

BIOTECNOLOGIA MODERNA PARTE 2: DA GENÉTICA À GENÔMICA – REVISÃO DE LITERATURA

MODERN BIOTECHNOLOGY PART 2: FROM GENETICS TO GENOMICS – A REVIEW

Silvana Pedroso de GÓES-FAVONI¹.

¹Departamento de Tecnologia em Alimentos FATEC – Faculdade de Tecnologia de Marília
silvanafavoni@hotmail.com

RESUMO

A elucidação da estrutura química do DNA em 1953 tornou possível compreender os mecanismos funcionais que regem a hereditariedade, bem como a formação de proteínas, e foi o primeiro passo para o desenvolvimento da tecnologia do DNA *recombinante* na década de 1970, marcando o início da Biotecnologia Moderna. Inúmeras pesquisas, cada vez mais automatizadas, rápidas e precisas a níveis moleculares, surgiram e permitem hoje o conhecimento e manipulação minuciosa dos mecanismos genômicos. As técnicas de biotecnologia moderna são empregadas atualmente em quase todos os setores produtivos, indo desde as indústrias petroquímica, farmacêutica e médica até a alimentícia, têxtil e agropecuária, fazendo-se presente no dia a dia do consumidor, que na maioria das vezes não associa a obtenção de determinados produtos ou serviços a essa ciência. Assim, a biotecnologia tem participação ativa no mercado de trabalho, com geração de empregos, bens e serviços contribuindo de maneira ímpar para a economia global. Porém, embora presente e necessária ao desenvolvimento econômico, social e pessoal, juntamente com as descobertas moleculares vieram dúvidas e receios da sociedade, que muitas vezes, por falta de informações corretas e concretas, rejeitam produtos advindos dessa tecnologia. Entender as bases moleculares que regem a biotecnologia é o primeiro passo para desmistificar conceitos pré-concebidos e muitas vezes errados. Assim, neste trabalho são introduzidos alguns conceitos e técnicas que propiciarão ao leitor os primeiros passos para a compreensão dessa fantástica e poderosa ferramenta chamada Biotecnologia.

Palavras-chave: Genômica. Pós-genômica. Replicação. Tecnologia do DNA recombinante.

ABSTRACT

The elucidation of the chemical structure of the DNA in 1953 made it possible to understand the functional mechanisms governing heredity as well as the formation of proteins and was the first step in the development of recombinant DNA technology in the 1970s, marking the beginning of Modern Biotechnology. Numerous researches, increasingly automated, fast and accurate at molecular levels have emerged and allow today the thorough knowledge and manipulation of genomic mechanisms. Modern biotechnology techniques are currently employed in almost all productive sectors, ranging from the petrochemical, pharmaceutical,

medical, food, textile, agricultural and livestock industries, among others, making themselves present in the consumer's everyday life, which in most cases do not associate obtaining certain products or services to this science. Thus, biotechnology has an active participation in the labor market, with jobs, goods and services generating a unique contribution to the global economy. However, although present and necessary for economic, social and personal development, along with the molecular discoveries doubts and fears of society arose, which often for lack of correct and concrete information reject products derived from this technology. Understanding the molecular basis of biotechnology is the first step in demystifying preconceived and often wrong concepts. Thus, in this work are introduced some concepts and techniques that will provide the reader the first steps to understand this fantastic and powerful tool called Biotechnology.

Keywords: Genomics. Post-genomics. Replication. Recombinant DNA technology.

INTRODUÇÃO

A aplicação de técnicas biotecnológicas na obtenção de produtos data de mais de 6000 a.C. por meio dos processos fermentativos, e sua história confunde-se com a história da própria humanidade. Entretanto, como ciência, a Biotecnologia começou a se estruturar a partir da década de 1950 com a elucidação da estrutura química dos ácidos nucleicos (WATSON e CRICK, 1953). Esta descoberta foi fundamental para entender o DNA como molécula-chave da hereditariedade e também capaz de codificar as proteínas responsáveis pelo funcionamento celular e fenótipo de todos os seres vivos (FALEIRO e ANDRADE, 2011).

A ciência atual conhecida como Biotecnologia Moderna surgiu na década de 1970 com o desenvolvimento da técnica do *DNA recombinante*, que consiste basicamente na inserção ou retirada controlada de genes específicos de um determinado organismo. Este organismo “modificado” é chamado *organismo geneticamente modificado* ou *transgênico* (FALEIRO e ANDRADE, 2011).

Embora a humanidade utilize a biotecnologia há milênios, a possibilidade de manipulação dos genomas trouxe à luz diversos questionamentos que foram desde a religião às questões éticas, suscitando dúvidas e conceitos errados na população em geral. Ainda hoje, cerca de 40 anos decorridos da utilização da biotecnologia moderna, muitas dúvidas rondam a sociedade. Assim, muitos de seus produtos e serviços, tais como produtos têxteis e alimentos, sofrem preconceitos e são muitas vezes rejeitados, embora a biotecnologia esteja presente no cotidiano do cidadão comum em medicamentos como a insulina produzida por micro-organismos transgênicos ou em um simples detergente doméstico pela presença de enzimas biodegradáveis (GÓES-FAVONI, 2016).

Atualmente é quase impossível o desenvolvimento da agricultura, pecuária, indústria farmacêutica, medicina, tecnologia de alimentos, tratamento de efluentes, entre tantas outras áreas, sem associar conceitos e técnicas biotecnológicas para sua realização. Assim, cada vez mais presente na humanidade, a biotecnologia sinaliza novos caminhos, rompe barreiras e gera empregos, sendo, portanto, necessário o conhecimento mínimo dessa ciência para o desenvolvimento social e pessoal. Por intermédio do relato de fatos históricos, as bases moleculares que levaram ao estabelecimento dessa ciência são apresentadas neste trabalho,

buscando introduzir conceitos sobre as possibilidades dessa poderosa ferramenta chamada Biotecnologia.

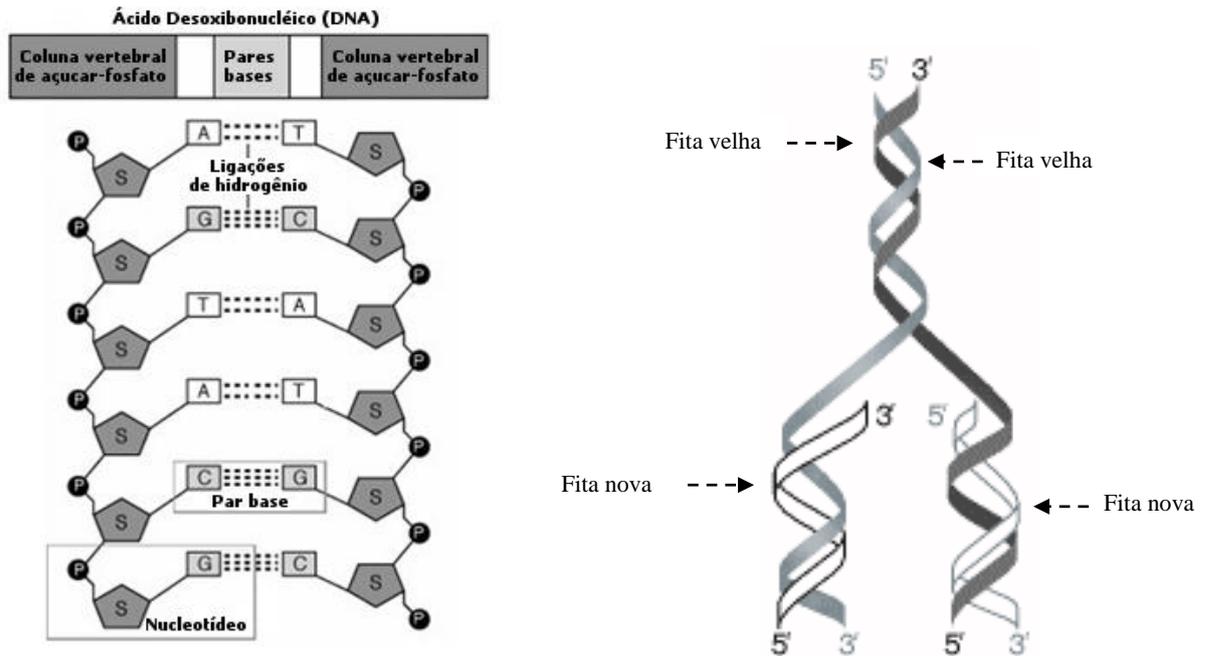
A ERA DA GENÉTICA MODERNA

Em 1953, Watson e Crick elucidaram a estrutura tridimensional do DNA, composto por duas cadeias polinucleotídicas unidas por pontes de hidrogênio entre as bases nitrogenadas das fitas que se orientam em sentido antiparalelo (Figura 1A). A partir daí foi possível concluir que a própria complementariedade das bases nitrogenadas (A-T; C-G) entre as duas cadeias polinucleotídicas do DNA permite que uma cadeia sirva de molde para uma nova molécula, constituindo a *replicação semiconservativa*. Assim, cada molécula de DNA é formada por uma fita conservada (fita-mãe) e outra fita recém-polimerizada (fita-filha), (WATSON e CRICK, 1953b; MESELSON e STAHL, 1958) (Figura 1B).

Em experimentos *in vitro* foi possível observar que a polimerização de novas moléculas de DNA é realizada por uma extensa família de enzimas conhecidas como *DNA polimerases*, que liga desoxirribonucleotídeos (monômero de DNA composto por uma pentose, uma base nitrogenada e um grupo fosfato) obtidos da dieta na posição do carbono 3 de uma desoxirribose, sempre no sentido 5'- 3', referenciado apenas como 5' → 3' (KORNBERG, 1960). Iniciava-se, a partir dessas descobertas, a Era da Genética Moderna.

A replicação semiconservativa do DNA é a base da hereditariedade e garante que as informações contidas no DNA, por meio da complementariedade das bases nitrogenadas, sejam fielmente passadas às gerações futuras, uma vez que na replicação o genoma inteiro é duplicado, ou seja, todo o DNA da célula é duplicado. A replicação ocorre durante a interfase, fase do ciclo celular que precede a mitose (CASTRO e HILHORST, 2004). Assim, o DNA constitui a molécula-chave da vida, responsável por transportar todas as informações genéticas hereditárias e comandar e controlar as funções celulares a partir das proteínas decodificadas segundo sua sequência de bases. Considerando a importância da fidelidade na manutenção das informações codificadas no DNA, o processo de replicação, embora complexo, apresenta precisão superior a 99,9%! Esse alto controle é realizado por diversas enzimas, cujas reações são muito bem conhecidas atualmente. Considerando a complexidade do processo, detalhes não serão abordados neste trabalho, porém podem ser obtidos a partir da literatura (CUNHA e MALAVAZI, 2013).

Figura 1 – A: modelo da dupla fita de DNA proposto por Watson e Crick em 1953. B: representação esquemática da replicação semiconservativa do DNA.



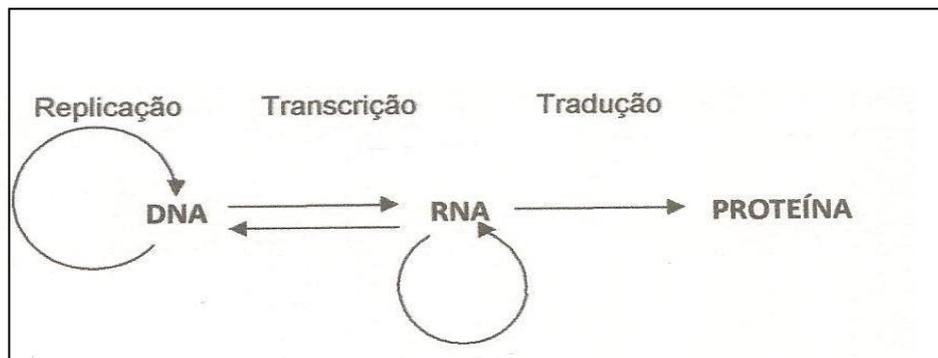
Fonte: Imagem disponível em: <<http://sesi.webensino.com.br>>. Acesso em: 18. fev. 2014.

Logo após a elucidação dos mecanismos da hereditariedade e sabendo que as proteínas são as executoras das funções celulares, Crick propôs uma série de teorias para explicar como a informação armazenada na molécula de DNA seria transformada em proteínas. Nessa época já era conhecida a existência de enzimas – as *RNA polimerases*, capazes de sintetizar o ácido ribonucleico, o RNA – a partir de trechos (genes) de uma das fitas do DNA, sempre no sentido 5' - 3', em um processo conhecido como *Transcrição*. Assim, enquanto a replicação do DNA apresenta alta fidelidade na duplicação, a transcrição do DNA em RNA é seletiva, transcrevendo apenas “partes” do DNA de acordo com as necessidades das células. Em 1955, Crick postulou que aminoácidos deveriam se ligar a uma molécula de RNA (mais tarde, chamado de RNA *transportador* – RNAt) e que a informação contida no DNA era transcrita em moléculas de RNA (RNA *mensageiro*, RNAm) e em seguida o RNAm era traduzido em proteínas, em um fluxo que ficou conhecido como *Dogma Central da Biologia Molecular* (Figura 3) (CRICK, 1957; 1958; WOSKI e SCHMIDT, 2007).

A partir da década de 1970 tornou-se clara a capacidade de sintetizar DNA utilizando uma molécula de RNA como molde por meio da enzima transcriptase reversa, encontrada em

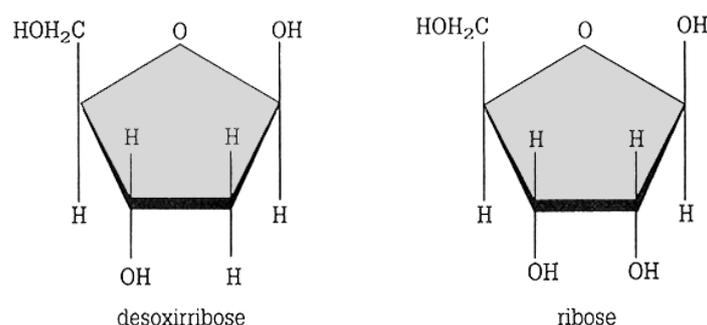
alguns organismos virais. Experimentos anteriores evidenciaram que também era possível sintetizar RNA a partir de RNA, função da enzima replicase. Assim, o dogma central foi ampliado, porém sem perder a unidirecionalidade, ou seja, de DNA a Proteínas (GIRELLO e KÜHN, 2007).

Figura 3 – Dogma Central da Biologia Molecular.



O RNA, em suas variantes (*RNA_m*, *RNA_t* e *RNA_r* são os mais comuns), apresenta estrutura muito semelhante à do DNA, porém são formadas por uma única fita polinucleotídica (podendo formar estruturas terciárias em que ocorre emparelhamento de porções dessa fita), na qual o açúcar é uma ribose e a base nitrogenada timina é substituída por uma uracila (U) (Figuras 4 e 5).

Figura 4 – Pentoses que formam o DNA e o RNA, desoxirribose e ribose, respectivamente.



Fonte: LINHARES e GEWANDSZNAJDER, 2003.

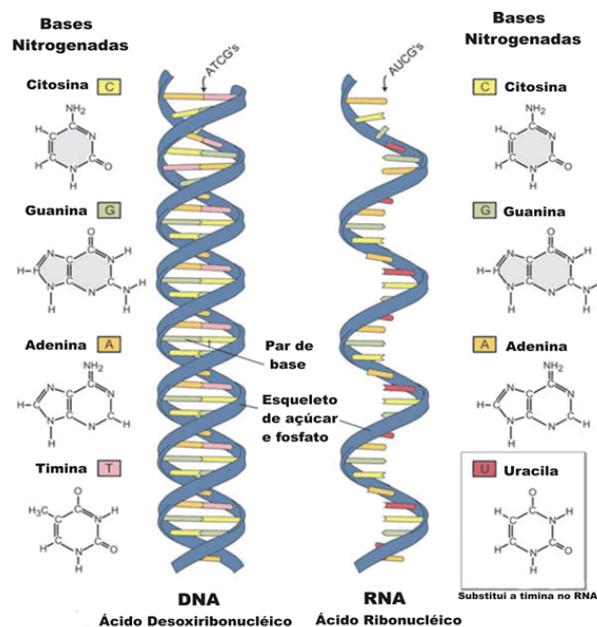
Durante a transcrição (no interior nuclear, em eucariotos) trechos do DNA (genes) são transcritos em um RNA precursor que sofre transformações pós-transcricionais determinadas pela própria sequência de DNA transcrita, transformando-se em *RNA_m*,

RNA_t, RNA_r, entre outros, que “viajam” até o citoplasma, no qual participarão do processo de *Tradução*, ou síntese proteica (CAMPBELL, 2000). Atualmente são conhecidos centenas de tipos de RNA, todos eles envolvidos direta ou indiretamente na regulação da expressão gênica (MATTICK e MAKUNIN, 2006).

A partir dessas descobertas a síntese proteica começou a ser desvendada, e em 1966 o *Código Genético* foi concluído. Combinando-se os quatro tipos de nucleotídeos do RNA (A, U, C e G) em trincas chamadas *códons* do RNA_m, 64 combinações diferentes são possíveis, sendo que destas 61 combinações especificam aminoácidos. Por exemplo, o códon UUU especifica o aminoácido fenilalanina, enquanto o códon AUG é o códon iniciador da síntese proteica, além de codificar o aminoácido metionina, ou seja, todos os peptídeos iniciam-se com o aminoácido metionina, que pode ser posteriormente removido. Os códons UAA, UAG e UGA são códons que sinalizam para o término da tradução e, portanto, não codificam para nenhum aminoácido, sendo chamados códons *nonsense* (Figura 6) (CAMPBELL, 2000).

O código genético é universal, ou seja, é o mesmo para todas as espécies, e o que diferencia uma espécie da outra, bem como indivíduos de uma mesma espécie, é a sequência das bases nitrogenadas do DNA, única em cada indivíduo.

Figura 5 – Diferenças entre DNA e RNA.



Fonte: Imagem disponível em:

<http://www.sobiologia.com.br/conteudos/figuras/quimica_vida/dna7.png>. Acesso em: 24.mar.14.

A tradução ocorre nos ribossomos, formados por várias moléculas de RNAr (RNA ribossômico) e proteínas no citoplasma celular, no qual o RNAm “ancora-se” e é traduzido pelos diferentes RNAt que ligam sua trinca de bases – o anticódon complementarmente ao códon do RNAm, carregando os respectivos aminoácidos. Quando o segundo RNAt chega ao próximo códon do RNAm, forma-se uma ligação peptídica entre o primeiro aminoácido da cadeia (metionina) e o segundo aminoácido, liberando o primeiro RNAt, e assim prossegue a síntese até que todos os códons do RNAm sejam traduzidos, formando uma cadeia polipeptídica (Figura 7) (CAMPBELL, 2000). Tais mecanismos exigem um alto controle de quanto, como e onde uma proteína será produzida, pois apesar de um organismo pluricelular carregar em cada uma de suas células exatamente o mesmo genoma, sabe-se que cada célula ou tecido especializa-se na produção de proteínas distintas. Esse controle se dá em diferentes momentos: antes da formação do RNAm, após sua formação ou após a formação da proteína, e garantem a estabilidade da expressão gênica (CUNHA; MALAVAZI, 2013).

Figura 6 – Código genético.

Primeira Posição (Terminal 5')	Segunda Posição				Terceira Posição (Terminal 3')
	U	C	A	G	
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U
	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys	C
	UUA Leu	UCA Ser	UAA Stop	UGA Stop	A
	UUG Leu	UCG Ser	UAG Stop	UGG Trp	G
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Ans	AGU Ser	U
	AUC Ile	ACC Thr	AAC Ans	AGC Ser	C
	AUA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A
	AUG Met*	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G

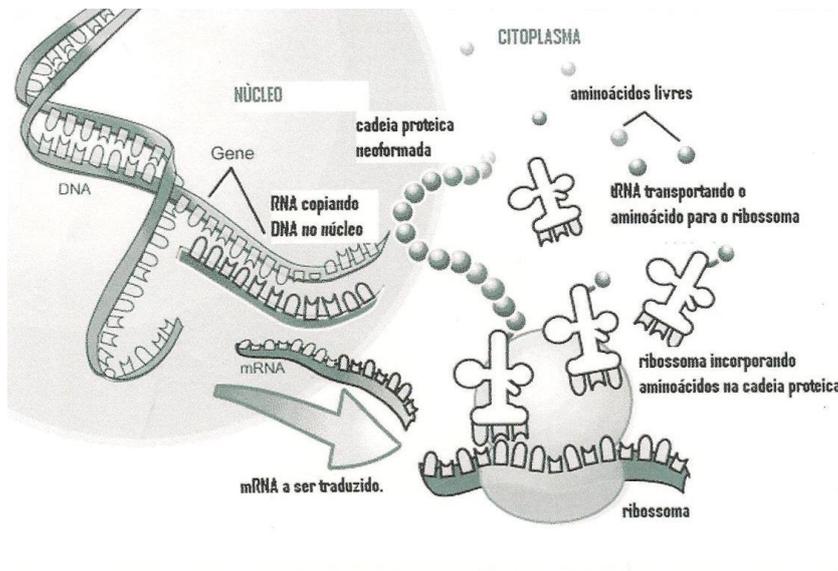
*AUG faz parte do sinal de inicialização e codifica para resíduos internos de metionina.

Fonte: Campbell, 2000.

Assim como o código genético é universal, a estrutura e função dos ácidos nucléicos, DNA e RNA, também são comuns a todos os seres vivos. Entretanto, apesar de similares, os

processos de replicação, transcrição e tradução apresentam particularidades entre procariotos e eucariotos, e considerando que procariotos apresentam um único cromossomo circular, uma maior complexidade dos processos encontra-se nos eucariotos (CUNHA; MALAVAZI, 2013).

Figura 7 – Processo de Transcrição e Tradução



Fonte: Imagem disponível em: <<http://wikiciencias.casadasciencias.org>>. Acesso em: 18.nov.13.

A ERA GENÔMICA

Uma vez entendidos os mecanismos envolvidos na transmissão das características hereditárias e elucidados o caminho e a regulação para a formação das proteínas, inúmeras pesquisas surgiram possibilitando cada vez mais a compreensão dos mecanismos moleculares que regem um organismo, bem como a interferência cada vez mais precisa nesses processos.

No início da década de 1970 várias tecnologias surgiram, possibilitando um grande número de descobertas, como as *enzimas de restrição* que clivam a dupla hélice do DNA reconhecendo sequências nucleotídicas específicas da molécula (SMITH; WILCOX, 1970). Em poucos anos várias enzimas de restrição foram descobertas, cada uma reconhecendo um sítio específico em nível de sequência nucleotídica, gerando fragmentos específicos contendo centenas ou milhares de pares de bases de comprimento. A função dessas enzimas nas células (em geral bactérias) é clivar o DNA exógeno (por exemplo, de um bacteriófago), protegendo-

o de genomas invasores. Outra descoberta importante foi a existência de enzimas que ligam fragmentos de DNA formando ligações fosfodiéster – as *DNA ligases*.

Tendo em mãos enzimas capazes de cortar e outras capazes de ligar fragmentos de DNA, abriu-se a perspectiva para juntar fragmentos distintos de DNA. Surgia a *Tecnologia do DNA recombinante* (DNA r), ou a chamada *Engenharia Genética*. Entre 1972 e 1973, Berg, Boyer e Cohen tornaram possível a *transformação gênica*, ou seja, a transferência de pedaços de DNA (genes) de um organismo para outro, não necessariamente de espécies relacionadas e de modo independente da reprodução. Esses pesquisadores transferiram fragmentos de DNA viral a um plasmídeo bacteriano, molécula de DNA extra-cromossomal e de replicação autônoma, e reinseriram o plasmídeo transformado na bactéria. A bactéria portadora, *transgênica*, pôde ser selecionada, uma vez que o plasmídeo transformado carregava um gene que codificava uma proteína responsável pela resistência a um determinado antibiótico. Considerando que plasmídeos se replicam independentemente da replicação cromossômica da bactéria, o gene exógeno é multiplicado cada vez que o plasmídeo transformado se replica, sendo passado para as células-filhas toda vez que a célula-mãe sofre fissão binária (BLACK, 2002).

A tecnologia do DNA recombinante é possível porque todos os seres vivos possuem o DNA como molécula fundamental portadora da informação gênica e compartilham o mesmo código genético, que transforma a sequência de bases nucleotídicas do DNA em sequência de aminoácidos que formam as proteínas dos animais, plantas e micro-organismos. Assim, a biotecnologia moderna opera em níveis moleculares, nos quais as barreiras estabelecidas na formação das espécies desaparecem (BORÉM, 2005).

Novas técnicas, cada vez mais automatizadas, precisas e rápidas surgiram possibilitando à ciência descobertas e entendimento de estruturas e do funcionamento cada vez mais minucioso da diversidade biológica.

Uma consequência direta da tecnologia do DNA r foi a possibilidade de obter informações sobre a sequência de nucleotídeos que formam a molécula de DNA. Uma vez conhecida a sequência dos nucleotídeos que compõem os genes, o estudo do produto desses genes, isto é, a *expressão* das moléculas de RNA e as proteínas geradas podem ser estudadas tornando possível o entendimento global do funcionamento celular.

Em 1977, Frederick Sanger e colaboradores desenvolveram a primeira técnica para determinar a ordem sequencial dos nucleotídeos em uma molécula de DNA (SANGER *et al.*,

1977). Entretanto, essa metodologia não permitia o sequenciamento de genomas complexos com milhares, milhões ou bilhões de pares de bases, além de não existirem programas computacionais eficientes para analisar e ordenar as sequências geradas. No final da década de 1980, com a disponibilização de sistemas integrados de sequenciamento automatizados e leitura computadorizada, a técnica de Sanger foi modificada e propiciou a análise em larga escala de genomas complexos, abrindo definitivamente as portas para a Era Genômica (VENTER *et al.*, 2001).

Assim, em 2003, após treze anos de pesquisa e o envolvimento de vários centros de pesquisa mundiais, o Projeto Genoma Humano foi concluído, um projeto audacioso que buscou sequenciar quase a totalidade do DNA humano, ou seja, realizar a leitura sequencial de todas as bases químicas que compõem o DNA nuclear humano (99,9995% do genoma humano corresponde ao genoma nuclear e 0,0005% corresponde ao genoma mitocondrial) (VENTER *et al.*, 2001). Com cerca de 100 trilhões de células e 46 cromossomos em cada célula (23 pares), o genoma humano apresenta aproximadamente 3,2 bilhões de pares de bases e apenas cerca de 30.000 genes – partes do DNA que, após um complexo sistema de decodificação, é expresso em proteína (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2001).

Embora todos os seres vivos possuam DNA e o mesmo código genético, o que permite a diferenciação das espécies é o tamanho do seu genoma, bem como a sequência das bases nitrogenadas. Dentro de uma mesma espécie o que torna cada indivíduo único é a sequência das bases nitrogenadas, diferente em cada organismo vivo (DIAS NETO, 2004).

Algumas das características importantes da estrutura do genoma humano consistem no fato de ser constituído por mais de 95% de DNA repetitivo, não codificador, isto é, que não expressa proteína (VENTER *et al.*, 2001; INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2001). Os genes eucariontes não são em sua maioria contínuos, são formados por regiões codificantes, os *éxons*, interrompidos por sequências não codificantes chamadas de *íntrons* (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2001). Os íntrons até pouco tempo eram considerados “lixo genômico”, mas atualmente sabe-se que estão intimamente relacionados ao controle da expressão dos genes (JOAQUIM e EL-HANI, 2010).

Cada cromossomo humano tem em média 5×10^8 pb, e os cerca de 30.000 genes apresentam uma enorme variabilidade de tamanho, organização interna (éxons e íntrons) e

expressão. A expressão de uma proteína humana pode envolver mais de um gene, e estes genes relacionados podem estar em *tandem*, isto é, sequências adjacentes no cromossomo, ou mesmo dispersos em cromossomos diferentes (MENCK e SLUYS, 2004; SALMAN, 2007).

Apesar da enorme quantidade de informações sobre sequenciamento de organismos inteiros, o conhecimento das sequências de bases do DNA em um genoma não é suficiente para a compreensão dos mecanismos moleculares que movem a maquinaria celular. É preciso determinar a função de cada gene na célula e como cada célula funciona em toda sua magnitude, sob diferentes condições, principal objetivo da genômica funcional. Com o auxílio da bioinformática, área da ciência que trabalha no desenvolvimento de ferramentas computacionais capazes de analisar grandes quantidades de dados gerados pela genômica, novas áreas científicas se consolidaram, dando início à chamada era pós-genômica (AMARAL *et al.*, 2006).

A ERA PÓS-GENÔMICA

O sequenciamento de um genoma é apenas o primeiro passo nas ciências genômicas. Utilizando um imenso aparato regulatório, as células vivas funcionam por meio da expressão de seus genes (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2001). Um dos principais mecanismos regulatórios da expressão gênica é a transcrição de fragmentos do DNA (genes) em RNA, assim a análise do *transcriptoma* (conjunto de RNAm de uma célula) de diferentes tipos de células, tecidos ou organismos fornece informações importantes sobre o padrão de transcrição gênica pela quantificação de cada RNAm em situações fisiológicas normais ou patológicas. Os conceitos e técnicas de análise do transcriptoma são estudados pela ciência conhecida por *Transcriptômica* (AMARAL *et al.*, 2006).

O sequenciamento e o entendimento dos mecanismos que regem a expressão gênica são fundamentais para a compreensão do funcionamento biológico em âmbito molecular. Entretanto, é preciso considerar que a expressão de um determinado gene se completa quando seu produto (proteína) se torna disponível e apto a realizar sua função. Assim, identificar o conjunto de proteínas de uma célula – o *proteoma* –, suas quantidades e interações nos processos biológicos são essenciais para desvendar o complexo funcionamento da maquinaria

celular e constitui o objeto de estudo da *Proteômica* (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2001; OLIVA, 2004).

Os diversos projetos Genoma de diferentes organismos já concluídos têm evidenciado que a complexidade de um organismo não é determinada pelo número de genes codificáveis em seu genoma, mas nas interações e inter-relações entre as proteínas geradas. Diferentemente do genoma de um organismo, que é transferido integralmente durante a divisão celular, sendo o mesmo em todas as células do organismo, o transcriptoma e o proteoma variam entre os diferentes tipos celulares, dependendo de quais genes estão sendo expressos naquele determinado momento (BISCH, 2004; FRAGOSO *et al.*, 2011). Assim, o transcriptoma e o proteoma apresentam magnitude maior que o genoma: temos cerca de 30.000 genes que codificam mais de 100.000 proteínas! Um dos mecanismos que tornam isso possível é a edição (*splicing* – um dos mecanismos pós-transcricionais) do RNA precursor, gerando RNAs diferentes a partir de uma mesma sequência gênica. Esse sistema complexo de processamento do RNA precursor permite que um mesmo gene codifique proteínas diferentes, pois podem ocorrer processamentos alternativos, isto é, em algumas moléculas de RNA regiões de éxons podem se tornar íntrons, e vice-versa (MENCK e SLUYS, 2004).

A partir do estudo da transcriptômica, da proteômica e mais recentemente da metabolômica – estudo da presença e quantidade de metabólitos –, estrutura-se a *Genômica Funcional*, cujo objetivo é elucidar cada etapa do fluxo de informação biológica relacionando-os como um processo dinâmico, altamente regulado e influenciado por mecanismos bioquímicos e fisiológicos. Assim, quando um indivíduo modifica sua fisiologia em resposta a variações ambientais, o que ocorre em nível celular é a alteração da expressão gênica (transcrição) e expressão proteica (tradução), que refletem nos metabólitos. Ou seja, o genoma funcional varia conforme diversos estímulos do próprio organismo (local e tipo de tecido, fase da vida, hormônios etc.) e do meio ambiente (FRAGOSO *et al.*, 2011). É justamente esse *status epigenômico* dinâmico e reversível que permite a adaptação e sobrevivência em diferentes condições ambientais, permitindo que os organismos vivos respondam por meio da expressão de genes de diferentes formas às alterações do meio (AMARAL *et al.*, 2006). Entende-se por *epigenoma* o conjunto de modificações herdadas que modulam a expressão dos genes sem alterar a sequência do DNA. Usando quatro mecanismos epigenéticos conhecidos – metilação do DNA, modificação das histonas, estado conformacional da cromatina e micro-RNAs –, a epigenia pode eliminar funções gênicas, reduzir, silenciar ou

supraregular temporariamente a expressão de um gene ou as propriedades de seu produto sem modificar a sequência do DNA (ALHO, 2004). Nos últimos anos inúmeras pesquisas evidenciaram que fatores ambientais (tipo de dieta e deficiências nutricionais, contatos com substâncias químicas e fatores físicos como poluição e radiação solar, sedentarismo, tabagismo, efeitos psicossociais etc.) modulam os mecanismos epigenéticos, e estes podem, diante da constituição genética de cada indivíduo, controlar os mecanismos bioquímicos e fisiológicos que resultarão, em última instância, no estado de saúde ou doença do indivíduo.

CONCLUSÃO

Entender como interagem os genes na formação de células, diferenciação de tecidos, desenvolvimento dos organismos e sua relação com o ambiente são objetos de estudo da genômica neste início de século. Compreender as bases moleculares das funções integradas do organismo como um todo, incluindo aprendizado, comportamento e envelhecimento e como o ambiente pode influenciar tais processos pode, de forma sistemática, contribuir para que o ser humano explore todo o potencial programado em seu DNA, e pode contribuir para estender a longevidade com qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ALHO, C.S. Dinâmica dos genes e medicina genômica. In: MIR, L. (COORD.). *Genômica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p. 71-90.

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.

BISCH, P. M. Genômica funcional: proteômica. In: MIR, L. (COORD.). *Genômica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p. 139-160.

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. *Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento*. n. 34, p. 10-12, 2005.

CAMPBELL, M. K. *Bioquímica*. 3. ed. Porto Alegre: Editora Artmed. 2000.

CASTRO, R. D.; HILHORST, H. W. M. Embebição e reativação do metabolismo. In: FERREIRA, A. G. E BORGHETTI, F. *Germinação: do básico ao aplicado*. Porto Alegre: Editora Artmet. 2004. p.149-162.

CRICK, F. H. C. On the degenerate template and the adaptor hypothesis. A note for the RNA Tie Club, unpublished. Mentioned in Crick's 1957 discussion, p. 25-26. The structure of nucleic acids their role in protein synthesis. *Biochem Soc. Symp.* n. 14. Cambridge University Press.

CRICK, F. H. C. On the protein synthesis. *Symp. Soc. Exp. Biol.* v. 12, p. 548-555, 1958.

CUNHA, A. F.; MALAVAZI, I. Transmissão da informação genética. In: PASTORE, G.M.; BICAS, J. L.; MARÓSTICAA JUNIOR, M. R. (Ed.) *Biotecologia Moderna*. São Paulo-SP. Editora Atheneu, 2013. p. 405-437.

DIAS NETO, E. O projeto genoma humano. In: MIR, L. (COORD.). *Genômica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p. xli.

FALEIRO, F.Q.; ANDRADE, S. R. M. Biotecnologia: uma visão geral. In: FALEIROS, F. Q.; ANDRADE, S. R. M.; REIS JUNIOR, F.B. (Ed.) *Biotecnologia - estado da arte e aplicações na agropecuária*. Planaltina-DF: Embrapa Cerrados, 2011. p. 13-29.

FRAGOSO, R.R. *et al.* Genômica Funcional. In: FALEIROS, F. Q.; ANDRADE, S. R. M.; REIS JUNIOR, F.B. (Ed.) *Biotecnologia - estado da arte e aplicações na agropecuária*. Planaltina-DF: Embrapa Cerrados, 2011. p. 143-173.

GIRELLO, A. L.; KÜHN, T. I. B. B. *Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária*. 2. ed. São Paulo: Editora Senac, 2007.

GÓES-FAVONI, S.P. Biotecnologia moderna parte 1: a história da ciência. Revisão de literatura. *Unimar Ciências*. v. 25(1-2), p. 20-27, 2016.

INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. v. 409, n.15, p. 860-921, 2001.

JOAQUIM, L. M.; EL-HANI, C. N. A genética em transformação: crise e revisão do conceito de gene. *Scientiae Studia*. v. 8, n. 1, p. 93-128, 2010.

KORNBERG, A. Biological synthesis of deoxyribonucleic acid. *Science*. v. 131, p. 1503–1508. 1960.

LINHARES, S.; GEWANDSZNAJDER, F. *Biologia Hoje*. v. 2. São Paulo: Editora Ática. 11 ed. 2003.

MATTICK, J.S.; MAKUNIN, I.V. Non-coding RNA. *Human Molecular Genetics*. v. 15, p. 17-29, 2006.

MENCK, C. F. M.; SLUYS, M. A. V. Fundamentos da Biologia Molecular – a construção do conhecimento. In: MIR, L. (COORD.). *Genômica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p. 3-7.

MESELSON, M.; STAHL, F.W. The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Procced Nat Acad Sci*. v. 44, n. 7, p.671-682, 1958.

OLIVA, G. Genômica estrutural – de genes a novos fármacos. In: MIR, L. (COORD.). *Genômica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. p. 163-180.

SALMAN, A. K. D. *Conceitos básicos de genética de populações*. Porto Velho, RO: Embrapa Rondônia, Documentos 118. 2007.

SANGER, F.; NICKLEN, S.; COULSON, A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, v.74, n.12, p.5463-5467, 1977.

SMITH, H.O.; WILCOX, K.W. A restriction enzyme from *Hemophhilus influenzae*: I purification and general properties. *J. Mol. Biol.* v. 51, p. 379-391, 1970.

VENTER, J. C.; ADAMS, M. D.; MYERS, E. W.; LI, P.; MURAL, R.J.; SUTTON, G.G. The sequence of the human genome. *Science*. n. 291, p. 1304-1351, 2001.

WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. n. 171, p. 737-738. 1953a.

WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C. Genetical implications of the structure for deoxyribonucleic acid. *Nature*. n. 171, p. 964-967, 1953b.

WOSKI, S. A.; SCHIMIDT, F. J. DNA e RNA: composição e estrutura. In: *Manual de Bioquímica com correlações clínicas*. DEVLIN, T. M. (Ed.). São Paulo: Edgard Blücher. 2007.