

BIOTECNOLOGIA MODERNA PARTE 1: A HISTÓRIA DA CIÊNCIA REVISÃO DE LITERATURA

MODERN BIOTECHNOLOGY PART 1: THE HISTORY OF SCIENCE A REVIEW

Silvana Pedroso de GÓES-FAVONI¹

¹Departamento de Tecnologia em Alimentos. FATEC - Faculdade de Tecnologia de Marília
Avenida Castro Alves, nº 62. Bairro Somenzari CEP: 17506-000 – Marília/SP
silvanafavoni@hotmail.com

RESUMO

A Biotecnologia Moderna tem sido empregada há décadas na obtenção de medicamentos, insumos para diversas áreas industriais, agropecuária e obtenção de alimentos, proporcionando aumento da produção e produtividade, inovações e redução de custos. Apesar dos benefícios atribuídos, há desconhecimento por parte da sociedade quanto aos conceitos básicos, fazendo com que muitas vezes seus produtos, sobretudo alimentos advindos desta tecnologia, sejam rejeitados pelos consumidores. Com isso, rotineiramente são observadas confusões em pesquisas de opinião pública, entre estudantes e até mesmo entre profissionais de áreas diretamente ligadas a biotecnologia, como médicos, nutricionistas, agrônomos, entre outros. Considerando que a cada dia mais atividades industriais tem aderido ao uso de técnicas biotecnológicas no desenvolvimento de seus produtos e serviços, esclarecer dúvidas e desmistificar conceitos pré-concebidos baseados na maioria das vezes no senso comum se faz necessário. Nesta revisão são apresentados alguns conceitos básicos sobre a estrutura do DNA, a partir de uma contextualização histórica dos principais fatos que marcaram o surgimento da biotecnologia moderna.

Palavras-chaves: Engenharia genética. Estrutura dos ácidos nucleicos. Genoma. Transgênicos.

ABSTRACT

Modern Biotechnology has been used for decades in obtaining medicines, supplies for various industrial and agricultural areas and in getting food, providing an increase in production and productivity, innovations and cost reduction. Despite the benefits attributed, there is ignorance on the part of society about the basic concepts, often causing the rejection of products by consumers, especially food. Thus, confusions are routinely observed in public opinion surveys, among students and even among professionals from areas directly related to biotechnology, such as doctors, nutritionists, agronomists and others. Considering that the industrial activities have increasingly acceded to the use of biotechnology in the development of their products and services, it is necessary to clarify doubts and demystify preconceived concepts based mostly on common sense. In this review are basic concepts on the structure of DNA, from a historical context of the main factors that market the emergence of modern biotechnology.

Keywords: Genetic engineering. Genome. Structure of nucleic acids. Transgenic.

INTRODUÇÃO

Biotecnologia define-se como a utilização de organismos vivos ou partes destes organismos na produção ou melhoria de produtos e processos (JUBE e BORTHAKUR, 2006; PEREIRA JUNIOR *et al.*, 2008). Nesta definição destacam-se a biotecnologia tradicional ou clássica, representada pelos processos fermentativos, isolamento, seleção e cruzamentos genéticos naturais entre espécies sexualmente compatíveis (SILVEIRA *et al.*, 2002; SILVEIRA *et al.*, 2005), e a biotecnologia moderna, guiada pela Tecnologia do DNA Recombinante (DNAr) ou engenharia genética (COSTA, 2004; BOREM, 2005; OLIVEIRA; SANTOS; BARBOSA, 2012). A diferenciação entre as duas se dá no contexto das técnicas utilizadas, pois seus objetivos são na maioria das vezes o mesmo: gerar bens e serviços cada vez melhores em termos de qualidade, produtividade e rentabilidade (PAUGH e LAFRANCE, 1997).

A biotecnologia tradicional é constituída por técnicas amplamente difundidas, utilizadas a milhares de anos muitas vezes de modo empírico, sem envolver a manipulação genética direta (SILVEIRA *et al.*, 2005). No setor alimentício a biotecnologia tradicional baseia-se na aplicação direta ou indireta de micro-organismos vivos na obtenção de alimentos tradicionais como queijos, pães e bebidas alcoólicas. Já a biotecnologia moderna surgiu no início da década de 70, a partir de uma série de experimentos, chamados genericamente de Tecnologia do DNA Recombinante (DNAr), onde partes do DNA (genes) de um organismo foram transferidas para outro. O organismo receptor, com a aquisição dos genes exógenos, passa a ser chamado transgênico ou organismo geneticamente modificado (OGM) (FIGUEIREDO *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2012). Várias são as técnicas utilizadas na tecnologia DNAr, como a clivagem da dupla fita do DNA em locais específicos usando enzimas de restrição; clonagem de trechos do DNA (localizar, isolar e fazer cópias idênticas do trecho selecionado); sequenciamento

das bases químicas que compõem o DNA tornando possível identificar genes e a partir disso deduzir a sequência de aminoácidos da proteína que ele codifica, entre outras (ALBERTS *et al.*, 2004). A partir destas técnicas iniciadas na década de 70, novas ferramentas biotecnológicas vêm surgindo tais como análises de expressão gênica por microarranjos do DNA, técnicas de marcação molecular, edição genômica entre outras, contribuindo de maneira ímpar para o entendimento cada vez mais amplo do funcionamento celular (AMARAL *et al.*, 2006; CARRER *et al.*, 2010; JIANG *et al.*, 2016).

Por se tratar de técnicas não convencionais desenvolvidas recentemente, e que passaram a chamar a atenção de pesquisadores de forma rápida e intensa, aliado a veiculação de notícias nem sempre corretas pela mídia, muitos consumidores rejeitam produtos, sobretudo alimentícios originados do emprego destas técnicas (ASSIS *et al.*, 2013). Entretanto, grande parte dos consumidores se quer sabe ou lembra que produtos advindos do uso destas técnicas fazem parte do cotidiano há muito tempo, por exemplo, nos detergentes biodegradáveis que muitas vezes utilizam enzimas microbianas; na produção de insulina que salva a vida de milhões de diabéticos todos os dias em todo o mundo; ou ainda na utilização da quimosina para produção de queijos. Nos três exemplos citados, micro-organismos transgênicos são rotineiramente utilizados para a sua produção (LIMA, 2001; BINSFELD e 2000; ODA e SOARES, 2001; ARAÚJO, 2008; NELSON e COX, 2011).

Considerando os benefícios que a biotecnologia moderna traz na otimização de processos, inovações tecnológicas, desenvolvimento socioeconômico e melhoria da qualidade de vida, e levando-se em conta a tendência de que cada vez mais um leque maior de atividades industriais adere a esta tecnologia, entender o que é e como é utilizada esta poderosa ferramenta

torna-se necessário. Assim, neste artigo de revisão, são apresentados os principais acontecimentos históricos que conduziram a elucidação da estrutura molecular do DNA, permitindo assim o desenvolvimento da biotecnologia moderna.

HISTÓRIA E CIÊNCIA

1 Da geração espontânea a descoberta dos micro-organismos

A história da biotecnologia (tradicional) confunde-se com a história da própria humanidade. Desde os primórdios da civilização micro-organismos são utilizados na produção de alimentos. Registros arqueológicos indicam que bebidas alcoólicas obtidas pela fermentação de grãos de cereais já eram conhecidas pelos sumérios e babilônios antes do ano 6000 a.C. (JUBE e BORTHAKUR, 2006; VILLEN, 2009). Entretanto, foi somente a partir de 1665, quando Robert Hooke descobriu a existência de células em um pedaço de cortiça, que o homem começou a despertar para o mundo microscópico e com isso iniciou-se uma série de descobertas e inovações na biologia (BLACK, 2002).

Entre 1673 e 1723, o holandês Anton Van Leeuwenhoek publicou cartas em que relatou a observação de “seres microscópicos” encontrados em diferentes locais, como exemplo na boca, utilizando lentes de aumento que ele próprio fabricava. Mas apesar destas descobertas, até metade do século XIX muitos cientistas acreditavam que formas de vida podiam ser geradas espontaneamente. Em 1857, Louis Pasteur publicou no periódico “Memórias das Sociedades de Ciência, Agricultura e Artes de Lille”, na França, o artigo “Memória sobre a fermentação do ácido láctico”, sugerindo que micro-organismos eram os agentes da transformação de açúcares em moléculas como ácido láctico, responsáveis pela fermentação do leite e outros alimentos. Como na época prevalecia a teoria da “geração espontânea”, a teoria de Pasteur de

que fermentos são micro-organismos que interferem na composição química do meio e transformam moléculas, foi bastante audaciosa e refutada por muitos (TERENZI, 2007). Mas em 1861, realizando o famoso experimento com balões de “pescoço de cisne”, Pasteur comprovou que micro-organismos presentes no ar era a fonte de contaminação quando os meios de cultivo estéreis entravam em contato com o ar, contrariando definitivamente a teoria da geração espontânea (TERENZI, 2007; BLACK, 2002; TORTORA *et al.*, 2012).

A partir destas conclusões, pesquisadores passaram a estudar as atividades químicas de micro-organismos, aprimoramento de técnicas de cultivo e microscopia, técnicas de assepsia, entre outros, que levaram a um nível de descobertas bioquímicas e microbiológicas nunca vistas antes e outras questões passaram a dominar a curiosidade científica como, por exemplo, por que os filhos tendem a apresentar semelhanças com os pais.

2 Os fatores hereditários

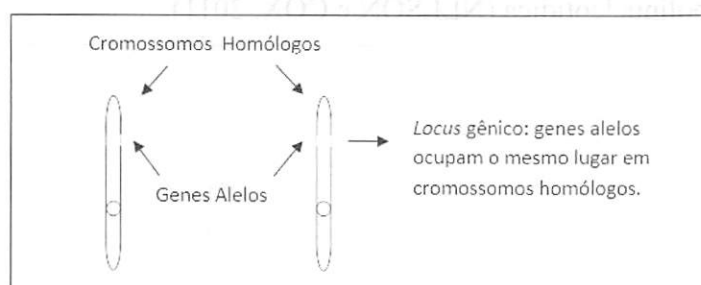
Em 1865, Gregor Mendel, um monge agostiniano que trabalhava em Brno, hoje República Tcheca, deu os passos decisivos para desvendar os fenômenos da hereditariedade. Trabalhando com ervilhas (*Pisum sativum*) de cores diferentes nos jardins do mosteiro, Mendel, considerado Pai da Genética sugeriu a existência de fatores hereditários, hoje conhecidos como *genes* (do grego = originar, provir), que poderiam ser transmitidos via reprodução sexual.

O cientista comprovou através de seus trabalhos a hipótese da dominância e recessividade, estabelecendo assim a 1ª Lei da Genética: “Cada característica é determinada por um par de fatores genéticos, que se separam na formação dos gametas”. Apesar das conclusões surpreendentes para a época, Mendel não tinha ideia da constituição dos tais fatores hereditários e nem onde se localizavam e descreveu os genes através dos seus efeitos finais, ou seja, do

fenótipo. Os fatores hereditários, denominados *genes* *alelos* ou simplesmente alelos, constituem um par de genes que podem afetar a mesma característica de forma diferente e localizam-se em cromossomos homólogos (SALMAN, 2007). Cromossomos homólogos são encontrados aos pares em células diplóides (2n), idênticos em morfologia, tamanho e padrão, sendo cada um herdado de um progenitor, de modo que cada parental ou progenitor transmite apenas um dos alelos a seus descendentes (BORÉM e VIEIRA, 2005). Assim, se em um cromossomo encontra-se genes que determinam cor da semente, altura da planta, produção de antioxidante, etc., em seu homólogo encontram-se os genes para as mesmas características e no mesmo *locus*, isto é, no mesmo local do cromossomo (Figura 1).

Os alelos são chamados homocigotos quando são iguais e heterocigotos quando são diferentes. Por exemplo, na determinação da cor da casca da semente em ervilhas, alelos homocigotos dominantes (VV) e alelos heterocigotos (Vv) determinam a cor amarela, enquanto os alelos homocigotos recessivos (vv) determinam a expressão da cor verde.

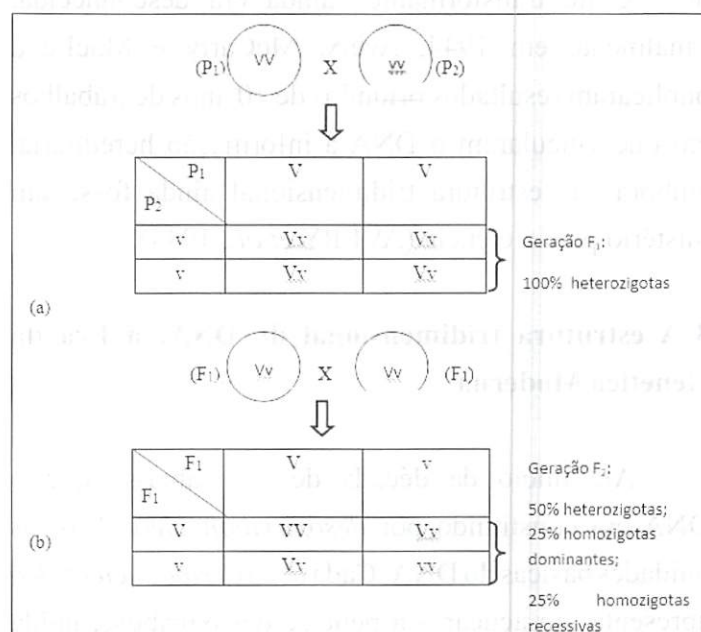
Figura 1 – Genes alelos em cromossomos homólogos.



Mendel cruzou por várias gerações ervilhas de sementes amarelas homocigotas (VV) com ervilhas de sementes verdes homocigotas (vv), sendo estas os parentais (P) e, obteve como resultado na primeira geração, chamada geração filial 1 (F₁), 100% de sementes amarelas. Ao cruzar as sementes F₁ entre si, na segunda geração (F₂) foram obtidas 75% ervilhas de sementes amarelas (50% heterocigotas + 25% homocigotas dominante) e 25% ervilhas de sementes verdes (homocigotas recessivas). Mendel concluiu que

se a cor verde está manifestada na geração F₂ é porque foi herdada da geração F₁, ou seja, os indivíduos da F₁ não manifestam a característica porque o alelo que determina a cor amarela é dominante sobre o alelo para cor verde (recessivo), mas carregam o fator (gene) consigo, transmitindo-o a seus descendentes, que em homocigose recessiva se manifesta (GRIFFITHS *et al.*, 1999) (Figura 2). Posteriormente, Mendel analisou duas ou mais características ao mesmo tempo e postulou a Lei da Segregação Independente ou 2ª Lei da Genética, concluindo que genes são transmitidos aos gametas de forma independente, recombinando-se ao acaso e com isso aumentando a variabilidade. Estas conclusões foram estabelecidas ao cruzar ervilhas de cascas amarelas lisas com ervilhas de casca verdes rugosas gerando na primeira geração (F₁), ervilhas amarelas lisas e na segunda geração (F₂) ervilhas amarelas lisas (9/16), amarelas rugosas (3/16), verdes lisas (3/16) e verdes rugosas (1/16), indicando que os genes responsáveis pela cor da semente são transmitidos aos gametas de forma independente dos genes responsáveis pela característica textura da casca da semente (BRANDÃO e FERREIRA, 2009).

Figura 2 – Representação esquemática da 1ª Lei de Mendel: (a) cruzamento das variedades parentais puras (P₁ x P₂); (b) cruzamento da primeira geração filial (F₁).



Os trabalhos de Mendel, embora fundamentais para todo o desenrolar da história da genética permaneceram num quase anonimato até 1900, quando foram redescobertos pelos biólogos Vries, Correns e Von Tschermak, sendo esta a data formal de nascimento da Genética (CRUZ e SILVA, 2002; SALZANO, 2004). Nos 50 anos seguintes, através de inúmeros trabalhos realizados por pesquisadores que marcaram seu nome na história, houve a consolidação do mendelismo e o desenvolvimento da genética bacteriana e da genética das populações, e tentativas em descobrir quem eram os tais fatores hereditários – os genes (SALZANO, 2004).

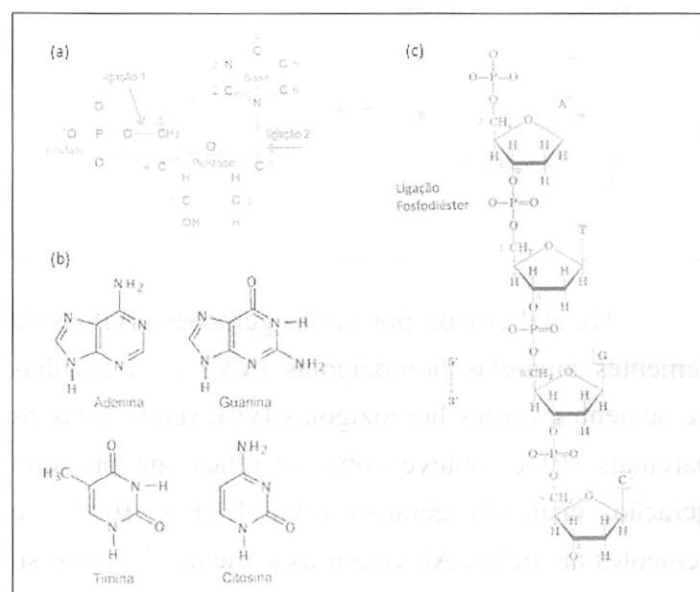
Diversos pesquisadores trabalharam, sob diferentes aspectos, na elucidação dos mecanismos que regem a hereditariedade. Em 1928, o microbiologista Frederick Griffith ao trabalhar com duas linhagens de *Streptococcus pneumoniae*, uma virulenta (patogênica) e outra avirulenta, observou que a linhagem avirulenta tornava-se patogênica quando misturada a um extrato de bactérias patogênicas mortas e que esta virulência era adquirida, ou seja, a informação genética da bactéria patogênica morta atravessava a parede celular e era incorporada na linhagem inicialmente avirulenta, e mantida nas descendências da nova linhagem (GRIFFITH, 1928; TORTORA *et al.*, 2012). Entretanto, apesar das evidências da transmissão de características hereditárias, a identidade química do “agente transformante” ainda era desconhecida. Finalmente em 1944, Avery, McCarty e MacLeod publicaram resultados oriundos de 10 anos de trabalhos em que vincularam o DNA à informação hereditária, embora sua estrutura tridimensional ainda fosse um mistério para a ciência (AVERY *et al.*, 1944).

3 A estrutura tridimensional do DNA: a Era da Genética Moderna

Até início da década de 50, sabia-se que o DNA era constituído por *desoxirribonucleotídeos*, as unidades básicas do DNA. Cada *desoxirribonucleotídeo* apresenta um açúcar – a pentose desoxirribose, unida

por ligações β -glicosídicas a uma base nitrogenada de dois anéis (purinas: adenina - A e guanina - G) ou de apenas um anel (pirimidinas: citosina - C e timina - T), e um grupo fosfato (Figura 3a, b). Em 1949, o bioquímico Chargaff e colaboradores determinaram as quantidades relativas dos quatro tipos de nucleotídeos do DNA, revelando que cada espécie apresenta proporções diferentes destes nucleotídeos, mas em todas elas a quantidade de adenina é sempre igual a de timina, e a quantidade de citosina sempre igual a de guanina, um passo importante para a determinação estrutural do DNA que ficou conhecida como a regra de Chargaff (CHARGAFF *et al.*, 1949). Brown e Todd (1952), observaram através de experimentos que os nucleotídeos eram ligados entre si através de ligações fosfodiéster na posição do carbono 3 da desoxirribose de um nucleotídeo e o carbono 5 da desoxirribose do nucleotídeo adjacente formando uma cadeia polinucleotídica (Figura 3c). O conjunto destas informações foi fundamental para a compreensão da estrutura tridimensional do DNA.

Figura 3 – (a) desoxirribonucleotídeo; (b) bases nitrogenadas do DNA (THIEMANN, 2003); (c) cadeia polinucleotídica (NELSON e COX, 2011).

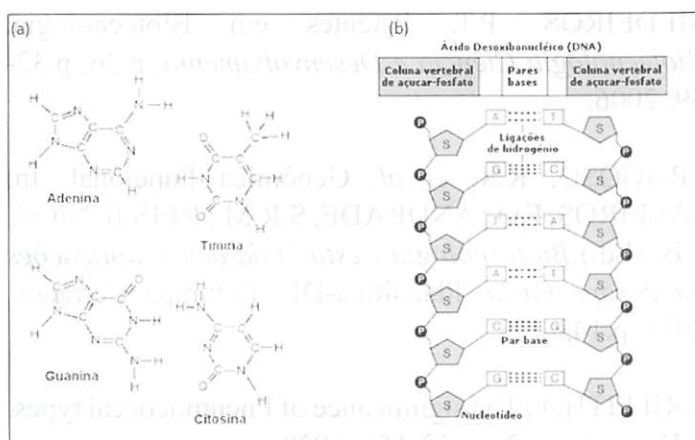


Então, em 1953, o americano James Watson e o francês Francis Crick, cientistas da Universidade de Cambridge, a partir de vários trabalhos publicados

anteriormente, sobretudo trabalhos de difração de raios X realizados por Wilkins; Stokes; Wilson (1953) e, Franklin e Gosling (1953), desvendaram a estrutura helicoidal do DNA, formado por duas cadeias polinucleotídicas unidas por pontes de hidrogênio entre as bases nitrogenadas das fitas que se orientam em sentido antiparalelos (duas pontes de hidrogênio entre A e T; três pontes de hidrogênio entre C e G) (Figura 4a, b). Esta proposta revolucionou definitivamente a genética e propiciou à sociedade o início da compreensão do processo de hereditariedade e, mais tarde como interferir nele (WATSON e CRICK, 1953a). Iniciou-se a chamada Era da Genética Moderna.

A molécula de DNA é extremamente fina (3 a 4mm do metro) e organiza-se formando estruturas chamadas *chromossomos* (Figura 5a) cujo número em eucariotos, depende da espécie e ficam confinados no núcleo da célula, enquanto nos procariotos existe apenas um cromossomo circular no citossol. Em eucariotos, os cromossomos são identificados por números sequenciais (1, 2, 3, etc.) e, na maioria dos organismos superiores apresentam-se em pares – os cromossomos homólogos.

Figura 4 - (a) pareamento entre as bases nitrogenadas que formam a dupla hélice do DNA; (b) Modelo da dupla fita de DNA proposto por Watson e Crick em 1953.

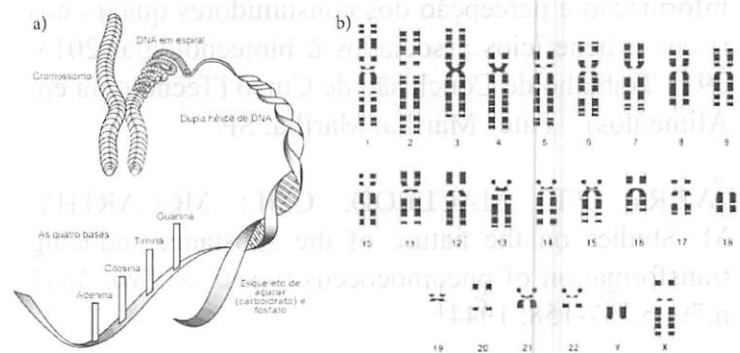


Fonte: Imagem disponível no site <http://sesi.webensino.com.br>. Acessado em 18 Fev 2014.

A espécie humana apresenta 23 pares de cromossomos, constituindo uma espécie *diploide* ($2n$) (Figura 5b). Assim, todas as células somáticas humanas apresentam 46 cromossomos enquanto seus gametas (óvulos ou espermatozoides) são células *haploides* (n) com 23 cromossomos, justificando assim o restabelecimento do número básico da espécie durante a fecundação. Os cromossomos sexuais em mamíferos machos são definidos por um par de cromossomos desiguais - XY, enquanto as fêmeas são XX. O conjunto total de cromossomos de uma célula recebe o nome de *cariótipo* enquanto o conjunto de todos os genes da célula forma o *genoma* do indivíduo (SALMAN, 2007; FRAGOSO *et al.*, 2011).

A elucidação da estrutura tridimensional do DNA marcou o início da biotecnologia moderna e inúmeras descobertas passaram a ser apresentadas: a hereditariedade passou a ser compreendida em suas bases moleculares; a descoberta de um código genético universal; o entendimento da dimensão funcional do genoma e as diferentes possibilidades de interferência nesses genomas, inclusive através da influência dos mais diversos fatores ambientais na leitura e funcionamento dos genes.

Figura 5 – (a) Estrutura de um cromossomo; (b) Cariótipo humano.



Fonte: Imagem “a” disponível no <http://sobiologia.com.br>. Acessado em 12 Mai 2013. Imagem “b” imagem disponível no <http://mundoeducacao.com/biologia/cariotipo.htm>.

Acessado em 12 Mai 2013.

CONCLUSÃO

Apesar dos avanços científicos alcançados através das técnicas da biotecnologia moderna e sua aplicação prática, por exemplo, na disponibilização de novos produtos como alimentos e medicamentos mais seguros, eficientes e econômicos, desvendar o complexo funcionamento do código impresso no genoma é o que impulsiona esta ciência. Tão importante quanto a descoberta é a transmissão de informações corretas, sem preconceitos e baseadas na ciência, pois só assim, o máximo potencial genético de cada ser humano poderá ser alcançado e com isso, uma maior qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ALBERTS, B. *et al.* *Biologia molecular da célula*. 4.ed. São Paulo: Editora Artmed, 2004.
- AMARAL, A. M. *et al.* Plataformas tecnológicas no estudo da bactéria causadora do cancro cístico: genômica, transcriptômica e proteômica. *Laranja*. v. 27, n.2, p. 355-372, 2006.
- ARAÚJO, J. A. *Produção de quimosina B de Bos taurus em Pichi pastoris*. 2008. 100 p. Dissertação (Mestrado em Biologia Molecular) - Universidade de Brasília: Brasília-DF.
- ASSIS, C.C.B. *et al.* *Alimentos transgênicos: informação e percepção dos consumidores quanto aos riscos e benefícios associados à biotecnologia*. 2013. 29 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Tecnologia em Alimentos) – Fatec Marília, Marília, SP.
- AVERY, P.T.; MACLEOD, C.M.; MCCARTHY, M. Studies on the nature of the substance inducing transformation of pneumococcus types. *J. Exp. Med.* n.79, p.137-158, 1944.
- BINSFELD, P.C. Análise Diagnóstica de um Produto Transgênico. *Biotechnologia Ciência & Desenvolvimento*. p. 16-19, 2000.
- BLACK J.G. *Microbiologia Fundamentos e Perspectivas*. 4.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2002.
- BOREM, A.A. História da Biotecnologia: A ciência que está surpreendendo os mais otimistas. *Biotechnologia Ciência & Desenvolvimento*. n.34, p.10-12, 2005.
- BOREN, A.; VIEIRA, M.L.C. *Glossário de Biotecnologia*. Viçosa: Editora Folha de Viçosa, 2005.
- BRANDÃO, G.O.; FERREIRA, L.B.M. O ensino de Genética no nível médio: a importância da contextualização histórica dos experimentos de Mendel para o raciocínio sobre os mecanismos da hereditariedade. *Filosofia e História da Biologia*. v.4, p.43-63, 2009.
- BROWN, D.M.; TODD, A.R. Nucleotides part X: some observations on structure and chemical behavior of the nucleic acids. *J. Chem. Soc. Pt. n.1*, p.52-58, 1952.
- CARRER, H.; BARBOSA, A.L.; RAMIRO, D.A. Biotecnologia na agricultura. *Estudos Avançados*. v.24, n.70, p.149-164, 2010.
- CHARGAFF, E. *et al.* The composition of the desoxyribose nucleic acids of thymus and spleen. *J. Biol. Chem.* n. 177, p. 405-416, 1949.
- COSTA, N.M.B. Biotecnologia aplicada ao valor nutricional dos alimentos. *Biotechnologia Ciência e Desenvolvimento*. n.32, p.47-54, 2004.
- CRUZ, A.D.; SILVA, A.M.T.C. Gregor Mendel: persistência nos jardins do mosteiro. *Ciência Hoje*. v.31, n.184, p.76-77, 2002.
- FIGUEIREDO, L.H.M.; PENTEADO, M.I.O.; MEDEIROS, P.T. Patentes em Biotecnologia. *Biotechnologia Ciência e Desenvolvimento*. n.36, p.32-39, 2006.
- FRAGOSO, R.R. *et al.* Genômica Funcional. In: FALEIROS, F.Q.; ANDRADE, S.R.M.; REIS JUNIOR, F.B. (Ed.) *Biotechnologia - estado da arte e aplicações na agropecuária*. Planaltina-DF: Embrapa Cerrados, 2011. p.143-173.
- GRIFFITH, F. The significance of Pneumococcal types. *J Hyg.* v.27, n.2, p.113-159, 1928.
- GRIFFITHS, A. J. F.; MILLER, J. H., SUZUKI, D. T.; LEWONTIN, R. C.; GELBART, W. M. *An introduction*

- to genetics analysis. 7. ed. Nova York: Editora W. H. Freeman, 1999.
- JIANG, F. *et al.* Structures of a CRISPR-Cas9 R-loop complex primed for DNA cleavage. *Science*. v.351, n.6275, p.827-871, 2016.
- JUBE, S.; BORTHAKUR, D. Recent advances in food biotechnology research. In: HUI, Y.H.; NIP, W-K.; NOLLET, L.M.L.; PALIYATH, G. SAHLSTROM, S.; SIMPSON, B.K. (Editores). *Food Biochemistry and Food Processing*. Oxford, U.K.: Blackwell Publishing, 2006. p. 35-70.
- LIMA, B.D. A produção de insulina humana por Engenharia Genética. *Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento*. n.23, p.28-31, 2001.
- NELSON, D.L.; COX, M.M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 5.ed. Porto Alegre: Artmed. 2011.
- ODA, L.M.; SOARES, B.E.C. Biotecnologia no Brasil: Aceitabilidade pública e desenvolvimento econômico. *Revista Parcerias Estratégicas*. n.10, p.162-173, 2001.
- OLIVEIRA, A.M.X.; SANTOS, R.S.; BARBOSA, M.S. A biotecnologia aplicada ao melhoramento genético vegetal: controvérsias e discussões. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*. v.10, n.1, p.339-361, 2012.
- PAUGH, J.; LAFRANCE, J.C. *The U.S. Biotechnology Industry*. U.S. Department of Commerce Office of Technology Policy, julho de 1997.
- PEREIRA JUNIOR, N.; BON, E. P. S.; FERRARA, M. A. *Séries em Biotecnologia: tecnologia de bioprocessos*. 1.ed. Rio de Janeiro: Escola de Química/UFRJ. v.1, 2008.
- SALMAN, A.K.D. *Conceitos básicos de genética de populações*. Porto Velho, RO: Embrapa Rondônia, Documentos 118. 2007.
- SALZANO, F.M. *Genômica: para onde caminha a humanidade?* In: MIR, L. (COORD.). *Genômica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p. xiii.
- SILVEIRA, J.M.F.J.; BORGES, I.C.; BUAINAIN, A.M. Biotecnologia e agricultura: da ciência e tecnologia aos impactos da inovação. *São Paulo em perspectiva*. v.19, n.2, p.101-114, 2005.
- SILVEIRA, J.M.J.; FUTINO, A.M.; OLARDE, A.R. Biotecnologia: cooperações, financiamento da inovação e novas formas organizacionais. *Revista Economia e Sociedade*. n.18, 2002.
- TERENZI, H. Golpe fatal na geração espontânea. *Ciência hoje*. v.39, n.234, p.58-59, 2007.
- THIEMANN, O.H. A descoberta da estrutura do DNA. *Química Nova na Escola*. n.17, 2003.
- TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. *Microbiologia*. 10.ed. Porto Alegre: Artmed. 2012.
- VILLEN, R.A. *Mauá: Biotecnologia – histórico e tendências*. Mauá, 2009. Escola de Engenharia de Mauá. Apostila, 2009.
- WATSON, J.D.; CRICK, F.H.C. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, n.171, p. 737-738. 1953.
- WILKINS, M.H.F.; STOKES, A.R.; WILSON, H.R. Molecular structure for deoxypentose nucleic acids. *Nature*. n. 171, p. 738-740, 1953.