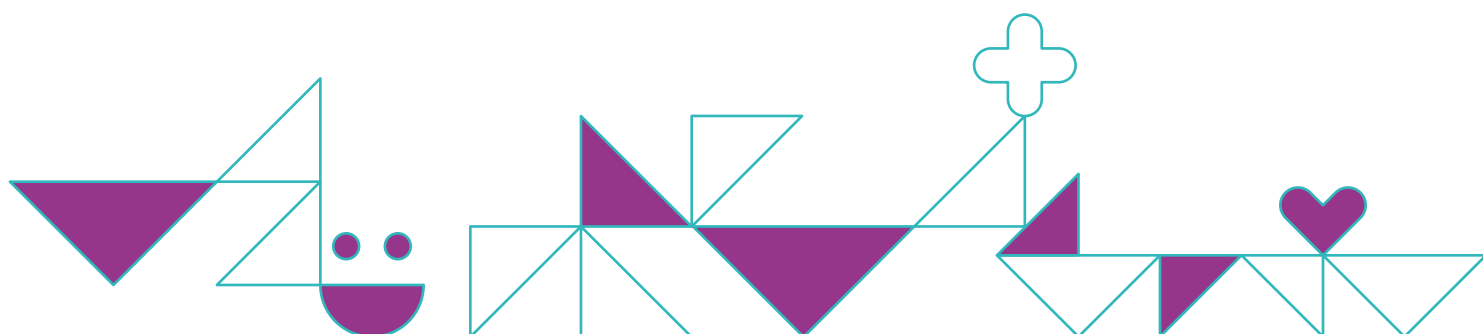




# Mapa Genoma Brasil



**Introdução à Genética e Genômica:**  
ênfase em oncogenética e cardiogenética

## Módulo 1

# Projeto Mapa Genoma Brasil

**BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo**

**Gerente Executivo PROADI SUS:**

Juliana Opípari

**Coordenadora Projeto Mapa Genoma Brasil**

Mariana Beraldo da Costa Saad

**Coordenador Projeto Qualificação e Treinamento**

José Pereira de Souza

**Assessoria Técnica**

Erika Maria Monteiro Santos

**Autores**

Natalia Campacci

Silvana Soares dos Santos

**Equipe Qualificação e Treinamento**

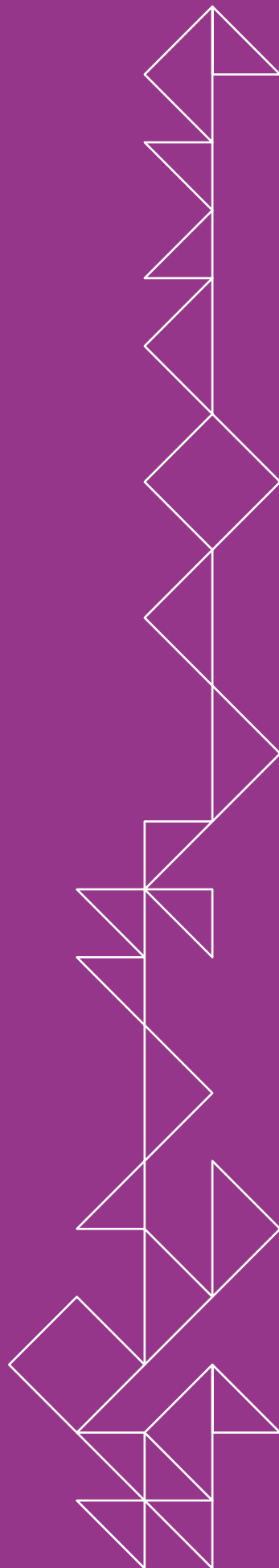
Amanda Aparecida Franca De Nobrega

Fernando Alves Alencar de Moura

Lucas Campacci



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.



# Apresentação

Olá, prezado(a) colega.

Neste curso, temos a intenção de introduzir a genética e a genômica em seus conceitos básicos e fundamentais para que você possa articulá-los com sua prática clínica.

A genética e a genômica estão presentes em diversos cenários na medicina. Graças aos conceitos básicos, foi possível realizar avanço significativo nos tratamentos e nas novas perspectivas da medicina de precisão e personalizada, garantindo novas possibilidades aos pacientes e a seus familiares.

Para que todo o raciocínio seja claramente delineado e possamos integrar essa disciplina básica ao contexto assistencial, iniciaremos pelos tópicos fundamentais, que são a base para uma compreensão fundamentada.

Ao final desse módulo, temos a expectativa de que você consiga adquirir, para o seu conhecimento, os conceitos básicos que fundamentam a genética e a genômica.

Bons estudos!

Equipe Mapa Genoma Brasil

# Índice

**1. Genética, DNA, RNA e proteína 05**

**2. Leis de Mendel, Alelo, Dominância e Recessividade 29**

**3. Genética de Populações 34**

**4. Variação Genética e Epigenética 40**

**5. Genética Molecular, Engenharia Genética e Medicina Genômica 46**

**Referências 49**

## Dicas

- O índice é interativo, permitindo que você seja direcionado para o tópico desejado com um clique.
- Além disso, ao clicar no logo do Mapa Genoma Brasil no topo da página, você retornará ao índice.

# 1. Genética DNA, RNA e proteína

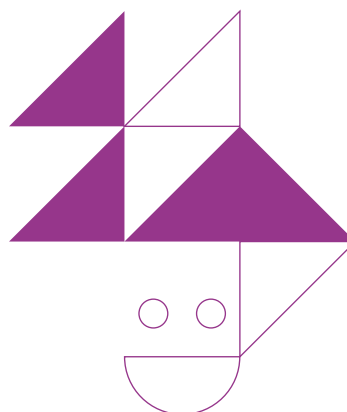
Há, aproximadamente, 4 bilhões de anos, a Terra formou-se e, para que fosse possível a existência da primeira forma de vida, algumas condições favoráveis, através de composto básico, foram essenciais. A existência do enxofre fez com que as bactérias hipertermófilas tivessem como se alimentar. Através das modificações ambientais, elas iniciaram o processo de fotossíntese (cianobactérias), produzindo o oxigênio e formando, então, a camada de ozônio dando início ao reino protista (protozoários e algas).

Nessa época, as bactérias iniciaram um processo fundamental de simbiose e, assim, elaboraram-se células mais complexas, gerando os organismos multicelulares. A Terra, então, se formava como local com desenvolvimento de métodos de reprodução entre esses seres multicelulares, proporcionando ambiente favorável ao surgimento das plantas, dos fungos e dos animais, tanto os invertebrados quanto os vertebrados, permitindo o nascimento dos mamíferos, cujo ancestral humano foram os primatas.

Toda essa história é para enfatizar a importância do que vamos aprender, pois todas as expressões de vida na terra estão intimamente ligadas por uma substância unificadora chamada de DNA, uma macromolécula que existe em todas as células vivas de todos os organismos.

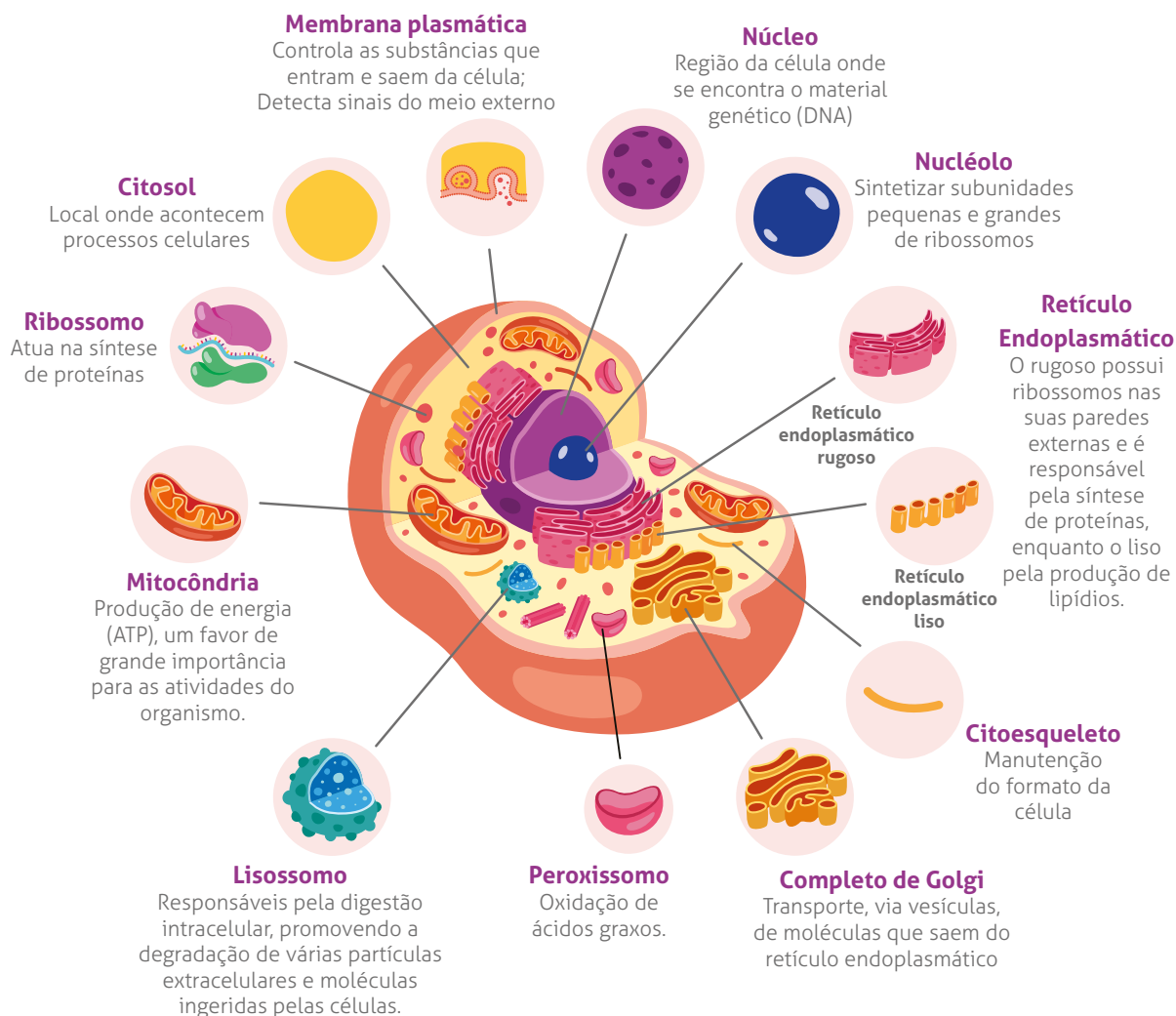
Antes de iniciar a explanação sobre o DNA, vamos recordar a célula. A célula é uma unidade estrutural e funcional dos seres vivos, constituída, fundamentalmente, de material genético, de citoplasma e de membrana plasmática. As células podem ser eucariontes ou procariontes. As células procariontes são aquelas que não possuem um núcleo, fazendo com que seu material genético fique disperso no citoplasma, além disso, sua estrutura é mais simples. Já as células eucariontes possuem um núcleo bem definido para armazenar seu material genético com uma estrutura bem mais complexa.

A estrutura complexa da célula eucarionte garante que o nosso organismo funcione de forma organizada e estruturada, uma vez que possui diversas organelas (estruturas funcionais da célula) com funções específicas para gerir os processos metabólicos da célula. Veja, na Figura 1, as diferenças entre as células eucariontes e as procariontes.



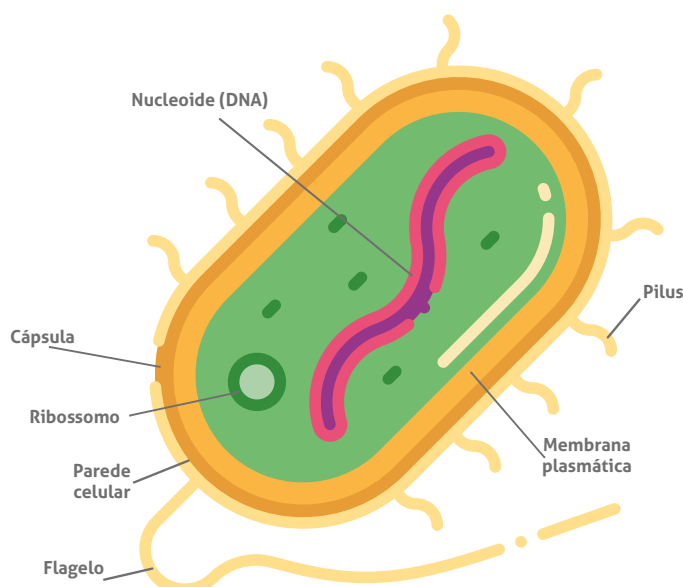
**Figura 1 - Esquematização visual das células procariotes e eucariontes**

### Célula eucarionte



Fonte: Elements Envato<sup>1</sup>

### Célula procariote



Fonte: Elements Envato<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Disponível em: <<https://elements.envato.com/pt-br/structure-of-human-cell-8YS4WYT>>. Acesso em 10 mar. 2025.

<sup>2</sup> Disponível em: <<https://elements.envato.com/pt-br/80-microbiology-icons-Y77DKXL>>. Acesso em 10 mar. 2025.

A seguir, na tabela 1, podemos observar as principais diferenças entre as células eucariontes e as procariontes.

**Tabela 1 - Diferenças entre células eucariontes e procariontes**

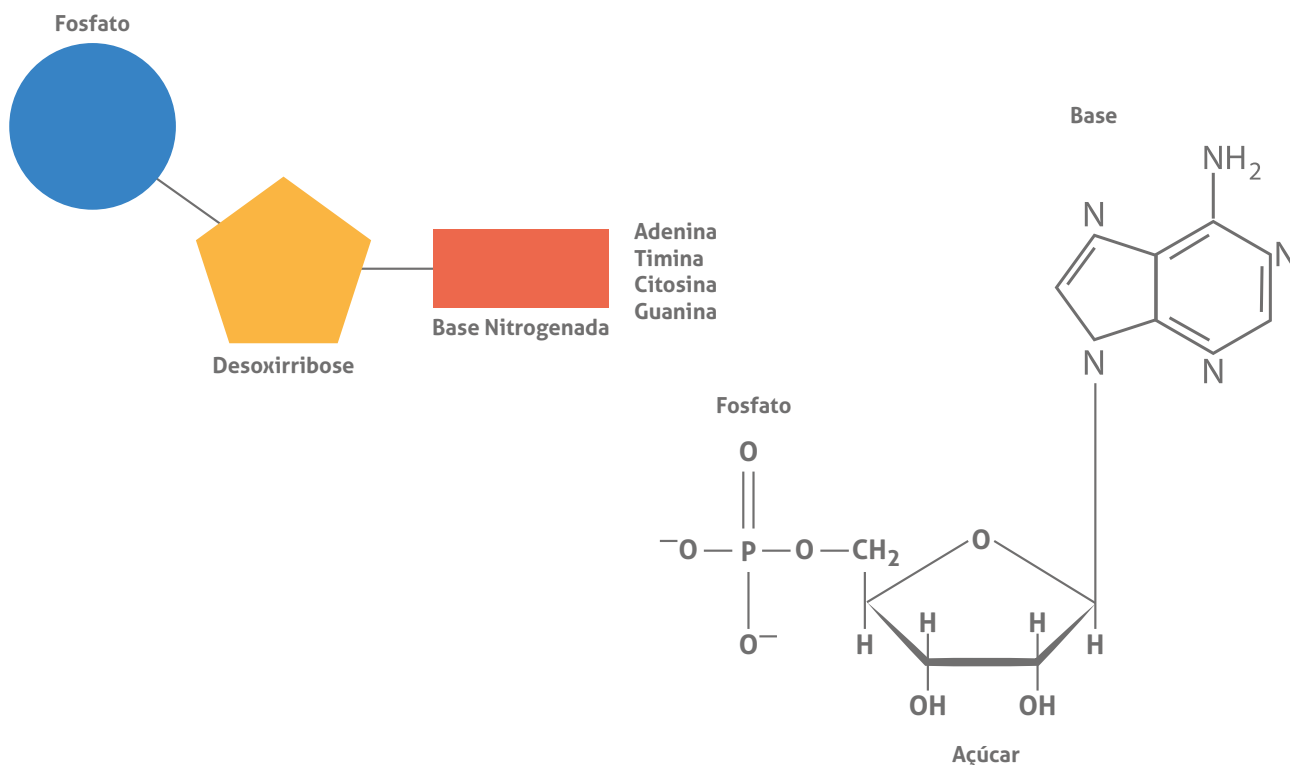
| <b>Características</b>       | <b>Célula Eucarionte</b>                                                                   | <b>Célula Procarionte</b>                                                        |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Núcleo</b>                | Possui núcleo verdadeiro, delimitado por uma membrana                                      | Não possui núcleo definido; o material genético está disperso no citoplasma      |
| <b>Material Genético</b>     | DNA linear organizado em cromossomos, localizado no núcleo                                 | DNA circular, localizado na região chamada nucleóide no citoplasma               |
| <b>Organelas Membranosas</b> | Possui organelas membranosas como mitocôndrias, retículo endoplasmático, complexo de Golgi | Não possui organelas membranosas; funções celulares são realizadas no citoplasma |
| <b>Divisão celular</b>       | Realiza mitose (e meiose no caso das células reprodutivas)                                 | Divide-se por fissão binária, sem mitose ou meiose                               |
| <b>Parede celular</b>        | Presente em plantas e fungos (composta por celulose ou quitina)                            | Geralmente presente (composta por peptidoglicano em bactérias)                   |
| <b>Tamanho</b>               | Maior (10-100 micrômetros)                                                                 | Menor (0,1-5 micrômetros)                                                        |
| <b>Ribossomos</b>            | Ribossomos grandes (80S)                                                                   | Ribossomos menores (70S)                                                         |
| <b>Respiração celular</b>    | Ocorre em organelas específicas (mitocôndrias)                                             | Ocorre na membrana plasmática                                                    |
| <b>Reprodução</b>            | Pode ser sexuada ou assexuada                                                              | Apenas reprodução assexuada                                                      |
| <b>Exemplos</b>              | Células de animais, plantas, fungos e protistas                                            | Bactérias e arqueas                                                              |

Fonte: Elaboração própria.

Como observado anteriormente, na célula eucarionte, seu núcleo possui material genético, o DNA, uma macromolécula que contém informações importantes para o funcionamento do organismo, como um livro de receitas que coordena como cada sistema do organismo precisa funcionar.

O DNA é uma molécula de ácido nucleico, chamado desoxirribonucleico, pois é formado por um açúcar (desoxirribose), um grupo fosfato e uma base nitrogenada. Para entendermos melhor, vamos ver a figura 2 a seguir:

**Figura 2 - Nucleotídeo de DNA**

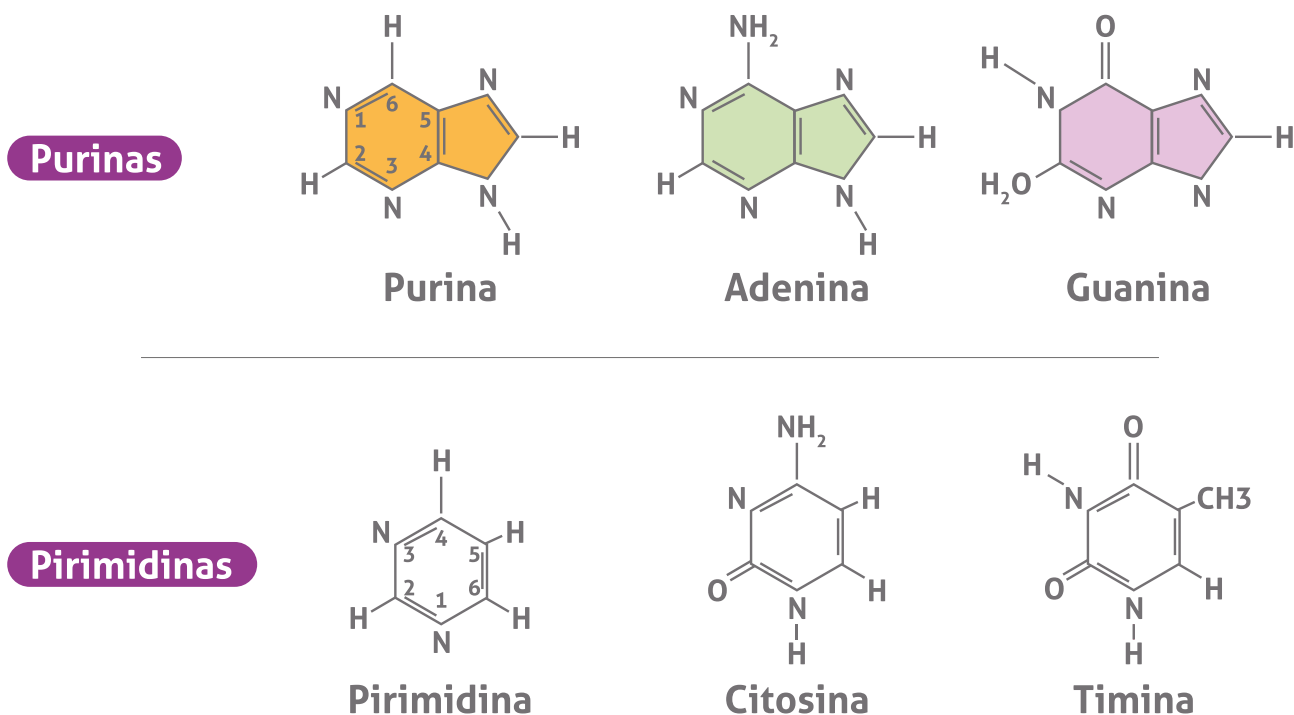


Fonte: Elaboração própria.

As bases nitrogenadas correspondem a compostos orgânicos, que contêm nitrogênio, com um papel fundamental para formar os ácidos nucleicos e também para a estrutura do DNA. As bases nitrogenadas realizam ligação entre si, com as chamadas pontes de hidrogênio, para formar, assim, uma sequência com o código genético.

Existem, no DNA, quatro bases nitrogenadas: Adenina (A), Timina (T), Citosina (C) e Guanina (G). Essas bases possuem duas classificações de acordo com sua estrutura molecular, sendo divididas no grupo das purinas e das pirimidinas. O grupo das bases do tipo purinas são a Adenina e a Guanina, pois se compõem por dois anéis, um de seis átomos e outro de cinco átomos, contendo nitrogênio. Já o grupo das pirimidinas são as citosinas e as timinas, estruturadas, em sua formação, como um anel simples de seis átomos contendo nitrogênio.

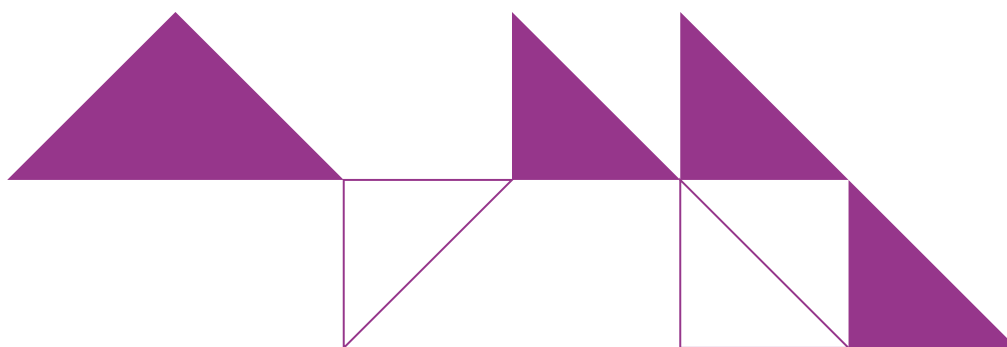
Figura 3 - Diferença química estrutural entre as bases nitrogenadas purinas e pirimidinas



Fonte: Elaboração própria.

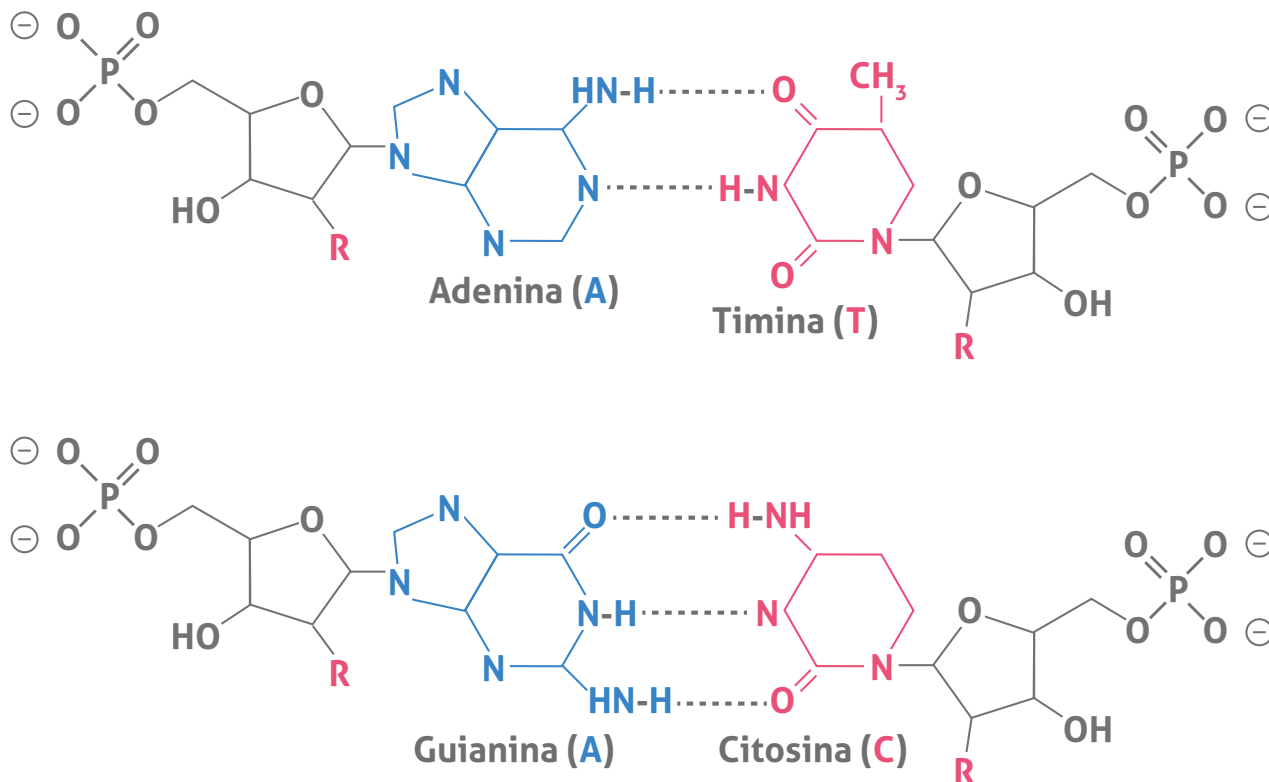
As bases nitrogenadas precisam realizar suas ligações para que a estrutura do DNA e a formação de sua sequência construa o material genético com as informações específicas para o funcionamento e as características do organismo. As bases nitrogenadas dos mesmos grupos de purinas ou pirimidinas não ligam com suas semelhantes, fazendo, assim, as ligações entre bases específicas de purina com pirimidina.

As ligações funcionais realizam-se entre as bases adenina e timina, formando uma ligação com duas pontes de hidrogênio; já as bases de guanina e citosina se ligam em sua complementariedade, formando três pontes de hidrogênio, uma com ligação mais estável.



Veja, na figura 4 a seguir, esses tipos de ligações.

Figura 4 - Ligações de ponte de hidrogênio entre as bases nitrogenadas



Fonte: Elaboração própria.

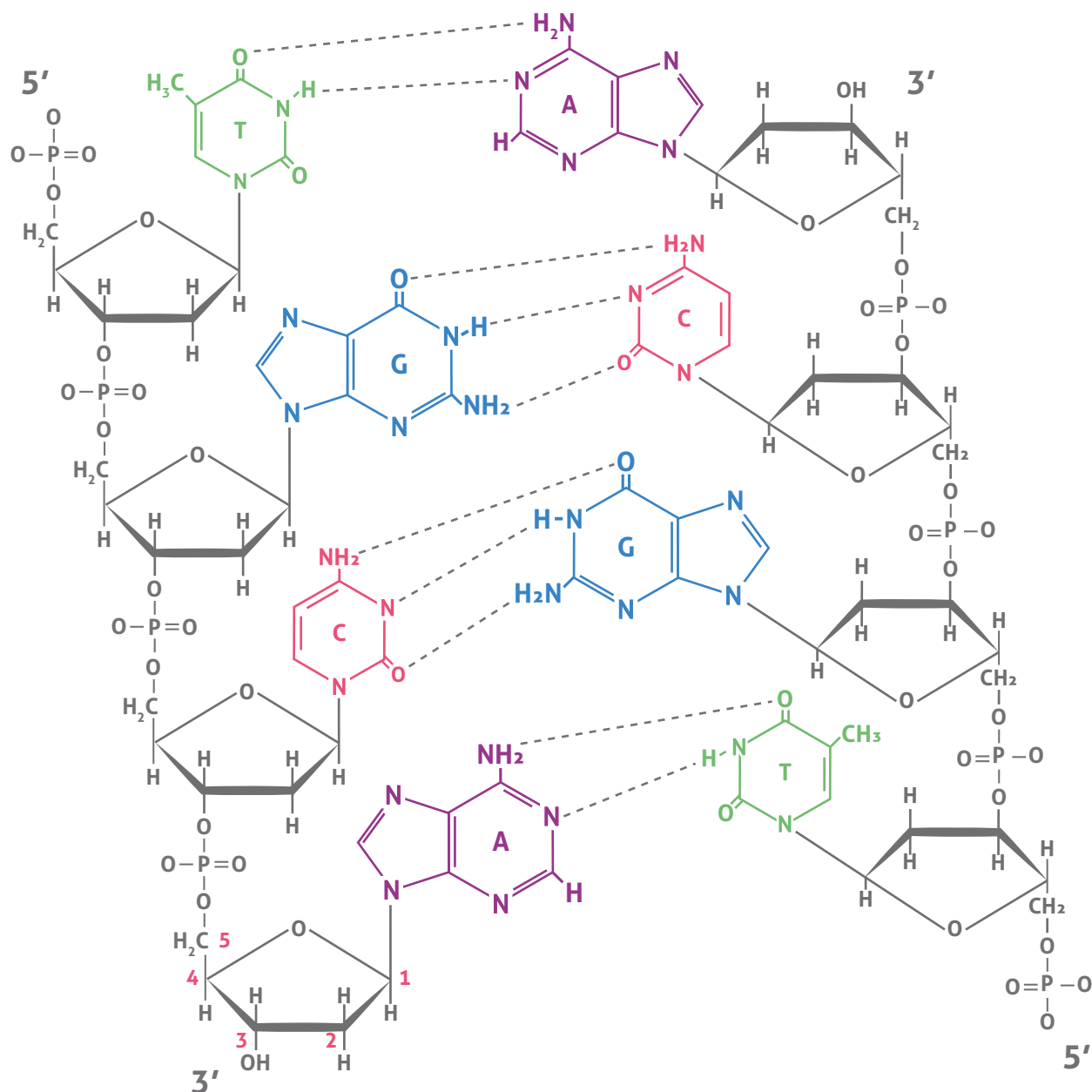
## Você sabia?

A maior estabilidade da ligação G-C em comparação à A-T pode ter implicações na integridade do DNA durante a replicação celular. Regiões do DNA ricas em G-C podem mostrar-se menos propensas a mutações, em comparação Àquelas ricas em A-T, já que as ligações mais fortes conferem maior resistência a danos e a erros durante a replicação. Essa diferença pode influenciar a frequência de mutações em genes associados ao câncer e, consequentemente, afetar o desenvolvimento de terapias personalizadas e de intervenções médicas em pacientes com câncer.



Essas ligações complementares entre as bases nitrogenadas fazem com que o DNA possua duas fitas, por isso, quando falamos de DNA, nos referimos a uma molécula de dupla fita ou dupla hélice. Veja, na figura 5, a formação da fita dupla do DNA com a sequência de bases nitrogenadas.

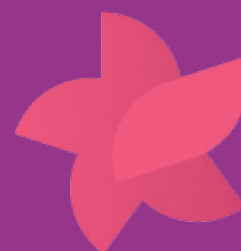
Figura 5 - Estrutura do DNA



Fonte: Elaboração própria.

**Comece a memorizar  
essa informação**

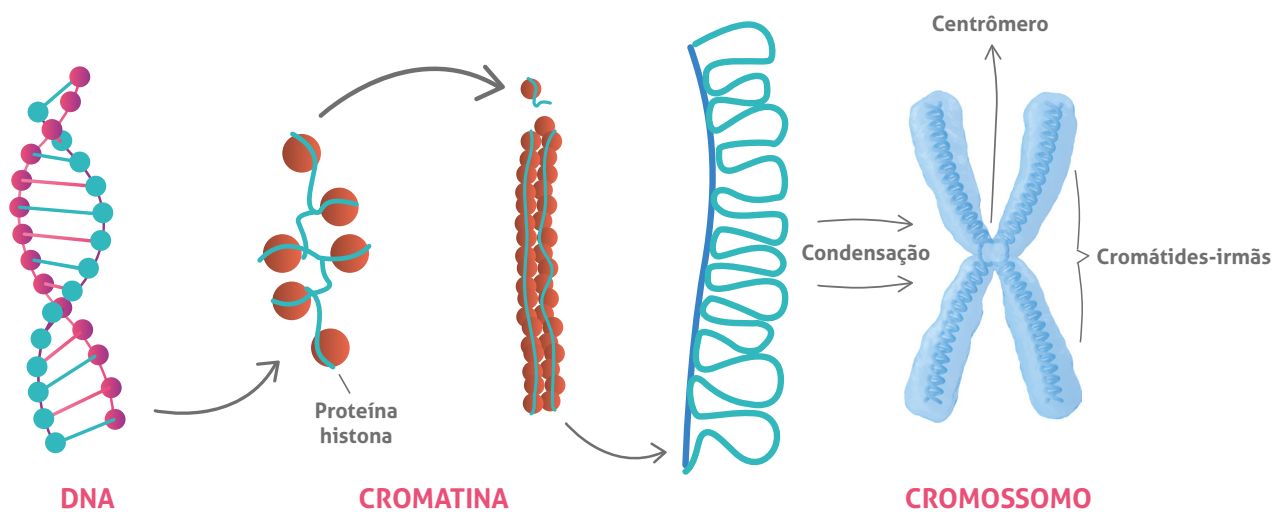
Uma sequência específica de bases nitrogenadas são genes!



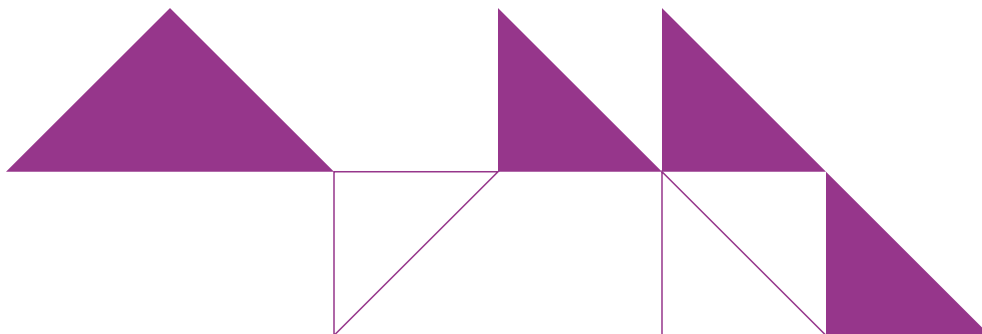
A fita do DNA é, extremamente, longa. Se pensarmos que temos DNA em todas as nossas células e que o ser humano possui cerca de 38 trilhões de células, se esticássemos toda a nossa fita de DNA, teríamos mais de 76 bilhões de quilômetros de DNA, uma extensão de quase 20 mil vezes a distância entre a Terra e a Lua.

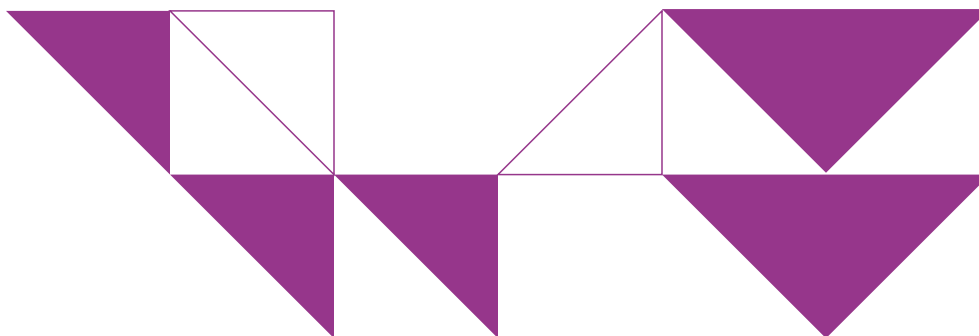
Pensando nesse tamanho, o armazenamento do DNA no núcleo da célula precisa ser organizado de forma extremamente estruturada; para que isso aconteça, a fita fica enrolada, acondicionada em estruturas chamadas de cromossomos. Esse enovelamento da fita no cromossomo acontece com a ajuda de estruturas chamadas de histonas. A junção da fita do DNA com as histonas em situação de enovelamento chama-se cromatina. A cromatina condensa-se formando, assim, os cromossomos. Para compreender, veja, na figura 6, o enrolar do DNA nas histonas para seu acondicionamento em cromossomas, fazendo com que todo o material genético fique armazenado no núcleo da célula.

**Figura 6 - Fita de DNA enovelada na proteína histona, formando cromatinas que, em uma estrutura condensada, formam os cromossomos**



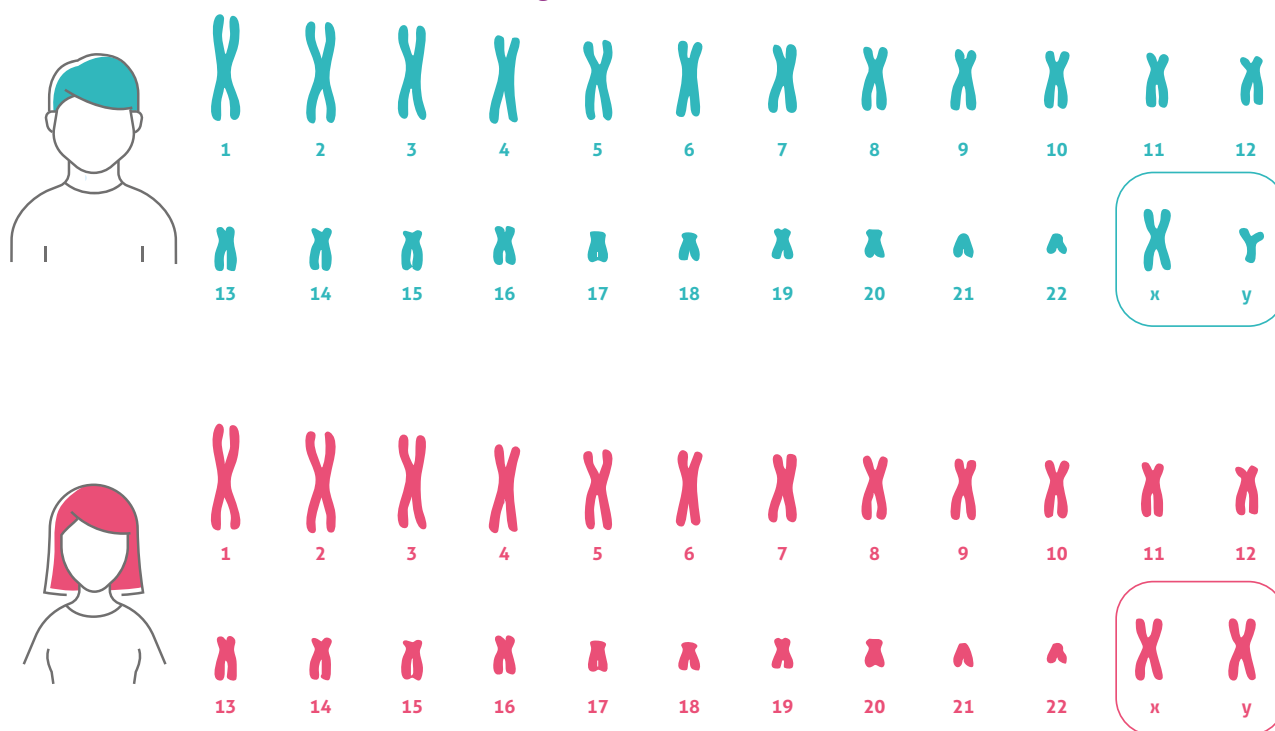
Fonte: Elaboração própria.





O ser humano possui, no núcleo de suas células, 23 pares de cromossomos, os quais possuem as sequências específicas de DNA para dar os sinais de organização e as características de um organismo. Os cromossomos são divididos em autossomos e em sexuais, e o ser humano possui 22 pares de cromossomos autossomos e 1 par de cromossomos sexuais. Neste último par, a diferenciação entre sexo biológico feminino e masculino é bem importante. Na figura 7, você verá pares de cromossomos de um indivíduo do sexo masculino e um do feminino. Percebam que os cromossomos autossomos são iguais em ambos os sexos e denominados por números, já os do sexo masculino temos na conformação os cromossomos sexuais compostos pelos chamados cromossomos X e Y, enquanto as mulheres possuem X e X.

**Figura 7 - Exemplo de cariótipo demonstrando cromossomos de humanos do sexo biológico masculino e feminino**



Fonte: Elaboração própria.

Agora que já entendemos as estruturas do DNA, precisamos compreender como ele gera informações através de sua sequência de nucleotídeos para que o organismo tenha características específicas e funcione de forma adequada.

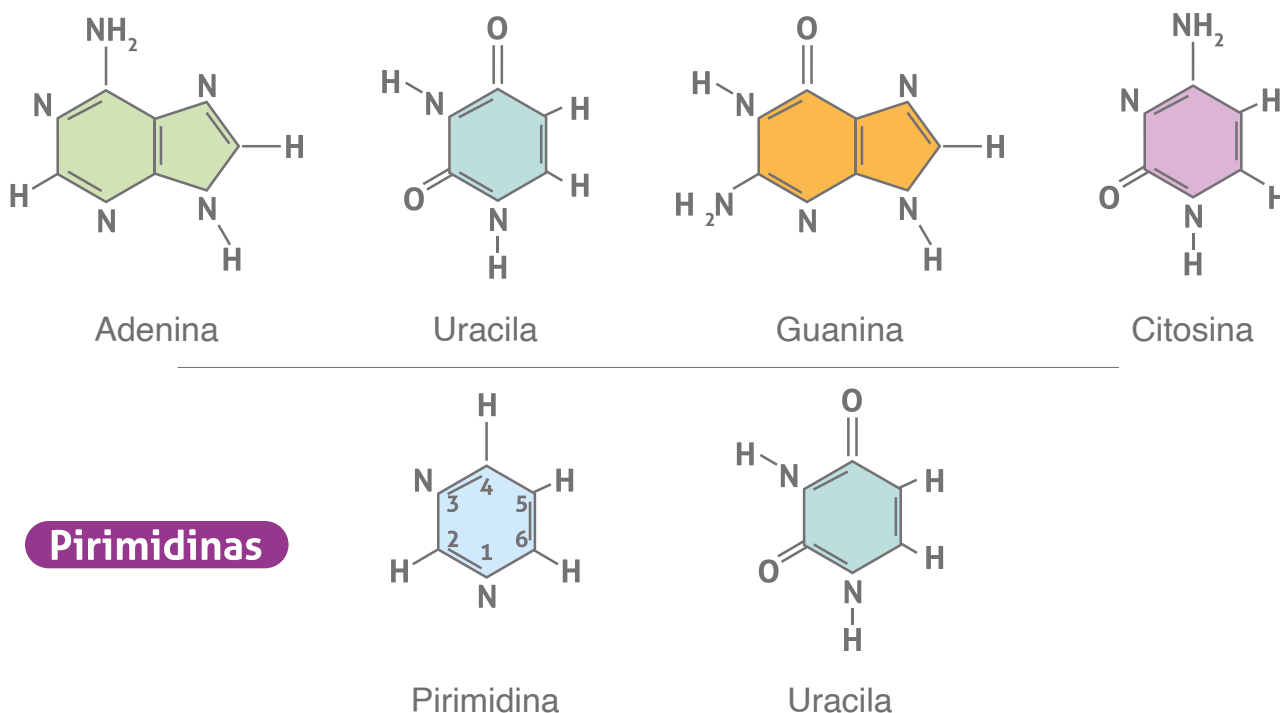
Na biologia molecular, existe um conceito fundamental que descreve o fluxo de informação genética dentro de uma célula, chamado de “Dogma Central”. Ele foi proposto por Francis Crick, em 1957, e é essencial para entender como a informação genética contida no DNA expressa-se em características do indivíduo.

O “Dogma Central” explica processos de síntese de proteínas a partir do código genético presente na fita do DNA. Para que isso ocorra, precisamos explicar uma molécula muito importante chamada de RNA, cuja função é converter o código de DNA em proteínas que vão exercer as funções no organismo.

Ao contrário do DNA, que armazena a informação genética de forma estável e de longo prazo, o RNA é mais dinâmico e atua em processos temporários e variados dentro da célula. Sua estrutura compõe-se por um grupo fosfato, um açúcar do tipo ribose (possui cinco carbonos) e uma cadeia simples de nucleotídeos. Praticamente, os mesmos nucleotídeos presentes no DNA estão no RNA, com exceção da timina (T): ao invés de sua presença, temos a Uracila (U) que faz parte do grupo das pirimidinas.

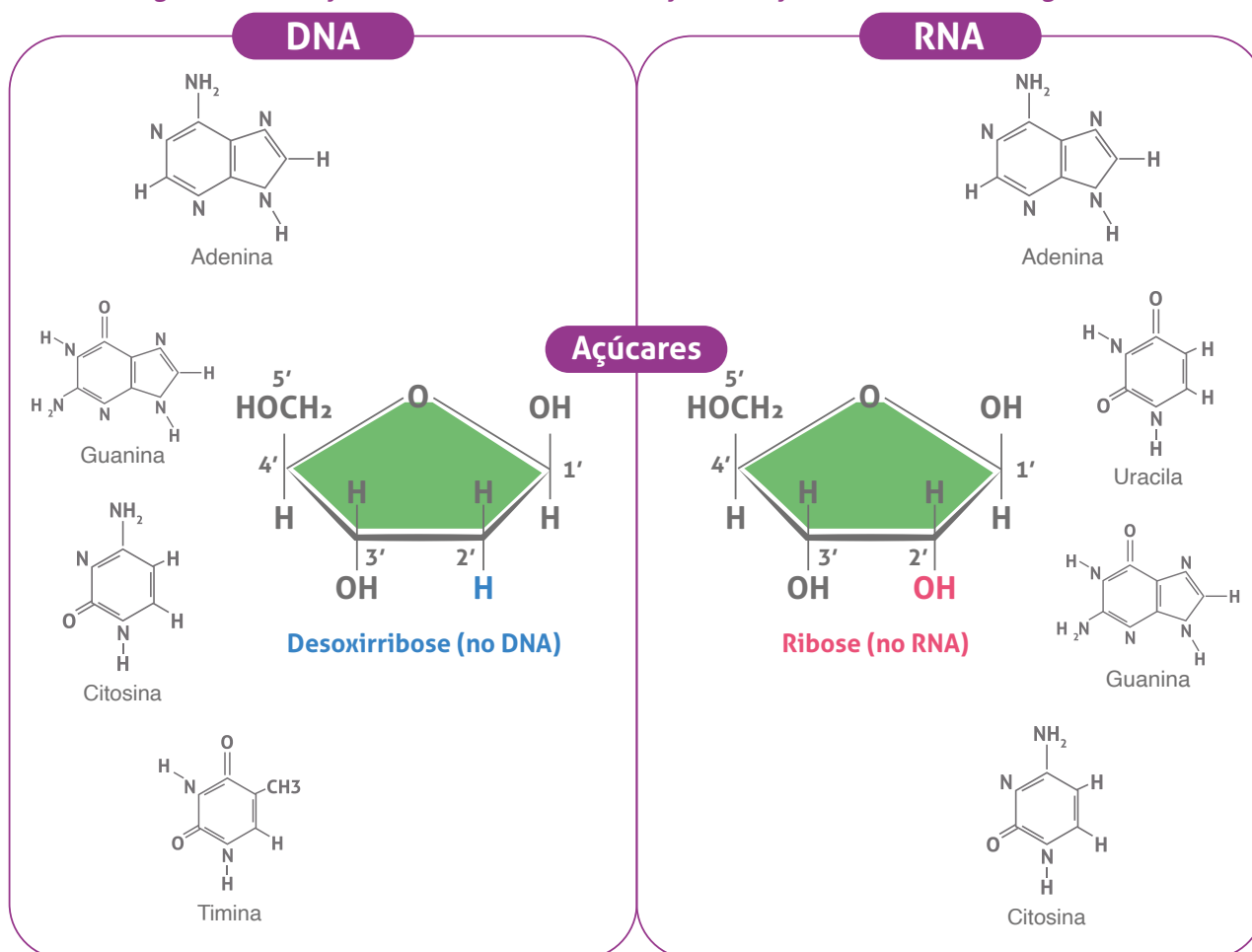
Com isso, as bases nitrogenadas presentes no RNA são Adenina (A), Uracila (U), Guanina (G) e Citosina (C). A seguir, veja a figura com as bases nitrogenadas do RNA para compreender sua estrutura química.

**Figura 8 - Bases nitrogenadas do RNA, sendo a Uracila uma base pirimidina**



Fonte: Elaboração própria.

Figura 9 - Diferenças do RNA e DNA nas conformações dos açúcares e das bases nitrogenadas



Fonte: Elaboração própria.

Diferente do DNA, o RNA possui uma fita simples onde os nucleotídeos se encontram, covalentemente, ligados entre si através das ligações fosfodiéster. Essa forma de ligação, apesar de uma fita simples, favorece sua arquitetura tridimensional complexa, dando a capacidade para a molécula dobrar-se em si mesma.

## Você sabia?

A **ligação fosfodiéster** é do tipo covalente que ocorre entre um grupo fosfato e dois grupos hidroxila (-OH) de açúcares, unindo nucleotídeos para formar os ácidos nucleicos, como o DNA e o RNA. Essas ligações são essenciais para a estrutura da molécula de DNA e RNA, pois formam a "espinha dorsal" da cadeia polinucleotídica.



Toda essa arquitetura do RNA está relacionada com a sua função. Dependendo de sua forma e de como ela determina o desempenhar de funções específicas, o RNA é classificado em tipos diferentes, cada um com uma estrutura que se vai refletir em sua função. A tabela 2 demonstra os principais tipos de RNA e suas funções, que se discutirão no decorrer deste módulo.

**Tabela 2 - Tipos e funções do RNA**

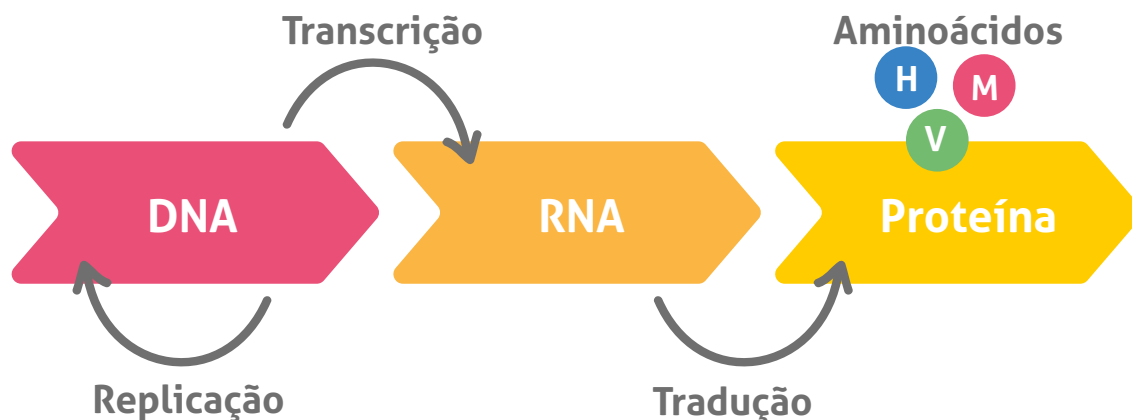
| <b>Tipo de RNA</b>                        | <b>Função</b>                                                                                    | <b>Local de Atuação</b>                           |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>RNA mensageiro (mRNA)</b>              | Carrega a informação genética do DNA para os ribossomos, onde é usada para sintetizar proteínas. | Núcleo (transcrição) e citoplasma (tradução)      |
| <b>RNA transportador (tRNA)</b>           | Transporta aminoácidos específicos para os ribossomos, auxiliando na montagem das proteínas.     | Citoplasma (nos ribossomos)                       |
| <b>RNA ribossomal (rRNA)</b>              | Componente dos ribossomos, catalisa a síntese de proteínas, formando ligações peptídicas.        | Ribossomos (citoplasma e retículo endoplasmático) |
| <b>microRNA (miRNA)</b>                   | Regula a expressão gênica, inibindo a tradução ou promovendo a degradação do mRNA.               | Citoplasma                                        |
| <b>RNA de interferência</b>               | Silencia a expressão gênica, degradando o mRNA complementar, bloqueando a síntese proteica.      | Citoplasma                                        |
| <b>RNA nuclear pequeno (snRNA)</b>        | Participa do splicing, removendo íntrons do RNA pré-mensageiro para formar mRNA maduro.          | Núcleo                                            |
| <b>RNA longo não codificante (lncRNA)</b> | Regula a expressão gênica em diferentes níveis, incluindo modulação da transcrição.              | Núcleo e citoplasma                               |
| <b>RNA mitocondrial (mtRNA)</b>           | Codifica proteínas essenciais para a respiração celular nas mitocôndrias.                        | Mitocôndrias                                      |

Fonte: Elaboração própria.

Sabendo da estrutura e da função do DNA e do RNA, podemos voltar a discutir, de forma mais aprofundada, o “Dogma Central”, dividido, didaticamente, em três etapas: replicação, transcrição e tradução. Todas essas etapas consistem no fluxo de informações do material genético, de como ele é lido até criar-se um produto para expressar as funções e as características específicas de um indivíduo. Esse produto é chamado de proteína, uma macromolécula formada por cadeias de aminoácidos, com ampla variedade de funções vitais nos organismos vivos.

A figura 10 mostra um esquema do Dogma Central. Podemos perceber que, nessa figura, apresentam-se as três etapas demonstrando seus produtos finais: a etapa de replicação tem, como produção final, o DNA; a de transcrição, o RNA e a de tradução, a proteína.

**Figura 10 - Esquema visual do Dogma Central, demonstrando a replicação (cópias de fitas mães do DNA); transcrição (leitura do DNA para RNA) e tradução (leitura do RNA para a produção de proteínas)**

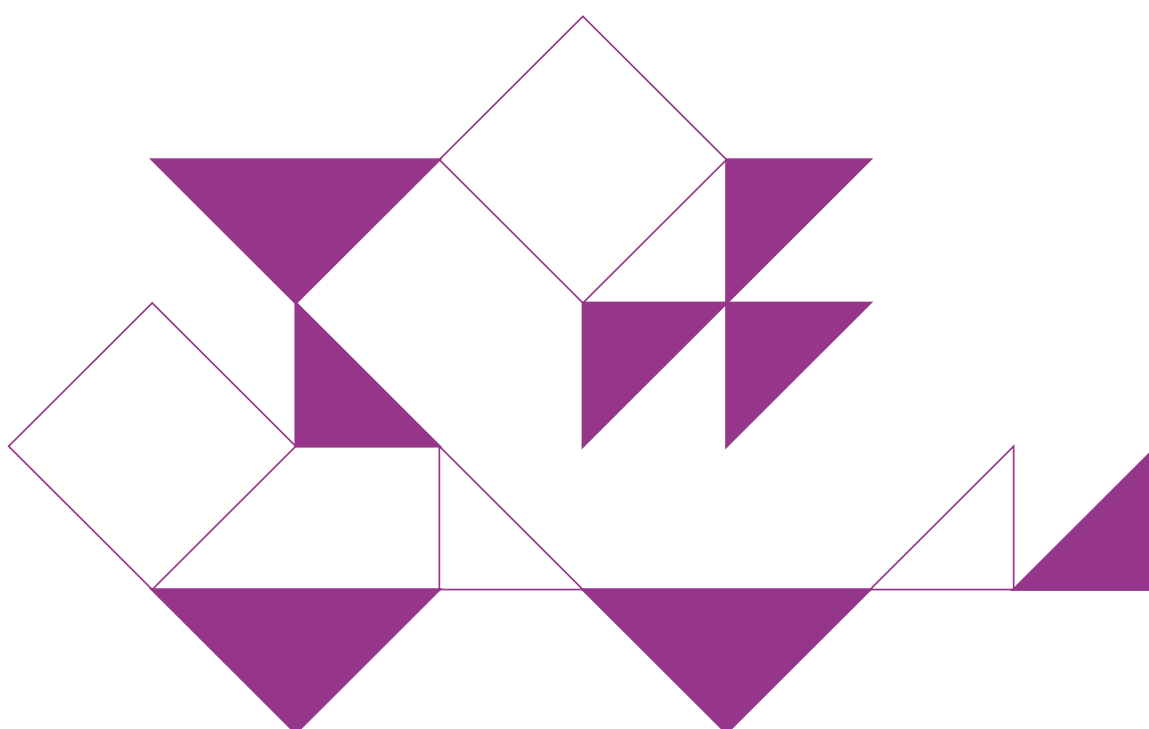


Fonte: Elaboração própria.

Vamos detalhar, agora, as etapas descritas no “Dogma Central”:

## 1. Replicação do DNA

A replicação consiste no processo pelo qual o DNA se duplica, garantindo que cada célula filha tenha uma cópia idêntica do material genético. As células encontram-se em constante divisão, uma vez que se trata de um processo essencial para a vida dos organismos multicelulares e unicelulares. Tal divisão desempenha várias funções importantes, como, por exemplo, o reparo e a regeneração de tecidos, o crescimento e o desenvolvimento e a distribuição do material genético. O DNA tem que se dividir junto com a célula, pois toda nova célula precisa ter o genoma completo.



## Saiba mais!

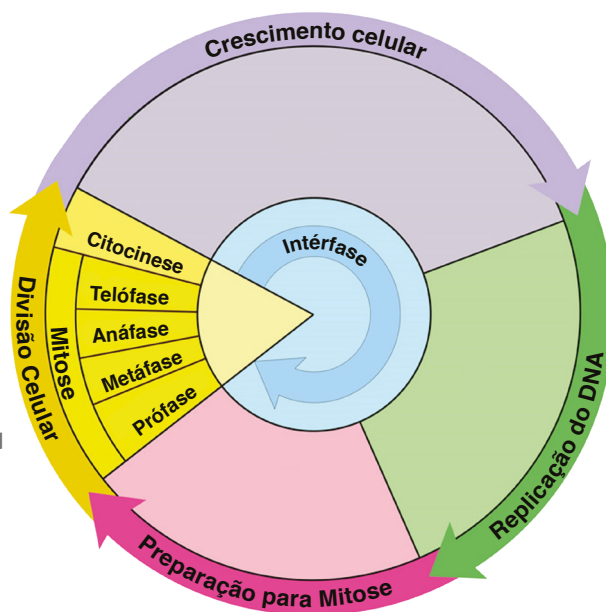
A **divisão celular** consiste em processo fundamental para a vida, sendo responsável pelo crescimento, pelo desenvolvimento, pelo reparo, pela manutenção do tamanho celular, pela reprodução e pela variabilidade genética. Sem a divisão celular, os organismos não seriam capazes de se reproduzir, de crescer, de se regenerar ou de se adaptar a mudanças no ambiente.

O **ciclo celular** é processo pelo qual uma célula cresce e se divide para formar novas células.

Ele é composto por quatro fases principais:

- 1. Crescimento celular:** A célula cresce e se prepara para a replicação do DNA.
- 2. Replicação do DNA:** O DNA é duplicado para que cada célula filha receba uma cópia completa do material genético.
- 3. Preparação para Mitose:** A célula continua a crescer e verifica se o DNA foi replicado corretamente, preparando-se para a divisão.
- 4. Divisão Celular (Mitose):** A célula divide-se em duas células filhas idênticas. Essa fase inclui a separação dos cromossomos e a divisão do citoplasma. Existem algumas fases nesse processo:

- **Prófase:** os cromossomos condensam-se e tornam-se visíveis. O envelope nuclear começa a desaparecer e o fuso mitótico começa a formar-se.
- **Metáfase:** os cromossomos alinham-se no centro da célula, formando a placa metafásica, prontos para separar-se.
- **Anáfase:** as cromátides-irmãs de cada cromossomo separam-se e são puxadas para polos opostos da célula.
- **Telófase:** os cromossomos começam a descondensar-se, novos envelopes nucleares formam-se ao redor de cada conjunto de cromossomos e a célula prepara-se para finalizar a divisão.
- **Citocinese** (não é parte oficial da mitose, mas ocorre ao final): o citoplasma da célula é dividido, formando duas células filhas idênticas.

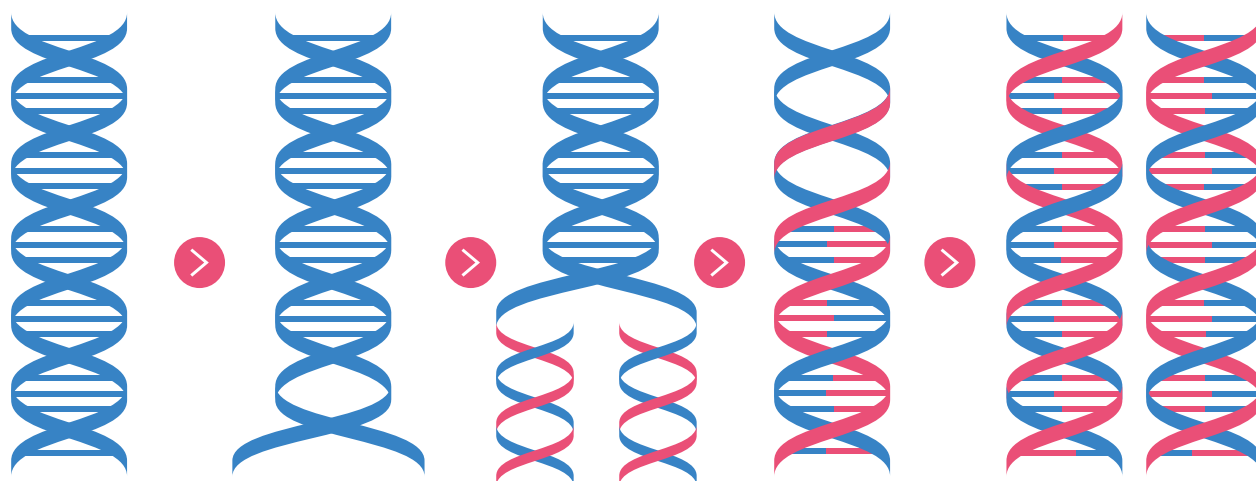


No processo da replicação, cada filamento do DNA original, chamado de filamento-mãe, serve de molde para um novo filamento complementar. As novas moléculas de DNA formadas contêm, portanto, um filamento da fita mãe e um complementar. Por conta dessa forma da replicação, esse processo é chamado de semiconservativo (cada molécula de DNA filha contém uma fita original (mãe) e uma fita nova recém-sintetizada), preservando metade da estrutura original do DNA em cada molécula gerada.

Esse mecanismo garante a fidelidade da replicação. Manter uma fita original como molde para a criação da nova fita ajuda a minimizar erros e permite que as informações genéticas se copiem com precisão. Dessa forma, a célula consegue transmitir, fielmente, seu material genético para as células filhas.

Veja a figura 11, a seguir, exemplificando esse processo semiconservativo.

**Figura 11 - Processo semiconservativo realizado na replicação**

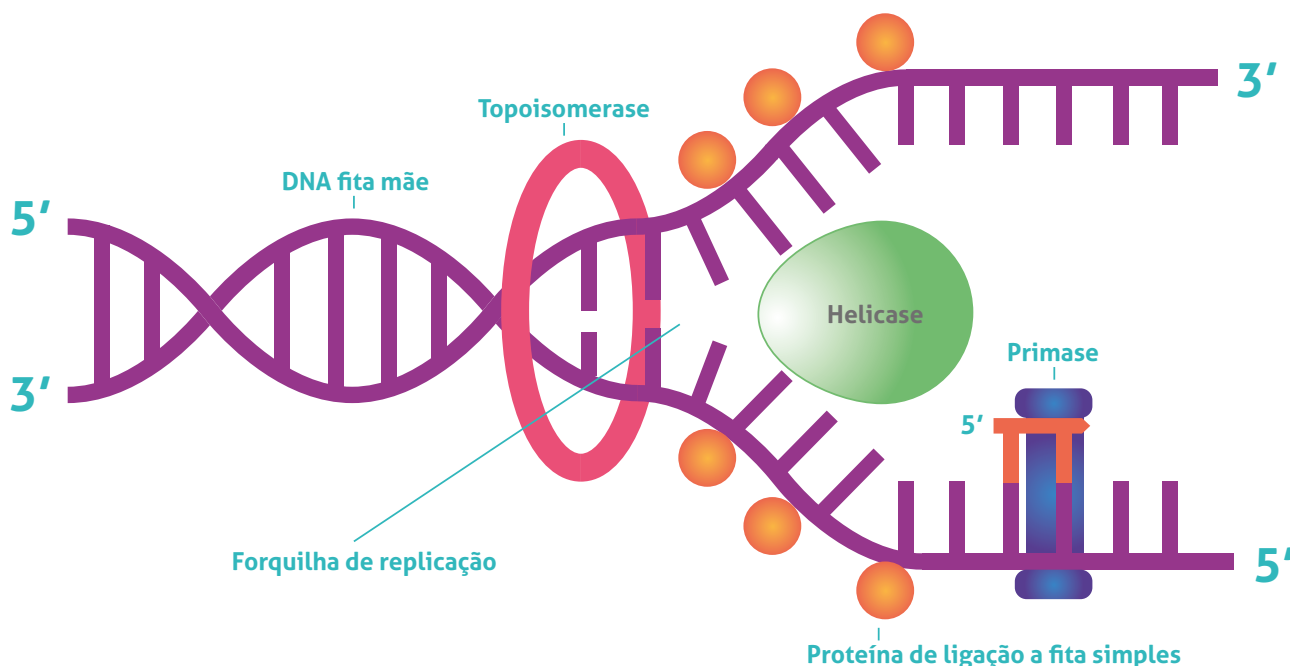


Fonte: Elaboração própria.

O início da replicação acontece quando estímulos químicos ocorrem no núcleo da célula; o desenrolar do DNA é feito pela enzima topoisomerase. Esse desenrolar favorece a ação das proteínas iniciadoras, as primases, que examinam a fita em busca de sequências de bases específicas que dão sinais para o início do processo. Com a identificação do início, a enzima helicase realiza sua função de separar as outras bases da fita. Junto com a helicase, outras proteínas auxiliam nesse processo, a single strand binding (ligadoras de fita simples), que ajudam a fita a manter-se aberta. Dessa forma, cria-se a forquilha de replicação, local onde ocorrerá a formação das cópias das fitas do DNA.

Veja um esquema da abertura das duplas fitas do DNA na figura 12.

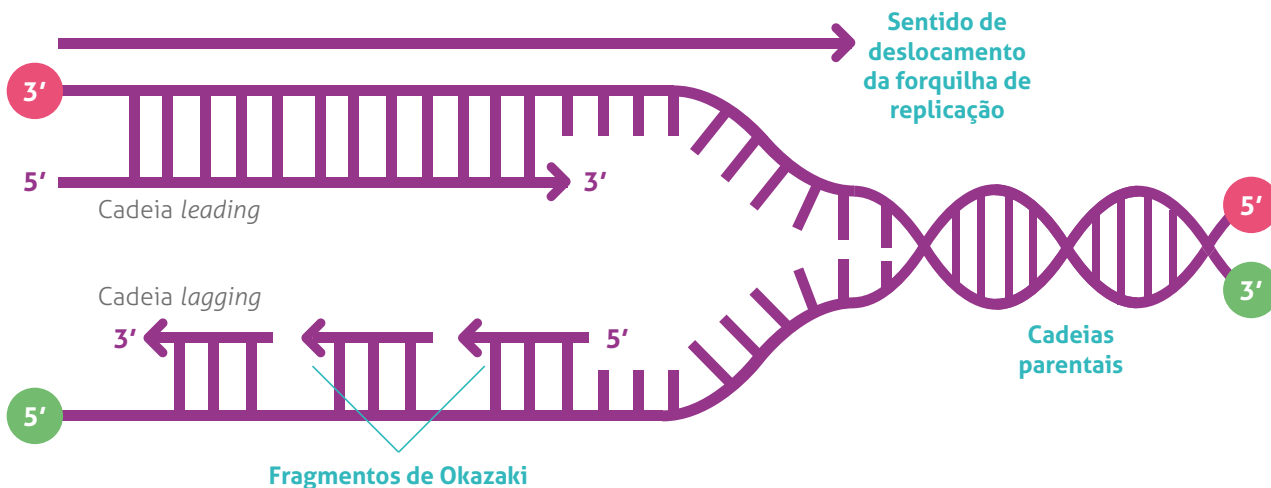
**Figura 12 - Esquema da formação da forquilha de replicação com ação das enzimas específicas para que as cópias do DNA sejam realizadas**



Fonte: Elaboração própria.

Para que se realize a formação das fitas filhas, uma enzima, chamada de DNA Polimerase, atua adicionando as bases complementares à fita mãe. Perceba, na figura 13, que todo o processo acontece no sentido da fita sendo do 5' para o 3' e, com isso, uma das fitas, chamada de "fita retardatária", será adicionada às bases complementares em forma de fragmentos, denominados Fragmentos de Okazaki. A outra fita, sem a formação desses fragmentos, é chamada de "fita revisora/liderança".

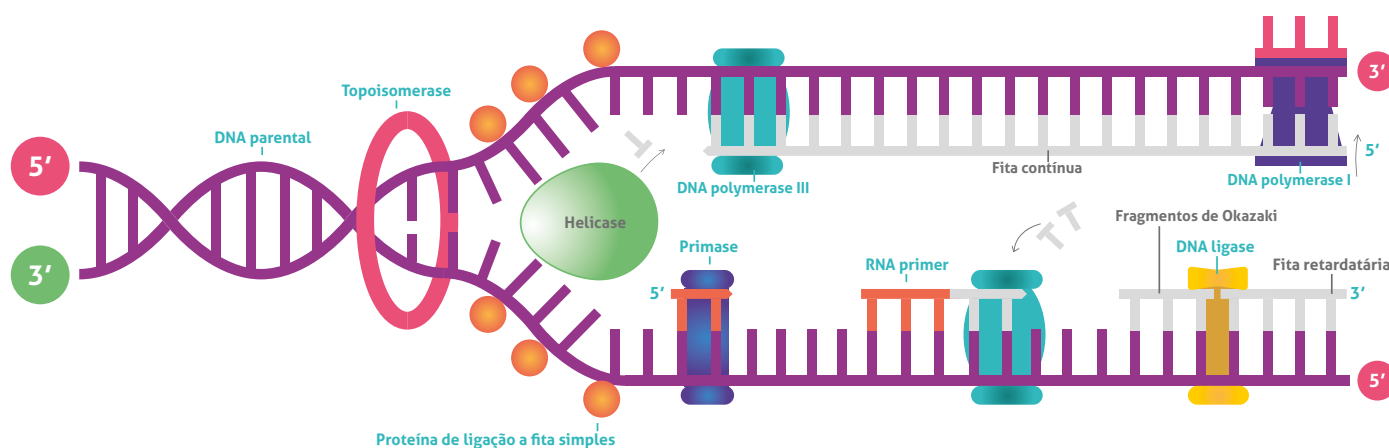
**Figura 13 - Formação dos Fragmentos de Okazaki**



Fonte: Elaboração própria.

A fim de que esses fragmentos não fiquem soltos, a enzima ligase promove a ligação entre eles através da conexão dos fosfatos com os açúcares. Como existem muitas enzimas e o processo é muito rápido, há a atuação da DNA polimerase revisora com a intenção de corrigir possíveis erros do processo. Dessa forma, com as fitas filhas formadas, o DNA enrola-se novamente e assume a forma cromossômica padrão, o resultado de duas moléculas de DNA. Veja, a seguir, a figura 14 demonstrando todo o processo da replicação.

**Figura 14 - Processo esquemático completo da replicação**



Fonte: Elaboração própria.

## Resumo da replicação!

**Desenrolamento:** As duas cadeias do DNA separam-se, quebrando as ligações de hidrogênio entre as bases nitrogenadas.

**Síntese de Novas Cadeias:** A enzima DNA polimerase adiciona nucleotídeos complementares a cada cadeia original, formando duas novas cadeias de DNA. Essa síntese é feita na direção 5' para 3'.

**Resultado:** Ao final da replicação, cada molécula de DNA consiste em uma cadeia antiga (matriz) e em uma nova cadeia (filha), resultando em duas moléculas de DNA idênticas.



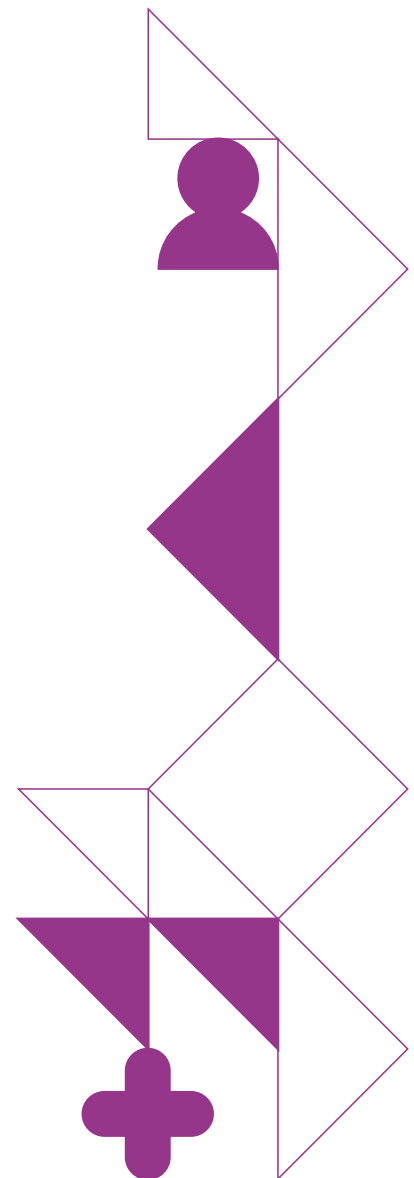
## 2. Transcrição

Para uma sequência de DNA conseguir expressar sua receita, faz-se necessário o processo de transcrição, de formação de uma sequência de RNA e de tradução para formar proteínas e, assim, exercer sua função.

A principal enzima envolvida é a RNA polimerase, a qual possui a função de catalisar a síntese de uma molécula de RNA a partir de uma fita de DNA usada como molde. Essa enzima é responsável por "ler" a sequência de nucleotídeos do DNA e por montar uma cadeia complementar de RNA, utilizando nucleotídeos de RNA (adenina, uracila, citosina e guanina).

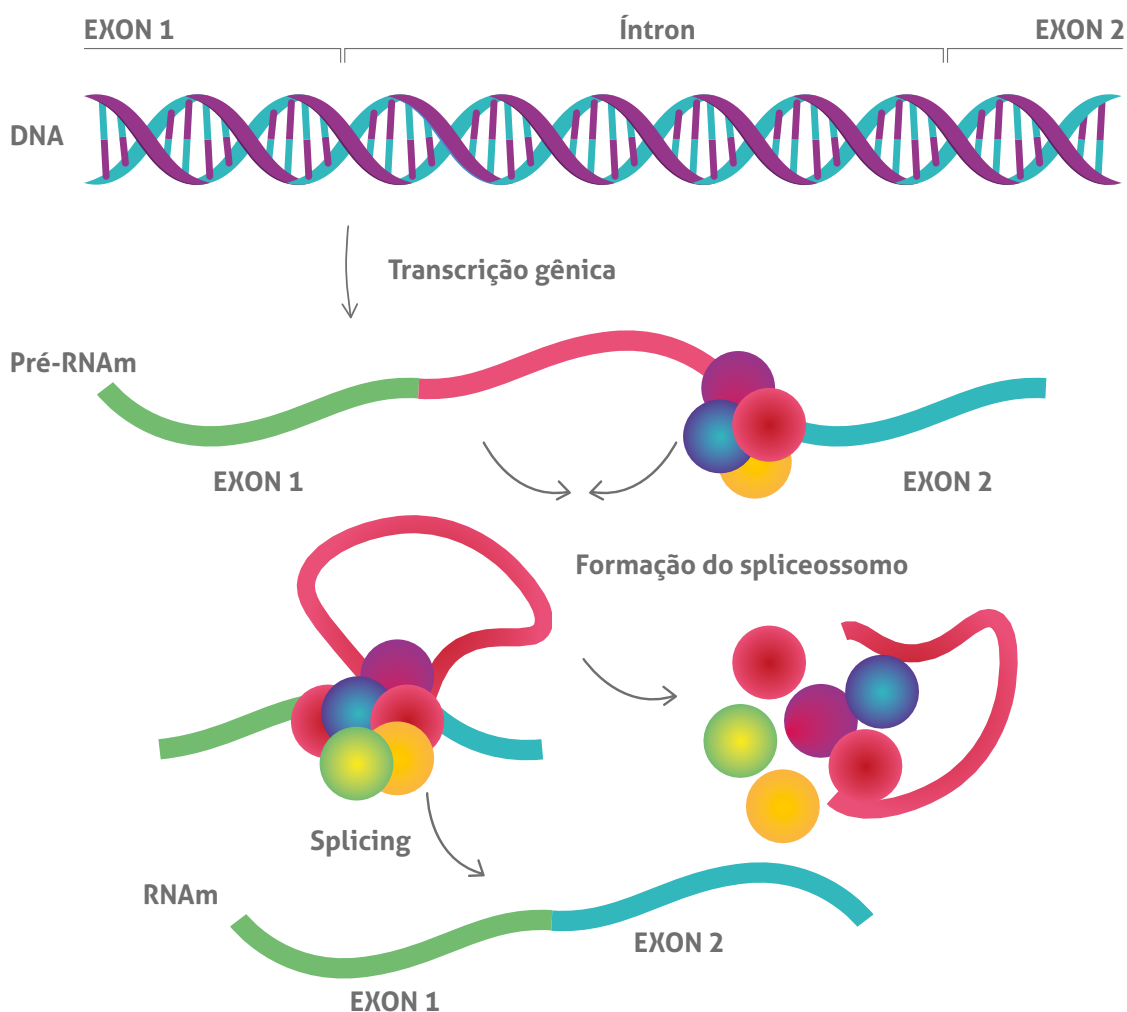
A transcrição começa em uma sequência de DNA chamada de promotor. O **promotor** contém uma sequência conhecida como **TATA box** (rica em adenina e timina), onde a RNA polimerase e as proteínas associadas se ligam e começa a desenrolar a dupla hélice de DNA para expor a fita molde. Além disso, a RNA polimerase catalisa a adição de ribonucleotídeos complementares à fita molde de DNA, formando uma molécula de RNA no sentido 5' -> 3'. Por exemplo, se a sequência do DNA for "ATGC", a RNA polimerase adiciona os nucleotídeos "UACG" no RNA.

O RNA mensageiro recém-sintetizado (Pré-mRNA) é liberado e o DNA se renatura. O RNA mensageiro (mRNA) é formado após passar por modificações pós-transcricionais, como a adição de uma capa 5' e de uma cauda poli-A, e a remoção de íntrons (sequências não codificantes). A remoção de sequências não codificantes é chamada de Splicing. O mRNA encontra-se, então, pronto para sair do núcleo da célula e para encaminhar-se para o citoplasma, onde ocorrerá o processo de Tradução.



## Saiba mais!

O mRNA contém regiões chamadas de **exons** (codificantes) e **íntrons** (não codificantes). Os **spliceossomos**, compostos por proteínas e pequenos RNAs, removem os íntrons e conectam os exons.



Fonte: Elaboração própria.

- **Exons** são as sequências de um gene que **codificam** partes da proteína final. Essas regiões se **expressam** (daí o nome "exon") na sequência de aminoácidos da proteína, após o processo de transcrição e splicing. As regiões codificantes são as partes que contêm a informação necessária para produzir proteínas
- **Introns** são as sequências de um gene não codificantes e não contribuem, diretamente, para a formação da proteína. Eles são **removidos** do RNA durante o processo de **splicing**, o qual ocorre no núcleo das células eucarióticas. As regiões não codificantes não se traduzem em proteínas.

### 3. Tradução

A tradução é o processo no qual a sequência de nucleotídeos do mRNA se converte em uma sequência de aminoácidos, para formar uma proteína. Esse processo começa quando o mRNA, transcrito a partir do DNA no núcleo, é transportado para o citoplasma e se liga ao ribossomo, organela composta por duas subunidades.

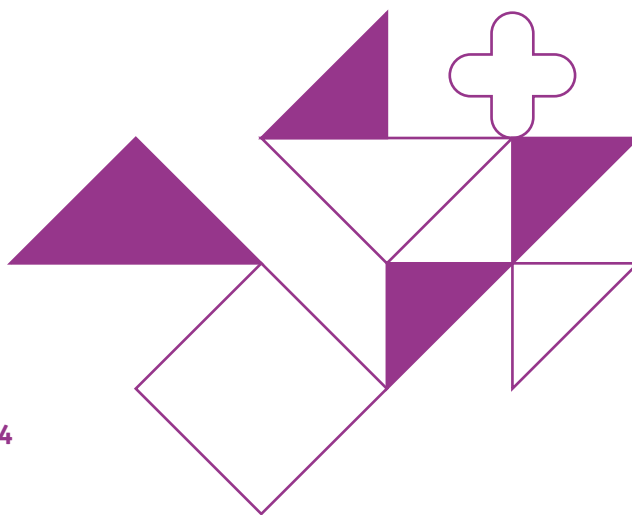
O mRNA contém uma sequência de nucleotídeos organizada em grupos de três, chamados de codões, que especificam os aminoácidos que formarão a proteína. O primeiro passo do processo de tradução consiste na iniciação. A subunidade menor do ribossomo liga-se à extremidade 5' do mRNA, onde ela reconhece o codão de início (geralmente AUG), que codifica o aminoácido metionina. Um RNA transportador especial, chamado tRNA iniciador, transporta a metionina até o ribossomo e se pareia com o codão de início. Nesse momento, a subunidade maior do ribossomo junta-se à menor, formando o complexo de iniciação da tradução.

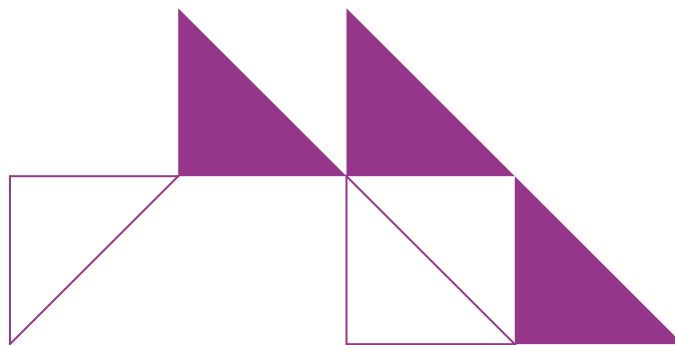
A partir daí, o processo de elongação começa. O ribossomo move-se ao longo do mRNA no sentido 5' para 3', lendo cada codão e trazendo os tRNAs correspondentes, que transportam os aminoácidos apropriados. Cada tRNA possui uma sequência de três nucleotídeos, a anticódon, complementar ao codão do mRNA. O ribossomo possui três sítios principais: o sítio A, onde o tRNA entra carregando um novo aminoácido; o sítio P, onde o tRNA mantém a cadeia de aminoácidos em crescimento e o sítio E, de onde o tRNA descarregado

sai após transferir seu aminoácido. A enzima peptidil transferase, localizada na subunidade maior do ribossomo, catalisa a formação de ligações peptídicas entre os aminoácidos, criando, assim, uma cadeia polipeptídica crescente.

Esse processo repete-se até que o ribossomo encontre um codão de terminação, que pode ser UAA, UAG ou UGA, nenhum dos quais codifica para aminoácidos. Esses codões de terminação são reconhecidos por proteínas denominadas fatores de liberação, que fazem com que o ribossomo libere a cadeia polipeptídica recém-sintetizada e se desmonte, encerrando o processo de tradução.

Após a tradução, a proteína recém-sintetizada pode sofrer modificações pós-traducionais, como dobramento, fosforilação ou glicosilação, para adquirir sua estrutura funcional e ser, devidamente, encaminhada para sua localização final dentro, ou fora, da célula. Assim, o processo de tradução converte a sequência de nucleotídeos do mRNA em outra de aminoácidos, que se dobrará para formar uma proteína funcional. Tal processo é fundamental para a expressão gênica e a manutenção das funções biológicas essenciais.

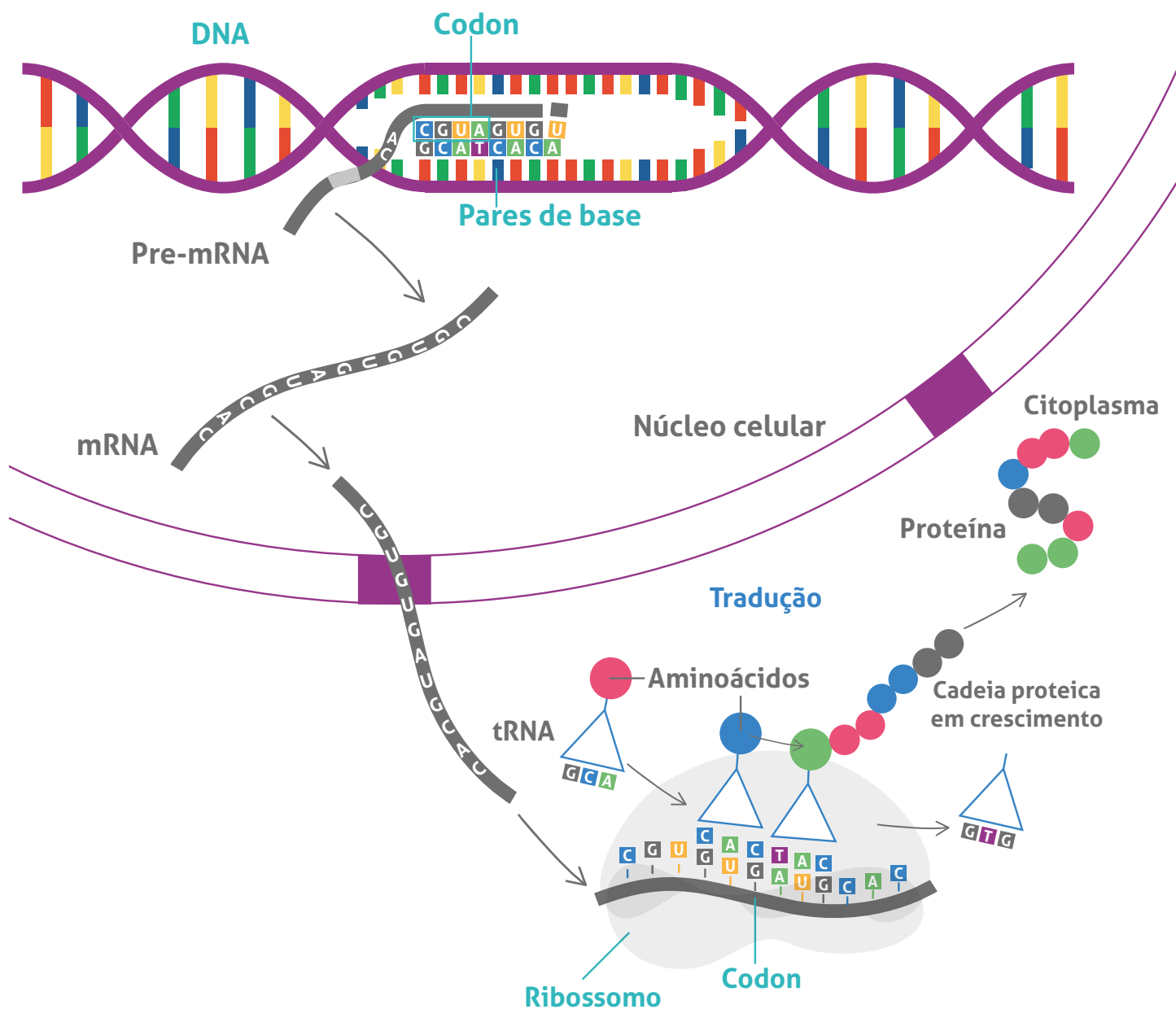




Veja, na figura 15, um esquema dos processos de transcrição e de tradução.

Figura 15 - Esquema visual do processo de transcrição e de tradução

### Transcrição



Fonte: Elaboração própria.

O dogma central enfatiza que a informação flui de DNA para RNA e, finalmente, para proteínas. Essa relação é crucial porque as proteínas desempenham papéis fundamentais em quase todos os processos biológicos, incluindo a estrutura celular, a função enzimática, o transporte de moléculas, a sinalização celular e a resposta imunológica.

## Conhecendo as proteínas

Proteínas são macromoléculas essenciais para quase todos os processos biológicos e desempenham uma ampla variedade de funções no organismo. Elas compõem-se de longas cadeias de aminoácidos.

Existem 20 tipos diferentes de aminoácidos que se podem combinar em inúmeras sequências para formar diferentes proteínas. Na tabela 3, apresentam-se os nomes dos 20 tipos diferentes de aminoácidos com seus respectivos símbolos.

**Tabela 3 - Nomenclatura dos aminoácidos com seus respectivos símbolos**

| Nome vulgar                  | Símbolo (3 letras) | Símbolo (1 letra) |
|------------------------------|--------------------|-------------------|
| Glicina ou Glicocola         | Gly                | G                 |
| Alanina                      | Ala                | A                 |
| Leucina                      | Leu                | L                 |
| Valina                       | Val                | V                 |
| Isoleucina                   | Ile                | I                 |
| Prolina                      | Pro                | P                 |
| Fenilalanina                 | Phe                | F                 |
| Serina                       | Ser                | S                 |
| Treonina                     | Thr                | T                 |
| Cisteína                     | Cys                | C                 |
| Tirosina                     | Tyr                | Y                 |
| Asparagina                   | Asn                | N                 |
| Glutamina                    | Gln                | Q                 |
| Aspartato ou ácido aspártico | Asp                | D                 |
| Glutamato ou ácido glutâmico | Glu                | E                 |
| Arginina                     | Arg                | R                 |
| Lisina                       | Lys                | K                 |
| Histidina                    | Hist               | H                 |
| Triptofano                   | Trp                | W                 |
| Metionina                    | Met                | M                 |

Fonte: Elaboração própria.

A sequência específica de aminoácidos em uma proteína determina-se pelo código genético contido no DNA, que é transcrito para o RNA mensageiro e, em seguida, traduzido em uma sequência de aminoácidos durante o processo de tradução.

## Saiba mais!

### Código genético

|                        |   | Segunda base de códon                                                      |                                                              |                                                                                  |                                                                   |                        |
|------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                        |   | U                                                                          | C                                                            | A                                                                                | G                                                                 |                        |
| Primeira base do códon | U | UUU-Fenilalanina<br>UUC-Fenilalanina<br>UUA-Leucina<br>UUG-Leucina         | UCU-Serina<br>UCC-Serina<br>UCA-Serina<br>UCG-Serina         | UAU-Tirosina<br>UAC-Tirosina<br><b>UAA-stop</b><br><b>UAG-stop</b>               | UGU-Cisteína<br>UGC-Cisteína<br><b>UGA-stop</b><br>UGG-Triptofano | Terceira base do códon |
|                        | C | CUU-Leucina<br>CUC-Leucina<br>CUA-Leucina<br>CUG-Leucina                   | CCU-Prolina<br>CCC-Prolina<br>CCA-Prolina<br>CCG-Prolina     | CAU-Histidina<br>CAC-Histidina<br>CAA-Glutamina<br>CAG-Glutamina                 | CGU-Arginina<br>GCG-Arginina<br>CGA-Arginina<br>CGG-Arginina      |                        |
|                        | A | AUU-Isoleucina<br>AUC-Isoleucina<br>AUA-Isoleucina<br><b>AUG-Metionina</b> | ACU-Treonina<br>ACC-Treonina<br>ACA-Treonina<br>ACG-Treonina | AAU-Asparagina<br>AAC-Asparagina<br>AAA-Usina<br>AAG-Usina                       | AGU-Serina<br>AGC-Serina<br>AGA-Arginina<br>AGG-Arginina          |                        |
|                        | G | GUU-Valina<br>GUC-Valina<br>GUA-Valina<br>GUG-Valina                       | CGU-Alanina<br>GCC-Alanina<br>GCA-Alanina<br>GCG-Alanina     | GAU-ác. aspártico<br>GAC-ác. aspártico<br>GAA-ác. glutâmico<br>GAG-ác. glutâmico | GGU-Glicina<br>GGC-Glicina<br>GGA-Glicina<br>GGG-Glicina          |                        |

Nota: Uma trinca de nucleotídeos é chamada de códon.

Fonte: Elaboração própria.

As proteínas desempenham grande variedade de funções nas células e nos organismos. Algumas das principais funções incluem:

- **Enzimas:** Muitas proteínas atuam como catalisadores biológicos, chamados de enzimas, que aceleram as reações químicas essenciais para o metabolismo.
- **Estrutura:** Proteínas estruturais, como o colágeno e a queratina, fornecem suporte mecânico e dão forma a células e a tecidos.
- **Transporte:** Algumas proteínas, como a hemoglobina, transportam moléculas essenciais (como oxigênio) por todo o corpo.
- **Sinalização celular:** Proteínas, como os receptores na membrana celular, ajudam as células a comunicarem-se e a responderem a estímulos externos.
- **Defesa:** Proteínas do sistema imunológico, como anticorpos, protegem o organismo contra invasores patogênicos.
- **Regulação:** Certas proteínas regulam a expressão de genes e ajudam a controlar processos celulares, como a divisão e o ciclo celulares.

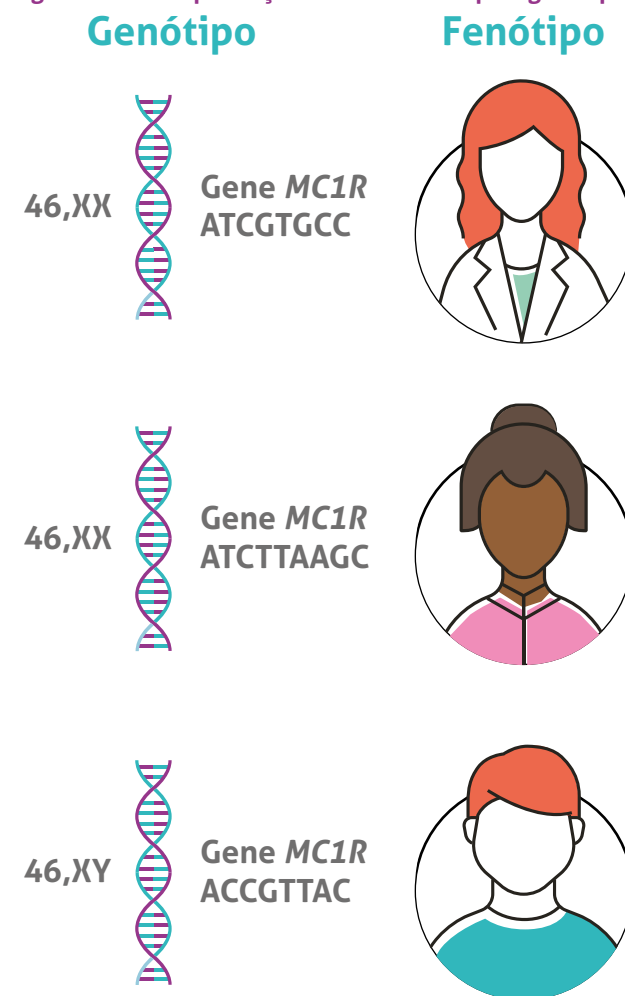
A estrutura de uma proteína define-se pela forma de exercer suas funções. As proteínas têm quatro níveis de organização estrutural:

1. **Estrutura primária:** A sequência linear de aminoácidos.
2. **Estrutura secundária:** Envolve a formação de estruturas locais, como hélices alfa e folhas beta, estabilizadas por ligações de hidrogênio.
3. **Estrutura terciária:** A estrutura tridimensional da proteína formada pelo dobramento da cadeia de aminoácidos.
4. **Estrutura quaternária:** Em algumas proteínas, várias cadeias polipeptídicas (subunidades) unem-se para formar um complexo proteico funcional.

Podemos, então, finalizar dizendo que um gene possui uma sequência de nucleotídeos que, ao final da replicação, da transcrição e da tradução, resulta em uma cadeia de aminoácidos, denominada proteína. Dessa forma, a estrutura do código genético é uma récita que determinará as características e a funcionalidade de nosso organismo.

Nesse sentido, podemos descrever que o genótipo determinará o fenótipo! Veja, na figura 16, o gene *MC1R* cuja função é expressar proteínas que determinam questões relacionadas à pigmentação da pele. De acordo com a sequência de nucleotídeos (genótipo), a pele terá a expressão de uma forma de pigmentação (fenótipo).

Figura 16 - Exemplificação visual de fenótipo e genótipo



Fonte: Elaboração própria.

Para compreendermos mais as questões de genótipo e fenótipo, vamos seguir para o próximo tópico deste módulo, o qual apresenta conceitos básicos advindos das Leis de Mendel.

## 2. Lei de Mendel

### Alelo, Dominância e Recessividade

As leis de Mendel são princípios fundamentais da genética, formulados pelo monge e cientista Gregor Mendel, a partir de seus experimentos com plantas de ervilha no século XIX.

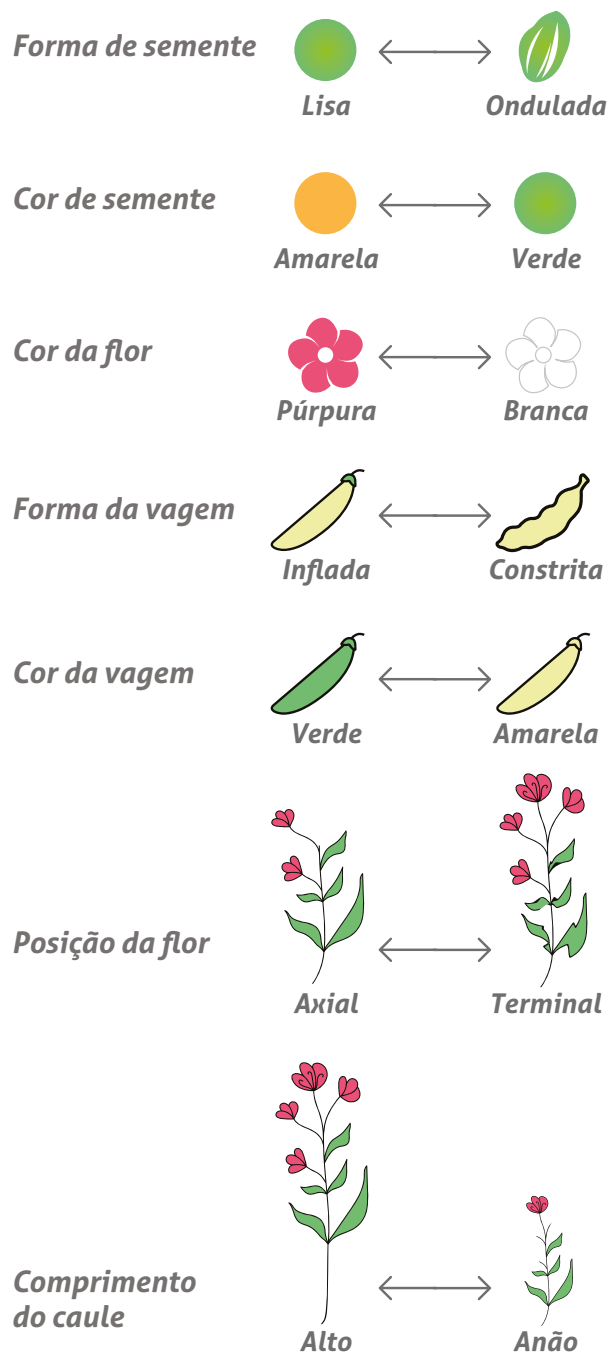
Essas leis descrevem como os traços hereditários se transmitem de geração a geração. Mendel focou em características simples, como a cor das sementes e a altura das plantas, que seguiam padrões de herança previsíveis. Suas descobertas levaram à formulação de duas leis principais: a **Lei da Segregação** e a **Lei da Segregação Independente**.

Vamos entender a Primeira Lei de Mendel, conhecida como Lei da Segregação. Para formular as teorias que embasam essa Primeira Lei, Mendel realizou uma série de experimentos com ervilhas no ano de 1857. Em seus experimentos, ele realizava o cruzamento de tipos de ervilhas, as quais constituíram escolha importante para o sucesso do experimento. Esses legumes possuem várias características que podem ser estudadas, apresentam curto tempo de geração, produzem grande número de descendentes e são facilmente cultivadas.

Veja, na figura 17, um exemplo da diversidade de características estudadas por Mendel.

Figura 17 - Características das sementes, das flores e das vagens das ervilhas estudadas por Mendel

#### Características estudadas por Mendel

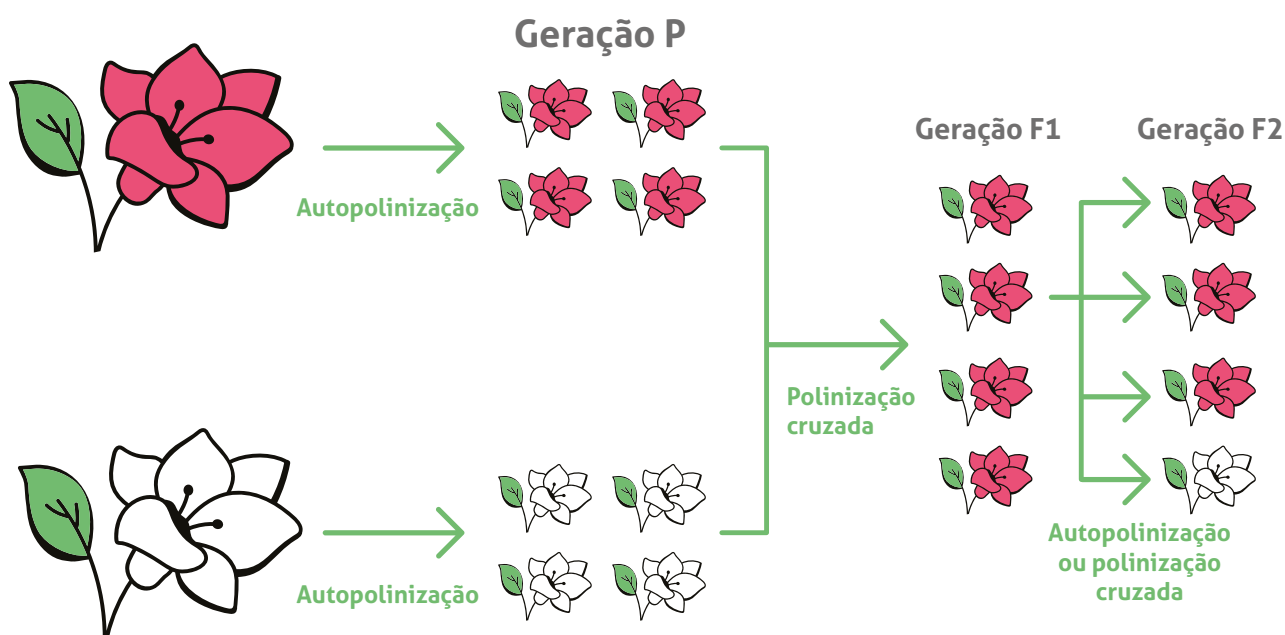


Fonte: Elaboração própria.

Foram chamadas de plantas puras aquelas que, após o nascimento de diversas gerações, davam origem a plantas com a mesmas características. As plantas que passaram por polinização cruzada, ou seja, colocaram o pólen de plantas vermelhas nas plantas brancas, por exemplo, geraram descendentes (geração filhos primários).

Mendel não encerrou seus experimentos na geração de filhos primários, fato crucial para entender o processo de herança. Após observar que todas as plantas dessa geração tinham flores vermelhas, ele permitiu que elas se autofecundassem e se deparou com um resultado inesperado: plantas com flores brancas voltaram a surgir.

**Figura 18 - Esquema dos estudos de polinização realizados por Mendel**



Fonte: Elaboração própria.

O resultado mostrou que, aproximadamente, três, em cada quatro plantas, tinham flores vermelhas, enquanto uma, em cada quatro, apresentava flores brancas. Em termos percentuais, cerca de 75% das plantas tinham flores púrpuras e 25%, flores brancas.

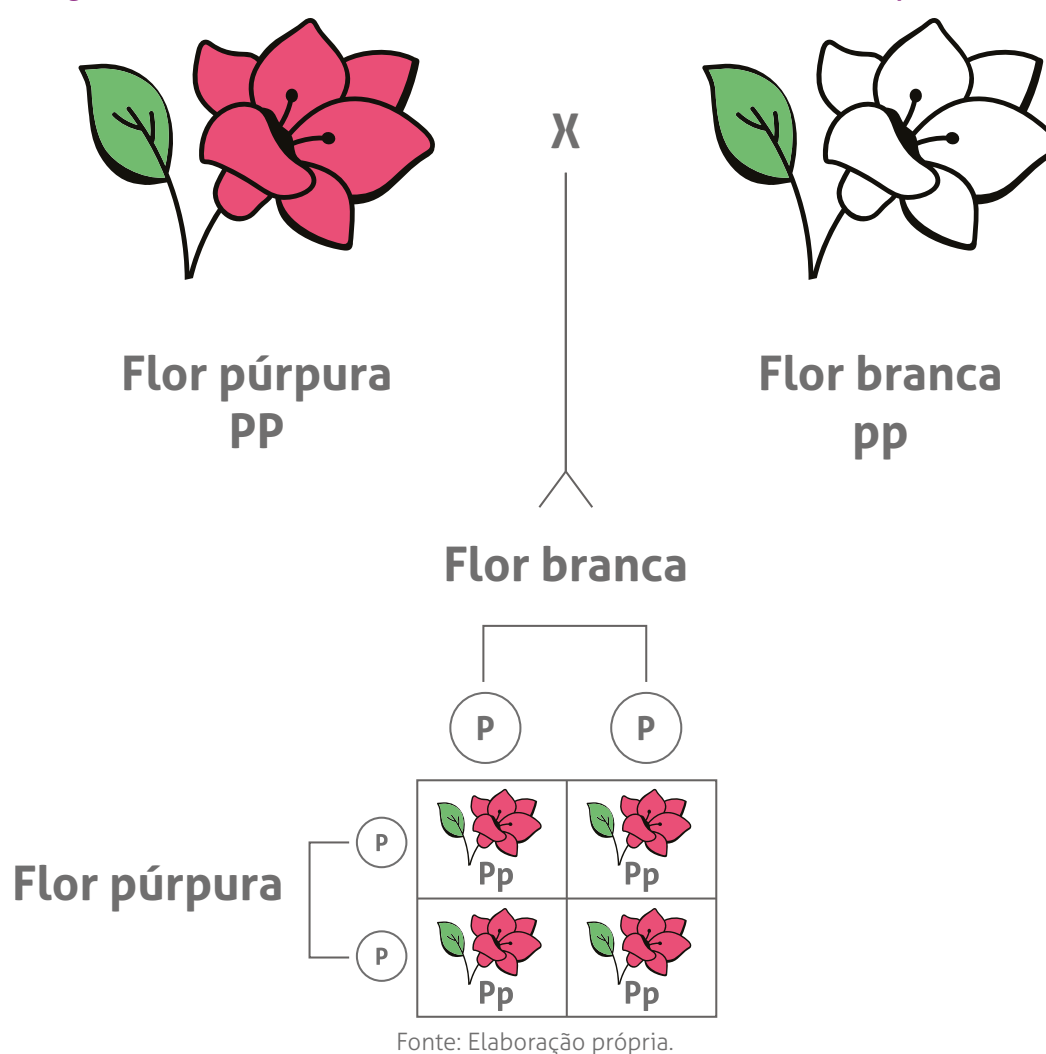
Podemos, então, concluir que há elementos responsáveis por definir uma determinada característica. No experimento mencionado, deduz-se que há fatores que determinam tanto a cor branca quanto a vermelha. Esses elementos são o que, hoje, conhecemos como genes, cujas variações se chamam alelos.

Cada indivíduo possui dois desses fatores que definem uma característica, um herdado do pai e outro, da mãe. Isso significa que todo organismo recebe dois alelos, um materno e outro paterno. Na geração filhos primários, os descendentes possuíam tanto o fator para a flor branca quanto para a vermelha.

Outro ponto importante diz respeito à existência de alelos dominantes e recessivos. Os alelos dominantes conseguem sobrepor, ou ocultar, os recessivos. No caso das flores púrpuras na geração filhos primários, o alelo para vermelha era dominante e manifestou-se, enquanto o alelo para a cor branca ficou "mascarado". Alelos recessivos só se expressam quando ambos são recessivos.

Perceba, na figura 19, que a flor vermelha é representada por alelos "PP", enquanto a branca, por alelos "pp". A cor vermelha mostra-se dominante perante a branca, uma vez que flores com alelos "PP" são vermelhas e as flores só serão brancas na presença de alelos "pp".

**Figura 19 - Resultado do cruzamento de flores vermelhas e brancas realizado por Mendel**



De forma prática, a Lei da Segregação afirma que, durante a formação dos gametas (óvulos e espermatozoides), os dois alelos de cada gene se separam ou segregam, de modo que cada gameta recebe apenas um alelo de cada par. Assim, quando os gametas se combinam durante a fecundação, o novo organismo terá dois alelos para cada característica, um de cada progenitor.

## Conceitos Importantes!



**Alelo** é uma das formas alternativas de um gene. Para cada característica, um indivíduo herda dois alelos (um de cada progenitor), que podem ser iguais ou diferentes. Por exemplo, para a cor da semente de uma planta de ervilha, pode haver um alelo para semente amarela e um alelo para semente verde.

**Dominância** refere-se a um alelo que “mascara” a expressão de outro. Se um alelo é **dominante**, será expresso no fenótipo, mesmo que o indivíduo tenha apenas uma cópia dele. No caso da cor das sementes, o alelo para semente amarela é dominante sobre o alelo para semente verde.

**Recessividade** ocorre quando um alelo só é expresso no fenótipo se ambos os alelos em um indivíduo forem recessivos. Para o alelo de semente verde ser visível, a planta deve herdar dois alelos para essa cor, pois ele é recessivo em relação ao alelo de semente amarela.

**Heterozigoto** é um indivíduo que possui dois alelos diferentes para um determinado gene, ou seja, herda um alelo de cada tipo (dominante e recessivo, por exemplo) dos pais. No caso de uma característica dominância-recessiva, o alelo dominante, geralmente, se expressa, enquanto o recessivo fica “mascarado”.

**Homozigoto** é um indivíduo que possui dois alelos idênticos para um gene, sejam ambos dominantes (homozigoto dominante), ou ambos recessivos (homozigoto recessivo). Nesses casos, a característica correspondente ao alelo presente se expressará no organismo.

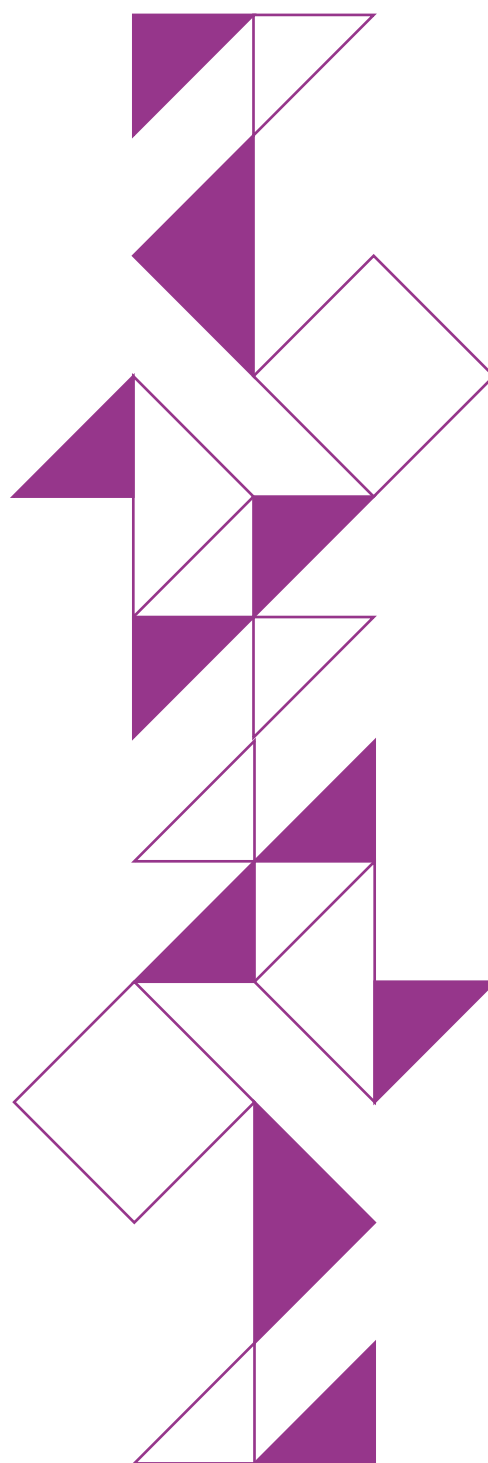
Após a descoberta desses conceitos, Mendel continuou seus estudos e trouxe, à luz, a segunda Lei de Mendel, conhecida como “Lei da Segregação Independente”. Nela, ele afirma que os diferentes pares de alelos se segregam, de forma independente uns dos outros, durante a formação dos gametas, desde que os genes envolvidos estejam em diferentes cromossomos. Em outras palavras, a herança de um traço não influencia a herança de outro.

Por exemplo, se Mendel observasse a cor da semente (amarela ou verde) e a textura da semente (lisa ou rugosa), os alelos, para essas duas características, seriam transmitidos independentemente um do outro. Assim, um organismo pode herdar alelos dominantes para uma característica (como sementes lisas) e alelos recessivos para outra (como sementes verdes), de maneira independente.

As leis de Mendel ligam-se, intimamente, aos conceitos de dominância e de recessividade. A Lei da Segregação explica, portanto, como alelos dominantes e recessivos são separados nos gametas e se combinam para formar os genótipos dos descendentes. Se um indivíduo recebe um alelo dominante, esse alelo será expresso no fenótipo, mesmo se o outro alelo for recessivo. No entanto o alelo recessivo só se manifestará quando ambos os alelos herdados forem recessivos. Já a Lei da Segregação Independente permite a recombinação aleatória de alelos, aumentando a variabilidade genética e possibilitando uma variedade de combinações fenotípicas nas próximas gerações.

Em resumo, as leis de Mendel explicam a herança dos traços por meio da segregação dos alelos durante a formação dos gametas e da transmissão independente dos diferentes pares de alelos. Dominância e recessividade desempenham papel crucial na expressão dos traços observáveis, determinando quais características se farão visíveis nos descendentes. Esses princípios formaram a base para a genética moderna e continuam fundamentais para entender como as características são herdadas.

Desenvolveram-se muitos estudos para entender não somente as questões de herdabilidade, mas também para compreender quais os fatores que influenciam as variações genéticas ao longo do tempo. O tópico a seguir traz as explicações sobre as variações dos genes e sua expressividade nas populações.



## 3. Genética de Populações

Genética de populações é o ramo que estuda a distribuição e a variação de genes em populações, bem como os fatores que influenciam essa variação ao longo do tempo. Nessa área de estudo, busca-se o entendimento de como as frequências dos alelos (as diferentes formas de um gene) mudam de geração a geração, sob a influência de processos, como mutação, seleção natural e migração, por exemplo.

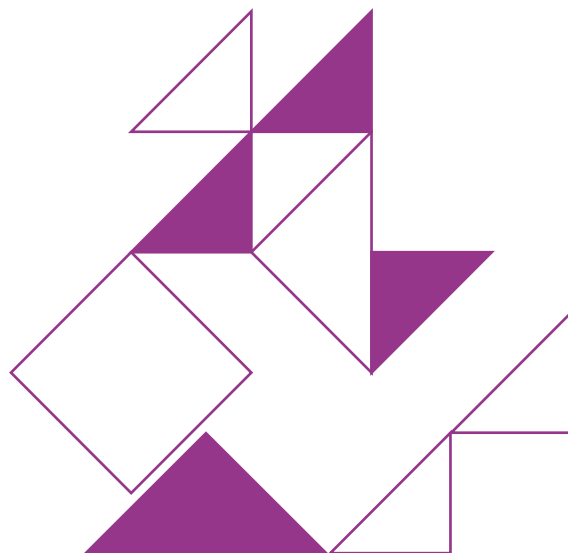
A importância de conhecermos esse ramo da genética ocorre, pois, a compreensão aprofundada das variações genéticas entre diferentes grupos populacionais pode garantir avanços em diversas áreas da medicina. Compreender a variabilidade genética em um grupo de indivíduos permite identificar variantes genéticas associadas a predisposições a doenças, possibilitando o desenvolvimento de estratégias de prevenção e de tratamentos personalizados, o que é essencial para a medicina de precisão.

Para chegarmos a esse ponto de avanço tecnológico na medicina, vamos percorrer conceitos básicos que envolvem a genética de população. Essa área dos estudos genéticos surgiu no início do século XX, com a unificação entre os conceitos da genética mendeliana e da teoria da evolução por seleção natural, proposta por Charles Darwin. Os geneticistas Ronald Fisher, J.B.S. Haldane e Sewall Wright combinaram a matemática com a biologia para explicar como a seleção natural e

outros fatores afetam a variação genética em grandes populações.

Os três geneticistas argumentavam, em seus estudos, que a evolução acontecia, principalmente, por pequenas mutações, já que as mutações drásticas seriam quase sempre prejudiciais, ao invés de úteis. Isso levou ao surgimento da síntese moderna da evolução nas décadas de 1930 e 1940, que integrava a genética com a teoria evolutiva, mostrando que a seleção natural pode produzir alterações evolutivas.

Cientistas têm usado as ferramentas matemáticas desenvolvidas por Fisher, Wright e Haldane para medir mudanças evolutivas na natureza; muitas pesquisas, na área da medicina, têm-se beneficiado para a compreensão de algumas doenças hereditárias. A anemia falciforme, por exemplo, acontece quando crianças herdam duas cópias defeituosas de um gene envolvido na produção de hemoglobina. Porém uma única cópia desse alelo pode dar alguma proteção contra a malária. A seleção natural encontra um equilíbrio entre a desvantagem reprodutiva de nascer com duas cópias do alelo e a vantagem de ter uma.



Fundamentaram-se alguns conceitos e teorias nos estudos da genética de populações, sendo eles:

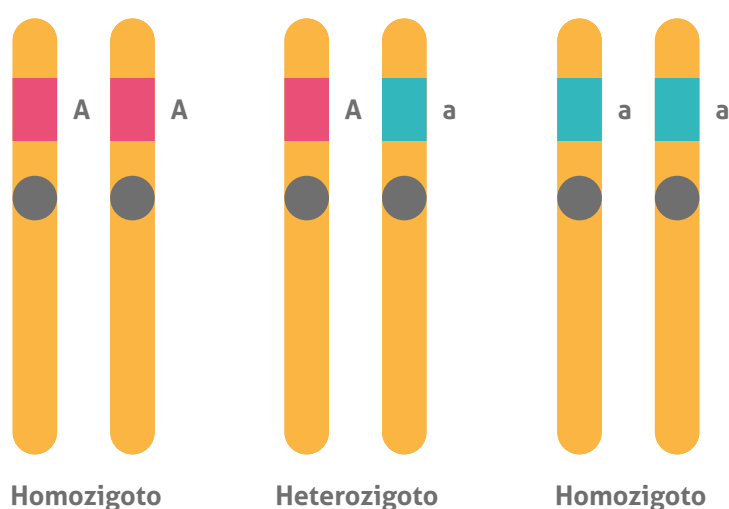
### 1. Frequência alélica e frequência genotípica:

Chamamos de frequência alélica a porcentagem que um determinado alelo representa entre todos os alelos de um gene, em particular na população. Veja a forma matemática para determinar a frequência alélica dos alelos "A" e "a".

**Figura 20 - Fórmula matemática para calcular a frequência alélica**

$$f(A) = \text{nº de alelos "A"} / \text{nº total de alelos}$$

$$f(a) = \text{nº de alelos "a"} / \text{nº total de alelos}$$



Fonte: Elaboração própria.

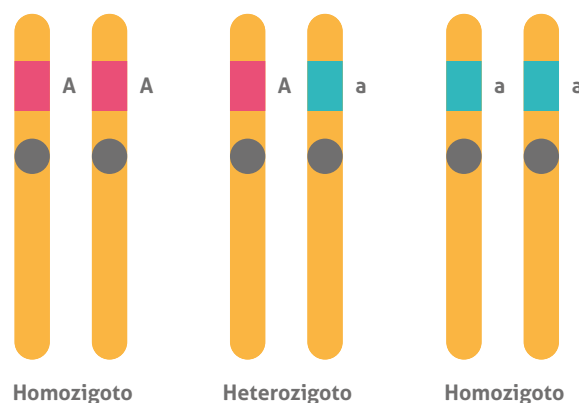
Chamamos de frequência genotípica a porcentagem com que cada um dos genótipos possíveis de um determinado alelo se encontra em uma dada população. Veja a fórmula matemática para calcular a frequência genotípica "AA", "Aa" e "aa".

**Figura 21 - Fórmula matemática para calcular a frequência genotípica**

$$f(AA) = \text{nº de alelos "AA"} / \text{nº total de indivíduos}$$

$$f(Aa) = \text{nº de alelos "Aa"} / \text{nº total de indivíduos}$$

$$f(aa) = \text{nº de alelos "aa"} / \text{nº total de indivíduos}$$



Fonte: Elaboração própria.

Já a frequência fenotípica é a porcentagem com que determinado fenótipo se manifesta em uma dada população, ou seja, as características observáveis, resultantes da interação entre os genes e o ambiente. Para calcular a frequência fenotípica, divide-se o número de indivíduos com um fenótipo específico pelo número total de indivíduos na população.

**Figura 22 - Fórmula matemática para calcular a frequência genotípica**

$$\text{Frequência fenotípica} = \frac{\text{Nº de indivíduos com o fenótipo}}{\text{Total de indivíduos na população}}$$

Fonte: Elaboração própria.

Um exemplo que podemos descrever para facilitar o entendimento é o caso de cores de flores. Se possuímos flores das cores vermelha e branca e sabemos que vermelha é uma característica dominante (R) sobre a branca (r), os genótipos possíveis seriam: RR (vermelha), Rr (vermelha) e rr (branca)

Aqui, as flores com fenótipo vermelho incluem tanto RR quanto Rr, enquanto o fenótipo branco corresponde ao genótipo rr.

Se, em uma população de 100 flores, 64 são vermelhas (RR ou Rr) e 36 são brancas (rr), a frequência fenotípica das flores vermelhas seria:

$$\frac{64 \text{ (Total de flores vermelhas)}}{100 \text{ (Total da população de flores)}} = 0,64 \text{ ou } 64\%$$

Já a frequência fenotípica das flores brancas seria:

$$\frac{36 \text{ (Total de flores brancas)}}{100 \text{ (Total da população de flores)}} = 0,36 \text{ ou } 36\%$$

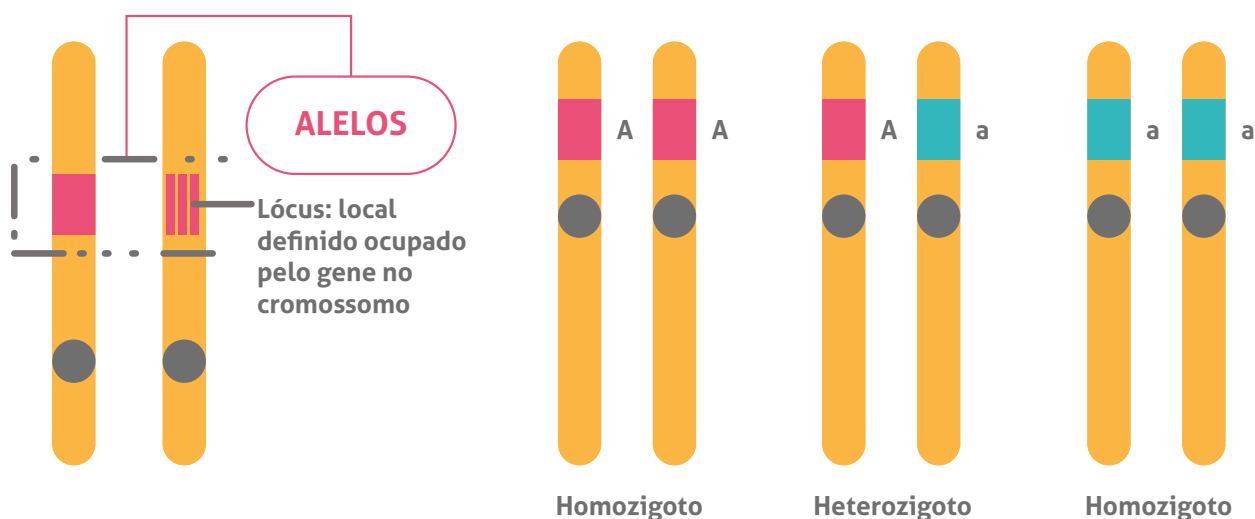
Importa lembrar que a soma das frequências fenotípicas dos diferentes fenótipos será sempre 1 (ou 100%).

## Saiba mais!

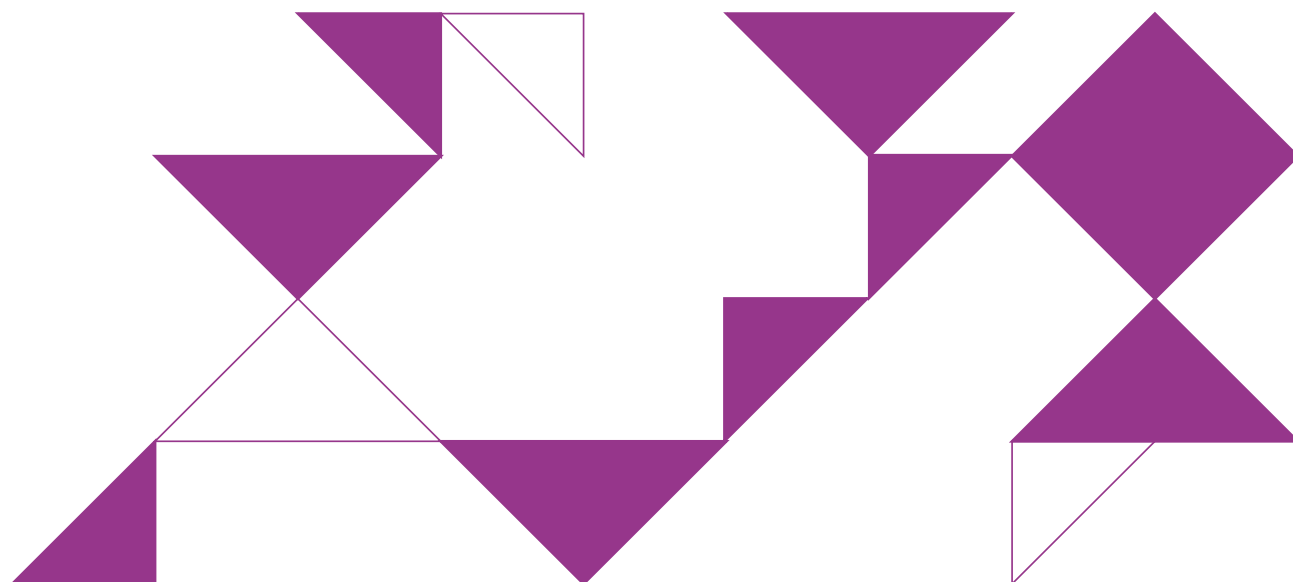
Conceitos importantes:

**Locus:** posição que o gene ocupa no cromossomo.

**Alelos:** genes que ocupam os mesmos locus no par cromossômico (homozigotos possuem alelos iguais e heterozigotos, alelos diferentes).



Fonte: Elaboração própria.

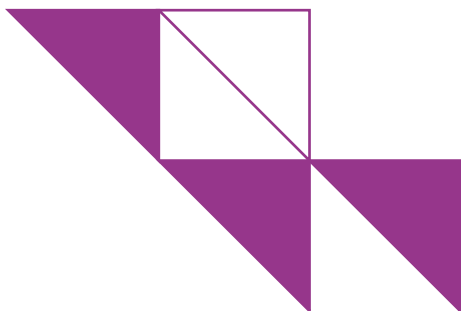


## 2. Equilíbrio de Hardy-Weinberg

É um modelo matemático que descreve como as frequências alélicas e genotípicas permanecem constantes em uma população ao longo do tempo, desde que se atendam certas condições. Entre elas, incluem-se: a ausência de mutação, a seleção natural, a deriva genética, a migração e a ocorrência de acasalamento ao acaso.

O princípio fornece uma forma de prever as frequências genotípicas de uma população a partir das frequências alélicas, assumindo que a população se encontra em equilíbrio genético. A fórmula matemática considera um gene com dois alelos, digamos **A** (dominante) e **a** (recessivo), e suas frequências alélicas são representadas por:  $p$ , a frequência do alelo **A**, e  $q$ , a frequência do alelo **a**. Como há apenas dois alelos para esse gene, a soma das frequências alélicas deve ser 1 resultando na seguinte fórmula:  $p+q=1$

Para o cálculo de frequências genotípicas, a fórmula de Hardy-Weinberg possui a seguinte conformação:  $p^2+2pq+q^2=1$ , considerando  $p^2$  a frequência do genótipo homozigoto dominante (**AA**),  $2pq$  a frequência do genótipo heterozigoto (**Aa**) e  $q^2$  a frequência do genótipo homozigoto recessivo (**aa**).



### Exemplificando a fórmula do Equilíbrio de Hardy-Weinberg

Vamos considerar uma população onde 16% dos indivíduos expressam o fenótipo recessivo (**aa**). Sabemos que o fenótipo recessivo é expresso somente por indivíduos com o genótipo **aa** (homozigotos recessivos) e essa porcentagem corresponde a  $q^2$ .

**Passo 1:** Determinar a frequência do alelo recessivo (**a**)

Se  $q^2=0,16$ , então  $q=\sqrt{0,16}$ ;  $q = 0,4$

**Passo 2:** Determinar a frequência do alelo dominante (**A**)

Se  $p+q=1$ , então  $p=1-0,4$ ;  $p=0,6$

**Passo 3:** Calcular as frequências genotípicas

Frequência de **AA** (homozigoto dominante):  $p^2=0,6^2 = 0,36$ ;

Frequência de **Aa** (heterozigoto):  $2pq=2(0,6)(0,4)=0,48$

Frequência de **aa** (homozigoto recessivo):  $q^2=0,4^2 = 0,16$

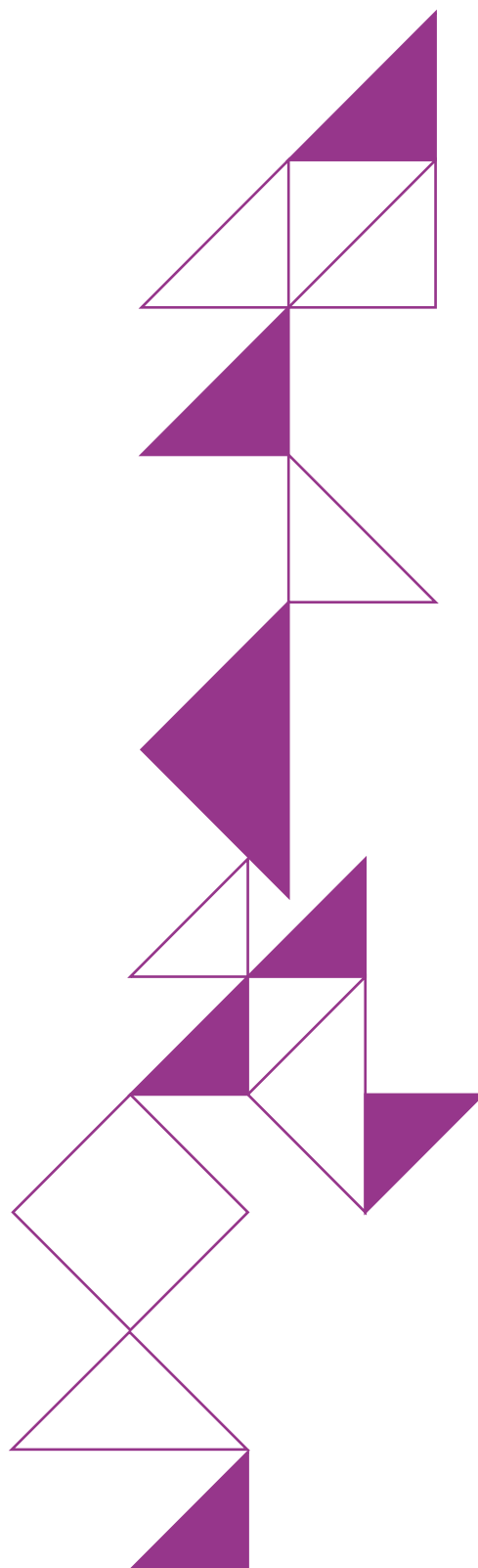
Logo, temos como resultado: 36% de indivíduos com o genótipo **AA**, 48% com o genótipo **Aa** e 16% com o genótipo **aa**.

O Princípio de Hardy-Weinberg, apesar de amplamente utilizado na genética populacional, apresenta algumas limitações e críticas, especialmente devido às condições ideais que ele assume, como a ausência de mutação, a seleção natural, a deriva genética, a migração e a ocorrência de acasalamento ao acaso.

Apesar das limitações, ele representa uma base teórica importante para entender as forças evolutivas que podem atuar em uma população. Na prática, serve como ponto de referência: quando uma população não segue o equilíbrio previsto, isso indica a presença de fatores, como seleção natural, mutação, migração ou deriva genética, que se podem investigar mais a fundo.

A genética de populações tem importantes aplicações na saúde, tanto na genética médica quanto em questões de saúde pública, como, por exemplo, na farmacogenômica que estuda como a variação genética entre indivíduos e populações afeta a resposta a medicamentos. Diferenças nas frequências de variantes genéticas, relacionadas ao metabolismo de drogas, podem guiar o uso de medicamentos de forma mais segura e eficaz em diferentes populações.

Além disso, a epidemiologia genética pode usar conceitos da genética de populações para auxiliar estudos de como os fatores genéticos e ambientais interagem para influenciar a suscetibilidade a doenças e para entender a variação genética em diferentes populações, contribuindo para identificar grupos de risco para doenças, como diabetes, hipertensão ou câncer.



## 4. Variação Genética e Epigenética

Quanto às questões relacionadas à genética da população, podemos perceber que existem variações gênicas e diversos grupos populacionais. Essas variações gênicas referem-se a diferenças na sequência do DNA entre indivíduos, o que pode afetar a função e a regulação dos genes.

Tais variações podem ocorrer de diversas formas, como, por exemplo, os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), que são pequenas mudanças em apenas uma base do DNA, ou, ainda, por inserções e deleções (INDELs), que envolvem o ganho ou a perda de pequenos fragmentos de DNA. Outro tipo de variação ocorre no número de cópias (CNVs), havendo diferença na quantidade de cópias de determinada região do DNA. Essas variações são fundamentais para a diversidade genética e podem influenciar características individuais e a predisposição a certas doenças.

Vamos compreender cada uma delas, começando com os SNPs (do inglês **Single Nucleotide Polymorphisms**). Essas variações, que ocorrem em um único par de bases no DNA, são as mais comuns no genoma humano, ocorrendo, aproximadamente, a cada 1.000 nucleotídeos, o que representa milhões de SNPs no genoma de uma pessoa.

Um SNP ocorre quando um nucleotídeo específico é substituído por outro em uma determinada posição da sequência de DNA. Por exemplo, se, em uma posição

do DNA, a sequência de bases normal for ATCGC, uma pessoa pode ter uma variação que resulta na sequência ACCGC. Essa alteração pode ser herdada de um dos pais e pode, ou não, ter consequências no funcionamento dos genes.

Os efeitos do SNP no genoma dependem de sua localização, podendo ser:

### **SNPs em regiões codificantes do gene**

podem alterar a sequência de aminoácidos da proteína codificada, levando a possíveis mudanças na função da proteína. Isso pode influenciar a susceptibilidade a doenças ou a resposta a medicamentos.

**SNPs em regiões não codificantes** (como promotores ou regiões reguladoras) podem afetar a regulação da expressão de genes, influenciando se um gene será ativado ou silenciado, sem alterar a sequência de aminoácidos da proteína.

No campo da medicina, os SNPs são de grande interesse, pois podem ser marcadores genéticos que ajudam a prever a predisposição a certas doenças. Além disso, utilizam-se os SNPs, também, em estudos de farmacogenômica, ajudando a prever a resposta de um indivíduo a medicamentos. Isso permite a personalização de tratamentos, uma área promissora na medicina de precisão.

SNPs são identificados através de técnicas de genotipagem, que podem comparar as sequências de DNA entre diferentes indivíduos. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) analisam grandes quantidades de SNPs para encontrar associações entre variantes genéticas e doenças complexas, como diabetes, hipertensão ou câncer.

Já as variações genéticas do tipo inserções e deleções (INDELs) envolvem o ganho (inserção) ou a perda (deleção) de pequenas sequências de nucleotídeos no DNA de um organismo. Essas alterações podem variar de um único a vários nucleotídeos e, dependendo de onde ocorrem, podem ter impacto significativo na função do gene e na produção de proteínas.

No caso de inserções, se a sequência original do DNA for AAGCTTGC e houver a inserção de um nucleotídeo "C", resultando em AAGCCTTGC, a sequência proteica resultante pode ser, completamente, diferente devido ao deslocamento do quadro de leitura.

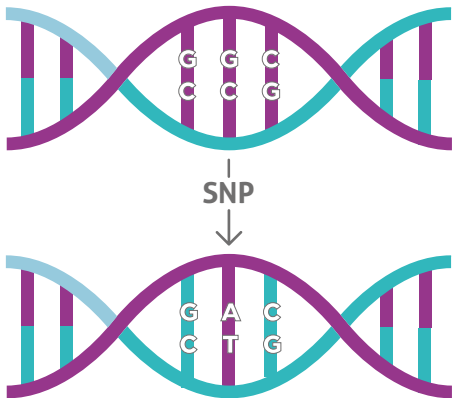
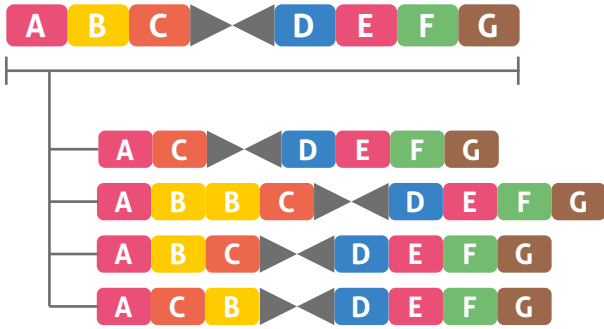
Com as deleções, o que ocorre é uma ou mais bases removidas da sequência de DNA. Se a sequência original do DNA for AAGCTTGC e houver uma deleção de uma base "T", resultando em AAGCTGC, essa alteração, também, pode causar um deslocamento do quadro de leitura, levando à produção de uma proteína com sequência diferente ou, funcionalmente, incapaz de realizar a sua função.

As INDELs podem ter consequências variadas dependendo de sua localização no genoma. Se ocorrerem em regiões codificantes de proteínas (como os exons), podem afetar a produção e a função das proteínas de maneira significativa. Inserções e deleções em regiões regulatórias do DNA, também, podem alterar a expressão gênica, ou seja, determinar se um gene será ativado ou desativado em determinados contextos.

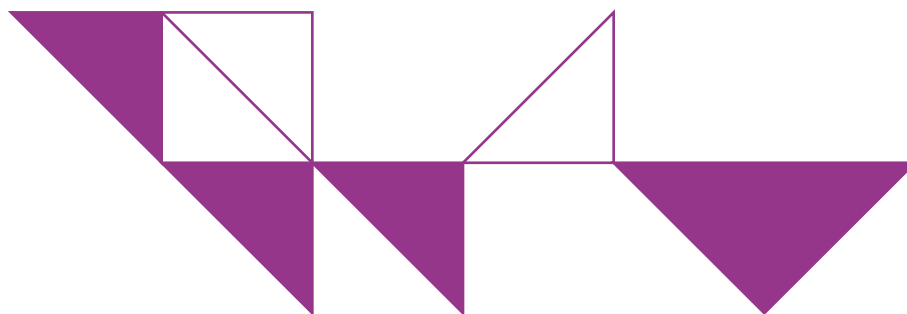
Quando há CNVs (Variações no Número de Cópias), quer dizer que há uma variação genética em que uma, ou mais, seções do DNA se fazem presentes em um número diferente de cópias entre indivíduos. Enquanto o genoma humano, normalmente, possui duas cópias de cada gene (uma herdada do pai e outra da mãe), em uma CNV há duplicações ou deleções de longas regiões do DNA, resultando em mais ou menos cópias de uma determinada sequência gênica.

Ao contrário de inserções e deleções menores (INDELs), que afetam apenas pequenas porções de DNA, as CNVs podem alterar grandes partes cromossômicas. Se uma pessoa normal tiver duas cópias de uma determinada região de DNA, uma CNV pode resultar em uma duplicação, levando a três, ou mais, cópias dessa mesma região, ou em uma deleção, resultando em apenas uma cópia (ou nenhuma). Esse fato pode ter consequências significativas, especialmente, quando afetam genes ou regiões que regulam a expressão gênica, influenciando, diretamente, a quantidade de proteínas que um gene produz podendo aumentar ou diminuir a expressão gênica.

Tabela 4 - Explicação dos tipos de variação gênica com exemplo visual esquemático

| Tipo de variação Gênica                   | Descrição                                                                                       | Exemplo esquemático                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) | Alteração em uma única base do DNA, ocorrendo em pontos específicos do genoma.                  |                                                                                                                        |
| Inserções e Deleções (INDELs)             | Ganho (inserção) ou perda (deleção) de pequenos fragmentos de DNA, podendo alterar a sequência. | <p><b>wild-type sequence</b><br/> ATCTTCAGC CATAAAA GATGAAGTT</p> <p><b>3 bp deletion</b><br/> ATCTTCAGC CAAA GATGAAGTT</p> <p><b>4 bp insertion (orange)</b><br/> ATCTTCAGC CATA TGTG AAA GATGAAGTT</p> |
| Variações no Número de Cópias (CNVs)      | Diferença no número de cópias de uma determinada região do DNA entre indivíduos.                |                                                                                                                      |

Fonte: Elaboração própria.



As variações gênicas não se relacionam, somente, às questões de mau funcionamento, elas também desempenham papel crucial na evolução das espécies, conferindo vantagens que podem aumentar a adaptabilidade e a sobrevivência em ambientes em constante mudança. A maior diversidade gênica dentro de uma população aumenta as chances de que alguns indivíduos possuam traços que os tornam mais adequados a novas condições. Essa diversidade é fundamental para a resiliência das populações frente a desafios ambientais, como mudanças climáticas ou novos patógenos. Quanto mais variabilidade genética houver, maior a probabilidade de que a população possa evoluir e adaptar-se.

Com avanços da genética e da genômica, outras variações gênicas foram estudadas, abrindo portas a novas informações relacionadas à interação genética e ao meio ambiente, tentando entender como este interfere na expressão do material genético. Essa necessidade de compreender a expressão gênica influenciada por fatores externos pode impactar o funcionamento de um organismo, resultando em proteção ou em aumento de riscos para condições diversas de saúde.

Um termo que se tem usado na área da saúde para discutir essas questões é a epigenética. Ela se refere a mudanças na expressão dos genes, através de mecanismos que influenciam como e quando certos genes são ativados ou desativados, regulando a função celular.

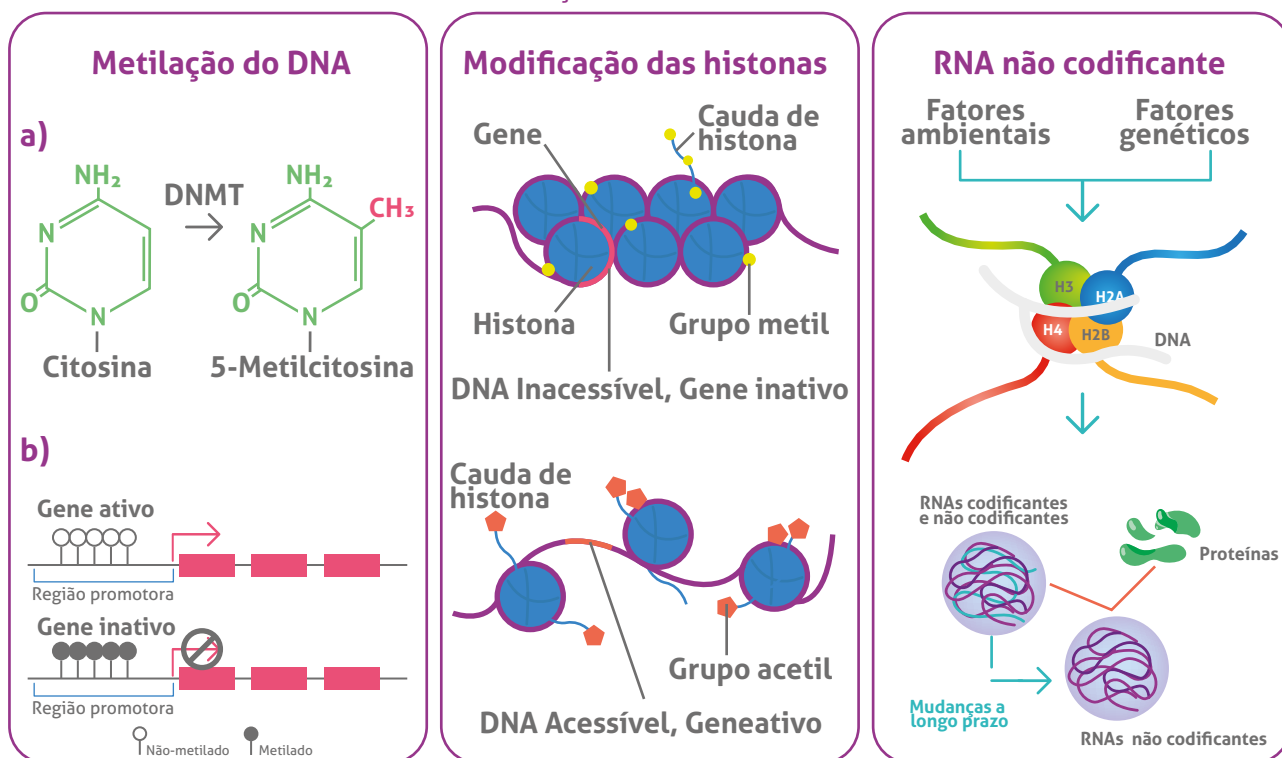
Enquanto as variações gênicas envolvem mudanças permanentes na sequência do DNA (como mutações, deleções ou inserções de nucleotídeos), a epigenética regula como esses genes são expressos sem alterar a sequência do DNA.

Um dos mecanismos mais discutidos na epigenética é a metilação, que consiste na adição de grupos metil (-CH<sub>3</sub>) a determinadas bases do DNA, principalmente na citosina. Quando o DNA é metilado (adição do grupo metil), os genes podem ser "silenciados", ou seja, sua expressão é reduzida ou interrompida e o funcionamento que deveria ocorrer não acontece. Veja, na figura a seguir, um grupo metil ligado a uma base nitrogenada (citosina).

Outras modificações podem acontecer para alterar a expressão gênica, como a mudança das histonas, onde a metilação ou, até mesmo, a acetilação (adição de grupo acetil) dessas proteínas podem afetar a acessibilidade do DNA para transcrição, modulando a atividade genética. Outra alteração importante relaciona-se ao RNA não codificante, pois peças de RNA que não codificam proteínas, como microRNAs, podem regular a expressão gênica pós-transcricionalmente, silenciando ou degradando mRNAs alvo. Em resumo, essas alterações afetam o funcionamento esperado para o organismo.

Veja, na figura a seguir, um exemplo dos processos de metilação, de modificação de histonas e de silenciamento de RNA para a produção de proteínas.

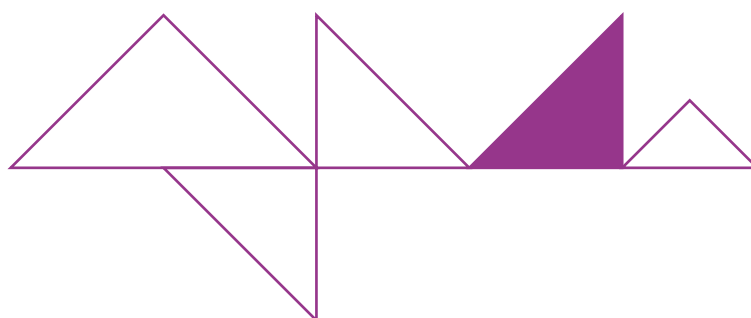
**Figura 23 - Exemplos de processos epigenéticos, como metilação, modificação de histonas e ação em RNA não codificantes**



Fonte: Elaboração própria.

Muitos estudos trazem que o ambiente desempenha papel crucial na regulação epigenética. Fatores como dieta, exposição a toxinas, poluição, estresse, tabagismo e até experiências vividas podem levar a mudanças epigenéticas que afetam a expressão gênica. Um exemplo muito marcado no início dos anos 2000 foi um estudo realizado com ratos, demonstrando que ratos criados por mães menos cuidadosas apresentavam metilação aumentada no gene do receptor de glicocorticoide, o que levou a uma resposta ao estresse aumentada na vida adulta. Por outro lado, ratos criados por mães atenciosas apresentavam menos metilação no mesmo gene e uma resposta reduzida ao estresse.

Esse estudo significou um início para pensarmos questões, cada vez mais próximas, sobre a interação entre o gene e o ambiente, mostrando que o ser humano é o somatório de sua genética e do meio ambiente onde vive, compreendendo seus hábitos de vida e incluindo questões comportamentais psicossociais. Veja a seguir, na tabela 5, alguns estudos que envolvem questões ambientais interferindo na expressão gênica.



**Tabela 5 - Resumo de estudos com avaliação epigenética**

| Estudo                                | Interação epigenética                                                                                                   | Resultados                                                                                            | Referência                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dieta materna e locus agouti          | Dieta rica em suplementos metilantes durante a gestação em camundongos altera a expressão do gene agouti.               | Filhotes apresentam cor de pelo diferente e menor predisposição à obesidade e a doenças relacionadas. | Waterland & Jirtle, 2003. <i>Molecular and Cellular Biology</i> . <a href="https://doi.org/10.1128/MCB.23.15.5293-5300.2003">https://doi.org/10.1128/MCB.23.15.5293-5300.2003</a>            |
| Exposição a poluentes ambientais      | Exposição a poluentes, como fumo, altera a metilação de genes supressores de tumor.                                     | Ligada a doenças pulmonares, inflamação crônica e câncer.                                             | Breton et al., 2009. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . <a href="https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0135OC">https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0135OC</a> |
| Intervenções no estilo de vida        | Mudanças no estilo de vida alteram expressão de mais de 500 genes, incluindo genes associados ao câncer de próstata.    | Efeitos positivos na expressão de genes relacionados à progressão do câncer.                          | Ornish et al., 2008. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences</i> . <a href="https://doi.org/10.1073/pnas.0803080105">https://doi.org/10.1073/pnas.0803080105</a>                  |
| Epigenética transgeracional e toxinas | Exposição a fungicidas induz modificações epigenéticas transmitidas por várias gerações, mesmo sem exposição adicional. | Alterações epigenéticas ligadas a comportamentos de ansiedade em descendentes por múltiplas gerações. | Skinner et al., 2008. <i>PloS One</i> . <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003745">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003745</a>                                              |

Fonte: Elaboração própria.

Estes estudos trouxeram, à luz, reflexões importantes como a questão da hereditariedade na epigenética, mostrando que a forma de viver e as alterações epigenéticas relacionadas a ela podem passar para outras gerações. Isso é conhecido como o fenômeno da herança epigenética transgeracional. Estudos de Skinner et. al. (último estudo citado na tabela 5) mostraram que marcas epigenéticas, como a metilação do DNA ou modificações nas histonas, podem ser transmitidas de uma geração para outra sem mudanças na sequência do DNA. Essa herança pode ocorrer através de células germinativas (espermatozoides ou óvulos), o que permite que alterações causadas por fatores ambientais ou comportamentais em uma geração sejam transmitidas para as seguintes.

Tanto as variações gênicas quanto a epigenética são processos que podem influenciar, profundamente, a suscetibilidade a doenças e a resposta ao ambiente. Por exemplo, uma variação gênica pode predispor um indivíduo a um problema de saúde, como câncer ou doença cardíaca, mas as modificações epigenéticas, induzidas por fatores como dieta ou poluição, podem determinar se e quando esse gene será ativado, aumentando ou reduzindo o risco.

## 5. Genética Molecular, Engenharia Genética e Medicina Genômica

A Genética Molecular possui o foco de estudo na estrutura, na função e na regulação dos genes em nível molecular. Sua origem ocorreu no começo do século XX, quando se iniciou a compreensão sobre o papel do DNA como material hereditário.

Um dos marcos mais importantes foi a descoberta da estrutura do DNA, com avanços de pesquisa realizados por Rosalind Franklin, James Watson e Francis Crick, que elucidou o famoso modelo de dupla hélice. Essa descoberta revolucionou a ciência, pois revelou como a informação genética é armazenada, replicada e transmitida entre gerações.

### Você sabia?

**Genética e genômica** são ramos inter-relacionados da biologia, mas com diferenças distintas no foco.

**Genética:** é o campo da biologia que estuda os genes, a hereditariedade e a variação genética nos organismos. Foca-se em como as características e traços são passados de uma geração para outra, investigando as leis que governam a transmissão de alelos. A genética busca compreender como os genes afetam o desenvolvimento e a função dos organismos.

**Genômica:** é um campo mais abrangente e moderno, que se concentra no genoma completo de um organismo, ou seja, em todo o conjunto de genes e suas interações. Em vez de olhar para genes isolados, a genômica analisa o conjunto completo do DNA e as interações entre os genes, as proteínas e outros elementos reguladores.

A partir desse avanço, a genética molecular evoluiu, rapidamente, com o desenvolvimento de técnicas que permitem a análise direta do DNA, RNA e proteínas, como o sequenciamento de DNA. Essa área fornece as bases para entender como os genes funcionam e regulam características biológicas, além de como mutações ou alterações no material genético podem levar a doenças.

Com os avanços das descobertas em conjunto com o desenvolvimento tecnológico, o campo da engenharia genética permitiu realizar a manipulação direta do DNA de um organismo para alterá-lo ou introduzir novas características. Essa prática teve início na década de 1970 com a descoberta das enzimas de restrição, que possibilitaram o corte e a recombinação de fragmentos de DNA.

Outros eventos importantes marcaram a mesma década, quando, em 1973, Herbert Boyer e Stanley Cohen realizaram o primeiro experimento de clonagem gênica, transferindo um gene de um organismo para outro, criando organismos, geneticamente, modificados (OGMs).

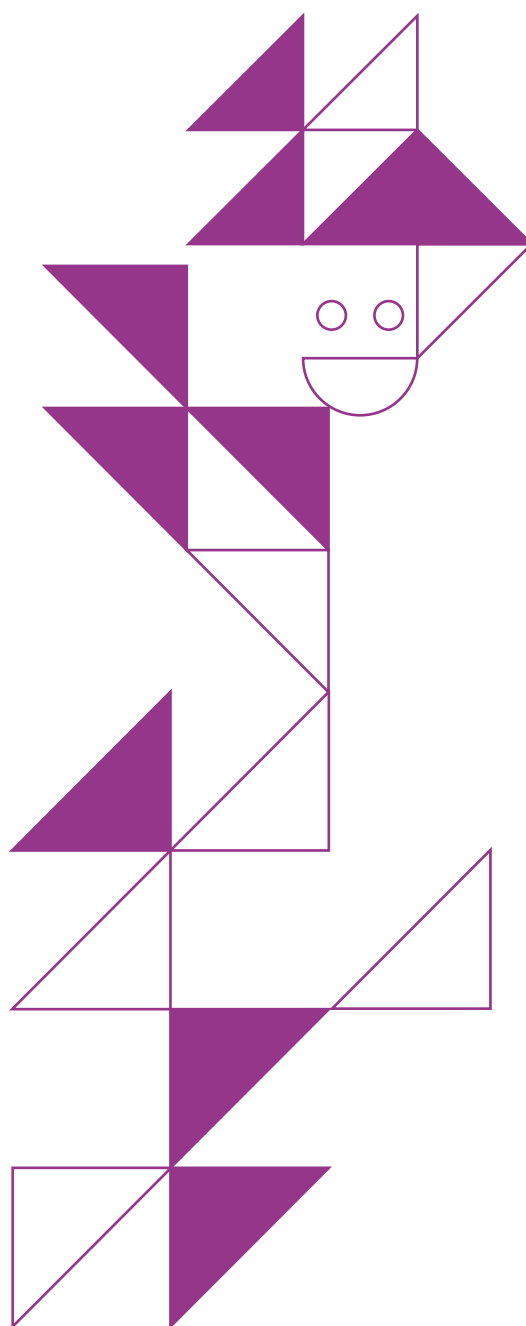
Na década de 1990, a terapia gênica começou a aparecer de forma promissora na medicina, buscando corrigir doenças genéticas ao inserir genes saudáveis em células doentes. Além disso, em 2003, a conclusão do Projeto Genoma Humano abriu novas possibilidades para a manipulação genética e o estudo da variação genômica entre indivíduos.

Outra inovação foi criar-se a técnica de CRISPR-Cas9, uma ferramenta que permite a edição precisa do genoma, com potencial para corrigir mutações genéticas que causam doenças. A CRISPR tem sido usada em pesquisas de câncer e em experimentos clínicos, despertando grande esperança para o tratamento de doenças genéticas.

Todos esses avanços no campo da genética e da genômica favoreceram abordagens que integram a informação genética de indivíduos e de populações na prática médica. Diferente da medicina tradicional,

que utiliza tratamentos uniformes para todos, a medicina genômica permite personalizar terapias com base no perfil genético do paciente. Isso é conhecido como medicina personalizada.

O conhecimento da variabilidade genética permitiu avanços notáveis em áreas como o câncer e a cardiologia, por exemplo, fornecendo insights sobre predisposições genéticas e permitindo diagnósticos mais precisos e tratamentos específicos.



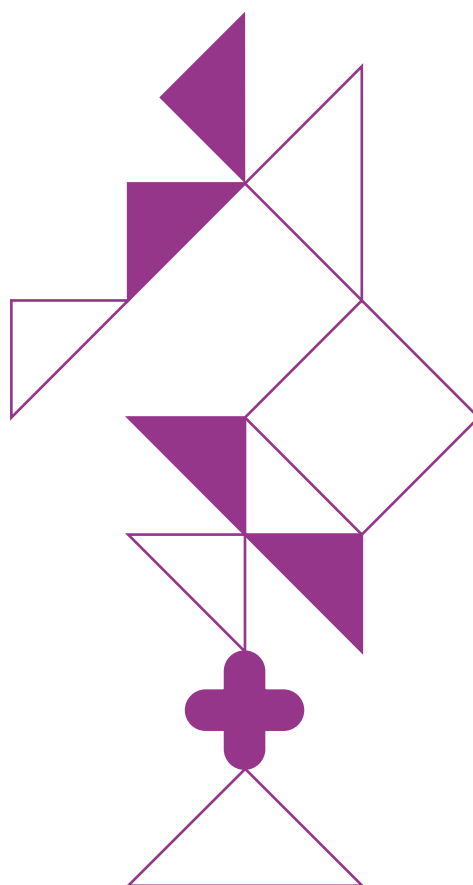
Quando pensamos no cenário da oncologia, sabemos que o câncer é uma doença genética, na qual mutações no DNA das células levam ao crescimento descontrolado e à formação de tumores. Com os avanços da genética molecular e da medicina genômica, faz-se possível detectar mutações específicas em genes, envolvidas em vias importantes da carcinogênese, podendo levar ao aumento do risco de desenvolver o câncer em uma pessoa.

A análise genômica permite identificar mutações responsáveis pelo comportamento das células tumorais, o que facilita o desenvolvimento de terapias-alvo que atuam, diretamente, em vias genéticas do tumor, por exemplo. Além disso, testes genéticos para identificar variantes hereditárias podem prever o risco de uma pessoa desenvolver certos tipos de câncer, permitindo a adoção de medidas preventivas mais assertivas.

No universo da cardiologia, a identificação de variantes genéticas associadas a doenças cardiovasculares, como hipertensão, arritmias e cardiomiopatias, também é uma realidade atual que permite grandes avanços na terapêutica e no acompanhamento de pacientes. Um exemplo é o uso de marcadores genéticos para prever o risco de infarto do miocárdio, permitindo tratamentos preventivos mais eficazes em pessoas com alto risco genético. Também tem sido explorada a influência dos genes na resposta a medicamentos, o que permite ajustes personalizados no tratamento de doenças cardíacas.

Para a identificação dessas variantes, o uso dos testes genéticos na prática clínica tornou-se ferramenta fundamental, permitindo a análise mais precisa dessas variantes genéticas em indivíduos, oferecendo orientações importantes sobre as predisposições a doenças, a eficácia de tratamentos e a possibilidade de intervenções preventivas.

O avanço da genômica, da engenharia genética e da medicina molecular vem transformando o cenário da saúde. O desenvolvimento de terapias gênicas, a edição genética e os diagnósticos precisos permitem prever, prevenir e tratar doenças de forma personalizada. Isso não apenas beneficia a saúde individual, mas também melhora a gestão de recursos e a eficiência do sistema de saúde.



# Referências para consultar e aprofundar!

ATERLAND, R. A.; JIRTLE, R. L. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Molecular and Cellular Biology*, v. 23, n. 15, p. 5293-5300, 2003. DOI: 10.1128/MCB.23.15.5293-5300.2003.

BRETON C.V.; BYUN H.M.; WENTEN M.; PAN F. et al. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Sep 1;180(5):462-7. doi: 10.1164/rccm.200901-0135OC. Epub 2009 Jun 4. PMID: 19498054; PMCID: PMC2742762.

BURGUETE, A.; BERMÚDEZ-MORALES, V. H., and MADRID-MARINA, V. Medicina genómica aplicada a la salud pública. *Salud pública Méx*, v. 51 (2009): s379-s385.

CORDEIRO, M. C. R. "Engenharia genética: conceitos básicos, ferramentas e aplicações." (2003).

DE ROSNAY, J. Epigenética. Editorial Ariel, 2019.

DOS SANTOS, V. S.; WIETHÖLTER, P. Contribuições da engenharia genética no tratamento de doenças. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 3 (2021): 31157-31176.

GIBBS, R. A. The Human Genome Project changed everything. *Nat Rev Genet*. 2020 Oct;21(10):575-576. doi: 10.1038/s41576-020-0275-3. PMID: 32770171; PMCID: PMC7413016.

KLUG, W. S.; CUMMINGS, M. R.; SPENCER C. A.; PALLADINO, M. A. Conceitos de genética. Artmed Editora, 2009.

LANDER, E. S.; LINTON, L. M.; BIRREN, B.; NUSBAUM, C. et al. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):860-921. doi: 10.1038/35057062. Erratum in: *Nature* 2001 Aug 2;412(6846):565. Erratum in: *Nature* 2001 Jun 7;411(6838):720. Szustakowski, J [corrected to Szustakowski, J]. PMID: 11237011.

MARTINS, L. A. P. A. A herança de caracteres adquiridos nas teorias "evolutivas" do século XIX, duas possibilidades: Lamarck e Darwin. *Filosofia e História da Biologia*, v. 10, n. 1, p. 67-84, 2015.

MATTEI, A. L.; BAILLY, N.; MEISSNER, A. DNA methylation: a historical perspective. *Trends Genet*. 2022 Jul;38(7):676-707. doi: 10.1016/j.tig.2022.03.010. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35504755.

McINNES, R. R.; WILLARD, H. F.; NUSSBAUM, R. Thompson & Thompson genética médica. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2016.

ORNISH, D.; MAGBANUA, M. J.; WEIDNER, G. et al. Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 105, n. 24, p. 8369-8374, 2008. DOI: 10.1073/pnas.0803080105.

PENA, S. D. J. Medicina genômica personalizada aqui e agora. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 20, p. 329-334, 2010.

REGATEIRO, F. J. Manual de genética médica. Imprensa da Universidade de Coimbra/Coimbra University Press, 2003.

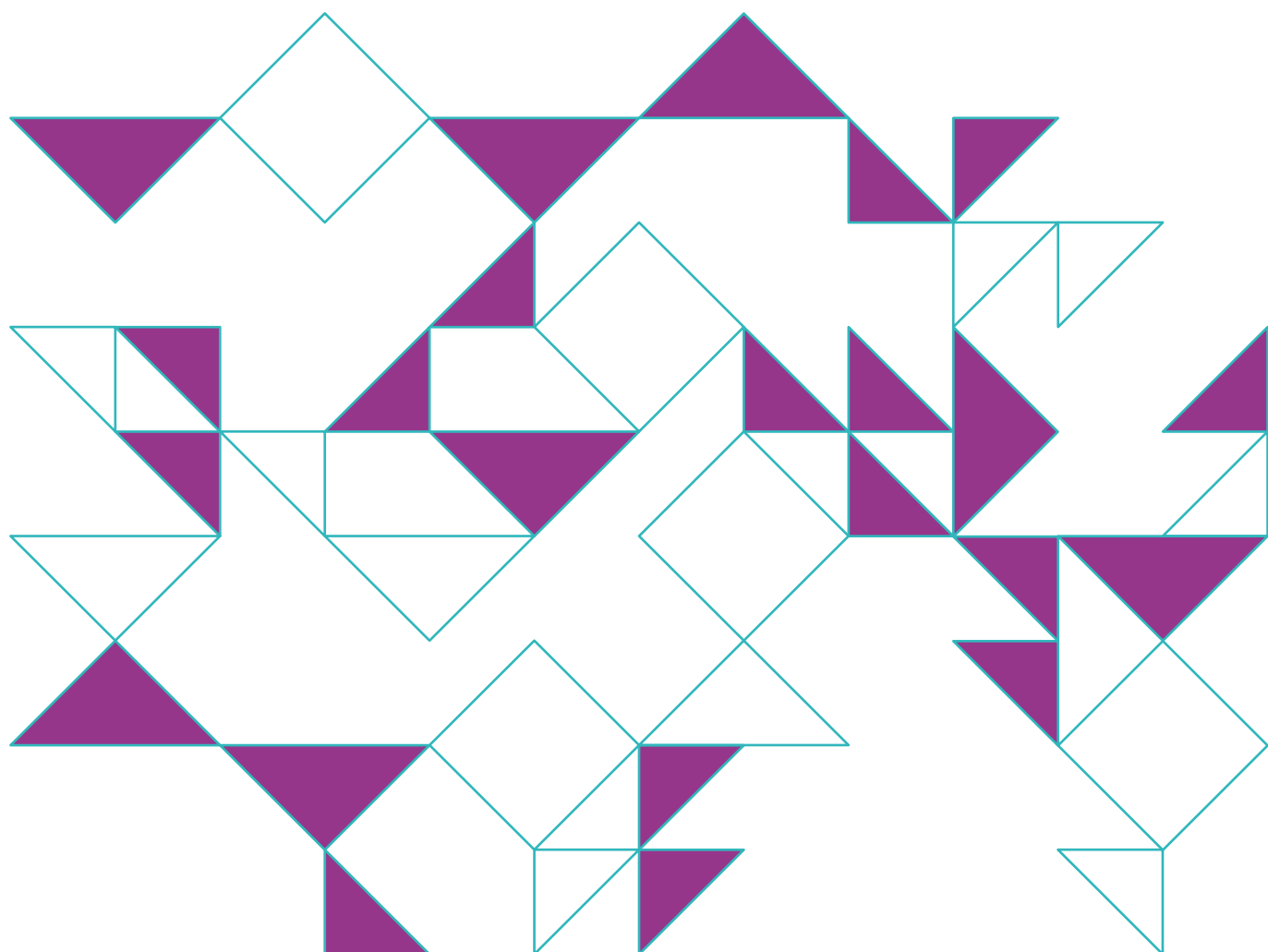
RIBEIRO, M. C. M. Genética molecular. Florianópolis: CED/LANTEC, 2009.

SALMAN, A. K. D. Conceitos básicos de genética de populações. *Revista Brasileira de Biociências*, v. 5, n. 2, p. XX-XX, 2007.

SKINNER, M. K.; ANWAY, M. D.; SAVENKOVA, M. I. et al. Transgenerational epigenetic programming of the brain transcriptome and anxiety behavior. *PLoS One*, v. 3, n. 11, e3745, 2008. DOI: 10.1371/journal.pone.0003745.

VENTER, J. C.; ADAMS, M. D.; MYERS, E. W.; LI, P. W. et al. The sequence of the human genome. *Science*, v. 291, n. 5507, p. 1304-1351, 2001. DOI: 10.1126/science.1058040.

WEAVER, I. C.; CERVONI, N.; CHAMPAGNE, F. A. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, v. 7, n. 8, p. 847-854, 2004. DOI: 10.1038/nn1276.



Rua Maestro Cardim, 769  
01323-900 Bela Vista São Paulo  
Tel. 11 3505 1000

/bporgbr  
[bp.org.br](http://bp.org.br)