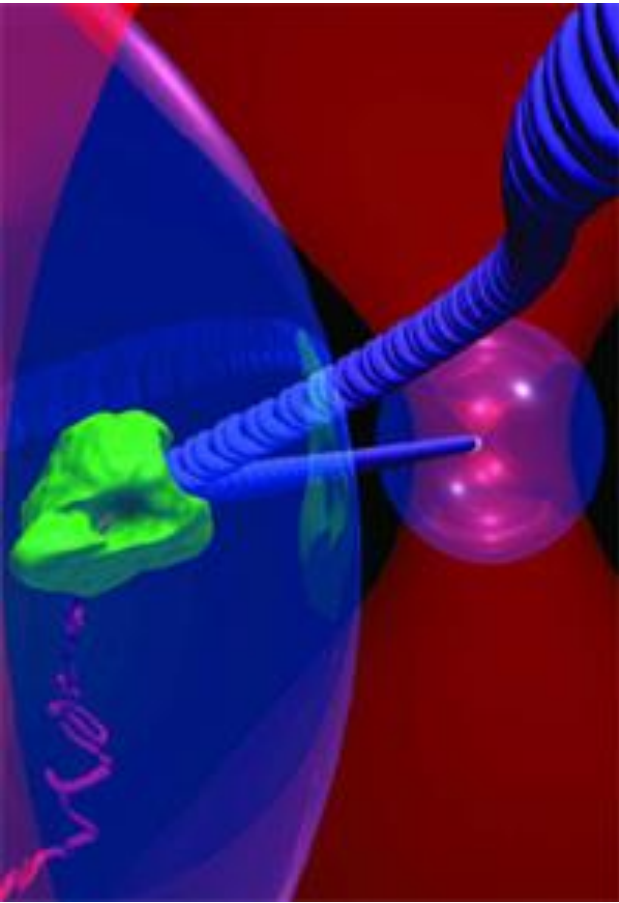


O maior obstáculo ao conhecimento tem sido a falta de ferramentas. Até há pouco tempo, os cientistas não tinham conseguido uma imagem a nível atómico dos aglomerados proteicos gigantes de RNA polimerase dentro das células, para poderem perceber como é que as muitas peças desta incrível máquina viva cumprem a sua função tão bem.

Mas, graças a avanços tecnológicos espe-

taculares, a nossa compreensão está a melhorar rapidamente. Já dispomos de novas fotos de raios-X que são bem mais sofisticadas que aquelas que revelaram a estrutura do DNA. Roger Kornberg, da *Stanford University* na Califórnia, usou esse tipo de métodos para determinar a estrutura da RNA polimerase. Este trabalho valeu-lhe o Prémio Nobel da





▲ A RNA polimerase (a verde) e uma extremidade da cadeia de DNA (a azul) estão ligadas por esferas transparentes localizadas em duas armadilhas óticas. À medida que a RNA polimerase se desloca na cadeia de DNA, cria uma cópia do gene em RNA, que aqui se mostra como uma cadeia rosa.

STEVEN BLOCK

lograram desenhar um microscópio especializado e de tal modo sensível, que permite observar, em tempo real, o movimento de uma única polimerase a deslizar por um gene de um cromossoma.

Os cientistas descobriram que as moléculas de RNA polimerase se comportam como “aranhas a pilhas” à medida que “rastejam” pela escada de DNA, adicionando um nucleótido de cada vez à cadeia de RNA. Block suspeita que a **enzima** funciona quase como um motor, sendo alimentada pela energia libertada durante a síntese química do RNA.

Química em 2006.

Para além disso, poderosos microscópios e outras ferramentas que nos permitem ver uma molécula de cada vez, dão-nos uma nova perspectiva da RNA polimerase em funcionamento, a ler o DNA e a produzir RNA.

Por exemplo, Steven Block, também de Stanford, tem usado uma técnica da Física chamada armadilha ótica para seguir a RNA polimerase à medida que esta avança ao longo do DNA.

Block e a sua equipa

## O trabalho de corta-e-cose da Natureza

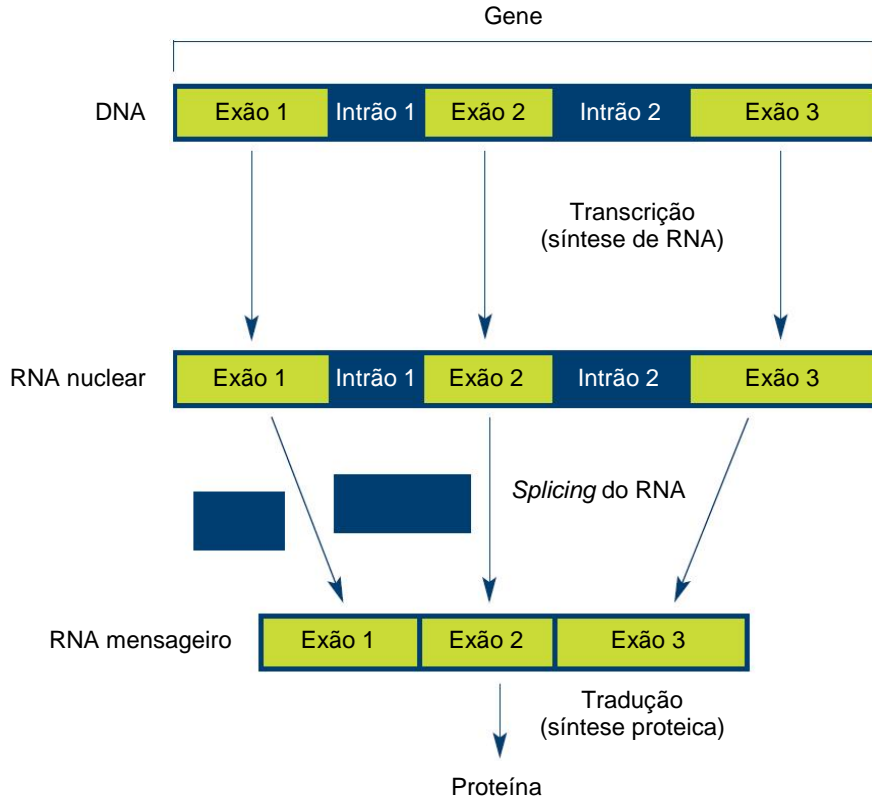
Há vários tipos de RNA que têm papéis chave na produção de uma proteína. O gene transcrito (o mRNA) transfere informação do DNA no núcleo para os **ribossomas**, que fazem as proteínas. O RNA ribossómico constitui cerca de 60% dos ribossomas. E o RNA de transferência transporta os aminoácidos para os ribossomas. Como se pode ver, os três tipos celulares de RNA aliam-se para a produção de novas proteínas.

Mas a viagem do gene à proteína não é assim tão simples como fizemos parecer até agora. Após a transcrição, o mRNA sofre vários processos até chegar à fase de produção de uma proteína. Por exemplo, o material genético dos seres humanos e outros **eucariotas** (organismos com núcleo) inclui muito DNA que não codifica proteínas. Parte deste DNA está mesmo no meio de genes.

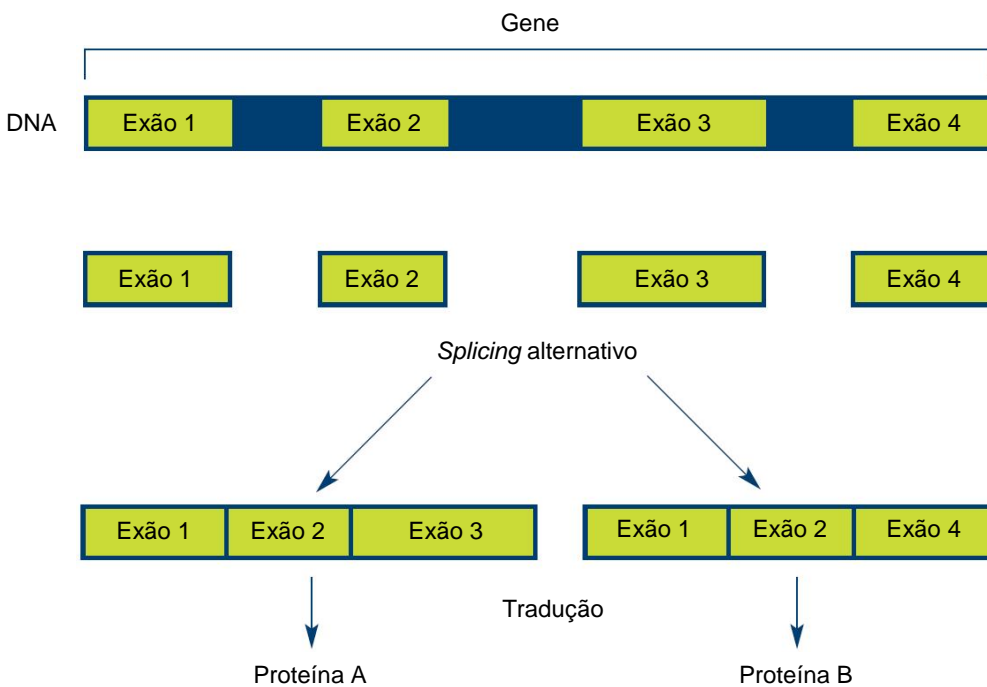
Para distinguir os dois tipos de DNA, os cientistas chamam às sequências codificantes do genes **exões**, e aos segmentos que estão no meio **intrões** (sequências intermédias).

Se a RNA polimerase transcrevesse um gene com intrões do princípio ao fim, o RNA seria complementar aos intrões e aos exões. Para que o mRNA dê origem a uma proteína funcional, a célula deve cortar as secções intrónicas e depois unir só os exões (veja o esquema na página 15). A este processo chama-se **splicing do RNA**.

### Splicing do RNA



Os genes estão muitas vezes interrompidos por segmentos de DNA (intrões, a azul) que não contêm instruções para o fabrico de proteínas. Os segmentos de DNA que contêm instruções para o fabrico de proteínas são conhecidos como exões (a verde).



A disposição dos exões em posições diferentes, permite à célula produzir proteínas diferentes a partir de um mesmo gene. A este processo chama-se *splicing* alternativo.

O *splicing* tem que ser extremamente rigoroso. Um erro neste processo, mesmo que resulte apenas na deleção de um nucleótido num exão ou na adição de um nucleótido num intrão, desalinhará toda a sequência. O resultado é geralmente uma proteína anormal ou nenhuma proteína. Por exemplo, há uma variante da doença de Alzheimer que é causada por este tipo de erro de *splicing*.

A bióloga molecular Christine Guthrie, da *University of California* em San Francisco, quer perceber melhor o mecanismo de remoção de intrões do RNA e descobrir como é que este se mantém tão rigoroso. Para isso, usa leveduras nas suas experiências. Tal como o DNA humano, o DNA das leveduras tem intrões, mas estes estão em menor número e têm uma estrutura mais simples, pelo que são mais fáceis de estudar. Guthrie pode identificar quais os genes necessários ao *splicing* procurando leveduras anormais que deturpam o *splicing*.

Mas então, porque é que existem intrões se eles só servem para serem cortados? Sem os intrões as células não necessitariam do processo de *splicing* nem da sua contínua monitorização.

Na verdade, o *splicing* também permite às células a criação de mais proteínas. Pense em todos os exões de um gene. Se uma célula unir os exões 1, 2 e 4, excluindo o exão 3, o mRNA vai levar ao fabrico de uma determinada proteína. Mas, se em vez disso, se a célula unir os exões 1, 2 e 3, desta vez excluindo o exão 4, então o mRNA será traduzido numa proteína diferente (veja o esquema na página 15).

Ao cortar e unir os exões em diferentes posições, o que os cientistas chamam *splicing* alternativo, a célula pode criar proteínas diferentes a partir do mesmo gene. O *splicing* alternativo é um dos motivos pelos quais as células humanas, que têm cerca de 20 000 genes, podem fabricar centenas de milhares de proteínas diferentes.

### Agora, todos juntos

Até há pouco tempo, os investigadores estudavam os genes, e as proteínas por eles codificadas, um de cada vez. Agora, podem ver como um grande número de genes e proteínas atuam e interagem. Isto dá-lhe uma melhor imagem do que se passa no ser vivo.

Já é possível identificar todos os genes que são transcritos numa célula ou num órgão, como o coração. E, embora os cientistas não possam dizer, num dado momento, o que é que se está a passar em cada célula do nosso corpo enquanto lemos este texto ou caminhamos na rua, podem fazer uma espécie de “scan corporal” em organismos unicelulares mais simples, como as leveduras.

Ao usar a técnica de análise de localização genómica (*genome-wide location analysis*), Richard Young, do *Massachusetts Institute of Technology*, descobriu um “código regulador” das células de leveduras, que têm mais de 6000 genes no seu genoma. A técnica de Young permitiu-lhe determinar os locais exatos onde as proteínas auxiliares da RNA polimerase se posicionam no DNA e dizem à RNA polímerase para iniciar a transcrição de um gene.

## NÓS E A GENÉTICA: *Genética de berçário*

Embora a maior parte da investigação genética seja feita com organismos de laboratório, tubos de ensaio e placas de Petri, os seus resultados têm consequências reais para as pessoas. O nosso primeiro encontro com uma análise genética aconteceu provavelmente logo após o nascimento, quando um médico ou uma enfermeira recolheu uma gota de sangue do calcanhar do nosso pezinho.

As análises realizadas com aquela única gota de sangue podem diagnosticar certas doenças genéticas raras, bem como problemas metabólicos, como a fenilcetonúria (PKU).

Este tipo de análise aos recém-nascidos iniciou-se na década de 1960, em Massachusetts, com o teste para a PKU, uma doença que afeta 1 em cada 14 000 pessoas. A PKU é causada por

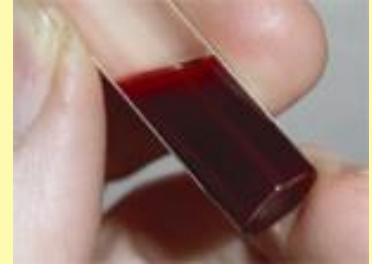


uma enzima que não funciona corretamente devido a uma mutação genética. Aqueles que nascem com este problema não conseguem metaboli-

zar o aminoácido fenilalanina, que está presente em muitos alimentos. Se não for tratada, a PKU pode levar a atrasos mentais e danos neurológicos. Mas, se se seguir uma dieta especial, podem-se prevenir estas consequências. Este teste

fez uma grande diferença para muitas vidas.

A testagem dos recém-nascidos é gerida por cada Estado (nos Estados Unidos da América). Isto significa que cada Estado determina quais as doenças a testar no bebé. Atualmente, nos Estados Unidos da América (EUA), são testadas entre 28 e 54 doenças, que incluem sempre a PKU.



Embora algumas pessoas defendam o alargamento da testagem de doenças genéticas em recém-nascidos, outras questionam o valor dos testes a doenças para as quais ainda não há tratamento. Um outro problema é o tratamento desnecessário de algumas crianças que têm versões “leves” de algumas doenças genéticas.

Em 2006, o Comité de Aconselhamento sobre Doenças Genéticas em Recém-nascidos e Crianças, que assiste o Ministério da Saúde dos EUA, recomendou um padrão nacional de testagem para 29 doenças, que incluiria alguns problemas comuns de surdez e doenças metabólicas muito raras.

Como Young realizou a experiência com leveduras expostas a diferentes condições, foi capaz de descobrir as diferenças entre padrões de transcrição de uma célula que está sob stress (por exemplo, num ambiente seco) ou a crescer numa solução rica em açúcar e nutrientes. Se este tipo de análise fosse feita para um gene de cada vez, com a tecnologia de ponta de há alguns anos, demoraria centenas de anos.

Após demonstrar que esta técnica funciona em leveduras, Young deu mais um passo na sua investigação e usou uma variação do método para analisar todo o genoma humano em pequenas

amostras de células retiradas do pâncreas e do fígado de pessoas com diabetes tipo 2. Usou os resultados para identificar os genes que não são transcritos corretamente nestes doentes.

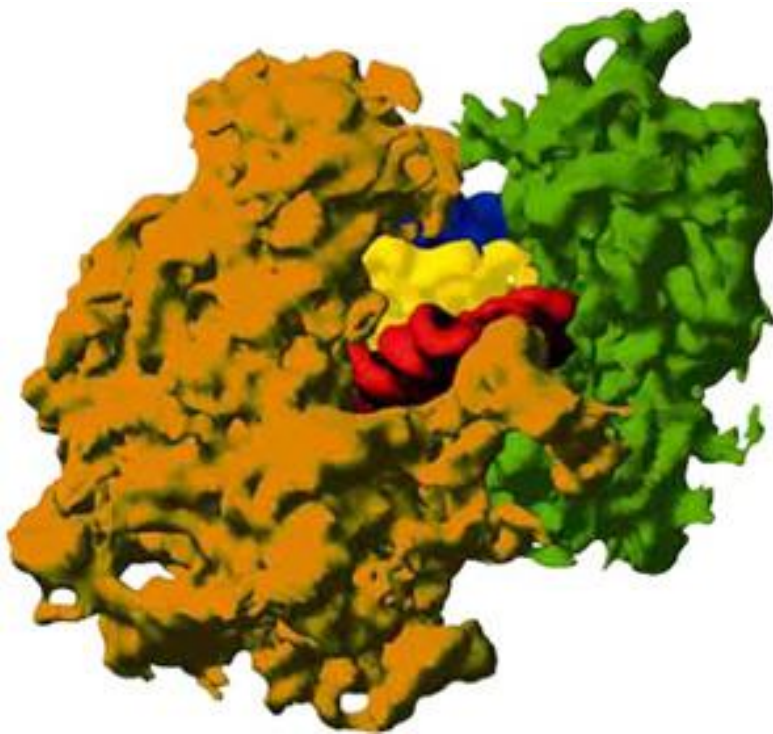
Esta informação dá-nos uma importante ferramenta para perceber como é que a diabetes e outras doenças são influenciadas por genes defeituosos. Construindo modelos de como os genes respondem em diferentes situações, os investigadores podem aprender a parar ou fazer funcionar certos genes, alterando o rumo de uma doença, ou até mesmo preveni-la.

### Achado na tradução

Depois da leitura do gene pela RNA polimerase e do *splicing* do RNA, o que é que acontece, a seguir, na viagem do gene à proteína? O passo seguinte é a leitura da informação contida no RNA e o encaixe dos “blocos de construção” de uma proteína. Este processo chama-se **tradução** e os seus atores principais são o ribossoma e os aminoácidos.

Os ribossomas são das maiores e mais intrincadas estruturas da célula. Os ribossomas das bactérias não só contêm quantidades enormes de RNA, como também mais de 50 proteínas diferentes. Os ribossomas humanos têm ainda mais RNA e entre 70 a 80 proteínas diferentes!

Harry Noller, da *University of California*, em Santa Cruz, descobriu que o ribossoma tem vários papéis chave quando traduz o código genético do mRNA. À medida que o mRNA passa pela máquina ribossómica de fazer proteínas,



▲ Um ribossoma é constituído por duas sub-unidades proteicas, a grande e a pequena, e RNA de transferência alojado no seu interior.

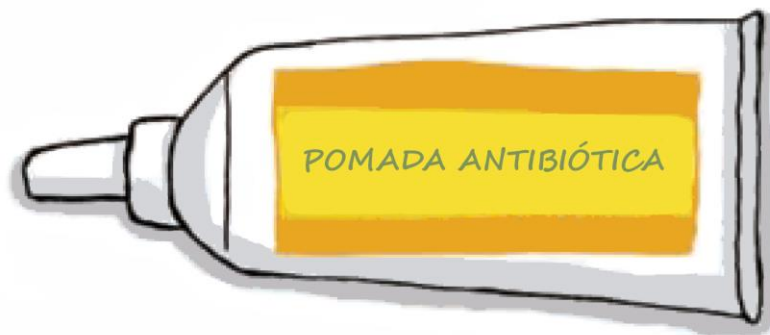
ESTRUTURA DO RIBOSSOMA CEDIDA POR JAMIE CATE, MARAT YUSUPOV, GULNARA YUSUPOVA, THOMAS EARNEST E HARRY NOLLER. IMAGEM DE ALBION BAUCOM, UNIVERSITY OF CALIFORNIA EM SANTA CRUZ.

o ribossoma lê a sequência do mRNA e ajuda a reconhecer e recrutar o tRNA que transporta o aminoácido correto para aquele código. O ribossoma também une cada aminoácido adicional, fazendo crescer a cadeia proteica (ver desenho na página 13).

Durante muitos anos, os cientistas pensavam que, embora o RNA fizesse parte do ribossoma, a parte proteica do ribossoma era a que tinha mais funções. No entanto, Noller propôs que talvez fosse o RNA, e não as proteínas, a desempenhar a função do ribossoma. No início, a sua ideia não era popular porque, naquela época, pensava-se que o RNA não poderia desempenhar funções complexas.

Contudo, algum tempo depois, o consenso mudou. Sidney Altman, da *Yale University*, em New Haven, Connecticut, e Thomas Cech, que estava na *University of Colorado*, em Boulder, descobriram que o RNA pode desempenhar funções tão complexas como as das enzimas proteicas. A sua descoberta do “RNA como enzima” foi uma reviravolta no mundo da investigação e valeu-lhes o Prémio Nobel da Química em 1989.

Noller e outros investigadores continuaram a estudar os difíceis ribossomas. Em 1999, demonstrou como as diferentes partes do ribossoma bacteriano interagem entre si e como o ribossoma interage com moléculas envolvidas na síntese proteica. Estes estudos foram a prova quase definitiva de que o mecanismo fundamental da tradução era realizado pelo RNA e não pelas proteínas do ribossoma.



▲ Algumas pomadas de primeiros socorros contêm o antibiótico neomicina, que trata as infeções atacando os ribossomas das bactérias.

### Surpresas do RNA

Mas qual é o RNA ribossómico que está a fazer este trabalho? A maioria dos cientistas assumiu que os nucleótidos de RNA localizados no interior do complexo ribossómico (aqueles que têm a mesma sequência em todas as espécies, das bactérias até às pessoas) seriam os mais importantes na construção da proteína.

No entanto, uma investigação recente de Rachel Green, que trabalhou com Noller antes de ir para a *Johns Hopkins University*, em Baltimore, Maryland, não mostrou isso. Green descobriu que esses nucleótidos de RNA não são necessários para a construção da proteína. Em vez disso, ela descobriu que esses nucleótidos têm uma função completamente diferente: ajudam a proteína em formação a sair do ribossoma.

Noller, Green e centenas de outros cientistas trabalham com ribossomas de bactérias. E porque é que nos deveríamos preocupar com o modo como as bactérias criam proteínas a partir de genes? Uma das razões é que este conheci-

mento é importante para sabermos como interromper as ações de microorganismos causadores de doenças. Por exemplo, antibióticos como a eritromicina e a neomicina funcionam atacando os ribossomas das bactérias, que são suficientemente diferentes dos nossos ribossomas para que as nossas células não sejam afetadas por estes medicamentos. À medida que os investigadores adquirem mais informação sobre a tradução bacteriana, este conhecimento pode levar à descoberta de mais antibióticos para as pessoas.

São precisos novos antibióticos com urgência porque muitas bactérias desenvolveram resistência àqueles de que dispomos. Esta resistência é por vezes resultado de alterações no RNA ribossómico da bactéria. Pode ser difícil encontrar as pequenas, mas cruciais, alterações que levam à resistência. Portanto, é importante encontrar novas formas de bloquear a tradução bacteriana.

Green está também a trabalhar nesse problema. A estratégia dela é provocar mutações aleatórias nos genes da bactéria que afetem os seus ribossomas. E se a mutação altera o ribossoma de tal forma que este já não produz proteínas? Então a bactéria não cresce e Green não a encontra. Mas, usando alguns truques moleculares, Green encontrou uma forma de salvar algumas bactérias com ribossomas defeituosos, de modo a que estas pudessem crescer. Enquanto que algumas das bactérias têm alterações no RNA ribossomal que as tornam resistentes a certos antibióticos (logo, não são bons alvos para antibióticos), outras alterações do RNA que não afetem a resistência podem apontar para ideias promissoras para novos antibióticos.

## Um desenvolvimento interessante

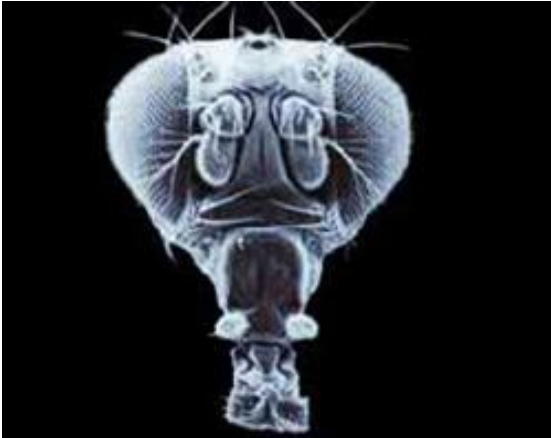
No corpo humano, um dos papéis mais importantes das proteínas é o controlo do desenvolvimento embrionário. Ao estudarem mutações que causam malformações bizarras na mosca da fruta, os cientistas descobriram um conjunto muito importante de proteínas envolvidas no desenvolvimento.

A mais famosa dessas bizarras é uma mosca-da-fruta que tem uma pata, em vez de uma antena, a crescer na cabeça (veja a página 21). Segundo Thomas C. Kaufman, da *Indiana University*, em Bloomington, a pata é perfeitamente normal, mas está a crescer no local errado.

Neste tipo de mutação, e em muitas outras, algo corre mal na programação genética que direciona algumas das células do embrião para seguirem vias de desenvolvimento (que são uma série de reações químicas que ocorrem numa ordem específica). No problema da antena-pata, é como se as células que crescem na cabeça da mosca, que normalmente se transformariam numa antena, por equívoco atuem como se estivessem no tórax da mosca e, desse modo, devessem crescer em forma de pata. E assim fazem.

Ao pensar nesta estranha situação, os cientistas aprenderam uma importante lição: as proteínas produzidas por alguns genes podem funcionar como interruptores. Os genes interruptores são controladores mestres que fornecem a cada parte do corpo uma espécie de bilhete de identidade. Se for perturbada uma proteína que levaria a célula a transformar-se numa antena, as células podem receber novas instruções e, em vez disso, transformarem-se numa pata.





▲ Cabeça normal de uma mosca da fruta



▲ Cabeça da mosca da fruta com o gene *Antennapedia*: tem patas onde deveriam estar as antenas.

Os cientistas determinaram que vários genes diferentes, cada um com uma sequência comum, dão estas instruções de identidade anatômica. Kaufman isolou e descreveu um destes genes, que ficou conhecido como *Antennapedia*, uma palavra que significa “antena-pata”. Depois, Kaufman começou a estudar com mais detalhe a estrutura molecular do gene *Antennapedia*. No início da década de 1980, ele e outros investigadores fizeram uma descoberta fundamental para a compreensão da evolução e da biologia do desenvolvimento.

Os cientistas encontraram uma sequência curta de DNA, agora chamada **homeobox**, que está presente não só no *Antennapedia* mas em vários genes próximos e em genes de muitos outros organismos. Quando os geneticistas encontram sequências de DNA

muito semelhantes em genes de diferentes organismos, essa é uma indicação de que esses genes têm uma função tão importante e útil, que a evolução usa a mesma sequência vezes sem conta e não permite grandes alterações na sua estrutura à medida que as espécies evoluem.

Em pouco tempo, os cientistas descobriram versões quase idênticas do DNA homeobox em quase todas as células não bacterianas analisadas (de leveduras a plantas, rãs, vermes, escaravelhos, galinhas, ratos e humanos).

Foram identificados centenas de genes com homeobox e as proteínas que eles produzem estão envolvidas nos primeiros estádios de desenvolvimento de muitas espécies. Por exemplo, os investigadores descobriram que anomalias nos genes homeobox podem levar ao aparecimento de dedos extra em humanos.

## As ferramentas da genética: Os poderosos microarrays

Hoje temos a capacidade de unir um segmento de cada um dos genes do **genoma** (todos os genes de um organismo) a uma lâmina de microscópio. Esta série ordenada de pontos de DNA é chamada **microarray** de DNA, **chip genético** ou **chip de DNA**.

Qualquer que seja o nome que preferamos usar, o chip também poderia ser apelidado de revolucionário. Esta tecnologia mudou a forma como muitos geneticistas fazem o seu trabalho, ao tornar possível a observação simultânea da atividade de milhares de genes.

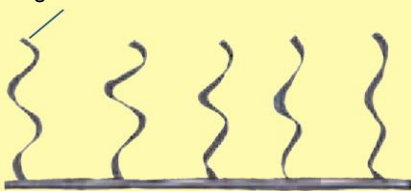
Nos últimos anos, os *microarrays* passaram a fazer parte do equipamento padrão dos biólogos modernos, mas os professores e alunos também os usam. O programa *Genome Consortium for Active Teaching* ([www.bio.davidson.edu/GCAT](http://www.bio.davidson.edu/GCAT)) disponibi-

liza recursos e instruções para que os estudantes do ensino Secundário e Superior possam executar experiências com chips de DNA na sala de aula.

Os *microarrays* são utilizados na obtenção de pistas sobre os genes que são expressos para controlar as funções de uma célula, tecido ou órgão. Ao medir o nível de produção de RNA de cada gene simultaneamente, os investigadores podem compreender a programação genética que faz com que os vários tipos de células sejam diferentes e com que as células doentes sejam diferentes das saudáveis.

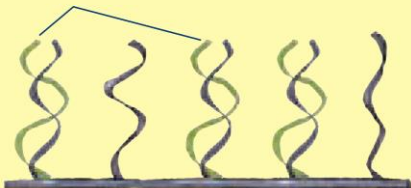
Os chips consistem num grande número de fragmentos de DNA distribuídos em filas num espaço diminuto. As séries (*arrays*) são distribuídas por robots que conseguem

Fragmentos de DNA



Os fragmentos de DNA estão ligados ao vidro ou plástico. Depois estes fragmentos são postos em contacto com moléculas marcadas com marcadores fluorescentes.

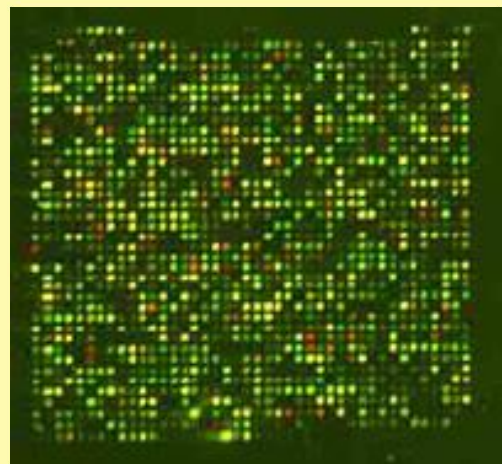
mRNA complementar



Algumas moléculas (a verde) ligam-se à sua sequência complementar. Estas moléculas podem ser identificadas porque brilham quando expostas a luz fluorescente.



▼ O padrão de fluorescência resultante indica quais os genes que estão ativos.





## Compreendeste?

Porque é que algumas infeções são difíceis de tratar com antibióticos? Que passos os investigadores podem tomar para resolver este problema de saúde pública?

De que modo é que o DNA funciona como um meio de armazenamento de informação?

Como é possível que os 20 000 genes humanos possam dar instruções para o fabrico de centenas de milhares de proteínas diferentes?

Qual é o teste de rotina que é feito aos recém-nascidos no hospital da tua zona?



posicionar os fragmentos de DNA de forma tão precisa, que cabem mais de 20 000 numa lâmina de microscópio.

Os cientistas isolam o mRNA de células que cresceram em duas condições distintas e marcam as duas fontes de mRNA com moléculas fluorescentes de diferente cor. Depois, o RNA de duas cores é aplicado ao chip, onde se vai ligar aos fragmentos de DNA complementares, que estão unidos à superfície do chip.

A seguir, um *scanner* mede a quantidade de fluorescência em cada ponto do chip, revelando quão ativo estava cada gene (quanto RNA produziu cada gene). A análise dos padrões de atividade genética é feita por computador, obtendo-se uma imagem do geno-

ma em duas condições diferentes (por exemplo: saudável e doente).

Em dezembro de 2004, a Agência Americana do Medicamento (*Food and Drug Administration*) autorizou o primeiro chip de DNA para uso médico. O Amplichip CYP450™, fabricado pela Roche Molecular Systems Inc., de Pleasanton, Califórnia, analisa as variações em dois genes que têm um papel crucial no processamento de muitos medicamentos comuns pelo nosso corpo. Esta informação pode ajudar os médicos a escolher a dose mais adequada de certos medicamentos para um paciente específico.

























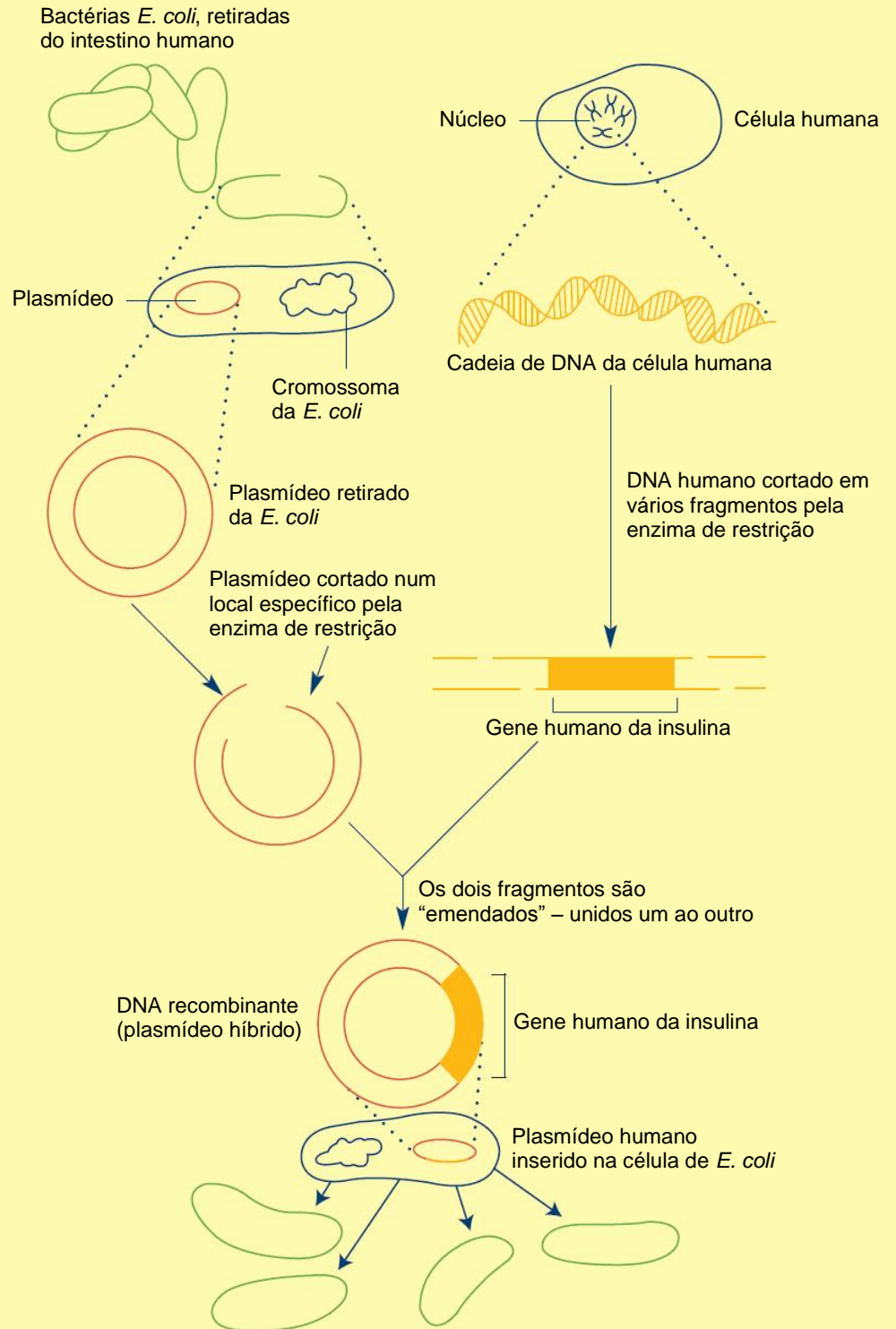








# As ferramentas da genética: DNA recombinante e clonagem



DNA recombinante. Para "emendar" um gene humano (neste caso, o da insulina) num plasmídeo, os cientistas retiram o plasmídeo de uma bactéria *Escherichia coli*, cortam o plasmídeo com uma enzima de restrição e inserem o DNA humano para a produção de insulina. O plasmídeo híbrido resultante pode ser então inserido numa outra bactéria *E. coli*, onde se vai multiplicar em conjunto com a bactéria. Deste modo, pode produzir grandes quantidades de insulina.

As bactérias com o plasmídeo híbrido multiplicam-se, criando clones capazes de produzir insulina humana

No início da década de 1970, os cientistas descobriram que podiam alterar as características genéticas de um organismo, inserindo material genético de outro organismo nas suas células. Esta descoberta, que causou bastante furor, abriu o caminho para muitos dos extraordinários feitos da investigação médica dos últimos 35 anos.

E como é que os cientistas passam genes de um organismo para outro? O trabalho de “corta e cose” é feito por tesouras químicas enzimáticas. Consideremos, por exemplo, o caso da insulina. Digamos que um cientista quer produzir grandes quantidades desta proteína para tratar a diabetes. Decide transferir o gene humano da insulina para uma bactéria, a *Escherichia coli* ou *E. coli*, que é vulgarmente usada na investigação genética (veja *Laboratórios vivos*, na página 46). Como a *E. coli* se reproduz muito rapidamente, quando uma bactéria tem o gene humano da insulina, rapidamente se obtêm milhões de bactérias com o gene.

O primeiro passo é cortar o gene da insulina da versão copiada (ou “clonada”) do DNA humano, usando uma enzima bacteriana especial chamada endonuclease de restrição. (O papel normal destas enzimas na bactéria é a degradação de DNA de vírus e outros invasores.) Cada enzima de restrição reconhece e corta numa sequência nucleotídica diferente. É então possível ser-se muito preciso no corte do DNA selecionando, de entre as centenas de enzimas que



Cientistas da Escócia foram os primeiros a clonar um animal: esta ovelha chamada Dolly. Ela mais tarde deu à luz Bonnie, o cordeiro que está ao seu lado.

existem, uma que corte na sequência desejada. A maioria das endonucleases de restrição fazem incisões ligeiramente desfasadas, originando as extremidades coesivas (*sticky ends*), de onde sobressai uma das cadeias.

O passo seguinte neste exemplo é inserir o gene humano da insulina no DNA bacteriano circular (chamado plasmídeo). A união das extremidades é feita por uma outra enzima (obtida a partir de um vírus) chamada DNA ligase. As extremidades coesivas unem-se como peças de um puzzle. O resultado é uma mistura “corta e cose” de DNA humano e bacteriano.

O último passo é voltar a colocar o **DNA recombinante** da *E. coli* e deixar que a bactéria se reproduza numa placa de Petri. O cientista tem assim uma ótima ferramenta: uma versão da *E. coli* que produz grandes quantidades de insulina humana, que pode ser usada no tratamento de pessoas com diabetes.

E o que é a clonagem? Em sentido estrito, clonar é fazer muitas cópias. Contudo, o termo é habitualmente usado para referir a produção de muitas cópias de um gene, como no exemplo da *E. coli*. Os investigadores também podem **clonar** organismos completos, como a ovelha Dolly, que continha material genético idêntico ao de uma outra ovelha.



## Compreendeste?

Para além da sequência de nucleótidos nos genes, que outro tipo de alterações no DNA e RNA podem afetar quem somos e a nossa saúde?

Para além das vacinas e medicamentos já existentes, consegues imaginar tratamentos desenvolvidos a partir da informação genética e novas ferramentas moleculares?

Qual é a diferença entre clonar um gene e clonar um animal ou uma pessoa? Como é que os investigadores usam a clonagem genética para estudar a saúde e as doenças?

Há alguma doença recorrente na tua família?

## A árvore genética da vida

**E**m toda a Biologia, há algo que nunca muda. Esse algo, por incrível que pareça, é a mudança! Todos os milhões de seres vivos diferentes na Terra – plantas, bactérias, insetos, chimpanzés, pessoas e tudo mais – surgiram pelo processo de evolução biológica, devido à qual os organismos vão mudando ao longo do tempo.

Devido à evolução biológica, os primeiros seres humanos adquiriram a capacidade de caminhar sobre dois membros. Devido à evolução, as baleias, que respiram ar, podem viver nos oceanos, apesar de serem mamíferos como nós. Devido à evolução, algumas bactérias podem viver em água fervente, outras podem sobreviver em gelo sólido e ainda outras podem viver nas profundezas da Terra, alimentando-se apenas de rochas!

A evolução acontece todos os dias e afeta todas as espécies, incluindo os humanos. Altera populações inteiras, não indivíduos. E tem um grande impacto na investigação médica.

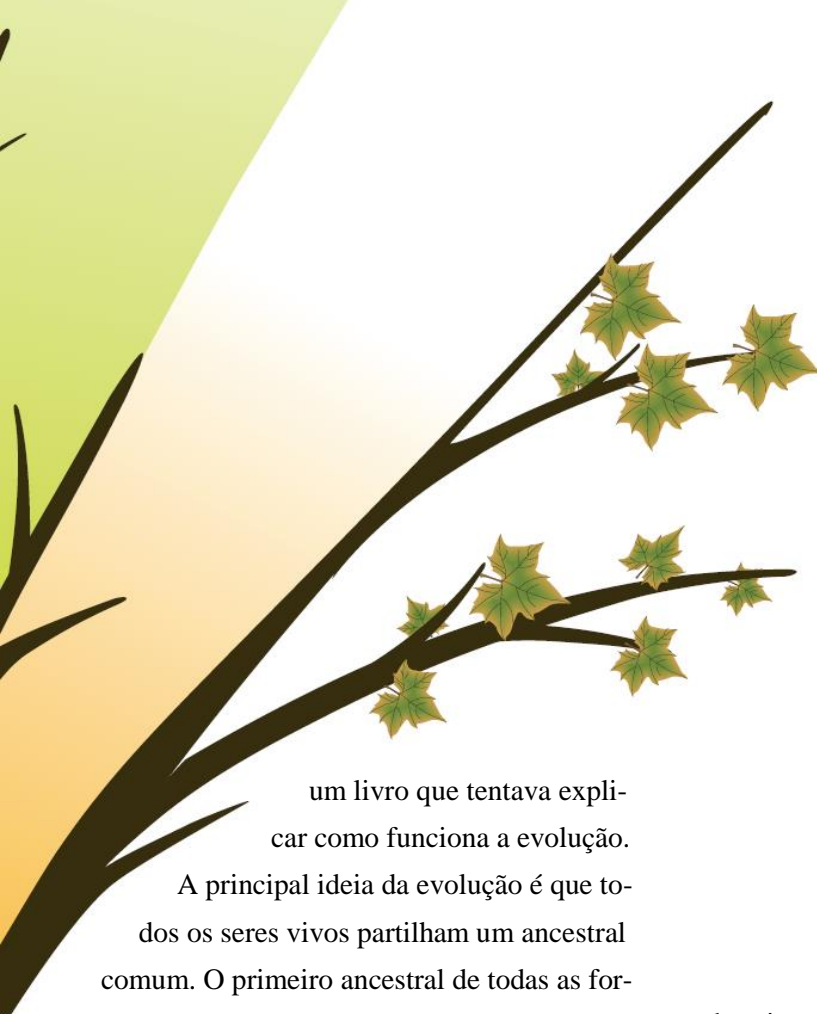
### Tudo evolui

Para compreender a evolução, voltemos atrás no tempo, até 1854, quando o naturalista britânico Charles Darwin publicou *A Origem das Espécies*,

Hoje

Tempo

Primeiros seres vivos



um livro que tentava explicar como funciona a evolução.

A principal ideia da evolução é que todos os seres vivos partilham um ancestral comum. O primeiro ancestral de todas as formas de vida da Terra viveu há cerca de quatro mil milhões de anos. A partir desse organismo primitivo evoluíram milhões de criaturas, algumas ainda vivas, outras agora extintas.

A evolução requer diversidade. Podemos constatar que os seres vivos são diversos com um simples passeio pela rua: todas as pessoas são diferentes umas das outras. Os Chihuahuas são diferentes dos Dogues e os gatos Siameses são diferentes dos Persas.

A evolução também depende da hereditariedade. Muitas das nossas características únicas são hereditárias – passam dos pais para os descendentes. E isto é fácil de ver: os cachorros Dálmatas parecem-se com um Dálmata, não com um Chihuahua. As petúnias são diferentes dos amores-perfeitos. A evolução só atua sobre caracteres hereditários.

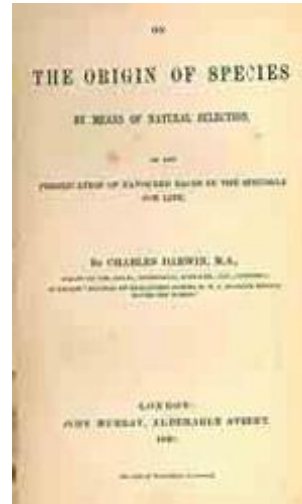
Por fim, como provavelmente já sabe, a evolução favorece os mais “aptos”. Devido ao processo de seleção natural, só alguns dos descendentes de uma determinada geração vão

sobreviver o tempo suficiente para se poderem reproduzir.

Como exemplo, consideremos as moscas-domésticas. Cada uma põe milhares de ovos todos os dias. Porque é que ainda não dominaram o mundo? Porque a maioria das moscas bebés morre. As moscas que sobrevivem são aquelas que conseguem encontrar alimento... aquelas que evitam serem comidas, pisadas ou esmagadas... e aquelas que não se congelam, afogam ou aterram num aparelho mata-moscas.

As moscas que sobrevivem a todos estes perigos têm capacidade para viver mais tempo que a maioria dos seus irmãos e irmãs. Estes caracteres hereditários dão ao organismo uma vantagem na sobrevivência. Aqueles que sobrevivem, vão acasalar entre si e vão passar DNA que codifica estas características vantajosas à geração seguinte.

Claro que nem todos os aspetos da sobrevivência são determinados por genes. O facto de uma mosca ser ou não esmagada depende de



Charles Darwin descreveu a evolução no seu clássico, *A Origem das Espécies*.



genes que afetam os seus reflexos (se é rápida o suficiente para evitar o golpe do mata-moscas), mas também do ambiente. Se não houver nenhum ser humano por perto a empunhar um mata-moscas, provavelmente a mosca sobrevive, independentemente dos seus reflexos.

Muitas vezes, é preciso muito tempo até a evolução se fazer notar. Mas também pode acontecer muito rapidamente, em especial nos organismos de vida curta. Por exemplo, como mencionámos antes, algumas bactérias têm características moleculares que lhes permitem sobreviver na presença de antibióticos. Quando tomamos um antibiótico, as bactérias resistentes aos antibióticos prosperam enquanto que as bactérias sensíveis morrem.

Como a resistência aos antibióticos é uma ameaça crescente à saúde pública, é importante completar o tratamento e não parar de tomar o antibiótico quando nos sentimos melhor. E só devemos tomar antibióticos quando necessário, não em caso de gripes ou outras infeções víricas, que os antibióticos não tratam.

### Estudo seletivo

Os cientistas que fazem investigação médica têm grande interesse pelas variantes genéticas selecionadas pela evolução. Por exemplo, os investigado-

res descobriram uma **variante** genética rara que evita a contração do vírus da SIDA. Uma variante genética é uma versão diferente de um gene, uma versão que tem uma sequência de nucleótidos ligeiramente diferente.

Os cientistas acham que a variante rara do gene CCR5 poderá ter sido selecionada pela evolução porque tornava as pessoas resistentes a um organismo que nada tem a ver com o HIV.

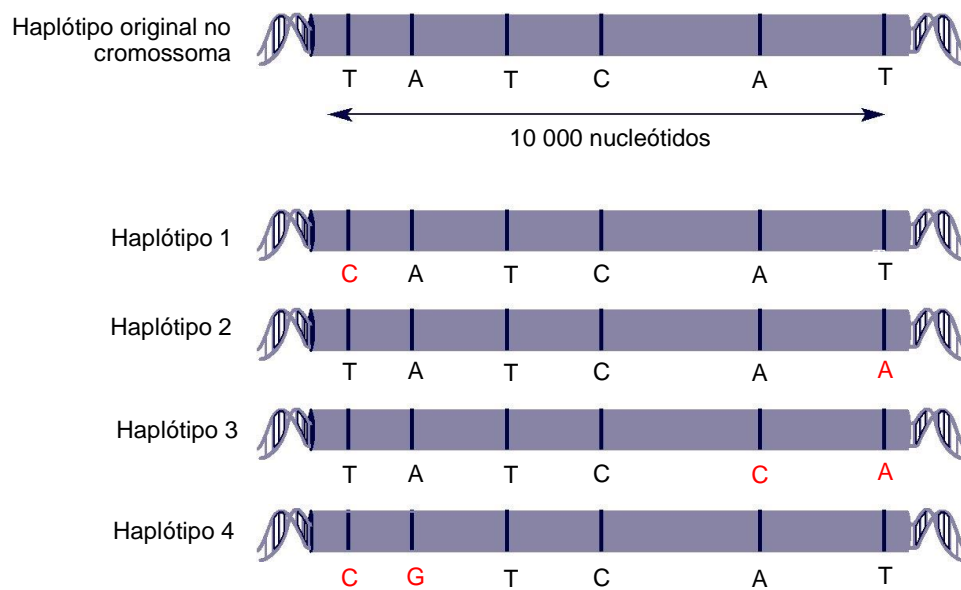
Montgomery Slatkin, da *University of California*, em Berkeley, usou técnicas de modelização matemática para mostrar que a ação da seleção natural ao longo do tempo pode explicar a frequência da variante do CCR5 nas populações humanas. O trabalho indica que a capacidade de proteção contra a SIDA da variante do CCR5 pode contribuir para a sua manutenção no conjunto de genes humano.

Portanto, devido à evolução, os seres vivos mudam. Às vezes, isso é bom para nós, como quando compreendemos a resistência ao HIV e temos esperança na prevenção da SIDA. Mas, outras vezes, as mudanças não são tão boas (numa perspetiva humana), como quando as bactérias se tornam resistentes aos antibióticos.

Quer as consequências das alterações evolutivas sejam boas ou más, a compreensão deste

Nucleótidos diferentes (neste exemplo, A ou G) podem surgir na sequência de DNA do mesmo cromossoma de dois indivíduos diferentes, criando um polimorfismo nucleotídico simples (SNP).





Os haplótipos são combinações de variantes de genes, ou SNPs, que têm alta probabilidade de serem herdadas em conjunto na mesma região cromossômica. Neste exemplo, um haplótipo original (topo) evoluiu ao longo do tempo, surgindo quatro novos haplótipos que diferem apenas em alguns nucleótidos (a vermelho).

processo pode ajudar-nos a desenvolver novas estratégias na luta contra doenças.

### Pistas da variação

Os cientistas já sabem bastante acerca do modo como as células “baralham” a informação genética para criar o genoma único de cada pessoa. Mas faltam ainda muitos detalhes sobre a contribuição desta variação genética para as doenças, o que faz com que esta seja uma área de investigação muito ativa.

O que os cientistas sabem é que a maior parte do genoma humano é igual em todos nós. A pequena variação genética (diferenças que correspondem a menos de 1% do nosso DNA) dá a cada um de nós uma personalidade, aparência e perfil de saúde únicos.

As partes do genoma humano em que as sequências de muitos indivíduos variam num

único nucleótido, são conhecidas como polimorfismos nucleotídicos simples (SNPs).

Por exemplo, digamos que um certo nucleótido num dos nossos genes é o A. Porém, no nosso tio, o nucleótido no mesmo local poderá ser o G. Nós e o nosso tio temos versões ligeiramente diferentes desse gene. A estas diferentes versões dos genes, os cientistas chamam alelos.

Se dois genes estão lado a lado no cromossoma, os SNPs nesses genes tendem a ser herdados em conjunto. A este conjunto de SNPs vizinhos chama-se **haplótipo** (veja o desenho acima).

A maioria das regiões cromossômicas têm apenas alguns haplótipos comuns a todos os seres humanos. Verificou-se que estes poucos haplótipos (em diferente combinação para cada pessoa) parecem ser responsáveis pela maior parte da variação entre as indivíduos de uma mesma população.

Os cientistas podem usar a informação sobre os haplótipos para comparar os genes de pessoas afetadas por uma doença com os de pessoas não afetadas. Por exemplo, esta aproximação revelou uma variação genética que aumenta significativamente o risco de degeneração macular associada à idade, a principal causa de perda de visão nos mais idosos. Os cientistas descobriram que um único SNP (um nucleótido dos três mil milhões do genoma humano) faz com que algumas pessoas tenham maior probabilidade de terem esta doença oftalmológica. A descoberta abre caminho para novos testes diagnósticos e tratamentos.

E no caso de outras doenças? Em 2007, uma equipa internacional completou o catálogo dos haplótipos humanos comuns. Desde aí, os investigadores têm estado a usar este catálogo para identificar genes associados com a suscetibilidade a muitas doenças comuns, incluindo a asma, a diabetes, o cancro e as doenças cardíacas.

Mas, nem todos os SNPs estão em genes. Os cientistas que estudam a variação genética também encontraram SNPs em DNA que não codifica proteínas. Ainda assim, alguns destes SNPs parecem afetar a atividade genética.

Alguns investigadores suspeitam que a variação “críptica” (escondida) associada aos SNPs localizados no DNA não codificante, tem um papel importante na determinação das características físicas e comportamentais de um organismo.

Loren Rieseberg, da *Indiana University*, em Bloomington, é um cientista que adoraria resolver o mistério da variação críptica. Ele quer saber como é que esta variação genética não codificante pode aju-



dar na adaptação de organismos a novos ambientes. Está também curioso sobre se esta variação pode criar problemas a alguns indivíduos.

Poderá surpreender-se ao saber que o principal objeto de estudo de Rieseberg é o girassol. Embora muitas plantas só produzam uma geração por ano, plantas como o girassol podem ser ferramentas muito úteis para os investigadores que estudam questões fundamentais da genética. Como o seu material genético é mais maleável que o de muitos animais, as plantas são excelentes modelos de estudo do modo como a evolução funciona.

Rieseberg achou apelativos os girassóis selvagens porque há várias espécies que vivem em habitats diferentes. Duas espécies ancestrais dos girassóis selvagens modernos crescem em ambientes temperados e têm uma ampla distribuição nos centro e oeste dos EUA.

Três espécies de girassóis de evolução mais recente, vivem em ambientes mais especializados. Uma das novas espécies vive em dunas,



outra cresce em solo desértico e a terceira cresce num sapal.

Para ver quão rápida pode ser a evolução de novas espécies de plantas, Rieseberg forçou as duas espécies de girassol ancestrais a cruzarem-se, algo que as plantas podem fazer e outros organismos não. Entre os descendentes híbridos, estavam plantas que eram idênticas às três espécies mais recentes! Isto significa que Rieseberg estimulou a evolução no seu laboratório de um modo semelhante ao que aconteceu na Natureza há 200 000-60 000 anos, quando as novas espécies surgiram.

O facto de Rieseberg ser capaz de o fazer isto é espantoso, mas a parte mais interessante da história é o modo como aconteceu. Os cientistas geralmente assumem que, para

que se dê a evolução de uma nova espécie com características muito diferentes, têm que ocorrer muitas novas mutações.

Mas, quando Rieseberg estudou os genomas dos seus girassóis híbridos, para sua surpresa, descobriu que eles eram simplesmente versões “corta e cose” dos genomas das espécies ancestrais de girassol: em vez de haver a criação de muitos SNPs novos, grandes segmentos tinham sido deslocados.

Rieseberg argumenta que as plantas guardam material genético que não usam, o que lhes dá um fornecimento constante de ingredientes que podem usar numa rápida adaptação a um novo ambiente. É possível que também os genomas humanos possam reciclar material genético não utilizado para enfrentar novos desafios.



Plantas como estes girassóis são bons modelos para o estudo da evolução.



1

# Laboratórios Vivos

REX L. CHISHOLM

2



Tal como a maioria das pessoas, é provável que ache que as moscas-da-fruta são só um incómodo na cozinha. Mas, sabia que os cientistas usam estes organismos na investigação médica?

As moscas-da-fruta e outros organismos modelo (como os ratos, plantas e peixes-zebra) permitem aos cientistas investigar questões que não se poderiam estudar de outra forma. Estes sistemas vivos são relativamente simples, baratos e fáceis de manusear.

Os organismos modelo são indispensáveis à ciência porque, embora pareçam ser muito diferentes de nós e entre si, na verdade, têm muito em comum no que diz respeito à química corporal. Mesmo os organismos que não têm um corpo, como os bolores e as leveduras, por exemplo, podem dar-nos pistas sobre o funcionamento dos tecidos e órgãos das pessoas.

Isto deve-se ao facto de que todos os seres vivos processam os nutrientes que consomem nos mesmos químicos (ou quase). Os genes para as enzimas envolvidas no metabolismo são semelhantes em todos os organismos.

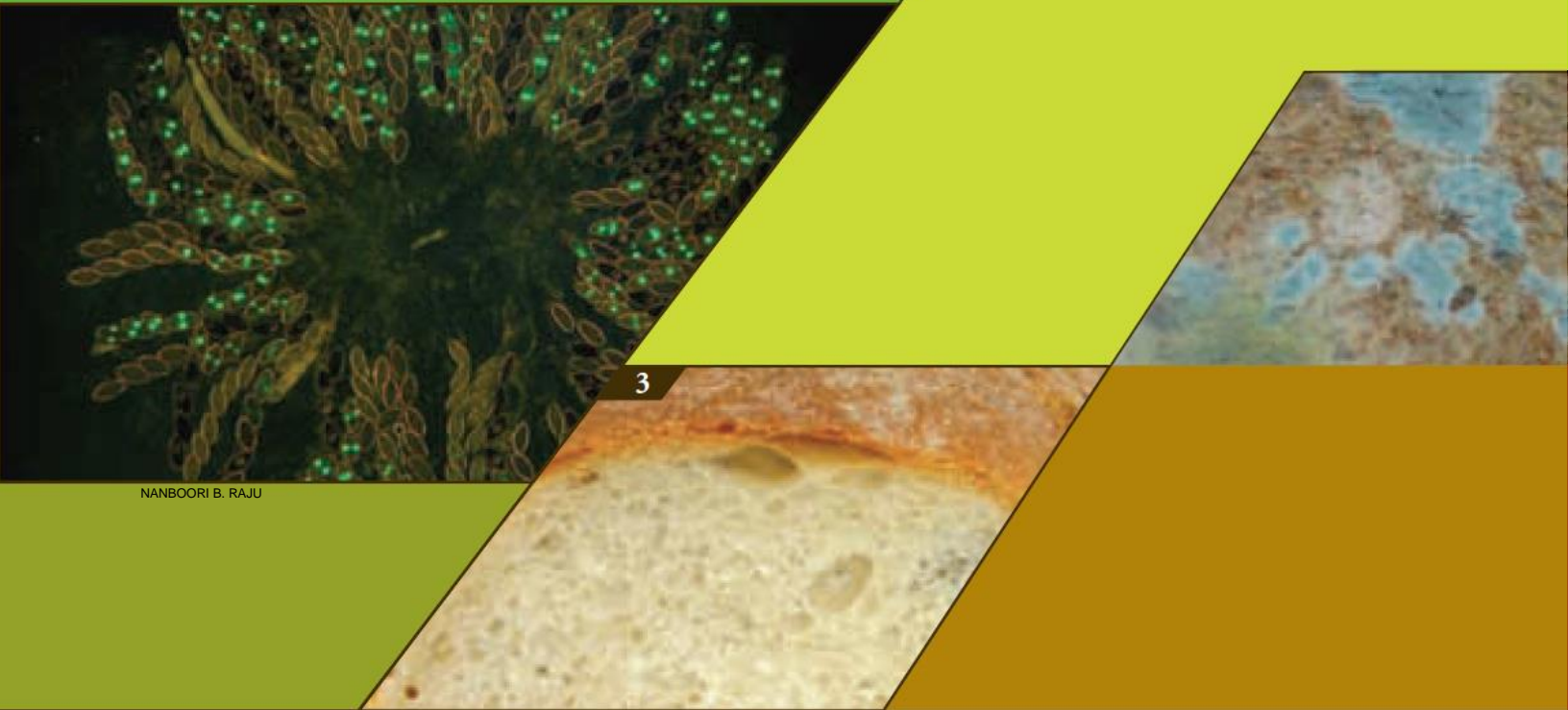
Aqui, apresentamos uma amostra da ampla gama

de laboratórios vivos que os cientistas usam para melhorar a saúde humana.

## 1 *Escherichia coli*: Bactéria

*“Quando percebermos a biologia da Escherichia coli, vamos perceber a biologia de um elefante.”*

Isto foi dito por Jacques Monod, um cientista francês que ganhou o Prémio Nobel da Fisiologia e Medicina em 1965 pelo seu trabalho sobre a regulação genética. Monod foi um dos primeiros apoiantes de experiências com organismos simples, como as bactérias. E todas as bactérias são más? Se tudo o que ouviu sobre a *E. coli* tem a ver com a sua relação com a carne picada estragada, pode não se ter apercebido de que há estirpes não patogénicas desta bactéria que vivem no trato intestinal dos humanos e de outros animais, ajudando de muitas formas. Para começar, estas bactérias são uma importante fonte de vitaminas K e do complexo B. Também ajudam na digestão e conferem proteção contra infeções por bactérias nocivas.



NANBOORI B. RAJU

Cientistas de todo o mundo uniram-se para sequenciar diferentes versões do genoma da *E. coli*. Entre outras coisas, estes estudos vão ajudar a distinguir as diferenças genéticas entre as bactérias que vivem num trato digestivo humano saudável e as que causam gastroenterites.

### 2 *Dictyostelium discoideum*: Amiba

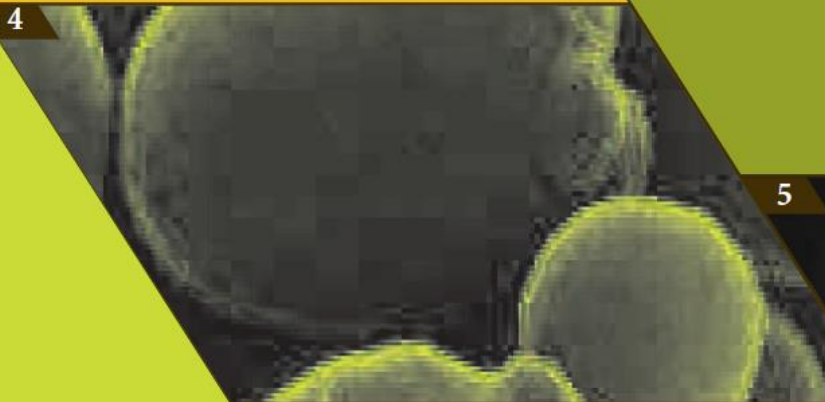
Esta amiba microscópica (são necessárias 100 000 para formar um agregado do tamanho de um grão de areia) é uma importante ferramenta em estudos de saúde. Os cientistas determinaram que a *Dictyostelium discoideum* (*Dicty*) tem entre 8 000 e 10 000 genes, muitos dos quais são semelhantes aos das pessoas e animais, mas não existem noutro organismo unicelular, a levedura. A *Dicty* foi descoberta nos anos 1930 numa floresta da Carolina do Norte (EUA) e, desde aí, tem sido encontrada por todo o mundo em habitats semelhantes.

As *Dicty* normalmente crescem como célu-

las independentes. Contudo, quando o alimento é limitado, células vizinhas acumulam-se umas em cima das outras e criam uma estrutura multicelular que pode conter até 100 000 células. Esta espécie de esfera viscosa desloca-se como uma lesma, deixando um rasto de baba. Depois de migrar para um ambiente mais adequado, a esfera transforma-se numa estrutura em forma de torre e dispersa esporos, cada um deles capaz de gerar uma nova amiba. Devido a estas propriedades invulgares e à capacidade de viver isolada ou em grupo, a *Dicty* intriga os investigadores que estudam a divisão celular, o movimento e outros aspetos do desenvolvimento de tecidos e órgãos.

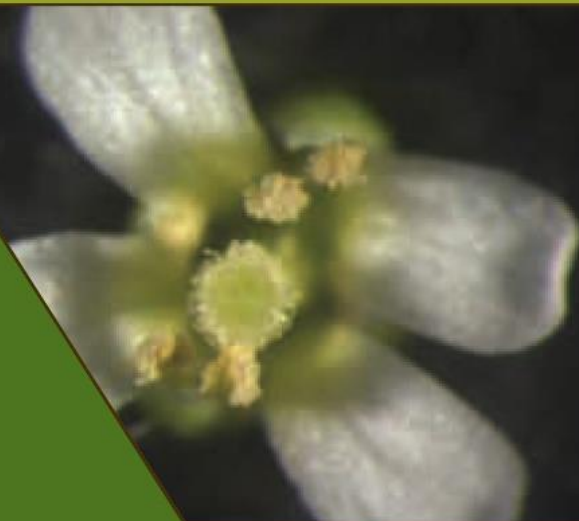
### 3 *Neurospora crassa*: Bolor

Provavelmente nunca pensou num pão bolorento como uma potencial experiência científica, mas milhares de investigadores à volta do mundo sim! O *Neurospora crassa* (*Neurospora*), que é uma espécie de bolor que cresce no pão, é um organismo modelo muito usado na investigação em genética.



4

ALAN WHEELS



5

GARY DITTA

Os biólogos gostam de usar o *Neurospora* porque cresce facilmente e tem características que o tornam muito adequado para responder a questões relacionadas com o aparecimento de novas espécies e a sua adaptação, bem como sobre o modo como as células e os tecidos mudam de forma em diferentes ambientes. Como o *Neurospora* produz esporos em ciclos de 24 horas, este organismo também é útil no estudo dos relógios biológicos que regulam o sono e outros ritmos biológicos.

#### 4 *Saccharomyces cerevisiae*: Levedura

Há centenas de leveduras diferentes, mas a *Saccharomyces cerevisiae*, aquela que os cientistas mais estudam, também faz parte da vida humana fora do laboratório. É esta a levedura que os padeiros usam para fazer o pão e os cervejeiros a cerveja.

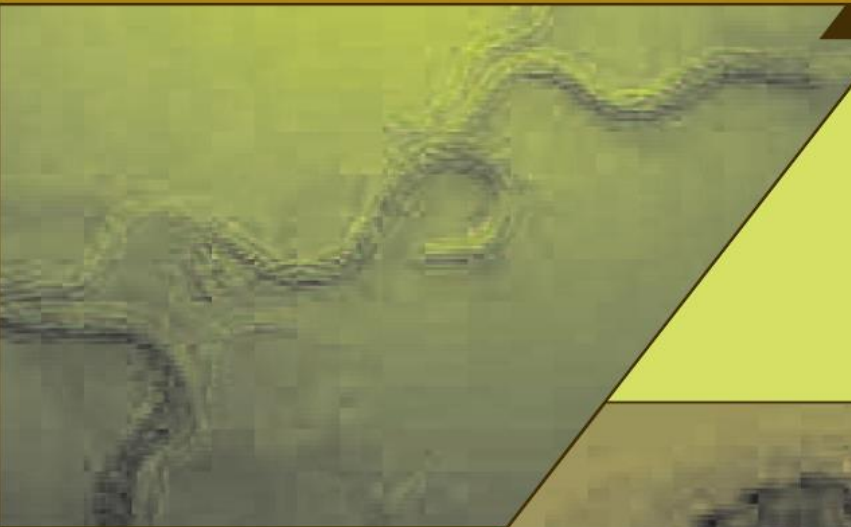
Tal como o *Neurospora*, a levedura é um fungo (não é uma planta nem um animal, mas é parente de ambos). É também um eucariota (como o *Neurospora*), um organismo “superior”, com um núcleo organizado e protetor, que contém os cromossomas. Os investigadores

gostam da levedura porque cresce rapidamente, é barata de alimentar, de manipulação segura e é fácil trabalhar com os seus genes. Sabemos muito sobre os genes dos mamíferos porque os cientistas podem inseri-los facilmente nas leveduras e depois estudar como funcionam e o que é que acontece quando não funcionam.

#### 5 *Arabidopsis thaliana*: Erva-estrelada

Os investigadores que estudam o crescimento das plantas usam muito a *Arabidopsis thaliana* (*Arabidopsis*), uma pequena planta com flor da família das couves e da mostarda. A *Arabidopsis* é apelativa para os biólogos porque tem quase todos os mesmos genes das outras plantas com flor, mas tem relativamente pouco DNA que não codifique proteínas, o que simplifica o estudo dos seus genes. Tal como as pessoas e as leveduras, as plantas também são eucariotas. A *Arabidopsis* cresce rapidamente, tardando apenas seis semanas a passar de semente a planta adulta – outra vantagem para os

6



7



investigadores que estudam o modo como os genes afetam a biologia.

O que temos em comum com uma erva-estrelada? As células das plantas (e os componentes dessas células) comunicam umas com as outras de forma semelhante à das células humanas. Por esse motivo, as plantas são bons modelos de estudo de doenças genéticas que afetam a comunicação celular.

### 6 *Caenorhabditis elegans*: Verme

A *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) é uma criatura bem mais pequena que o seu nome! Vários destes inofensivos vermes caberiam na cabeça de um alfinete, embora o seu habitat natural seja o solo. No laboratório vivem em placas de Petri e comem bactérias. O *C. elegans* contém apenas 959 células, e quase um terço delas formam o seu sistema nervoso. Os investigadores sabem a função de cada uma destas células!

Este verme é particularmente apreciado pelos biólogos porque é transparente, permitindo que se possa observar ao microscópio aquilo

que se passa dentro do seu diminuto corpo. Para um animal tão pequeno e simples, o *C. elegans* tem muitos genes – mais de 19 000 (os humanos têm cerca de 20 000). A descodificação do genoma do *C. elegans* foi um grande marco da biologia, já que foi o primeiro animal cujo genoma foi completamente sequenciado. Os cientistas rapidamente se aperceberam que um grande número de genes de *C. elegans* são muito semelhantes aos de outros organismos, incluindo as pessoas.

### 7 *Drosophila melanogaster*: Mosca-da-fruta

A espécie de mosca-da-fruta mais utilizada em investigação é a *Drosophila melanogaster* (*Drosophila*). A mosca-da-fruta de um geneticista é igual às que vemos por aí a voar junto à fruta madura. Porém, no laboratório, algumas são expostas a químicos nocivos ou radiações, o que altera a sequência do seu DNA. Os investigadores deixam que as moscas acasalem e depois procuram, entre os descendentes, moscas com anomalias. As moscas mutantes depois acasalam e dão origem a mais descendentes com a anomalia, o que permite aos investigadores descobrirem quais os genes defeituosos envolvidos.



MONTE WESTERFIELD



As moscas-da-fruta têm sido um dos organismos experimentais favoritos dos geneticistas desde o início do século XX. Podem viver centenas num frasco ou até num pequeno tubo, e reproduzem-se tão rapidamente que seguir um gene particular num par de gerações de *Drosophila* demora apenas cerca de um mês. Criar moscas com mutações em muitos genes é também relativamente fácil, o que permite aos cientistas estudar como é que os genes funcionam em conjunto.

### 8 *Danio rerio*: Peixe-zebra

Os peixes-zebra foram descobertos em ribeiros, arrozais e no rio Ganges, no este da Índia e Birmânia. Também podem ser encontrados na maioria das lojas de animais e são um dos peixes favoritos dos aquariófilos.

Embora estes peixes já tivessem sido usados por alguns geneticistas no início da década de 1970, em anos mais recentes têm-se tornado um organismo modelo particularmente popular.

Muitos investigadores são atraídos pelo peixe-

zebra porque tem ovos e embriões transparentes, o que faz com que se possa observar o decorrer do desenvolvimento. Num espaço de dois a quatro dias, as células do peixe-zebra dividem-se e formam as diferentes partes do corpo do peixe bebé: olhos, coração, fígado, estômago, etc. Por vezes, os investigadores deslocam uma célula para um outro local para verem se forma a mesma parte do corpo ou se reage de modo diferente. Esta investigação já nos elucidou sobre uma série de problemas de saúde humanos, incluindo malformações e o desenvolvimento correto do sangue, coração e ouvido interno.

### 9 *Mus musculus*: Rato

O ramo da árvore genética da vida que eventualmente levou aos ratos e seres humanos dividiu-se há 75 milhões de anos, na era dos dinossauros. Mas ambos são mamíferos e partilham 85% dos genes. Como algumas doenças dos ratos e humanos são muito similares (por vezes



10

até idênticas), os ratos têm um valor excepcional na investigação.

Desde o final dos anos 1980 que os investigadores são capazes de criar ratos sem alguns genes. Os cientistas criam estes ratos “*knock-out*” para perceberem o que é que acontece quando um gene é removido.

Isto dá-lhes valiosas pistas sobre a função normal do gene. A identificação destes genes em humanos ajudou à definição das bases moleculares de muitas doenças.

### 10 *Rattus norvegicus*: Ratazana

A ratazana foi o primeiro animal domesticado para uso científico. Atualmente, representa cerca de um quarto da investigação feita com animais nos EUA. As ratazanas de laboratório já são usadas há muitas décadas na testagem de medicamentos e muito do que se sabe sobre moléculas causadoras de cancro baseia-se em investigação básica feita com ratazanas.

Embora as ratazanas sejam mamíferos como os ratos, apresentam algumas diferenças importantes. São muito maiores que os ratos, o que facilita as experiências que envolvam o cérebro. Por exemplo, as ratazanas já nos ensinaram muito sobre o abuso de drogas e certas doenças neurológicas. As ratazanas são um muito melhor modelo que os ratos para os estudos sobre asma e lesões pulmonares. E, como no ser humano a artrite é muito mais comum nas mulheres, os estudos com ratazanas fazem mais sentido, porque também as ratazanas fêmea parecem ser mais suscetíveis a esta doença que os machos. Nos ratos, ocorre o oposto.



Esta secção está disponível sob a forma de poster. Pode descarregá-lo em:  
[www.casadasciencias.org](http://www.casadasciencias.org).

## O zoo do genoma

Os cientistas recorrem muito à imagem de uma árvore para representarem o modo como todos os organismos, vivos e extintos, são aparentados com um ancestral comum. Nesta “árvore da vida”, cada ramo representa uma espécie, e as ramificações dos ramos mostram o momento em que as espécies (representadas por esses ramos) se tornaram diferentes umas das outras. Por exemplo, os investigadores estimam que o ancestral comum aos humanos e chimpanzés viveu há cerca de 6 milhões de anos.

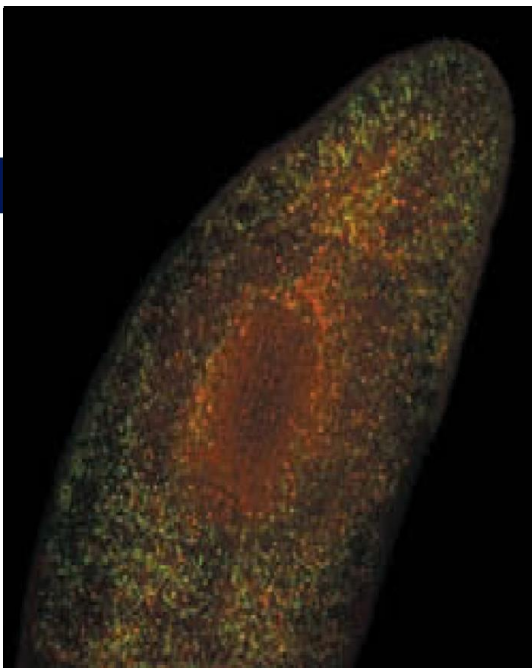
Embora seja óbvio que as pessoas e os nossos parentes vivos mais próximos, os chimpanzés, têm muito em comum, então e as espécies mais distantes? Se observarmos uma árvore evolutiva, veremos que os humanos são aparentados com os ratos, os vermes e até com as bactérias. A espécie ancestral que deu origem a todos eles viveu há muito

mais tempo que o ancestral dos humanos e chimpanzés. No entanto, partilhamos centenas de genes com as bactérias.

Os cientistas usam o termo **genómica comparativa** quando comparam genomas de espécies diferentes para ver quão semelhantes (ou diferentes!) são as sequências de DNA dessas espécies. As sequências comuns entre as espécies são as pegadas moleculares do ancestral dessas espécies

Porque é que o nosso genoma ainda tem sequências “velhas” de DNA? Na verdade, a natureza é bastante económica, portanto as sequências de DNA responsáveis por algo tão complexo e importante como o controlo da atividade genética podem ficar intactas durante milhões de anos.

Os estudos de genómica comparativa também têm implicações médicas. O que faria se quisesse desenvolver novos métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento de uma doença humana que não ocorresse em animais? Se as pessoas tivessem um gene que influenciasse o seu risco para



PHILLIP NEWMARK

## Começar tudo outra vez

As **células estaminais** (o que constitui os embriões alguns dias depois da fertilização do óvulo pelo espermatozoide) têm a capacidade espantosa de se desenvolverem em qualquer tipo de célula do corpo, desde a pele ao coração, músculo ou nervo.

Intrigados pelo potencial destas células mestre, os cientistas querem saber o

que é que dá às células estaminais a capacidade de se transformarem num tipo de célula específico a pedido do corpo mas, até lá, se manterem num estado de “eu posso fazer tudo”.

Alguns investigadores estão a tentar descobrir como é que as células estaminais funcionam usando um modelo singular: diminutos vermes de água doce chamados planárias. Estes vermes são como células estaminais, no sentido em que se conseguem regenerar. É possível cortar uma planária em centenas de pedaços e cada um deles vai crescer até formar um verme completo.

A semelhança entre as planárias e as células esta-



uma doença, e os ratos tivessem esse mesmo gene, poderia estudar algum aspeto da doença em ratos, mesmo que eles nem sequer tivessem os sintomas da doença. Poderia até estudar a doença em leveduras, se estas também tivessem o gene.

### Os genes encontram-se com o ambiente

Quando toxinas ambientais entram nos nossos corpos, nem sempre ficamos doentes. Isto deve-se ao facto de as enzimas do fígado entrarem em ação e transformarem as toxinas em químicos menos nocivos. Os genes que codificam essas enzimas estão sob constante pressão evolutiva para se adaptarem rapidamente a novas toxinas. Por exemplo, certas enzimas hepáticas, as citocromo P450, metabolizam (ou degradam) hormonas produzidas pelo nosso corpo, bem como muitas das substâncias alheias com as quais entramos em contacto. Estas, incluem moléculas nocivas, como agentes cancerígenos, mas também moléculas benéficas, como medi-

camentos. De facto, apenas dois genes da família da citocromo P450, o 3A4 e o 3A5, codificam as proteínas que processam mais de metade de todos os medicamentos hoje vendidos.

Como os químicos aos quais estamos expostos variam tanto, os cientistas previam que existissem diferentes variantes dos genes da citocromo P450 em diferentes populações humanas. Recorrendo à genómica comparativa, investigadores como Anna Di Rienzo, da *University of Chicago*, demonstraram isso mesmo. Di Rienzo detetou muitas diferenças nas sequências destes genes em pessoas de diferentes partes do mundo.

Há uma variante do gene que codifica a proteína 3A5 da citocromo P450, que faz com que esta enzima seja muito eficiente na degradação do cortisol, uma hormona que aumenta os níveis de sal nos rins e que ajuda o corpo a reter água. Di Rienzo comparou as sequências de DNA do gene da 3A5 em amostras de mais de 1000 pessoas, representando mais de 50 populações de todo o mundo. Ficou espantada quando encontrou uma

minais não é coincidência. Os cientistas descobriram que as planárias conseguem essa regeneração devido à presença de células estaminais especializadas no seu corpo.

O biólogo do desenvolvimento Alejandro Sánchez Alvarado, da Escola de Medicina da *University of Utah*, em Salt Lake City, usou a técnica de silenciamento de genes RNAi (veja a página 28) para identificar os genes da planária essenciais à regeneração. Ele e a equipa esperam descobrir como é que estes genes permitem que as células estaminais especializadas se desloquem ao local da ferida e se “transformem” em qualquer um dos cerca de 30 tipos de células necessários à recriação de um verme adulto.

Embora nós sejamos parentes muito afastados das planárias, temos muitos genes em comum. Portanto, estas descobertas poderiam revelar estratégias para regenerar partes do corpo também em pessoas.

Os cientistas também descobriram como reprogramar geneticamente células humanas da pele (e outras células de obtenção fácil) para que mimetizem as células estaminais dos embriões. Em teoria, estas células estaminais com pluripotência induzida poderiam gerar qualquer tipo de célula e serem usadas no tratamento de doenças. Mas, para alcançar este potencial, necessitamos de uma melhor compreensão das propriedades destas células e de como produzir células com eficácia e segurança para fins terapêuticos.



▲ Os cientistas descobriram que algumas populações africanas próximas do Equador têm uma alta frequência de uma variante genética que ajuda o corpo a conservar água.

relação muito estreita entre a existência da variante do gene e a origem geográfica das pessoas que a possuem.

Di Rienzo descobriu que havia uma maior probabilidade das populações africanas que vivem próximo do Equador terem a variante do gene 3A5 que poupa sal, do que as outras populações. Como a retenção de sal ajuda a prevenir a desidratação causada pelo calor intenso, ela sugere que isto ocorre porque esta variante confere um benefício às pessoas

que vivem num clima muito quente.

Contudo, parece haver um custo associado a esse benefício: a variante do gene 3A5 aumenta o risco de alguns tipos de hipertensão arterial. Isso significa que, em ambientes onde a retenção de sal não seja benéfica, a evolução seleciona negativamente esta variante do gene.

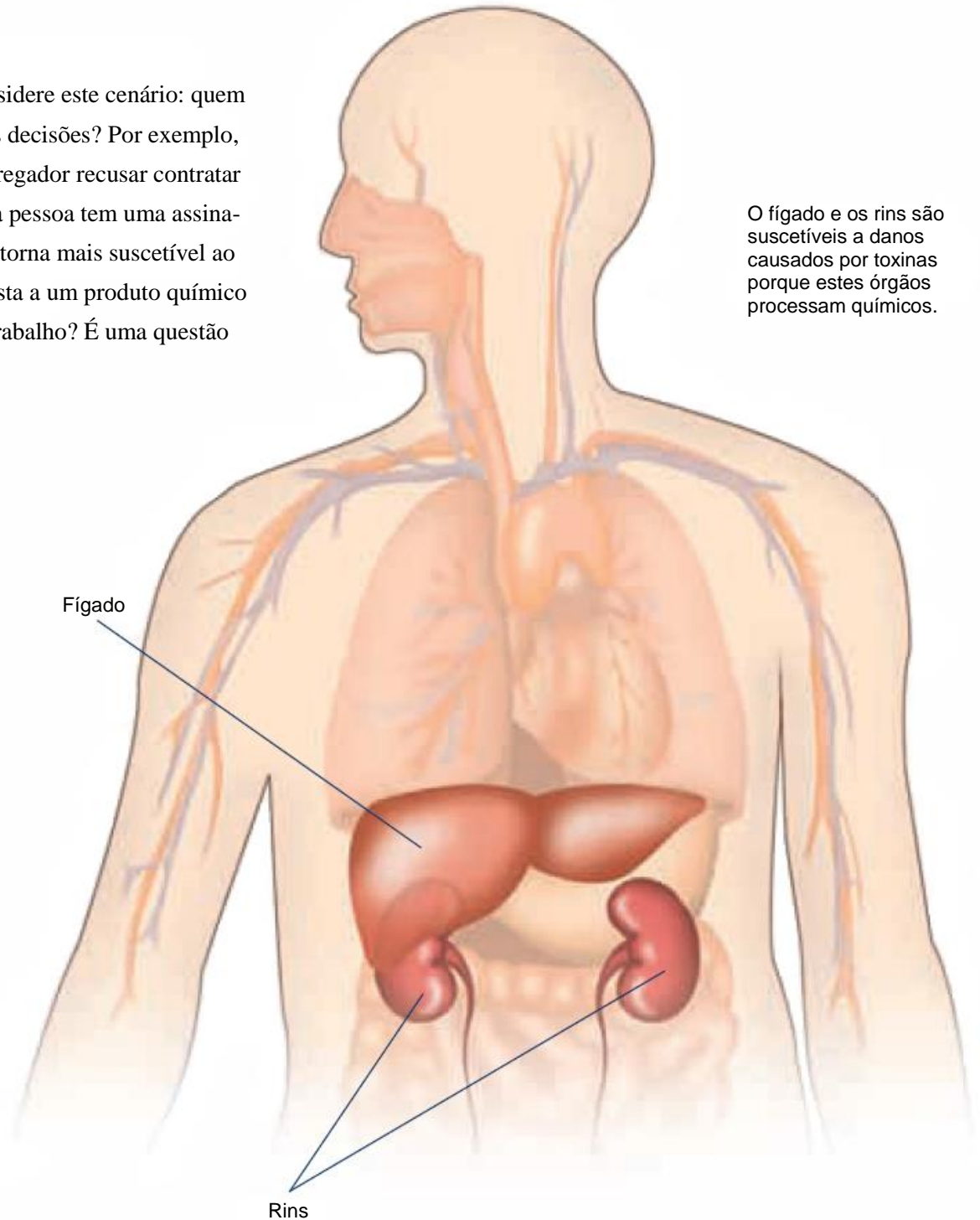
Uma outra cientista que também estuda interações entre os genes e o ambiente é Serrine Lau, da *University of Arizona*, em Tucson. Ela estuda uma classe de moléculas nocivas chamadas polifenóis, que estão presentes no fumo dos cigarros e dos tubos de escape, e que causam cancro de rim em ratazanas e, quiçá, nos seres humanos.

Lau descobriu que as ratazanas e as pessoas que são mais sensíveis a alguns dos produtos de degradação dos polifenóis têm uma sequência de DNA inusual – uma assinatura genética – que aumenta o risco de desenvolverem cancro. Ela suspeita que o gene afetado codifica um supressor de tumores (uma proteína que previne o desenvolvimento de cancro). Segundo ela, nas pessoas e ratazanas que possuam essa assinatura genética, o supressor não funciona corretamente e, portanto, o tumor cresce.

Levando este raciocínio mais além, é possível que a constituição genética de certas pessoas as tornem mais suscetíveis a danos no DNA causados pela exposição a carcinogénios. Como diz Lau, se os médicos conseguissem identificar as pessoas em risco, essas pessoas poderiam tomar cuidados para evitar o contacto com químicos específicos e, assim, protegerem a sua saúde.

No entanto, considere este cenário: quem deveria tomar essas decisões? Por exemplo, seria ético um empregador recusar contratar alguém porque essa pessoa tem uma assinatura genética que a torna mais suscetível ao cancro, se for exposta a um produto químico usado no local de trabalho? É uma questão de difícil resposta.

O fígado e os rins são suscetíveis a danos causados por toxinas porque estes órgãos processam químicos.



## NÓS E A GENÉTICA: *Temos ritmo!*

O que é que há em comum entre acordar, adormecer, comer, a reprodução e as aves que voam para o Sul? Todos estes são exemplos do fantástico sentido de ritmo da natureza. Todos os seres vivos estão equipados com relógios moleculares que estabelecem o pulso da vida.

Se alguma vez atravessou um grande país ou um oceano em avião, estará a par da importância destes relógios. Provavelmente sentiu essa desgraça dos viajantes que é o *jet lag*, em que o corpo é forçado a uma adaptação rápida a um novo fuso horário.

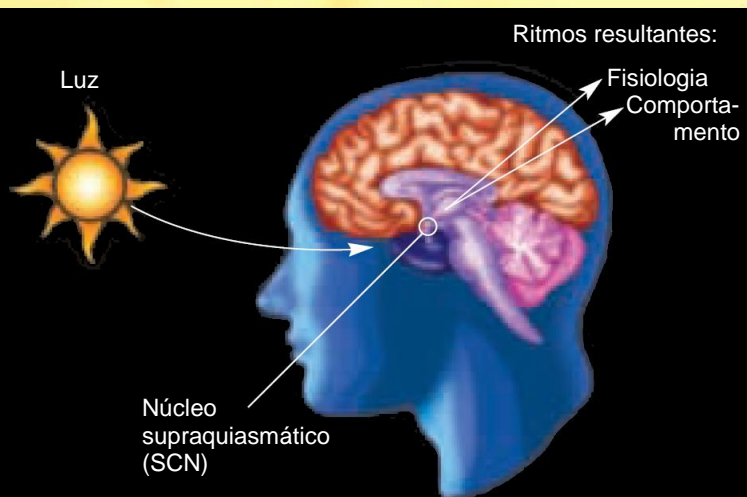
Mas, sabia que certas formas de insónia e doença maniaco-depressiva estão também associadas com o mau funcionamento dos relógios biológicos? E que os ritmos biológicos podem ser o motivo pelo qual alguns medicamentos e tratamentos cirúrgicos parecem funcionar melhor a certas horas do dia?

O corpo humano mantém-se a par do tempo com um “relógio mestre” chamado núcleo supraquiasmático (SCN). Situado no interior do cérebro, é um pequeno pedaço de tecido do tamanho de um grão de arroz localizado atrás dos olhos. Fica muito próximo ao nervo ótico, que controla a visão, e isto significa que o “relógio” SCN pode manter-se a par do dia e da noite. Dando-lhe tempo suficiente, o nosso SCN pode ser reajustado após uma viagem de avião entre fusos horários.

O SCN ajuda a controlar o sono, coordenando as ações de milhares de milhões de “relógios” miniatura localizados por todo o corpo. Estes não são realmente relógios, mas sim conjuntos de genes dentro de aglomerados de células que se “ligam e desligam” com um ciclo regular de 24 horas – o nosso dia fisiológico.

Estas oscilações de 24 horas são chamadas de ritmo **circadiano** pelos cientistas. (“Circadiano” deriva das palavras latinas *circa diem*, que significam “aproximadamente um dia.”) Os investigadores descobriram que todos os seres vivos – plantas, animais e bactérias – têm ritmos circadianos. Muitos investigadores que trabalham com insetos e outros sistemas modelo já identificaram genes que são muito importantes no controlo do tempo biológico.

A compreensão dos ritmos circadianos vai ajudar os cientistas a compreender melhor as doenças do sono. Se tivermos oportunidade, a maioria de nós dorme sete a oito horas por noite e, se não dormirmos o suficiente, poderemos ter dificuldade em fazer as nossas tarefas no dia seguinte. No entanto, algumas pessoas dormem apenas três ou quatro horas





de modo rotineiro. Os investigadores têm notado que esta característica parece ser comum em familiares, o que sugere que poderá haver uma relação genética.

Curiosamente, as moscas-da-fruta precisam de dormir mais horas do que as pessoas. A neurocientista Chiara Cirelli, da *University of Wisconsin-Madison*, fez uma pesquisa genética em busca de mutantes da mosca-da-fruta que não dormissem muito. Descobriu que as moscas que têm uma variante do gene chamado *shaker* dormem só três a quatro horas

por noite.

Embora as moscas *shaker* não pareçam sofrer sintomas de privação de sono, Cirelli descobriu que elas têm um problema diferente: não vivem durante tanto tempo como as moscas sem esta mutação. Ela está agora a estudar esta nova ligação entre o sono e o tempo de vida.

O seu trabalho pode também abrir caminho para melhores auxiliares do sono e tratamentos mais efetivos para o *jet lag*.

### Os animais a ajudar as pessoas

Recorrendo a tecnologia que surgiu a partir do Projeto do Genoma Humano, os cientistas já leram as sequências dos genomas de centenas de organismos: cães, ratos, galinhas, abelhas, moscas-da-fruta, ouriços-do-mar, peixes-balão, ascídias, vermes e muitas bactérias e fungos. Na fila estão dezenas de espécies adicionais, incluindo um sagui, uma raia, uma alpaca, um urso-formigueiro e muitos répteis.

Que efeito vai ter toda esta informação sobre sequências genéticas na investigação médica? Já mencionámos o facto de as pessoas partilharem muitos genes com outras espécies. Isto significa que, quando os cientistas leem a sequência do genoma de outra espécie, há uma grande probabilidade de descobrirem que esse organismo tem muitos dos genes que, nos humanos, causam doenças ou aumentam o risco de doença quando sofrem uma mutação.

Consideremos o exemplo da mosca-da-fruta. Segundo o biólogo Ethan Bier, da *University of California*, em San Diego, é provável que 30% dos genes de doenças humanas já identificados tenham um correspondente na *Drosophila melanogaster*, uma es-

pécie de mosca-da-fruta muito utilizada na investigação genética (veja a secção *Laboratórios Vivos* na página 49).

Atualmente, Bier e outros cientistas estão a usar moscas experimentais para investigarem uma ampla gama de genes envolvidos em doenças como a cegueira, a surdez, o atraso mental, a doença cardíaca e no modo como as toxinas bacterianas causam problemas de saúde.

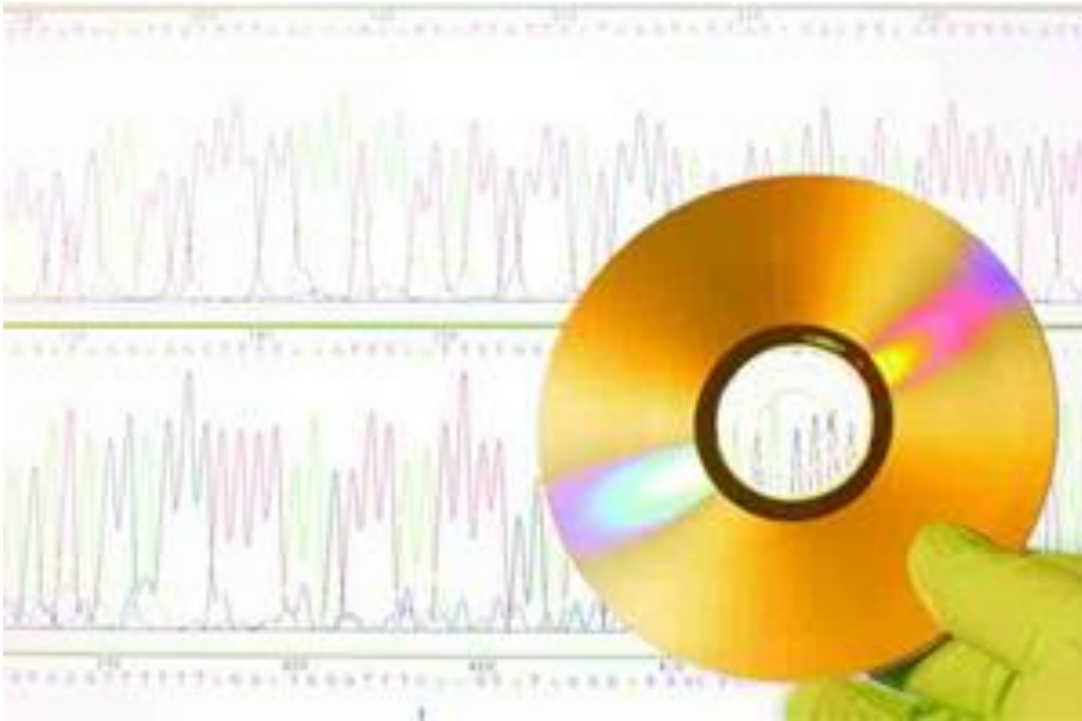
Com a leitura das sequências de DNA de muitas outras espécies, os investigadores esperam encontrar sistemas modelo que sejam ainda melhores que a mosca-da-fruta para o estudo de alguns aspetos de doenças humanas.

Por vezes, os genes que não temos em comum com outras espécies são tão importantes como aqueles que partilhamos. Por exemplo, considere o facto de os humanos e os chimpanzés terem capacidades e características físicas marcadamente diferentes. No entanto, o genoma do chimpanzé é 99% idêntico ao nosso. E sabia que os chimpanzés não sofrem de malária ou SIDA? Assim, há uma diminuta porção do nosso genoma que determina se nos parecemos e comportamos como uma pessoa ou como um chimpanzé e se somos ou não suscetíveis à malária ou SIDA.

### O meu colega é um computador

Argumentámos que a comparação de genomas pode dar-nos informação sobre os ingredientes genéticos básicos para saúde e as causas de doenças. Mas o que é que um cientista realmente faz quando compara sequências genéticas? Será





Os computadores são uma ferramenta essencial para os cientistas armazenarem e analisarem enormes quantidades de dados genômicos. Leia mais sobre os computadores e a biologia em <http://publications.nigms.nih.gov/computinglife>.

que isto implica observar milhares de páginas de letras genéticas, em busca daquelas que são iguais ou diferentes?

Sim e não. É certo que a genômica comparativa envolve a procura de semelhanças e diferenças, mas não é algo que os cientistas façam à mão. Certamente, não para centenas de genes ao mesmo tempo. Em vez disso, a gigantesca tarefa de comparar os nucleótidos que perfazem os genomas de duas ou mais espécies é o trabalho perfeito para um computador, um multifunções por excelência. Se considerarmos que o genoma humano tem três mil milhões de nucleótidos, facilmente nos apercebemos que este é um trabalho ideal para uma máquina (operada por um ser humano, claro).

Os biólogos computacionais ajudam na

análise dos dados da genômica. Estes cientistas desenvolvem *software* que permite que os computadores façam comparações entre genomas. Entre outras coisas, os programas podem detetar onde é que se iniciam e terminam os genes no DNA: as suas “frentes”.

Outros investigadores, que trabalham no campo da **bioinformática**, “mineram” a informação genômica escondida na enorme massa de dados. Procuram tesouros científicos, sob a forma de novos conhecimentos biológicos. Estas experiências podem detetar padrões antes ocultos e revelar relações entre diferentes campos de investigação.

Os bioinformáticos e os biólogos computacionais são muito requisitados porque têm um papel muito importante na ciência médica do século XXI. Estes cientistas têm que ser fluentes tanto em ciência dos computadores como em biologia.

## *As ferramentas da genética: DNA ilimitado*

Poderá ficar espantado ao saber que o ingrediente essencial para uma das ferramentas de investigação biológica mais importantes alguma vez inventada é um micróbio que vive em nascentes de água fervente no Parque Nacional de Yellowstone (EUA).

A *Thermus aquaticus* é uma bactéria que sintetiza uma enzima resistente ao calor e, por isso, consegue viver nas nascentes. A enzima,

a Taq polimerase, é essencial para a técnica laboratorial chamada reação em cadeia da polimerase (PCR). A PCR é essencial para muitos dos estudos biológicos, e em muitos outros campos também. O inventor da PCR, Kary Mullis, ganhou o Prémio Nobel da Química em 1993.

A PCR é uma metodologia rápida e fácil que serve para gerar cópias ilimitadas de



▲ Um micróbio que vive em águas termais, como esta no Parque Nacional de Yellowstone, é a fonte da enzima que torna possível a reação em cadeia da polimerase (PCR).





Aparelho de PCR.

APPLIED BIOSYSTEMS

DNA, a partir de diminutas quantidades desta molécula.. Palavras como “revolucionária” e “conquista” não são um exagero do seu impacto.

A PCR é o cerne dos métodos modernos de **sequenciação** de DNA. É essencial para a localização de mutações nos genes e, portanto, está na base de muita da investigação que discutimos nesta publicação. A PCR fez pelo material genético o que a invenção da imprensa fez pelo material escrito. Fez com que a cópia seja fácil, barata e esteja amplamente disponível.

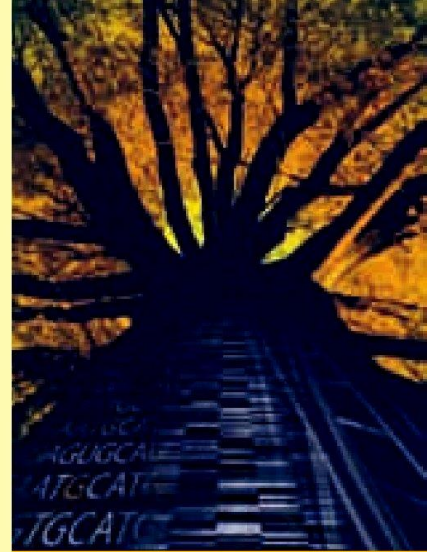
A PCR está na base de muitas técnicas de diagnóstico, como a deteção de genes que causam cancro de mama. Também pode ajudar a diagnosticar doenças que não o cancro, como as infeções por HIV e hepatite C.

A PCR é um elemento chave da identificação genética (*genetic fingerprinting*), que tem ajudado na libertação de prisioneiros que usam este

método para provar a sua inocência dos crimes pelos quais foram condenados. Do mesmo modo, tem fornecido evidência científica que ajudou à condenação de criminosos.

A PCR revolucionou até a arqueologia, ao ajudar na análise de DNA antigo (por vezes com milhares de anos) e danificado, o que pode revelar nova informação sobre os povos e culturas do passado.

Os cientistas preveem que, com os usos futuros da tecnologia de PCR, vão melhorar os tratamentos médicos, ao permitir melhores diagnósticos e uma classificação mais rigorosa das doenças.



## Comprendeste?

Discute as razões pelas quais os estudos com gémeos idênticos podem dar informação valiosa sobre a saúde e as doenças.

Os seres humanos e os ratos partilham mais de 80% do material genético; os chimpanzés e os humanos mais de 99%. Porque é que as pessoas e os outros animais são tão diferentes, se os seus genes são tão semelhantes?

És um cientista e queres aprender mais sobre o envelhecimento humano. Há alguma forma de abordares a tua investigação sem passares muitas décadas a estudar pessoas?

Consegues pensar numa experiência com moscas-da-fruta que pudesse ajudar os investigadores a perceberem melhor o *jet lag*?

## Nós somos genes

Para a ciência, a sequenciação do genoma humano foi um feito pioneiro e que teve muita cobertura mediática. Mas o que é que isto realmente significa? Será que esta informação vai fazer alguma diferença nas nossas vidas?

O genoma é todo o material genético de um indivíduo (ou espécie). O genoma humano difere do genoma do gorila, que difere do genoma do arroz, e por aí fora. E, embora todas as pessoas tenham o “genoma humano”, ele não é exatamente o mesmo em todas as pessoas. As variações nas sequências *dentro* dos nossos genes faz com que o nosso DNA seja diferente do da nossa mãe, do nosso primo, ou de um desconhecido.

Pense no genoma humano como uma longa história que contém cerca de 20 000 palavras (os genes). Com poucas exceções, cada pessoa tem o mesmo número de palavras, mas certas palavras têm grafias ligeiramente diferentes. Nalguns ca-

sos, as mudanças na grafia geram palavras com novos significados (genes que codificam proteínas diferentes). Outras alterações de grafia parecem não ter efeito algum, pelo menos não aquelas que os cientistas hoje conhecem e sabem quantificar.

Os investigadores estão a começar a usar o conhecimento adquirido com a sequenciação de genomas para descobrirem as diferenças, ao nível molecular, entre estar saudável e estar doente. E os médicos começam a usar a informação genética para escolherem os tratamentos.

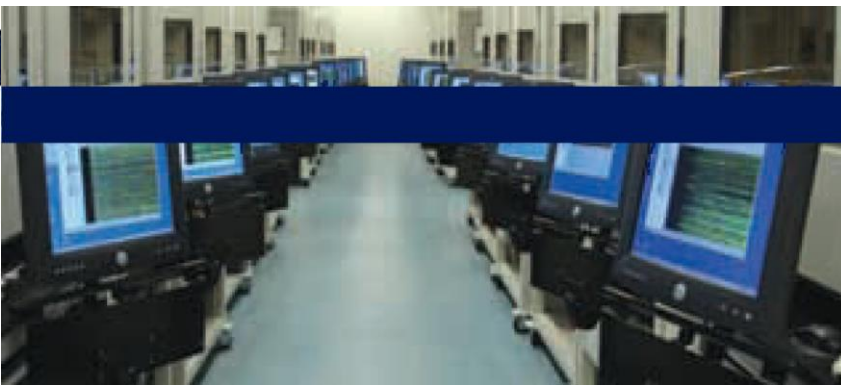
Por exemplo, há um teste diagnóstico que pode procurar diferenças no nível de expressão de um gene específico nas células de cancro de mama e prever se a pessoa vai ou não responder ao medicamento chamado Herceptin®. As células cancerosas de algumas pessoas que têm cancro de mama, produzem proteínas HER2

### A leitura do livro dos genes humanos

Em abril de 2003, investigadores por todo o mundo celebraram um marco e um aniversário. Quase 50 anos depois de James Watson, Francis Crick e Maurice Wilkins revelarem a sua descrição da dupla-hélice de DNA, merecedora do Nobel, os cientistas completaram a sequenciação do genoma humano, uma proeza decisiva para a biologia.

Este dia tardou. Na década de 1980, os geneticistas perceberam que tinham, tanto a necessidade, como a capacidade de chegarem à composição completa do genoma humano. Queriam mapear a localização de todos os genes dos cromossomas e decifrar a sequência completa, letra por letra, dos três mil milhões de nucleótidos do genoma.

Muitos centros de sequenciação de DNA uniram esforços para formar o Projeto do Genoma Humano, que se completou em 2003. Agora, centros como este, no *Broad Institute* do MIT e da *Harvard University*, em Cambridge, Massachusetts, estão a trabalhar para uma melhor compreensão do genoma humano e a sequenciar os genomas de outros organismos.





em abundância, que são o alvo do Herceptin. Para essas pessoas, este é um medicamento milagroso, porque reduz o risco de retorno do cancro de mama e diminui também as hipóteses de morte pela doença. Nos pacientes de cancro que não expressam a HER2, o

Herceptin não tem efeito. Logo, não deverá ser prescrito. A investigação está avançar rapidamente no desenvolvimento de outros testes genéticos que possam ajudar no diagnóstico e tratamento de uma grande variedade de problemas de saúde, para além do cancro.

Os cientistas argumentavam que, dispondo dessa informação, eventualmente seria possível saber qual o papel exato de cada gene, bem como o modo como os genes contribuem para a saúde e doença nos seres humanos.

Em pouco tempo, milhares de cientistas em laboratórios de todo o mundo entraram em ação. As novas ferramentas e tecnologias que faziam com que o trabalho fosse mais rápido e que ajudavam os investigadores a gerir e analisar a avalanche de dados foram fundamentais para o êxito do projeto.

Embora o Projeto do Genoma Humano esteja completo, mantêm-se esforços de sequenciação

com ele relacionados. Um desses esforços, envolve a sequenciação dos genomas de muitas outras espécies (veja a página 58). Outro é a sequenciação dos genomas de 2000 pessoas para produzir um mapa de haplótipos detalhado que mostre tanto os padrões comuns como os raros da variação genética. Os investigadores podem relacionar estas variações ao risco de doenças ou a caracteres relacionados com a saúde, como as reações individuais a medicamentos ou químicos ambientais.



### Receitas individualizadas

Uma das formas como a variação genética afeta a nossa saúde, é afetando o modo como o nosso corpo reage aos medicamentos. A inquietante verdade é que os medicamentos só funcionam como esperado em menos de metade das pessoas que os tomam.

Sendo certo que os fatores ambientais e o estilo de vida são parte da explicação, pode-se atribuir uma boa parte da variação individual na resposta aos medicamentos a variações nos genes que dão origem às proteínas da citocromo P450 (veja a página 53). Estas proteínas processam muitos dos medicamentos que tomamos.

Como o conjunto de genes de cada pessoa é um pouco diferente, as proteínas que os genes codificam



Sabia que os medicamentos só funcionam como é esperado em menos de metade das pessoas que os tomam? As diferenças genéticas entre as pessoas são um dos motivos.

também são ligeiramente diferentes. Estas diferenças podem afetar o modo como as proteínas da citocromo P450 (e muitos outros tipos de proteínas) reagem aos medicamentos.

Os médicos aperceberam-se disto pela primeira vez na década de 1950, quando alguns pacientes tiveram reações adversas (e até fatais) a um anestésico usado em cirurgia. Experiências subsequentes revelaram que aqueles que tinham reagido mal tinham uma variação genética na enzima que degrada o anestésico após a sua permanência no corpo algum tempo.

As pessoas cujos genes codificavam a variante da enzima não tinham qualquer problema até necessitarem de uma cirurgia com anestesia geral. No bloco operatório, uma normal variação genética humana, de repente, levava a uma crise médica!

Felizmente, este tipo de reação drástica a um anestésico é muito rara. Mas, muitas reações a medicamentos não são assim tão raras. Os investigadores sabem que as variações genéticas podem fazer com que alguns medicamentos comuns tenham perigosos efeitos secundários. Por exemplo, algumas pessoas que tomam o medicamento para cancro do cólon Camptosar® (irinotecan) podem desenvolver diarreias e uma infeção com risco de morte, se tiverem a variante do gene para a proteína que metaboliza o irinotecan.

As variações genéticas também podem fazer com que os medicamentos tenham pouco ou nenhum efeito. Por exemplo, em algumas pessoas,

os analgésicos com codeína, como o Dolviran®, não aliviam a dor porque os seus corpos degradam-na de modo inusual.

O uso de informação genética para prever o modo como as pessoas respondem a medicamentos é o campo da **farmacogenética**. O objectivo deste campo de estudo é personalizar os tratamentos com base nos genes do indivíduo.

Com este tipo de aproximação, cada paciente será tratado de forma diferente, porque os médicos terão as ferramentas moleculares para saber, *a priori*, qual o medicamento a prescrever e em que quantidade (e se o devem prescrever ou não).

### O poder curativo do DNA

A farmacogenética está a avançar rapidamente, visto que os cientistas têm à sua disposição muita informação nova do Projeto do Genoma Humano e novas ferramentas computacionais que ajudam na análise da informação. Uma das doenças para as quais o progresso tem sido rápido é o cancro. O cancro é muitas vezes tratado com um “coquetel” quimioterapêutico, uma combinação de vários medicamentos diferentes. Cada um dos medicamentos da mistura interage com proteínas diferentes, que controlam o modo como o medicamento funciona e a sua velocidade de metabolização no corpo. Para além disso, cada medicamento pode ter os seus próprios efeitos secundários desagradá-



Os investigadores de farmacogenética descobriram um teste genético que pode prever quais as crianças com leucemia linfoblástica aguda que vão ser curadas com a quimioterapia.

veis (e até potencialmente perigosos). Por estes motivos, tratamentos individualizados de quimioterapia baseados na informação genética podem ter benefícios reais para as pessoas com cancro.

Atualmente, a quimioterapia cura cerca de 80% das crianças diagnosticadas com leucemia linfoblástica aguda, o cancro infantil mais comum. Os restantes 20% têm risco de retorno do cancro.

Mary Relling, uma farmacêutica clínica no *St. Jude Children's Research Hospital*, em Memphis, Tennessee, descobriu que as variações em dois genes podem prever quais os pacientes com leucemia linfoblástica aguda têm hipótese de cura com a quimioterapia. A sua equipa de investigação também identificou mais de cem genes que são expressos apenas nas células cancerosas e que podem ser usados na previsão da resistência aos medicamentos da quimio-



A variação genética dá origem a diferentes respostas ao anticoagulante Varfine®. Um teste genético poderia levar a dosagens mais rigorosas.

terapia. Diz Relling que, ao ter em conta o perfil genético do paciente e das células cancerosas, os cientistas po-

em criar tratamentos mais efetivos para a doença.

Outros cientistas farmacogenéticos estão a estudar os efeitos de variantes genéticas na resposta dos pacientes a medicamentos que tratam SIDA, alergias, infeções, asma, doenças cardíacas e muitas outras doenças.

Por exemplo, recentemente identificaram duas variantes genéticas diferentes que têm um papel central na determinação da resposta corporal ao Varfine® (varfarina), um medicamento muito prescrito a pessoas com alto risco de coágulos sanguíneos ou ataques cardíacos. Embora dois milhões de

americanos tomem este anticoagulante todos os dias, ele é de difícil administração, porque os efeitos variam muito de pessoa para pessoa, mesmo tomando a mesma dosagem. Tomar a dose certa é essencial, porque a varfarina em excesso pode provocar hemorragias, enquanto que em falta pode permitir a formação de coágulos.

Allan Rettie, um químico da *University of Washington*, em Seattle, descobriu que a variação genética entre as pessoas influencia a atividade de uma proteína do sangue que é o alvo molecular da varfarina. Ele e outros cientistas estão a tentar traduzir esta descoberta num teste genético que possa ajudar os médicos a prever a dose apropriada de varfarina com base no perfil de DNA de cada paciente.

## Os genes podem fazer isso?



ZACHARY HUANG (HTTP://CYBERBEE.MSU.EDU)

As abelhas são animais sociais e trabalham em conjunto para manter a colmeia sã. A abelha recoletora (à esquerda) tem cerca de um mês de idade e procura alimento. A obreira de 14 dias (à direita) remove as abelhas mortas da colmeia.

Sabia que, para além das características que podemos ver, como a cor do cabelo e o físico, os genes também contribuem para o nosso comportamento? E pode parecer surpreendente que muitos investigadores estejam a responder a questões básicas sobre a genética do comportamento pelo estudo de insetos.

Por exemplo, Gene Robinson, um entomólogo da *University of Illinois*, em Urbana-Champaign, trabalha com abelhas. Robinson diz que, se estudarmos as abelhas no seu ambiente natural de colmeia, rapidamente nos apercebemos que elas são muito sociáveis. De facto, segundo Robinson, as abelhas não conseguem sobreviver sem a estrutura social da sua comunidade dentro da colmeia.

Esta característica faz com que sejam uma espécie perfeita para estudar a genética do comportamento.

O que é particularmente interessante nas abelhas é que, em vez de estarem presas a uma tarefa em particular, elas trocam de tarefas dependendo das necessidades da colmeia. Robinson identificou alguns genes cuja atividade se altera com a mudança de função, o que sugere que o ambiente dos insetos ajuda a moldar a sua expressão genética.

Os investigadores que estão a começar a tentar perceber estas conexões estão a trabalhar num novo campo de investigação, designado por Robinson como sociogenómica.

O que é que isto significa para os seres humanos? Isto reforça o facto de, longe de serem rígidos, os nossos genomas são influenciados tanto pela hereditariedade como pelo ambiente, sendo ajustados e esculpidos pela nossa vida social e pelo que fazemos diariamente.

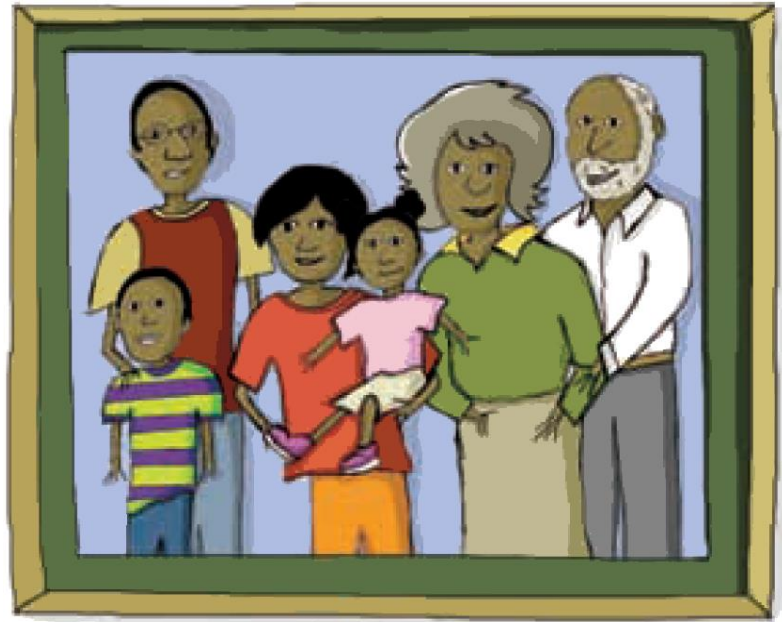
## Causa e efeito

Que mais precisamos de saber sobre o modo como os genes moldam quem somos e em quem nos tornamos?

“Muito,” diz Richard Lewontin, de Harvard, que lançou um aviso contra a simplificação excessiva do papel dos genes no livro de 2001, “A Tripla Hélice”. O principal argumento de Lewontin é que o contexto tem um enorme papel na determinação do crescimento e desenvolvimento dos organismos e nas doenças que estes contraem. O que determina como vai ser uma pessoa, é uma combinação única de fatores genéticos e ambientais, que interagem de um modo difícil de prever.

Poucos cientistas contrariam esta visão. A expressão de um gene e até a tradução do mRNA em proteína dependem do ambiente. Há poucas doenças, a maioria das quais muito raras, que são causadas apenas e só pela mutação de um gene. Na maioria dos casos, ter ou não doença depende, não só dos genes, mas de fatores que controlamos, como a dieta, o exercício físico e se somos ou não fumadores.

Ainda faltam muitos anos até que os cientistas possam ter uma ideia clara da linguagem detalhada do nosso DNA e do modo como esta interage com o ambiente em que vivemos. Ainda assim, devemos tentar descobrir o máximo de informação sobre o historial de saúde da nossa família. Será que muitos dos nossos familiares tiveram diabe-



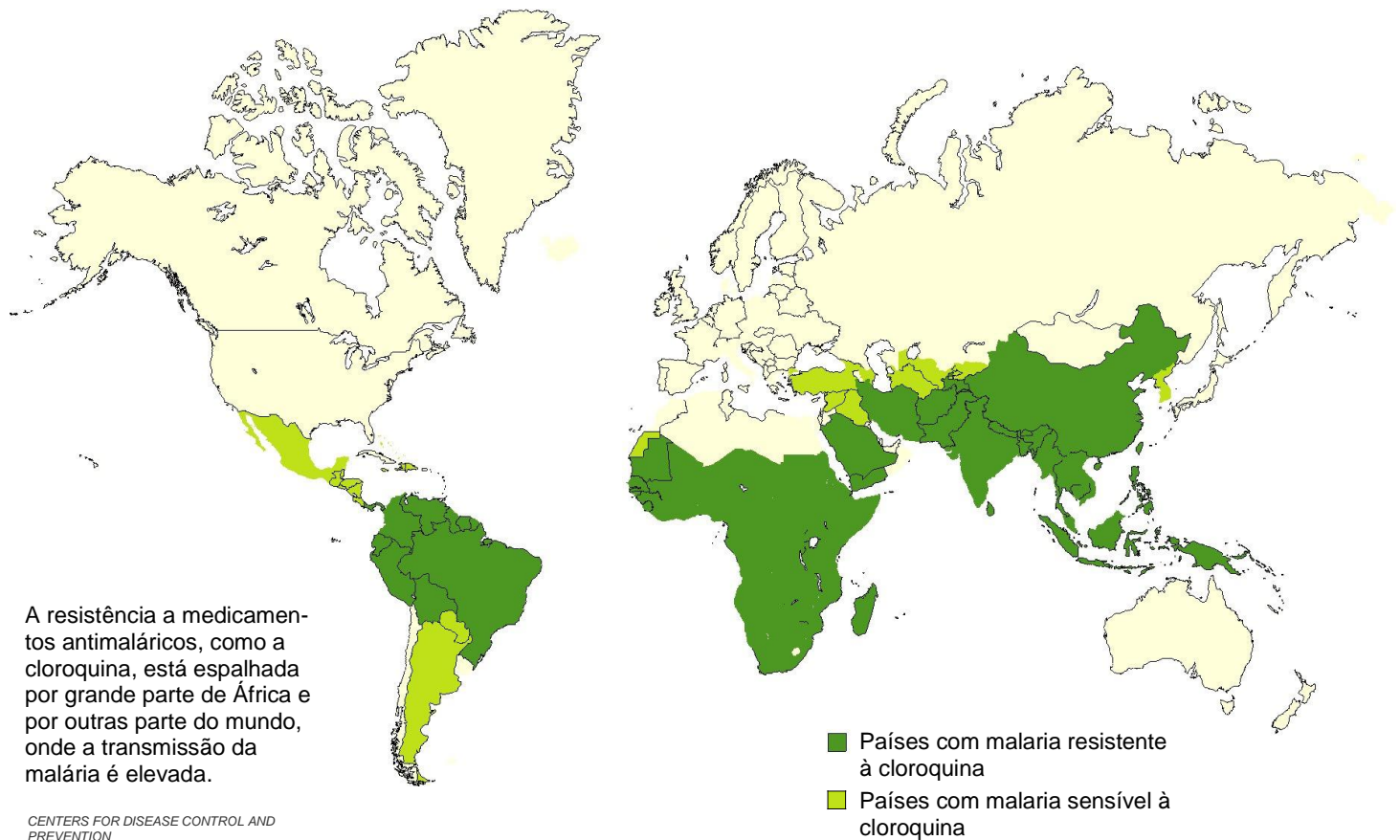
tes? Será que há pessoas que tenham tido cancro ou doenças cardíacas?

Lembre-se que doenças como estas são relativamente comuns, portanto há uma boa probabilidade de que pelo menos um familiar nosso tenha uma delas. Mas, se as doenças cardíacas, diabetes ou certos tipos de cancro forem comuns na família, especialmente se muitos dos nossos familiares tiverem a doença quando são jovens, deveremos falar com o nosso médico sobre os riscos de desenvolvermos a doença.

Em 2005, o Cirurgião Geral dos EUA desenvolveu uma plataforma web para organizar a informação de saúde familiar. Esta ferramenta foi chamada “O Retrato do Coração da Minha Família” (<http://www.hhs.gov/familyhistory>) e organiza a informação num documento que se pode levar para o médico. A informação pode ajudar o médico a determinar os riscos em relação a várias doenças.

Se descobrir que tem um risco superior à média para doenças como o cancro de mama ou doenças cardíacas, pode ser capaz de as prevenir ou atrasar o seu aparecimento, alterando a sua dieta, praticando exercício ou mudando o estilo de vida. Pode também tirar partido de rastreios como as mamografias, colonoscopias, ou testes de glicémia para a diabetes. Os testes de rastreio podem detetar as doenças precocemente, quando o tratamento é quase sempre bem sucedido.

Conhecer as doenças que são frequentes na nossa família, pode ajudar a prevenir-nos contra doenças futuras.



### Nós contra eles

Muitos cientistas focam-se nos genes humanos, a maioria dos quais possui correspondentes nos genomas de organismos modelo. Contudo, no caso das infeções causadas por microorganismos, a compreensão das diferenças entre o nosso genoma e os de bactérias, vírus, fungos e parasitas é uma área muito importante da investigação médica.

A maioria dos medicamentos que tomamos para tratar infeções bacterianas e víricas, advém da procura dos pontos fracos moleculares nestes diminutos organismos. Por exemplo, tal como mencionámos no Capítulo 1, alguns antibióticos matam as bactérias desarmando os seus ribossomas.

Então, porque é que eles não matam também células humanas? Porque os ribossomas humanos e

os bacterianos são diferentes. A sequenciação genómica é uma poderosa ferramenta para identificar diferenças que podem ser alvos promissores de novos medicamentos.

A comparação de sequências genéticas entre organismos resistentes e não-resistentes a medicamentos, pode revelar novas aproximações na luta contra a resistência. Para várias doenças, incluindo a malária, a resistência a medicamentos é um problema mundial.

Embora os investigadores tenham desenvolvido diferentes tipos de medicamentos que tratam esta doença – causada por parasitas transportados por mosquitos, e não uma bactéria ou vírus – a malária é agressiva, especialmente nos países em desenvolvimento.



## NÓS E A GENÉTICA: *Comer menos e viver mais tempo?*

Consumiria uma dieta extremamente baixa em calorias se isso significasse viver mais tempo?

O tipo de dieta de que falamos não implica só cortar aqui e ali. Envolve uma redução severa na ingestão de calorias para cerca de 60% daquilo que normalmente comemos, o suficiente para que a maioria das pessoas sinta uma fome voraz.

Maurice Gueniot, médico francês do século XIX, pensava que o sacrifício valeria a pena. Ao longo da sua vida adulta, comeu muito pouco. Morreu com uns malduros 102 anos!

Mais tarde, na década de 1930, os investigadores continuaram este tipo de trabalhos e mostraram que ratazanas com uma dieta de 20% de fibra indigerível (calorias que não podem ser usadas) viviam mais tempo que aquelas que recebiam alimento normal.

Intrigados por esta relação da dieta com a saúde, os cientistas continuam a investigar as potenciais conexões entre a dieta e o envelhecimento, e estudos genéticos começam a dar-nos algumas pistas.

Por exemplo, o geneticista David Sinclair, da *Harvard Medical School*, descobriu que as proteínas conhecidas como sirtuinas podem ser capazes de atrasar o envelhecimento. À medida que as células de levedura vão crescendo, acumulam DNA extra, o que eventualmente as mata. Sinclair descobriu que as sirtuinas ficam mais ativas nas células de levedura que crescem com uma dieta baixa em nutrien-

tes. Ele argumenta que, ao limitar a formação de DNA extra, as sirtuinas mantêm as leveduras jovens.

Outros cientistas, como o geneticista Stanley Fields da *University of Washington*, acham que a conclusão é precipitada. As suas experiências têm indicado que outros genes, não relacionados, estão ligados ao envelhecimento das leveduras. Ele argumenta que, embora a restrição calórica seja a única intervenção que se demonstrou prolongar o período de vida numa ampla gama de organismos (incluindo mamíferos), a acumulação de DNA extra nem sempre parece ter um papel neste processo.

Então, qual é a resposta final? É, provavelmente, uma mistura de ambas.

Moléculas como as sirtuinas, que estão envolvidas no metabolismo celular, podem proteger as células contra os efeitos nocivos do stress, prolongando o seu período de vida. Outras moléculas, que afetam aspetos diferentes da saúde celular, podem ser igualmente importantes.

O período de vida de organismos multicelulares complexos, como os seres humanos, é afetado por muitos fatores diferentes, acerca dos quais sabemos muito pouco. Com certeza que uma maior compreensão destas moléculas mistério poderia ter um benefício considerável – quiçá a hipótese de acrescentar anos à nossa vida sem a necessidade de passarmos fome!





Os mosquitos transmitem a malária ao captarem parasitas do sangue da vítima e os passarem à pessoa a quem picam a seguir. A resistência também se alastra desta forma.

Isto deve-se parcialmente ao facto de nem todas as pessoas terem acesso aos tratamentos ou a medidas simples de prevenção, como as redes mosquiteiras, que protegem as pessoas das picadas de mosquito enquanto dormem.

Mas, o próprio parasita da malária é um outro problema, já que evoluiu rapidamente, gerando formas de evitar os efeitos dos medicamentos antimaláricos.

Os cientistas estão a tentar contrariar este processo estudando a informação genética do microorganismo. No caso da malária, geneticistas como Dyann Wirth, da *Harvard School of Public Health*, comparam os genomas de parasitas resistentes aos medicamentos antimaláricos com os não resistentes.

A investigação de Wirth sugere que deveria ser possível desenvolver um teste genético, simples e barato, que seria aplicado às pessoas com malária, em qualquer parte do mundo. Este teste identificaria os medicamentos com mais probabilidade de eficácia e ajudaria a diminuir a taxa de aparecimento de resistência dos parasitas aos medicamentos antimaláricos de que já dispomos.

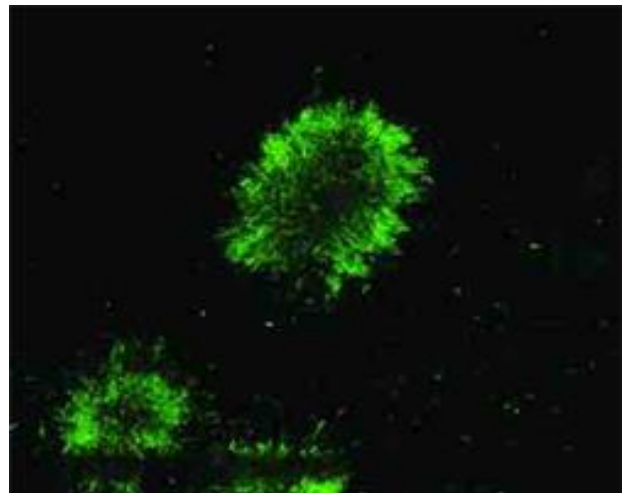
Os biofilmes, como o que se vê nesta fotografia de microscópio de fluorescência, são comunidades bacterianas.

## Guerra de bandos

Sabia que os cientistas estão a usar a genética para desfazer bandos de... micróbios? Estes bandos, conhecidos como **biofilmes**, são camadas de “muco” que se desenvolvem naturalmente quando as bactérias se agregam em superfícies como rochas, metal e madeira... ou nos nossos dentes!

Os biofilmes crescem em todo o tipo de condições. Por exemplo, um biofilme conhecido como “verniz do deserto” cresce em rochas, paredes de desfiladeiros ou, por vezes, em serras inteiras, deixando manchas avermelhadas ou de outras cores. Pensa-se que os petróglifos deixados em rochedos e paredes de cavernas por primitivos habitantes do deserto seriam criados pela raspagem de formações de verniz do deserto com um objeto duro.

Por vezes, os biofilmes têm funções úteis. Um dos melhores exemplos do uso de biofilmes na resolução de problemas importantes, é a limpeza de esgotos.





Bonnie Bassler (à direita) usa bactérias que brilham no escuro para estudar a genética dos biofilmes.

DENISE APPLEWHITE

Mas, os biofilmes podem ser bastante nocivos, contribuindo para uma ampla gama de problemas graves de saúde, como cólera, tuberculose, fibrose quística e intoxicações alimentares. Também estão na base de muitas doenças que não são graves, mas ainda assim problemáticas, como otites e a degradação dos dentes.

As bactérias formam biofilmes como medida de sobrevivência. Ao viverem em grandes grupos, em vez de isolados, os organismos são capazes de partilhar nutrientes e conservar energia. Como é que fazem isso?

Um biofilme não é só um agregado de células – é uma estrutura altamente sofisticada. Como em qualquer comunidade, os indivíduos do biofilme comunicam entre si.

Porém, muitos aspetos dos biofilmes ainda são mal compreendidos. A geneticista Bonnie Bassler, da *Princeton University*, em

New Jersey, está a trabalhar para uma melhor compreensão dos biofilmes, com o objetivo de ser capaz de usar este conhecimento para desagregar “encontros de bandos” bacterianos.

Os objetos de estudo de Bassler têm um grande apelo visual. Eles brilham no escuro, mas só quando fazem parte de um grupo. A bioluminescência (assim se chama ao brilho) é devida a reações químicas que ocorrem no biofilme. É uma forma das bactérias comunicarem, de estimarem o tamanho da comunidade e de se distinguirem de outros tipos de microorganismos.

Através dos seus estudos, Bassler identificou um conjunto de moléculas que os microorganismos dos biofilmes usam para passarem mensagens entre eles. Bassler argumenta que, desenvolvendo métodos genéticos para cortar a “tagarelice”, será capaz de fazer com que as comunidades bacterianas se desagreguem. Esta aproximação seria uma via completamente nova de tratar problemas de saúde associados a biofilmes nocivos.

## *As ferramentas da genética: Matemática e a Medicina*

E se os técnicos de saúde pública tivessem um guia com instruções a seguir no caso de surto de uma doença infecciosa desconhecida? O que os ajudaria na preparação deste tipo de cenário seria a capacidade de saberem, previamente, como é que uma epidemia se desenvolve e alastra.

Com este objetivo em vista, alguns cientistas estão a usar ferramentas matemáticas para criarem simulações, ou modelos, de surtos de doenças infecciosas. Podem depois usar o modelo para testar os efeitos de várias estratégias de intervenção. Parte do trabalho envolve a introdução de informação genética sobre a evolução dos organismos infecciosos ao longo do tempo e da velocidade com que mudam, à medida que interagem com as populações humanas.



As simulações computacionais estão a ajudar os cientistas a compreender o modo como as doenças infecciosas alastram.

Desde 2005, o *Models of Infectious Disease Agent Study* (MIDAS – Estudo de Modelos de Agentes de Doenças Infecciosas), uma equipa de biólogos, cientistas computacionais, estatísticos, matemáticos, sociólogos e outros, tem estado a modelizar uma pandemia de gripe (uma enorme epidemia global).

Inicialmente, os modelos focaram-se na gripe aviária, um tipo de doença que ocorre, de forma natural, em aves selvagens. Na altura, os especialistas em saúde de todo o mundo estavam preocupados com a possibilidade de mutação do material genético do vírus, o que facilitaria a transmissão desta gripe entre seres humanos.

Para simular a expansão potencial da doença, os cientistas criaram um programa de computador que incorporava informação sobre o vírus da gripe aviária em comunidades reais. A inclusão de detalhes sobre as pessoas (não só as suas idades e sexo, mas também local de residência, trabalho e escola), permitiu aos cientistas criarem uma população sintética que espelhava o modo como uma população real poderia ficar doente e espalhar a doença.

Os cientistas correram os programas em grandes computadores para verem como é que a gripe alastraria, com ou sem diferentes intervenções. Os resultados indicaram que, para controlar a epidemia com êxito, os técnicos de



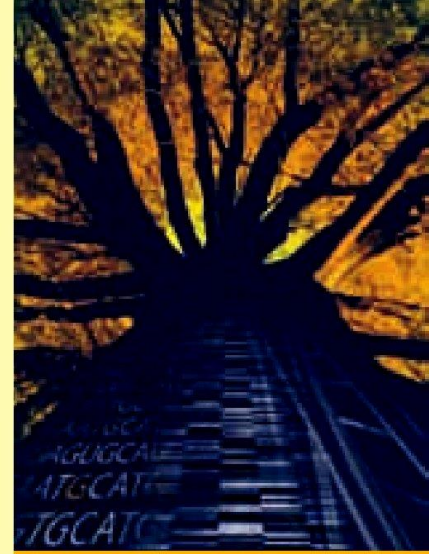
saúde teriam de ser céleres na deteção dos primeiros casos de gripe e implementarem uma combinação de medidas de saúde pública muito rapidamente.

Estes primeiros trabalhos ajudaram os cientistas do MIDAS a desenvolverem modelos semelhantes para o vírus da gripe H1N1, a primeira estirpe de gripe pandémica desde 1968. A partir de abril de 2009, começaram a reunir os dados de saúde pública para simularem a expansão potencial desta gripe global, identificarem os grupos mais propensos a ficarem doentes e avaliarem a utilidade de diferentes medidas de saúde pública, como a vacinação e a quarentena. Os modelos sugeriram que a vacinação das crianças em idade escolar no início de um surto poderia reduzir a expansão da doença, e que as pessoas com risco de complicações

graves deveriam tomar medicamentos antivíricos aos primeiros sinais da doença

Durante os esforços de modelização, tanto da gripe aviária como da H1N1, os cientistas do MIDAS trabalharam em proximidade com os técnicos de saúde pública, para obterem respostas a questões específicas. As respostas foram usadas na elaboração do plano americano para enfrentar pandemias de gripe.

No entanto, a gripe não é a única doença infecciosa que afeta as pessoas. Os cientistas do MIDAS estão também a modelizar outras grandes ameaças à saúde, incluindo a cólera, a febre de dengue, a malária, a tuberculose e a *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA).



## Compreendeste?

Discute o modo como a matemática pode ajudar os cientistas a colocarem questões sobre a saúde humana.

Contribuirias com uma amostra do teu DNA para a investigação genética sobre doenças comuns, como as doenças cardíaca, depressões ou cancro, mesmo que não tivesses nenhum destes problemas de saúde? Porquê?

Os medicamentos funcionam do modo previsto apenas em metade das pessoas que os tomam. Portanto, os cientistas estão a tentar fazer “medicamentos personalizados”, que funcionam muito bem num indivíduo porque correspondem ao seu perfil genético. O desenvolvimento deste tipo de medicamentos levanta algum tipo de problema económico, social ou de outro tipo?

## Genética do século XXI

A Medicina evoluiu tremendamente desde as civilizações humanas primitivas, quando o diagnóstico e tratamento das doenças estava longe de ser científico. A Medicina medieval, por exemplo, estava fortemente baseada em crenças sobrenaturais. O conhecimento científico limitado levava a

práticas aparentemente bizarras, como a abertura de veias da pessoa doente e a extracção de grandes quantidades de sangue precioso!

Mais tarde, no período renascentista dos séculos XV e XVI, os académicos centraram-se na anatomia. Um deles, o artista/inventor italiano Leonardo da Vinci, criou belas e rigo-



No final do século XVI, a anatomia era um dos focos de atenção mais comuns dos cientistas.

rosas ilustrações do corpo humano. O seu trabalho, e o de outros cientistas dessa época, focava-se na prática da disseção, que oferecia detalhes nunca antes vistos da arquitetura corporal dos membros, articulações, músculos, nervos e vasos.

A Medicina Moderna iniciou-se realmente no século XIX, após a invenção do microscópio. Aí nasceram as disciplinas médicas da fisiologia, patologia e microbiologia. Durante esta época, os cientistas descobriram que as bactérias, e não os espíritos malignos ou entidades imaginárias, causavam doenças humanas como a cólera, o carbúnculo e a tuberculose.

O nascimento da genética moderna, que se deu no século XX, acelerou o estudo de todas estas áreas da ciência. Agora, no início do século XXI, há ainda mais oportunidades para uma transformação do conhecimento científico numa melhor saúde para todos.

Por vezes, damos como adquirida a espantosa complexidade do corpo humano. Sem sequer pensarmos nisso, suamos para manter a temperatura corporal, temos fome quando precisamos de energia e sentimos cansaço quando precisamos de dormir.

Estas acções, aparentemente simples, requerem a coordenação sofisticada de muitos órgãos diferentes e dos milhões de moléculas que trabalham em conjunto no seu interior. Na base destas acções, estão milhares de redes de genes em interação. Mas estes siste-



Cientistas do século XIX descobriram que as bactérias podem provocar doenças. A *Bacillus anthracis* (à esquerda) causa carbúnculo e a *Vibrio cholerae* (em baixo) causa cólera.

PAUL KEIM (CARBÚNCULO),  
CDC/WILLIAM A. CLARK (CÓLERA)

mas parecem ter muitas mais flutuações do que os cientistas originalmente suspeitavam.

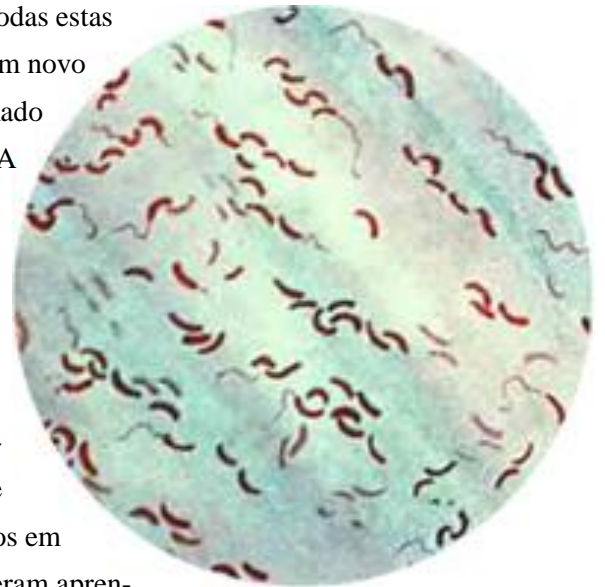
Um dos desafios atuais é o mapeamento das acções e interações de todas estas moléculas, o foco de um novo campo de estudo chamado

### **biologia de sistemas.** A

investigação genética e de genómica está a ajudar os cientistas a abordarem

muitas questões nesta área. Através da elaboração de modelos de células, tecidos e órgãos em

ação, os cientistas esperam aprender como é que estes sistemas complexos e dinâmicos funcionam. Os investigadores precisam destes dados básicos para poderem compreender como é que os sistemas falham quando a doença ataca. Uma das ferramentas essenciais desta investigação é o computador.



### Não há laboratório? Não há problema!

Quem trabalha na interseção da ciência dos computadores com a biologia, muitas vezes combina e analisa dados de muitas fontes diferentes em busca de padrões informativos.

Andrey Rzhetsky, da *University of Chicago* é uma destas pessoas.

Usando uma aproximação conhecida como engenharia do conhecimento, ele e a sua equipa escrevem programas de computador que rastreiam o conteúdo de milhares de artigos científicos publicados. A ferramenta de “mineração de conhecimento” que eles usam, chamada *GeneWays*, foca-se primariamente em trabalhos de investigação sobre alterações em genes e proteínas.



Primeiro, o programa faz um rastreio dos artigos científicos usando termos de busca pré-determinados, como numa pesquisa no motor Google™. Depois, avalia os resultados da busca e assegura-se de que eles não se sobrepõem. Por exemplo, se uma molécula tem 16 nomes diferentes em diferentes artigos, o programa simplifica para um só nome.

### Proteína fluorescente verde

Cá está uma manchete interessante: “Medusas que brilham no escuro revolucionam a investigação genética!”

Embora possa parecer bizarra, a afirmação é verdadeira. Há uma proteína de uma medusa que é essencial nas experiências de biologia celular modernas, que seguem os movimentos, abundância e interações de milhares de proteínas nas células.

A proteína fluorescente verde (GFP) é uma proteína natural que se encontra em pontos específicos da medusa. Estes pontos brilham porque a proteína absorve a energia da luz ambiente e produz uma luz de cor diferente.

Os cientistas não sabem exatamente o como nem o porquê das medusas usarem este brilho, mas sabem que elas não emitem *flashes* umas às outras no escuro, nem brilham continuamente. E o brilho raramente é observado em animais que não sejam perturbados.

Extraída da medusa, a GFP tem tido um importante papel no avanço do estudo de genes e das proteínas por eles codificadas. A história de como a GFP se transformou numa ferramenta de investigação

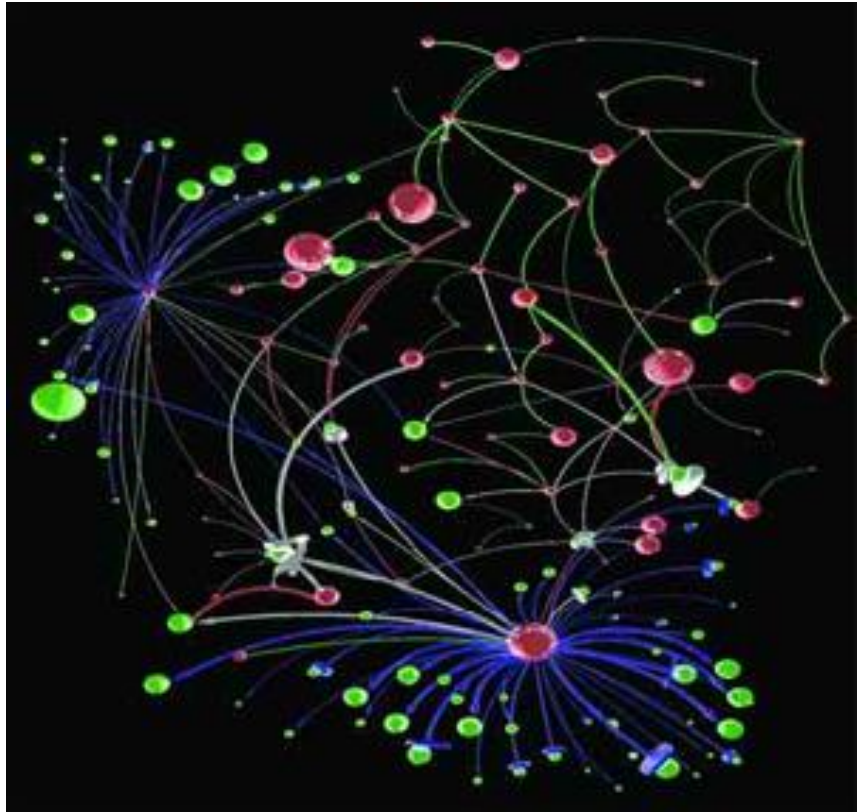


▲ Os espermatozoides da mosca-da-fruta brilham com cor verde quando expressam o gene para a proteína fluorescente verde.



Por fim, depois de aplicar regras específicas, quase como que uma “gramática biológica”, o programa identifica associações, relações possíveis entre moléculas. A informação vai então para uma base de dados que Rzhetsky e outros cientistas usam para construir grandes redes de interações moleculares.

Rzhetsky e a sua equipa usam o *GeneWays* para identificarem genes de risco para a doença de Alzheimer, uma doença complexa que se pensa ser causada por muitos fatores. Ao analisar os dados, Rzhetsky encontrou “nós” importantes, moléculas que têm papéis chave na rede de genes da doença modelizada pelo *GeneWays*. Estas interações moleculares previstas foram mais tarde confirmadas por outros investigadores que estavam a trabalhar em laboratório, o que realça a importância da modelação computacional como modo de procurar saber mais sobre as bases moleculares das doenças.



ANDREY RZHETSKY, KEVIN P. WHITE

▲ Andrey Rzhetsky usa o programa de computador *GeneWays* para localizar “nós” importantes de atividade (esferas grandes) dentro de enormes redes de genes. Esta rede em particular representa as vias de desenvolvimento embrionário numa mosca-da-fruta.

começou em 1992, quando Martin Chalfie, da *Columbia University*, mostrou que o gene que codifica a GFP produzia uma proteína fluorescente quando era removido do genoma da medusa e transferido para as células de outros organismos (veja a página 38). Chalfie, um biólogo do desenvolvimento, começou por inserir o gene em bactérias e vermes, criando versões brilhantes destes organismos.

Desde essa altura, os investigadores têm transferido o gene da GFP para muitos outros organismos, incluindo moscas-da-fruta, ratos e coelhos – e até mesmo células humanas a crescerem em placa. Recentemente, os cientistas usa-

ram o gene da GFP para criarem peixes-zebra com brilho verde. Embora os peixes tenham sido criados para efeitos de investigação científica, acabaram por se tornar uma espécie “exótica” em aquários caseiros.

Graças à GFP e tecnologias relacionadas, os cientistas podem agora ver células vivas e o seu conteúdo, em constante movimento. A GFP também é usada em testes diagnósticos para drogas, alimentos, herbicidas e químicos perigosos.

Chalfie e dois outros cientistas receberam o Prémio Nobel da Química em 2008 pela descoberta e desenvolvimento da GFP.



MARTIN CHALFIE

▲ Os cientistas usaram a engenharia genética para que este verme experimental expresse a GFP em duas das suas células nervosas (pontos verdes).



### Perguntas Difíceis

Embora a tarefa de estudar grandes volumes de dados genómicos continue a ser um desafio central na biologia e medicina modernas, um dos dilemas complicados que surgiram desta investigação é de cariz ético-social: como é que as pessoas devem usar a informação sobre os seus próprios genes?

Como a informação genética é, ao mesmo tempo, poderosa e incrivelmente pessoal, existem profundas preocupações sociais acerca do seu uso. Estas preocupações incluem o potencial para a discriminação com base no risco da pessoa sofrer uma doença ou na sua suscetibilidade à toxicidade de um químico ambiental.

Algumas leis já em vigor (nos EUA) protegem os indivíduos do uso ilegítimo da sua informação genética. Na visita a um novo médico, enfermeiro ou dentista, é dado um formulário sobre os direitos de privacidade médica, que deve ser lido e assinado. Esta lei impede o uso e partilha da informação genética e médica pessoal sem o conhecimento do paciente.

Uma outra lei americana proíbe a discrimi-

nação pelas seguradoras de saúde e pelos empregadores com base na informação genética.

É importante perceber que, na maior parte dos casos, a informação genética não é prova definitiva de que a doença vai ocorrer. Mas se, por exemplo, tivermos um forte historial familiar de cancro de mama, pode haver um gene defeituoso na nossa família que aumenta o nosso risco de desenvolver a doença.

Os médicos podem agora testar duas variantes conhecidas de genes que estão associadas ao cancro de mama: BRCA1 e BRCA2. Se formos portadores de alguma destas variantes, o nosso risco de vir a ter cancro de mama é significativamente maior do que numa pessoa que não tenha a variante. Mas, algumas pessoas que têm a variante do gene BRCA, nunca chegam a ter cancro de mama.

Só cerca de 5% de todos os cancros de mama podem ser atribuídos a uma variante genética hereditária conhecida. Como tantos cancros de mama não estão relacionados com o BRCA1 ou BRCA2, a testagem genética para estas variantes é irrelevante para a maioria das pessoas que não têm um historial familiar de cancro de mama.

Mas, digamos que temos um familiar cujo teste para o BRCA1 ou 2 foi positivo. Deveríamos também fazer o teste? Claro que é uma pergunta difícil, mas considere o seguinte: saber antecipadamente que este risco existe, pode salvar a nossa vida. Por exemplo, poderemos começar a fazer mamografias ou outros

exames de diagnóstico mais cedo. Se se detectar o cancro precocemente, geralmente este será mais fácil de tratar e as probabilidades de cura serão muito maiores.

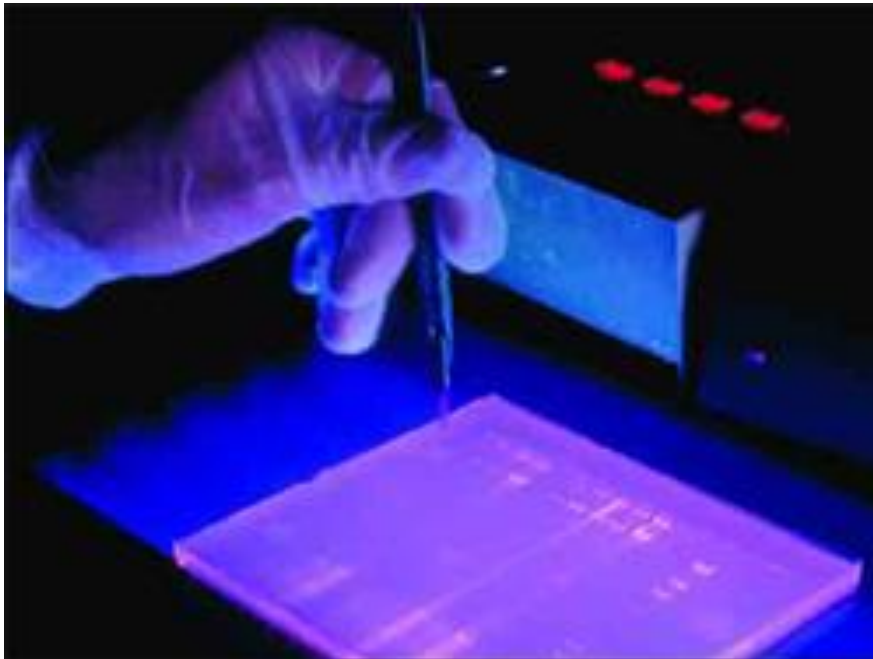
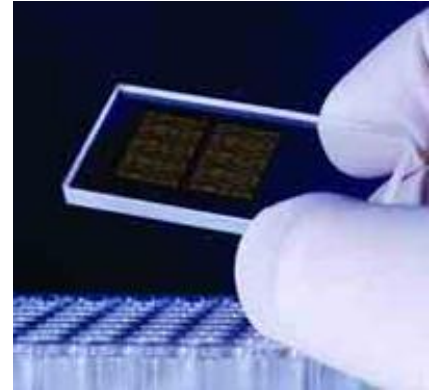
Atualmente, muitos laboratórios de diagnóstico dos EUA disponibilizam testes genéticos para quase 2000 doenças. Alguns destes testes detetam problemas em cromossomas inteiros e não só em genes individuais. Talvez o exemplo mais conhecido de um problema cromossómico seja o do Síndrome de Down, em que as células têm uma cópia extra do cromossoma 21 (veja a página 11).

A maioria das doenças genéticas não é causada por uma anomalia cromossómica, nem mesmo por uma variante genética. A

fibrose quística, por exemplo, é devida a um gene defeituoso, mas há mais de 30 variantes desse gene que podem causar a doença e essas são apenas aquelas que os investigadores já conhecem!

Como é possível haver 30 variantes do mesmo gene? Recordemos que o gene é uma longa sequência de DNA, que consiste em centenas de nucleótidos. Uma alteração num desses nucleótidos dá origem a uma variante, uma alteração noutra origina outra, e assim sucessivamente.

Como há tantas possibilidades, é difícil dizer se uma pessoa tem ou não uma variante do gene da fibrose quística. Portanto, o teste genético padrão para esta doença rastreia as mais de 30



▲ Os cientistas estão a desenvolver testes genéticos que vão ajudar os médicos a diagnosticar e tratar doenças.

variantes que sabemos causar a fibrose quística.

Geralmente, os médicos só pedem um teste genético se a pessoa tiver historial familiar de uma doença. Mas, mesmo assim, não é simples decidir se se deve fazer ou não um teste. Há que pensar no que fariamos com essa informação. Outro aspeto a considerar é se *poderemos* fazer alguma coisa com o conhecimento obtido com o teste genético.

Já mencionámos o que se pode fazer se descobirmos que temos um alto risco de cancro de mama. Mas, e se tratar de uma doença que surge na meia-idade ou na velhice? Ou uma doença para a qual não existe ainda cura?

Como um adolescente ou jovem adulto, quereria saber que poderia ou não vir a sofrer de uma doença séria, quiçá incurável, mais tarde?



Tanto os pacientes como os médicos enfrentam estes difíceis dilemas todos os dias. Mesmo daqui a muitos anos, quando os investigadores já souberem mais sobre as raízes moleculares das doenças, os testes genéticos dificilmente serão uma fonte de respostas fáceis. Na maioria dos casos, nem sequer vão dar uma resposta do tipo “sim” ou “não”.

Em vez disso, tal como acontece com o teste do colesterol, farão previsões sobre o risco de uma pessoa ter certa doença ser relativamente alto, baixo, ou intermédio. Isto deve-se ao facto de que, para além dos genes, muitos fatores (que incluem aspetos do estilo de vida, como a dieta e o exercício), terem também um papel na nossa saúde.

### Bons Conselhos

Porque a estória dos genes e da saúde é tão complicada, e é provável que assim continue durante algum tempo, é muito importante considerar a informação genética em contexto. Os profissionais de saúde conhecidos como conselheiros genéticos, podem ser uma grande ajuda para as pessoas que estão a pensar fazer um teste genético.

Como profissão, o aconselhamento genético já existe desde meados do século XX. Contudo, só algumas clínicas especializadas ofereciam aconselhamento nessa época. Hoje, o aconselhamento genético está mais disseminado.

## NÓS E A GENÉTICA: *O DNA na luta contra o crime*

Tal como a nossa impressão digital, os nossos genes são únicos, a não ser que tenhamos um gémeo idêntico. Assim, o “*fingerprinting*” (“impressão digital”) de DNA tornou-se uma poderosa ferramenta de combate ao crime. A genética forense é uma especialidade em crescimento cujas aplicações vão muito além de por criminosos atrás das grades.

Para além da identificação de suspeitos que deixam rastros na cena do crime (por exemplo, fios de cabelo, gotas

de sangue ou células da pele), a tecnologia de genética forense permite a identificação de vítimas de desastres naturais, como o tsunami de dezembro de 2004 que devastou a Indonésia e outros países asiáticos. O *fingerprinting* de DNA também permite associar um paciente de transplante a um dador de órgãos ou estabelecer a paternidade e outras relações familiares.

O *fingerprinting* genético não está limitado às pessoas. Pode encontrar pequenos, mas potencialmente mortais, sinais de presença de bactérias causadoras de doenças na água ou alimentos, determinar se um cavalo caro é ou não filho de um vencedor da *Kentucky Derby* ou se os progenitores de um cachorro eram primos.

As técnicas de *fingerprinting* de DNA funcionam com a análise das diferenças entre sequências genéticas que se sabe serem variáveis entre indivíduos de uma espécie. Os cientistas leem a sequência em mais de dez localizações para criarem um perfil molecular. A probabilidade de uma “impressão digital” molecular ser a mesma em duas pessoas ou organismos é infinitamente pequena.



Atualmente, os conselheiros genéticos têm uma formação rigorosa (nos EUA), que inclui um mestrado onde aprendem genética, medicina, procedimentos laboratoriais, aconselhamento, serviço social e ética. Os conselheiros genéticos executam o seu trabalho em diferentes contextos, incluindo hospitais, clínicas privadas, agências governamentais e laboratórios universitários.

Um aspeto interessante deste trabalho é que os conselheiros genéticos atendem as necessidades de famílias inteiras, não só de pacientes individuais. Para avaliar o risco genético e as suas consequências potenciais, estes profissionais reúnem o historial médico da família, cobrindo várias gerações.

## A genética, os negócios e a lei

Um cientista pode reclamar direitos sobre um gene que descobriu em vermes e que tem um correspondente quase idêntico em humanos?

Uma pessoa que tenha doado sangue ou uma amostra de tecido tem direito aos lucros de uma empresa que desenvolva um medicamento baseado na informação genética dessa amostra, ou a um fornecimento vitalício desse medicamento?

Uma amostra de sangue ou de outro tecido que tenha sido doada com um determinado propósito pode, alguns anos mais tarde, ser usada num estudo completamente diferente, sem que o dador o autorize?

Estes e outros problemas são calorosamente

## Trabalho de campo

A palavra mais utilizada em referência às aplicações da investigação genética, especialmente aquelas que levam a produtos de uso humano, é **biotecnologia**. Envolve técnicas que usam seres vivos (ou substâncias derivadas desses organismos) para vários fins práticos, como a produção de um produto biológico.

Uma das grandes aplicações da biotecnologia é na agricultura. Na verdade, isto não é novidade. A humanidade já pratica biotecnologia agrária há mais de 10 000 anos. Muitas práticas de agricultura tradicional, desde a criação de plantas ao cruzamento de animais, são realmente formas de biotecnologia.

Mas na indústria agrária atual, geralmente associa-se a biotecnologia ao uso de biologia molecular, tecnologia de DNA recombinante, clonagem e outras aproximações científicas recentes, usadas para a produção de plantas e animais com novas características.

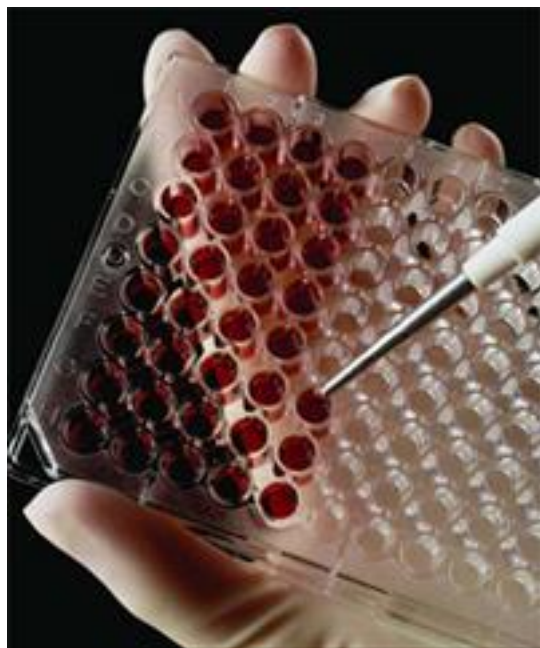
Isto geralmente implica a transferên-

cia de material genético de um organismo para outro. Usando as mesmas técnicas que foram desenvolvidas para a inserção de genes em animais para fins científicos, os cientistas podem criar plantas com características desejáveis, como um melhor sabor ou maior resistência a pragas de insectos. A transferência de genes específicos é mais rápida e eficiente que as técnicas de cruzamento tradicionais.

Nos EUA, há mais culturas geneticamente modificadas do que em qualquer outro país do mundo. Em 2009, 85% do milho do país, 88% do seu algodão e 91% da soja foram cultivados a partir de sementes geneticamente modificadas para resistirem a pragas e a certos herbicidas que são usados no controlo da vegetação.

Muitos acham que a biotecnologia agrária é uma importante força motriz para a melhoria da saúde mundial. Dizem que as modificações genéticas podem ser a única esperança para as culturas atacadas por pragas, como as bananas, que são essenciais à economia de países pobres. A criação de plantas comestíveis que contenham medicamentos, que servem como uma forma de vacinação ou de ingestão de nutrientes extra (como o arroz





debatidos nos círculos ético-legais. Muitos dos tópicos mais controversos têm a ver com a ideia de se patentarem formas de vida.

Tradicionalmente, quando um inventor surge com uma nova ideia e quer vendê-la (quer seja a ideia de um barco telecomandado ou de um produto químico laboratorial), submete uma proposta ao *U.S. Patent and Trademark Office* (Gabinete Americano de Patentes e Marcas Registradas).

Com a emissão de patentes, o Governo Federal dá ao dono a propriedade da sua criação. As patentes dão aos criadores tempo para otimizar os seus produtos e controlarem o modo como as suas invenções são usadas, permitindo-lhes

desenvolvido recentemente que produz vitamina A), poderiam também contribuir de forma importante para a saúde global.

Mas a oposição dos agricultores e consumidores, dentro e fora dos EUA, tem ensombrado o futuro da biotecnologia agrária. Alguns colocam objeções ao desenvolvimento de plantas que são resistentes a herbicidas, parcialmente devido à preocupação de que esse caráter “salte” para as ervas, fazendo com que estas se tornem impossíveis de destruir.

Os grupos de defesa ambiental têm receio que as plantas geneticamente modificadas possam ter impacto na biodiversidade do planeta ao prejudicarem insetos benéficos e possivelmente outros organismos. Contudo, a *U.S. Environmental Protection Agency* (Agência Americana de Proteção do Ambiente) diz que não há, até agora, provas que indiquem que as culturas biotecnológicas tenham efeitos adversos na vida selvagem, plantas ou insetos benéficos.

Claro que é essencial que se façam cuidadosos testes de campo com as novas variedades de plantas e animais geneticamente modificados, para assegurar que não causam danos a outros organismos ou ao ambiente.



A biotecnologia ajuda os cientistas agrários a criar culturas com características desejáveis. A maioria do algodão e soja cultivados nos EUA, provêm de sementes geneticamente modificadas que resistem a vírus e outras pragas agrícolas.

lucrar com sua criatividade.

Porém, ninguém inventou um gene, um químico que ocorre naturalmente ou uma proteína. Portanto, porque é que uma pessoa ou empresa deveriam ser donos e controlarem o seu destino no mercado?

As leis de patentes dos EUA e Europa proíbem o patenteamento de um gene, tal como ele ocorre no corpo humano. Mas, já foram emitidas patentes para usos médicos específicos da informação genética.



As patentes podem ser muito boas para o negócio e podem ajudar a uma maior disponibilização de resultados de investigação através de projectos comerciais, mas elas também têm o potencial de travar a investigação porque os detentores das patentes controlam o modo como a informação relacionada com a patente é usada. Por exemplo, os investigadores que queiram usar informação genética patenteada podem ser obrigados a comprar uma licença primeiro. Isto pode representar um grande consumo de tempo e ser muito caro.

Tendo como preocupação os efeitos negativos das patentes de genes, os *U. S. National Institutes of Health* (Institutos Nacionais de Saúde Americanos) têm trabalhado com o *U.S. Patent and Trademark Office* (Gabinete Americano de Patentes e Marcas Registadas) para estabelecerem diretivas sobre o tipo de informação genética que pode ser patenteada. Como esta área de investigação médica está em constante mudança, os cientistas governamentais, legisladores e os tribunais continuam a clarificar os problemas relacionados com as patentes e licenças, na esperança de manter no domínio público os dados mais valiosos para a investigação.



## Carreiras em genética

As oportunidades de trabalho em genética e genómica nunca antes foram tantas e tão entusiasmantes. Para além de estudar genes humanos, os cientistas estão a reunir informação sobre os genes de muitos outros seres vivos, desde microorganismos patogénicos até organismos modelo, como os ratos e as *Drosophila*, gado e plantas de cultivo.

Embora os computadores façam parte do trabalho, esta avalanche de informação tem que ser analisada por milhares e milhares de cérebros humanos. Para além de identificar genes, os cientistas têm que descobrir o que cada gene faz e, ainda mais complicado que isso, como é que o fazem.

Precisamos de cientistas no laboratório, de médicos para fazerem ensaios clínicos e tratarem dos pacientes, de conselheiros genéticos para ajudarem as pessoas a compreenderem a informação dos seus genes e de advogados e especialistas em ética que abordem os problemas legais e políticos sobre o uso da informação genética.

Há especialmente uma grande demanda por especialistas em matemática, engenheiros, cientistas computacionais e físicos. O campo da bioinformática, que desenvolve *hardware* e *software* para armazenar e analisar a enorme quantidade de dados que está a ser gerada pelos investigadores em ciên-



cias da vida, tem falta de profissionais qualificados. Como resultado, os cientistas bioinformáticos são muito procurados.

Muitas das carreiras em genética e genómica exigem graus académicos avançados, como o Doutoramento ou Mestrado. Mas, (nos EUA) os licenciados também são necessários para preencherem milhares de postos de trabalho interessantes, como o de conselheiro genético, assistente de investigação e técnico de laboratório.

Para mais informação sobre carreiras nesta área (nos EUA), visite: [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_genome/education/careers.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_genome/education/careers.shtml) ou <http://science.education.nih.gov/LifeWorks>.

## As ferramentas da genética: Informática e bases de dados

Na maior parte da história da Biologia reuniram-se e analisaram-se os dados recorrendo à velha e simples aritmética. Gregor Mendel fez análises genéticas simplesmente contando os diferentes tipos de descendentes produzidos pelas suas ervilhas. Em nítido contraste, a investigação genética atual cria demasiados dados para que uma só pessoa, ou até mesmo uma equipa científica, os possa compreender. São então necessárias novas tecnologias para gerir esta enorme quantidade de dados.

Considere o seguinte: as máquinas de sequenciação genética podem ler centenas de milhar de nucleótidos por dia. Os chips genéticos são ainda mais rápidos. A informação contida no *GenBank*®, uma base de dados de todas as sequências de DNA amplamente usada, duplica em apenas três anos. Um único laboratório a fazer investigação genética de ponta pode gerar centenas de gigabytes de dados por dia, todos os dias. Por comparação, cem gigabytes equivale a um piso inteiro de revistas científicas numa biblioteca académica.

Como é que alguém pode abarcar toda esta informação? A única forma é recorrendo à ajuda de computadores e *software* que podem armazenar os dados e possibilitar aos investigadores a sua organização, pesquisa e análise. De facto, muitos dos desafios atuais da biologia, desde a análise

genética até à descoberta de medicamentos, são, na verdade, desafios à tecnologia de informação. Isto não é surpreendente – basta recordar que o próprio DNA é uma forma de armazenamento de informação.

E onde é que estão armazenados os dados genéticos e genómicos? Uma das primeiras bases de dados biológicos foi criada para armazenar o grande volume de dados gerados pelas experiências com a mosca-da-fruta *Drosophila melanogaster*.

Chama-se *FlyBase*, e transformou-se num enorme repositório eletrónico internacional de informação sobre a genética e a biologia molecular da *Drosophila*, gerido por e para cientistas. A informação abrange um século de literatura científica sobre *Drosophila melanogaster* e os seus parentes, incluindo as sequências completas dos seus genomas.



IMAGEM NO ECRÃ DO COMPUTADOR: CORTESIA DE TOM SLEZAK, DO LAWRENCE LIVERMORE NATIONAL LABORATORY



## Comprendeste?

Achas que as ferramentas de investigação modernas, derivadas da genómica e da bioinformática, vão mudar a prática da Medicina? Como?

Se um geneticista te revelasse que tinhas uma hipótese em cem de desenvolveres uma doença como a diabetes tipo 2, que se pode prevenir com alterações do estilo de vida (como seguir uma dieta mais saudável e exercício), mudarias o teu comportamento? E se esse risco fosse de um em dez?

Em que medida é que a engenharia genética é similar à agricultura tradicional? E quais são as diferenças?

Uma companhia de biotecnologia usa informação genética de um paciente voluntário e desenvolve um medicamento eficaz e rentável. O paciente deveria ter conhecimento de que fez parte deste processo? Porquê ou porque não? E se esta investigação não levar a nenhum avanço médico?



As bases de dados como a *FlyBase* também são úteis para os cientistas que trabalham com outros organismos, como ratos ou seres humanos. Um investigador que descubra um novo gene de mamífero pode consultar a *FlyBase*, para verificar se as moscas-da-fruta têm um gene semelhante e se a base de dados contém pistas sobre a função do gene. Como as funções de muitos genes são mantidas durante a evolução, o conhecimento da função de um gene num organismo, muitas vezes dá pistas valiosas sobre a sua função noutro organismo, mesmo que as duas espécies sejam parentes muito afastadas.

Outras comunidades de investigadores também criaram as suas próprias bases de dados, incluindo os que se dedicam à investigação do verme *Caenorhabditis elegans* (*WormBase*), da ameba do solo (*Dictyostelium*

*discoideum* (*DictyBase*) e da estirpe de levedura usada em muitos estudos de laboratório (*Saccharomyces Genome Database*).

Um dos objetivos chave é assegurar que todas estas bases de dados podem “falar” umas com as outras. Desse modo, as descobertas semelhantes feitas em diferentes organismos (o importante fio condutor da Biologia) podem ser rapidamente identificadas e mais análises realizadas.

Para que esta comunicação entre bases de dados funcione, os investigadores de diferentes campos devem usar os mesmos termos na descrição dos processos biológicos. O desenvolvimento e uso de uma “ontologia” universal (de uma linguagem comum) está a ajudar os cientistas a analisarem a complexa rede biológica subjacente à nossa saúde.

## Glossário

**Aminoácido** | A unidade constituinte das proteínas. Existem 20 aminoácidos, cada um dos quais codificado por três nucleótidos adjacentes numa sequência de DNA.

**Antecipação** | Processo de doença no qual, a cada geração que passa, os sintomas são cada vez mais precoces e cada vez mais severos.

**Biofilme** | Uma camada viscosa que se desenvolve naturalmente quando as bactérias se congregam em superfícies.

**Bioinformática** | Campo da Biologia que se especializa no desenvolvimento de *hardware* e *software* para armazenar e analisar a enorme quantidade de dados gerada pelos cientistas.

**Biologia de Sistemas** | Campo que procura estudar as relações e interações entre várias partes de um sistema biológico (vias metabólicas, organelos, células e organismos) e integrar esta informação de modo a compreender o funcionamento dos sistemas biológicos.

**Biotecnologia** | O uso industrial de organismos vivos ou de métodos biológicos derivados da investigação básica. Os exemplos vão desde a engenharia genética até ao fabrico do queijo ou pão.

**Célula Estaminal** | Uma célula que tem a capacidade de se desenvolver em diferentes tipos de células do corpo.

**Chip de DNA** | Veja *microarray*.

**Chip Genético** | Veja *microarray*.

**Circadiano** | Refere-se a um período de cerca de 24 horas. Aplica-se especialmente a ritmos biológicos repetitivos, como o ciclo do sono.

**Clonagem** | Em genética, é o processo que permite fazer muitas cópias de um gene ou de um organismo. O termo também se refere ao isolamento e manipulação de um gene.

**Cromatina** | A organização e denso empacotamento do DNA no núcleo das células.

**Cromossoma** | Uma estrutura celular que contém genes. Os cromossomas são compostos por DNA e proteínas. Os seres humanos têm 23 pares de cromossomas em cada célula do corpo, um deles proveniente do pai e outro proveniente da mãe.

**Diploide** | Que tem duas cópias de cada cromossoma.

**DNA** | Abreviatura de ácido desoxirribonucleico, a molécula que contém o código genético de todas as formas de vida (com exceção de alguns vírus). Consiste em duas longas cadeias espiraladas de nucleótidos. Cada nucleótido contém uma base azotada, uma molécula de fosfato e uma molécula do açúcar desoxirribose. As bases dos nucleótidos de DNA são a adenina, a timina, a guanina e a citosina.

**DNA polimerase** | Enzima que copia o DNA.

**DNA Recombinante** | DNA híbrido obtido em laboratório através da junção de fragmentos de DNA proveniente de diferentes fontes.

**Enzima** | Uma substância (muitas vezes proteica) que acelera, ou catalisa, uma reação química sem ser permanentemente alterada ou consumida.

**Epigenética** | Estudo de alterações hereditárias nas funções dos genes que ocorrem sem que haja uma alteração na sequência de DNA.

**Eucariota** | Organismo cujas células possuem um núcleo rodeado por uma membrana.

**Exão** | Sequência de DNA num gene que codifica um produto proteico.

**Expressão genética** | Processo pelo qual os genes são convertidos em RNA mensageiro e, depois em proteínas.

**Farmacogenética** | Estudo de como o perfil genético das pessoas afeta a sua resposta aos medicamentos.

**Gene** | Um segmento de uma molécula de DNA que contém informação para um fabrico de uma proteína ou, por vezes, uma molécula de RNA.

**Genética** | Estudo científico dos genes e da hereditariedade (de como qualidades ou características particulares são transmitidas dos progenitores aos descendentes).

**Genoma** | Todo o material genético de um organismo.

**Genómica** | Uma versão “ampliada” da investigação genética na qual os cientistas podem analisar um grande número de genes, ou até mesmo todos os genes, de um organismo ao mesmo tempo.

**Genómica Comparativa** | Estudo da genética humana, por comparação com a genética de outros organismos.

**Haploide** | Que contém apenas uma cópia de cada cromossoma, como acontece nos espermatozoides e óvulos.

**Haplótipo** | Um conjunto de genes associados ou polimorfismos de DNA que são herdados como uma unidade.

**Histona** | Tipo de proteína que se encontra nos cromossomas. As histonas unidas ao DNA parecem as “contas de um colar.”

**Homeobox** | Sequência de DNA que se encontra nos genes envolvidos na regulação do desenvolvimento dos animais, fungos e plantas.

**Imprinting** | Fenómeno no qual um gene pode ser expresso diferencialmente nos descendentes, dependendo se foi herdado do pai ou da mãe.

**Interferência pelo RNA (RNAi)** | Processo de silenciamento de genes no qual RNAs de cadeia dupla desencadeiam a destruição de RNAs específicos.

**Intrão** | Sequência de DNA, ou uma sequência de RNA transcrita a partir da mesma, que interrompe as sequências que codificam um produto génico (exões).

**Meiose** | O tipo de divisão celular que dá origem aos espermatozoides e aos óvulos.

**Microarray** | Por vezes também chamado chip genético ou chip de DNA. Os *microarrays* consistem num grande número de moléculas (muitas vezes, mas nem sempre, de DNA) distribuídas em filas num espaço muito pequeno. Os *microarrays* permitem o estudo da expressão genética pelos cientistas, ao dar uma visão de todos os genes que estão ativos numa célula num dado momento.

**MicroRNA** | Pequeno fragmento de RNA de cadeia simples que não codifica uma proteína, mas que controla a expressão de genes.

**Mitocôndria** | A central energética da célula, que fornece a energia para que a célula cumpra todas as suas funções. Cada célula contém até 1000 mitocôndrias. Estas estruturas têm os seus próprios pequenos genomas, chamados DNA mitocondriais.

**Mutação** | Alteração numa sequência de DNA.

**Núcleo** | Estrutura da célula eucariótica que contém a maior parte do seu material genético.

**Nucleótido** | A unidade constituinte do DNA ou RNA. Inclui uma base, uma molécula de fosfato e uma molécula de açúcar (desoxirribose no DNA; ribose no RNA).

**Proteína** | Molécula constituída por subunidades chamadas aminoácidos. As proteínas são os principais “materiais de construção” das células e fazem a maior parte das suas tarefas.

**Replicação** | Processo pelo qual o DNA se copia, de modo a dar origem a um novo genoma que passará à célula filha.

**Ribossoma** | Estrutura da célula onde são fabricadas as proteínas. A maioria das células contém milhares de ribossomas.

**RNA** | Abreviatura de ácido ribonucleico, a molécula que transporta as instruções do DNA para o fabrico de proteínas. Consiste numa longa cadeia de nucleótidos. Cada nucleótido contém uma base, uma molécula de fosfato, e uma molécula do açúcar ribose. As bases dos nucleótidos do RNA são a adenina, o uracilo, a guanina e a citosina.

**RNA polimerase** | Enzima que transcreve uma sequência de DNA, dando origem a mRNA.

**Sequenciação** | Também chamada sequenciação de DNA ou sequenciação genética. É a descoberta da ordem exata dos “blocos” constituintes (veja **nucleótidos**) de um fragmento particular de DNA.

**Splicing de RNA** | Processo pelo qual os intrões são removidos e os exões unidos a partir de uma molécula de RNA recém-transcrita, para produzir uma molécula de mRNA

**Telómero** | Sequência repetitiva de DNA que se encontra nas extremidades dos cromossomas.

**Tradução** | O segundo grande passo da expressão genética. Nesta fase, as instruções codificadas no RNA são levadas a cabo pelo fabrico de uma proteína, ou dando início ou finalizando a síntese proteica.

**Transcrição** | O primeiro grande passo da expressão genética. Nesta fase, a informação codificada no DNA é copiada para uma molécula de RNA.

**Variante** | Uma versão diferente de um gene, que apresenta uma sequência de nucleótidos ligeiramente diferente.

*A Nova Genética* está disponível *online* em:

[www.casadasciencias.org](http://www.casadasciencias.org)

e em (versão inglesa):

<http://publications.nigms.nih.gov/thenewgenetics>.



National Institute of  
General Medical Sciences

Publicação dos NIH Nº. 10-662  
Revisto em abril de 2010  
<http://www.nigms.nih.gov>