

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
REVISÃO DE LITERATURA
150 anos do DNA:
da descoberta ao advento da edição gênica

VANESSA DE SOUSA RIZZO VALENTE

Cabo (PC) - Técnica do Laboratório de Biologia Molecular do Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital Naval Marcílio Dias. Biomédica.
Especialista em Diagnóstico Laboratorial pela Universidade Castelo Branco.
Mestranda em Química Biológica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

RODRIGO JORGE DE ALCANTARA GUERRA

Primeiro-Tenente (RM2-S) - Encarregado do Laboratório de Biologia Molecular do Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital Naval Marcílio Dias. Biólogo.
Doutor em Biotecnologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Pós-doutorado em Biologia Molecular pela Fundação Oswaldo Cruz.

Resumo: Prestes a completar 150 anos de sua descoberta, o DNA representa hoje uma das principais ferramentas moleculares nas ciências biomédicas, tornando-se objeto de análise para a compreensão de diversas enfermidades, até mesmo como opção de tratamento na área de Medicina Personalizada. O rápido avanço tecnológico promoveu a ascensão de novas linhas de investigação, com várias implicações não só na geração de conhecimento no âmbito científico, como no esclarecimento de muitas doenças de origem genética através da análise cromossômica. Essas transformações também permitiram o desenvolvimento de inúmeros testes moleculares para diagnóstico através da criação da Reação em Cadeia da Polimerase. Nesse período, observamos a expansão da Genética Médica, o avanço da Epigenética e, mais recentemente, a possibilidade de edição de genes pela Engenharia Genética, com a capacidade de modificar organismos visando a produção em larga escala de substâncias de importância farmacológica e econômica, ou mesmo a incorporação de características de interesse científico. Através dessas técnicas foi possível caracterizar e explorar amplamente a molécula de DNA, promovendo-a de mero objeto de estudo a uma poderosa ferramenta molecular em diferentes contextos biológicos.

Palavras-chave: DNA – história; Biologia molecular; Engenharia genética.

Como citar este artigo: Valente VSR, Guerra RJA. 150 anos do DNA: da descoberta ao advento da edição gênica. Arq Bras Med Naval. 2018 jan/dez;79(1):52-58.

Submetido: 13/07/2018

Revisado e aceito: 27/08/2018

Endereço de contato: Rua: César Zama, 185 - Bairro: Lins de Vasconcelos, Rio de Janeiro - RJ, CEP:20725-090

Telefone do autor principal: (21) 2599-5452.

E-mail do autor principal: vanessa.valente@bioqmed.ufrj.br

Os autores não relatam interesse comercial, financeiro ou de propriedade nos produtos ou empresas descritos neste artigo.

As opiniões expressas neste artigo são de responsabilidade exclusiva dos autores.

INTRODUÇÃO

A descoberta

Dos cientistas do mundo inteiro, raros são os que se lembram sobre quem realmente descobriu o ácido desoxirribonucleico, ou simplesmente o popular DNA. O fato responsável por isso é a notável projeção da publicação em 1953 de James Watson e Francis Crick sobre a estrutura helicoidal da molécula, que lhes tornou pioneiros e que permanece em destaque ainda hoje¹⁻².

Na verdade, em 1869 foi registrada pela primeira vez, por meio de cartas, a aparência da então nucleína, assim cunhada à época, pelo bioquímico e médico suíço Johann Friedrich Miescher. Seu objetivo inicial no laboratório de Bioquímica onde ingressara logo após se formar, era explorar os "blocos de construção" da vida, acreditando que na composição química das células estavam as respostas para elucidar vários processos biológicos³. Em virtude dos paradigmas da época e do ceticismo do próprio orientador quanto à descoberta, o trabalho só pôde ser oficialmente publicado dois anos depois, após incessantes avaliações de outros espécimes para confirmação⁴.

O jovem pesquisador estava em busca de estruturas proteicas nas células; e aliado ao fácil acesso ao material purulento de ferimentos infeccionados dos pacientes devido à inexistência de antibióticos, os leucócitos foram o ponto de partida para sua investigação. Talvez por serendipidade*, durante seus experimentos para decifrar a composição e determinar as propriedades de tal substância enigmática, ele tenha notado características nunca antes observadas e que não eram compatíveis com as proteínas com as quais costumava trabalhar, como, por exemplo, a grande quantidade de fósforo. Miescher prosseguiu então com o isolamento do primeiro extrato bruto daquele composto e o denominou nucleína, em razão da sua ocorrência no núcleo celular. A essência deste termo permanece até os dias atuais sob a forma de ácido desoxirribonucleico, o tão famoso DNA^{3,5}. Apesar de não valorizado

inicialmente, este achado foi o estopim para uma revolução científica anos mais tarde, alterando radicalmente a compreensão da Biologia, instigando cientistas no mundo todo a entender o conceito de vida, como em um jogo de códigos a serem decifrados⁶.

*anglicismo, advindo do termo *serendipity*. Refere-se às descobertas afortunadas feitas, aparentemente, por acaso. Foi criado em 1754 pelo escritor britânico Horace Walpole, para ilustrar um conto infantil. Em alusão ao teor científico que passou a receber a palavra, Louis Pasteur ponderou que "o acaso só favorece a mente preparada"⁷.

FUNÇÃO E ESTRUTURA DO DNA: UMA CORRIDA MUNDIAL

A nucleína de Miescher tornou-se protagonista na busca pela compreensão do mecanismo molecular da herança genética. A insistência dos pesquisadores em prosseguir com essa linha de pesquisa proporcionou o êxito científico com a criação de uma área de investigação chamada Genética Molecular, que ganhava cada vez mais adeptos⁸.

Nesse sentido, a trajetória de popularidade do DNA parece ter deslanchado em 1944 com Avery, MacLeod e McCarty, ao demonstrarem em pneumococo a transmissão de caracteres estruturais como a cápsula (mesmo após ensaios de degradação das proteínas constituintes) a cepas que inicialmente não possuíam tal característica. Através deste experimento, comprovaram que a conservação não dependia de fatores proteicos, mas sim do próprio DNA — sendo este um material hereditário de fato⁹. Estes resultados corroboraram, mesmo que tardiamente, os dados de experimentos com ervilhas do monge e botânico Gregory Mendel (discriminados no manuscrito "Ensaio com plantas híbridas"), incógnitos até então pela pouca visibilidade científica das publicações em língua alemã, revelando seu pioneirismo na área¹⁰.

Apenas dez anos depois, desenvolveu-se uma técnica que permitiria a revelação de

imagens estruturais em nível molecular utilizando a difração por raios-X ou cristalografia. Apesar de não muito nítidas, as primeiras imagens feitas por Rosalind Franklin esclareceram a conformação primordial do DNA, sugerindo a sua disposição em hélice¹¹. Paralelamente, o químico Linus Pauling tentava resolver a estrutura através de cálculos de possibilidades conformacionais para as já conhecidas bases nitrogenadas, insistindo em uma associação em tripla hélice¹². No entanto, como resultado de uma colaboração controversa com Maurice Wilkins, chefe de Rosalind, James Watson e Francis Crick refizeram os cálculos de Pauling e, de posse das imagens de difração, tornaram públicos os primeiros dados sobre a estrutura em forma de dupla hélice da molécula de DNA, o que lhes rendeu o prêmio Nobel de Medicina em 1962^{11,13-14}.

Ainda na corrida para determinar a conformação da molécula de DNA, as interações químicas entre os nucleotídeos que o compunham suscitaram pesquisas conduzidas por diversos grupos de cientistas no mundo⁶. Nesse segmento, outro pesquisador notório e contemporâneo aos supracitados foi o bioquímico Erwin Chargaff. Através de cálculos de equivalência numérica, demonstrou as interações entre as diferentes bases nitrogenadas e também a correspondência entre suas concentrações no DNA. Desta forma, a quantidade de adenina e timina seria proporcional, assim como a de guanina e citosina, dando origem às Leis de Chargaff¹⁵.

DESENVOLVIMENTO MÉDICO E TECNOLÓGICO

Prestes a completar 150 anos do primeiro ensaio de identificação da natureza dessa molécula magnífica, o DNA representa hoje uma das principais ferramentas moleculares nas Ciências Biomédicas, tornando-se objeto de diagnóstico para diversas enfermidades, até mesmo como opção de tratamento na área de Medicina Personalizada¹⁶⁻¹⁷.

O rápido avanço tecnológico permitiu a ascensão de novas linhas de investigação,

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL

150 anos do DNA:

da descoberta ao advento da edição gênica

originando assim um ritmo célere na produção de dados que se tornam cada vez mais robustos. Exemplos disso são as “ômicas”, tecnologias de alto desempenho com aplicação na área de genética que derivam das ciências computacionais¹⁸. Também chamadas de *big data* por trabalharem com um grande volume de dados, permitem o *screening* em nível molecular de todo o genoma (ou múltiplos genomas simultaneamente, no caso da metagenômica) em diversos processos biológicos e enfermidades, incluindo a identificação de biomarcadores específicos de doenças e a escolha de alvos moleculares para a ação direcionada de fármacos¹⁹.

O desenvolvimento dessas técnicas teve várias implicações não só na geração de conhecimento no âmbito científico, como no incremento do perfil de formação de diversos profissionais, principalmente na área da saúde. A crescente demanda de novas informações e desafios neste campo impulsionou uma especialização dos recursos humanos, ampliando seu quadro com áreas de atuações mais direcionadas à pesquisa biomédica, como os profissionais de Biotecnologia, Biomedicina e, mais recentemente, de Bioinformática²⁰⁻²¹.

Tais mudanças também despertaram novos olhares das profissões mais tradicionais e bem consolidadas como a Medicina, levando, por exemplo, à expansão da especialidade de Genética Médica^{17,22}. Nesse campo, as inúmeras descobertas relacionadas à hereditariedade propiciaram o surgimento de clínicas de aconselhamento genético que visavam inicialmente entender a dinâmica das doenças neurológicas e também temáticas relacionadas à reprodução — como cor de olhos e pele, além de gemelaridade²³.

Como símbolo desta inovação médica, a elucidação da composição e da quantidade cromossômica permitiu a correlação entre a Síndrome de Down e a trissomia do cromossomo 21²⁴. Outro trabalho de extrema relevância foi o *Mendelian Inheritance in Man* (MIM, em tradução livre: Heranças

mendelianas no homem), catálogo elaborado por Victor McKusick em 1966 que compilou todos os genes e doenças genéticas identificados à época²⁵. Outro marco histórico foi a descoberta das enzimas endonucleases de restrição, utilizadas posteriormente para analisar fragmentos específicos do DNA. Essa ferramenta foi amplamente explorada nos estudos iniciais do genoma humano, gerando uma publicação do seu primeiro esboço nos anos 2000²⁶.

NOVAS DESCOBERTAS DO DNA

Ao longo de toda a história, cada descoberta proporcionou o esclarecimento de muitas doenças de origem genética através da análise cromossômica e também o desenvolvimento de diversos testes moleculares para diagnóstico²⁷.

Os diagnósticos moleculares por reação em cadeia da polimerase (PCR) são importantes não só para a detecção de patógenos de difícil isolamento ou cultivo, como também no aumento da especificidade e sensibilidade dos testes quando comparados aos exames sorológicos. A utilização desta metodologia diminuiu muito os casos de reatividade cruzada, por ser capaz de amplificar especificamente o material genético do microrganismo a partir de baixas concentrações do gene alvo, podendo ser aplicada em fases iniciais de diversas doenças bacterianas e virais, por exemplo²⁸⁻²⁹.

Considerando a riqueza do DNA humano como fonte de informações sobre mecanismos relacionados à transmissão de doenças hereditárias, uma área que vem recebendo destaque é a Epigenética — ciência relacionada às modificações químicas em bases nucleotídicas (mais precisamente em proteínas que interagem com o DNA) sem alteração genômica, podendo ser herdadas pelas próximas gerações. Tratam-se de transformações adicionais sob uma ótica de remodelamento, ou seja, variações não-genéticas que estariam relacionadas à inserção em um determinado ambiente e até mesmo aos hábitos e comportamento social. Esta descoberta quebrou o paradigma de

que as características biológicas só poderiam ser transferidas através dos genes³⁰.

Com o aumento exponencial de dados gerados a partir dos estudos genéticos, cresceu a demanda por capacidade de armazenamento por períodos prolongados sob baixo custo de manutenção e em dispositivos cada vez mais compactos. Para esse fim, o DNA surge como um meio prospectivo de acondicionamento dessas informações em razão de sua estrutura microscópica, sua resistência e semelhança com o código sequencial binário (0-1) encontrado em computadores³¹. Essa potencial utilização levou à elaboração de diversos modelos para codificação de leitura e gravação de dados na molécula através de criptografia e estenografia (utilização de caracteres abreviados). Atualmente são empregados os dispositivos de *chips* de silício, porém comportam uma densidade de armazenamento reduzida, e as fitas magnéticas usadas para manter a grande escala de arquivos permanentes começam a se deteriorar com cerca de 20 anos, além de representarem uma ameaça ao meio ambiente e à saúde humana³².

O estudo acerca da molécula de DNA também propiciou uma descoberta que tem subvertido a história da evolução humana: a evidência da ocupação por neandertais há dezenas de milhares de anos em uma caverna em Trou'Wesse, na Bélgica. Esse achado só foi possível devido à disponibilidade de ferramentas sensíveis para detecção e sequenciamento do DNA em amostras de solo, raspadas do chão da caverna, tendo em vista que lá não existia nenhum vestígio de ossadas ou quaisquer outros materiais fósseis. Tais informações poderão ser utilizadas para entender a permanência de genes essenciais para a evolução e adaptação à vida na Terra, considerando que pelo menos 2% do DNA encontrado possuem similaridade com o humano³³.

As novas ferramentas também vêm auxiliando nas mudanças de paradigmas, como o caso da tripla hélice de Pauling. O modelo proposto inicialmente não era

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL

150 anos do DNA: da descoberta ao advento da edição gênica

consistente, mas hoje se sabe que, em situações bem delimitadas, as fitas de DNA realmente se associam formando trios. Essa interação pouco convencional parece estar em uma região dos cromossomos onde quase não há atividade gênica (a chamada heterocromatina), podendo contribuir para a compactação do material genético, corroborando a ideia de que essa conformação atua como um mecanismo natural silenciador de genes³⁴.

Uma promessa na medicina personalizada que ainda não se consolidou no mercado é o uso de aptâmeros. Consistem em pequenas sequências de ácidos nucleicos selecionadas *in vitro* (método conhecido como SELEX, sigla inglesa para Evolução Sistemática de Ligantes por Enriquecimento Exponencial) após sucessivas incubações com o fragmento do DNA de interesse. Estas moléculas tornam-se cada vez mais específicas após as lavagens, podendo atuar de forma terapêutica neutralizando substâncias, sendo desenvolvidas inicialmente para substituir o processo de produção de anticorpos (processo de alto custo, dependente de elevado número de animais de grande porte e com obtenção reduzida de concentrações da proteína purificada)³⁵.

Para estudos de edição de epigenomas e genomas, o direcionamento ao alvo por enzimas de restrição e DNA metiltransferases já possui aplicações importantes descritas. Recentemente foi descoberto em bactérias um mecanismo fisiológico de defesa contra genomas de organismos invasores, denominado CRISPR (do inglês *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, ou seja, Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas), formado por pequenas porções de DNA bacteriano compostas por repetições de nucleotídeos. Em laboratório passou a ser utilizado um sistema similar, associado à enzima Cas9 (dando origem à ferramenta CRISPR/Cas9), que consiste em curtos fragmentos de RNA (ácido ribonucleico) capazes de reconhecer um DNA exógeno, atuando como um guia a um

segmento determinado do genoma, sinalizando a clivagem do DNA em uma região específica pela enzima Cas. Essa técnica já é realidade na bioengenharia, apresentando vastas possibilidades de utilizações³⁶.

EXPANSÃO DA ENGENHARIA GENÉTICA

As pesquisas envolvendo o DNA foram aprimoradas para contribuírem não só no setor diagnóstico, como também no desenvolvimento de ferramentas moleculares para procedimentos de engenharia genética. Através das novas técnicas vem sendo possível a transformação genética de organismos (gerando os OGMs, do inglês *genetically modified organisms*), para que produzam em larga escala substâncias de interesse ou até mesmo para adquirirem uma característica desejada³⁷.

Na indústria alimentícia, os OGMs têm sido largamente empregados na biopreservação – uma técnica que faz uso de microbiota natural ou controlada na prevenção da contaminação alimentícia por outros microrganismos indesejados, em alternativa aos antibióticos convencionais. Também são utilizados compostos produzidos por esses organismos como o ácido láctico, além de alguns outros metabólitos que funcionam como antimicrobianos naturais, como bacteriocina, ácidos orgânicos e peróxido de hidrogênio. Essas substâncias reduzem a necessidade de ultraprocesso dos alimentos, ajudando indiretamente a manter as características primárias como sabor e textura, aumentando ainda o tempo de prateleira em alguns casos³⁸.

Apesar da intensa repulsa de caráter midiático sobre a utilização de OGMs na agronomia, a biotecnologia moderna vem inovando na geração de colheitas resistentes a estresses abióticos, como a seca, e ao ataque por pragas³⁹. Contudo, em cerca de vinte anos de pesquisas apenas alguns produtos foram liberados para mercado, como é o caso do algodão transgênico (*t-cotton*). Essa variante contém genes de toxinas da bactéria de solo *Bacillus thuringiensis* que tornam a planta resistente

ao ataque de alguns insetos, especialmente à lagarta de algodão, também conhecida como lagarta-do-cartucho. A utilização desse mecanismo de cultivo tem reflexo na menor utilização de agrotóxicos, tendo assim efeitos na esfera econômica da atividade agrícola⁴⁰⁻⁴¹.

Os organismos geneticamente modificados também são amplamente utilizados na indústria farmacêutica na indução de produção de compostos bioativos. Um exemplo recente é a inserção, na microbiota intestinal, de bactérias transgênicas capazes de produzir triptamina. Essa substância é um estimulante secretório responsável pelo aumento do fluxo de líquidos e eletrólitos através do epitélio intestinal, sendo candidata ao tratamento da constipação crônica⁴².

As estratégias de engenharia genética podem ainda auxiliar no gerenciamento de acidentes ambientais com a biorremediação, onde microrganismos podem ser reprogramados para metabolizarem compostos tóxicos ao ecossistema local⁴³. Considerando essa potencialidade, torna-se cada vez mais evidente o estudo de microrganismos ambientais que residem em locais inóspitos. Como exemplo, foi explorado um depósito de minério em Domiasiat, na Índia, onde é feito o enriquecimento de urânio. Os organismos viáveis presentes nesse ambiente oferecem a possibilidade de compreender os mecanismos biológicos que catalisam processos importantes para a biorremediação deste radioisótopo. A bactéria *Serratia* sp. Isolada desse local, por ser uma espécie capaz de tolerar e realizar a biomineralização de urânio em uma ampla faixa de pH, tem sido objeto de análises genômicas⁴⁴.

Com todas essas possibilidades de aplicações, existe a necessidade da criação de uma legislação direcionada para controle da produção e da utilização desses organismos. Ainda é incipiente a regulamentação sobre a inserção de organismos editados geneticamente na natureza e sobre os impactos possivelmente gerados. Especialistas na área de bioética no uso de OGMs se manifestam justificando que os benefícios da

utilização se sobrepõem aos possíveis riscos. Na agronomia, como os prejuízos do consumo ainda não foram completamente excluídos, em 2005 foi implementada uma lei, revogada dez anos mais tarde, que obrigava a inclusão de um selo com o símbolo T (de transgênico) nos rótulos dos alimentos visando o direito à informação e a segurança alimentar do consumidor⁴⁵⁻⁴⁶.

CONCLUSÃO

É inegável que a dupla de pesquisadores Watson e Crick dispunha de uma grande inclinação dedutiva que levou à elucidação da correta estrutura do DNA, fato que não teria sido possível à época sem a habilidade de Rosalind Franklin com a técnica de cristalografia. No entanto, o pioneirismo da descoberta de Miescher ao identificar e isolar o DNA do núcleo despertou o interesse da comunidade científica mundial sobre a necessidade de aprofundar as investigações sobre essa substância de valor inestimável para a ciência. Neste sentido, o desejo de compreender como as características genéticas são transmitidas, aliado a realização de experimentos audaciosos, possibilitou que a molécula de DNA fosse amplamente caracterizada e explorada, transitando de objeto de estudo a ferramenta molecular em diferentes contextos biológicos. Apesar de todos os avanços tecnológicos e da ultraespecialização dos profissionais na condução dos estudos no campo da genética, tem ficado cada vez mais evidente que ainda há muito a ser revelado sobre o potencial desta molécula tão versátil.

ABSTRACT

About 150 years after its discovery, DNA is today one of the main molecular tools in Biomedical Sciences, becoming an object of analysis for the understanding of several diseases, even as a treatment option in the area of personalized medicine. The rapid technological advance promoted the onset of new research lines, with implications in both basic and applied research, including the understanding of various diseases of genetic

origin through chromosome analysis. Moreover, the knowledge concerning the nature of this molecule also allowed the development of molecular diagnostic tests such as the polymerase chain reaction. Since then, we observed the expansion of Medical Genetics, Epigenetics Research and, more recently, the possibility of genomic editing by Genetic Engineering, enabling the ability of modifying organisms for the production of substances of either pharmacological or economical relevance on a large scale, or alternatively the incorporation of characteristics of scientific interest. Through these techniques it was possible to characterize and widely explore the DNA, promoting this molecule from a mere subject of study to a powerful tool in different biological contexts. Key-words: DNA - history; Molecular biology; Genetic engineering.

LINHA DO TEMPO:

do DNA ao genoma humano

1865 - Gregor Mendel: observou a transmissão de caracteres fenotípicos em experimentos com ervilhas e elaborou as leis da hereditariedade.
1866 - Ernst Haeckel: mesmo sem saber do que se tratavam, atribuiu aos fatores presentes no núcleo celular a hereditariedade.
1869 - Friedrich Miescher: conseguiu identificar e purificar o DNA pela primeira vez.
1882 - Walther Flemming: descreveu os cromossomos durante a mitose em células de salamandra.
1885 - Oscar Hertwig, Albrecht Von Kflliker, Eduard Strasburger e August Weismann: comprovaram de forma independente a relação entre o núcleo e a hereditariedade.
1889 - Richard Altmann: renomeou nucleína para ácido nucleico, com base em suas características químicas.
1900 - Hugo de Vries, Carl Correns e Erich Von Tschermak: confirmaram as leis de Mendel sobre hereditariedade.
1902 - Theodor Boveri e Walter Sutton: descreveram a equidade da divisão cromossomial em embrião transparente de ouriço-do-mar.

1909 - Archibald Garrod: propôs que defeitos genéticos poderiam resultar na perda de enzimas e em doenças metabólicas hereditárias (criou o termo “erros inatos do metabolismo”).

1909 - Wilhelm Johannsen: determinou que o gene constituía unidade básica da hereditariedade.

1910 - Thomas Morgan: descobriu o primeiro organismo mutante (branco com olhos brancos) na mosca-da-fruta como modelo de estudo de hereditariedade.

1928 - Frederick Griffith: postulou o princípio de transformação em bactérias, onde espécies virulentas de *Streptococcus pneumoniae*, após a inativação pelo calor, poderiam transferir essa característica para outras não-virulentas.

1929 - Phoebus Levene: identificou as unidades constituintes do DNA, discriminando as bases adenina, citosina, guanina e timina.

1941 - George Beadle e Edward Tatum: demonstraram que cada gene é responsável pela produção de uma enzima.

1944 - Oswald Avery, Colin MacLeod e Maclyn McCarty: comprovaram que o princípio de transformação observado por Griffith não se devia a uma proteína e sim ao compartilhamento de DNA, sugerindo que funcionaria como fator genético.

1949 - Colette, Roger Vendrely e Andre Boivin: descobriram que células germinativas continham a metade da quantidade de DNA presente em células somáticas.

1950 - Erwin Chargaff: observou que a composição de bases do DNA varia entre espécies, porém dentro da espécie existe uma proporção entre adeninas e timinas, assim como em guaninas e citosinas.

1950 - Hewson Swift: observou na planta *Tradescantia* que todas as células têm a mesma quantidade de DNA.

1952 - Alfred Hershey: durante a infecção por bacteriófagos (vírus de bactérias), confirmou que o DNA era um componente genético ao demonstrar a sua incorporação ao DNA da bactéria.

1953 - Rosalind Franklin e Maurice Wilkins:

utilizaram análises por raios-X para demonstrar a estrutura repetitiva em hélice do DNA.

1953 - Watson e Crick: descreveram a estrutura da molécula de DNA em dupla-hélice.

1953 - Alma Howard e Stephen Pelc: através da radioatividade, observaram a fase S (síntese para duplicação do DNA) na planta *Vicia faba* (feijão-fava).

1956 - Arthur Kornberg: descobriu a DNA polimerase, enzima responsável pela replicação do DNA.

1957 - Francis Crick: propôs que a informação do DNA era traduzida em proteínas através do ácido ribonucleico (RNA) e que três bases nucleotídicas sempre especificavam o aminoácido de uma proteína, o que ficou conhecido como "dogma central da biologia molecular".

1958 - Matthew Meselson e Franklin Stahl: descreveram a duplicação semiconservativa do DNA.

1966 - Robert Holley e colaboradores: decifraram a composição química do código genético.

1970 - Werner Arber, Hamilton Smith e Daniel Nathans: utilizaram enzimas de restrição para fragmentar o DNA em sítios específicos.

1972 - Paul Berg: também utilizou as enzimas de restrição para criar o primeiro segmento de DNA recombinante.

1977 - Frederick Sanger, Allan Maxam e Walter Gilbert: desenvolveram métodos para sequenciar o DNA.

1982 - Empresa Genentech: desenvolveu o primeiro fármaco baseado em DNA recombinante, a insulina humana.

1983 - Kary Mullis: criou a reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) como método de amplificação do DNA em laboratório.

1990 - Craig Venter (*Celera Genomics*): iniciou o "Projeto Genoma" para sequenciamento do genoma humano.

1992 - Barbara McClintock: Descobriu a plasticidade do cromossomo em plantas e descreveu pela primeira vez os telômeros, sugerindo o termo "recombinação".

1995 - Fleischmann: sequenciou pela primeira vez o genoma de um organismo de vida livre, a bactéria *Haemophilus influenzae*.

1996 - Goffeau: sequenciou pela primeira vez o genoma completo de um organismo com carioteca (membrana que protege o núcleo celular), a levedura utilizada na indústria alimentícia *Saccharomyces cerevisiae*.

1998 - *Sequencing Consortium*: sequenciou pela primeira vez o genoma completo de um organismo pluricelular, o nematódeo *Caenorhabditis elegans*.

1999 - Dunham: divulgou a primeira sequência de um cromossomo humano (o número 22).

2000 - Adams (*Genome Initiative*): publicou as sequências completas dos genomas de organismos-modelo na pesquisa biomédica como a mosca-da-fruta *Drosophila melanogaster* e a planta *Arabidopsis thaliana*.

2001 - Craig Venter e Lander: publicaram concomitantemente o genoma humano.

REFERÊNCIAS

1. Watson J, Crick F. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171:737-8.
2. Dahm R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Dev Biol*. 2005;278: 274-88.
3. Miescher F. Letter I to Wilhelm His; Tübingen, February 26th, 1869. In: His W, editor. *Die Histochemischen und Physiologischen Arbeiten von Friedrich Miescher – Aus dem wissenschaftlichen Briefwechsel von F. Miescher*, Leipzig: F.C.W. Vogel. 1869; p. 33-8.
4. Miescher F. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen. *Med Chem Unters*. 1871;4:441-60.
5. Dahm R. From discovering to understanding. *EMBO Reports*. 2010;11(3):153-60.
6. Portugal FH, Cohen JS. A century of DNA: a history of the structure and function of the genetic substance. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology; 1977.
7. Michaelis [Internet]. São Paulo:

Melhoramentos; 2018 [acesso em jul 2018.] Serendipidade; Disponível em: <http://michaelis.uol.com.br/busca?r=0&f=0&t=0&palavra=serendipidade>

8. Dunn LC. A short history of genetics: the development of some of the main lines of thought: 1864-1939. Ames: Iowa State University Press; 1991.

9. Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med*. 1944;79: 137-58.

10. Mendel G. Versuche über Pflanzenhybriden. In: *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn*, Bd. IV für das Jahr. Brünn: 1865, *Abhandlungen*, 1866; 3-47.

11. Franklin RE, Gosling RG. Evidence for 2-chain helix in crystalline structure of sodium deoxyribonucleate. *Nature*. 1953 Jul 25;172(4369):156-7.

12. Pauling L; Corey RB. A proposed structure for the nucleic acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1953;39(2):84-97.

13. Wilkins MHF, Stokes ARR. Molecular structure of deoxypentose nucleic acids. *Nature*. 1953;171:738-40.

14. Elkin LO. Rosalind Franklin and the double helix. *Phys Today*. 2003;56(3):4-8.

15. Choudhuri S. The path from nuclein to human genome: a brief history of DNA with a note on human genome sequencing and its impact on future research in biology. *Bull Sci Technol Soc*. 2003;23(5):360-7.

16. Alyass A, Turcotte M, Meyre D. From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics*. 2015;8:33.

17. Dudley JT, Listgarten J, Stegle O, Brenner SE, Parts L. Personalized medicine: from genotypes, molecular phenotypes and the quantified self, towards improved medicine. *Pac Symp Biocomput*. 2015;342-6.

18. Kim DH, Kim YS, Son NI, Kang CK, Kim AR. Recent omics technologies and their emerging applications for personalized medicine. *IET Syst Biol*. 2017 Jun;11(3):87-98.

19. Casamassimi A, Federico A, Rienzo M;

- Esposito S; Ciccodicola A. Transcriptome profiling in human diseases: new advances and perspectives. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 29;18(8):ii.
20. Sever R, Janssen K. Career options for scientists. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017 Sep 1;9(9):ii.
21. Mamajiwala S. A career in patent law: at the cutting edge of science, but not at the bench. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Jul 2;10(7):ii.
22. Archibald E, Garrod MA, Oxon MD. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet*. 1902;1616-20.
23. Kingston HM. ABC of clinical genetics. London: BMJ; 2001.
24. Lejeune J. Natural & artificial mutations in man. *Rev Med Liege*. 1958 Sep 15;13(18):605-13.
25. McKusick VA. Mendelian inheritance in man and its online version, OMIM. *Am J Hum Genet*. 2007;80(4):588-604.
26. Loenen WA, Dryden DT, Raleigh EA, Wilson GG, Murray NE. Highlights of the DNA cutters: a short history of the restriction enzymes. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan;42(1):3-19.
27. Patrinos GP, Danielson PB, Ansorge WJ. Molecular diagnostics: past, present, and future. In: Patrinos GP, editor. *Molecular diagnostics*. 3th ed. Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 1-11.
28. Bluth MJ, Bluth MH. Molecular pathology techniques: advances in 2018. *Clin Lab Med*. 2018 Jun;38(2):215-36.
29. Dumoulin A. Molecular diagnostics of infectious diseases for the ambulatory practice. *Rev Med Suisse*. 2014 Oct 8;10(445):1866-70.
30. Huang B, Jiang C, Zhang R. Epigenetics: the language of the cell? *Epigenomics*. 2014 Feb;6(1):73-88.
31. Panda D, Molla KA, Baig MJ, Swain A, Behera D, Dash M. DNA as a digital information storage device: hope or hype? *Biotech*. 2018 May;8(5):239.
32. De Silva PY, Ganegoda GU. New trends of digital data storage in DNA. *Biomed Res Int*. 2016;2016:8072463.
33. Hajdinjak M, Fu Q, Hübner A, Petr M, Mafessoni F, Grote S, et al. Reconstructing the genetic history of late Neanderthals. *Nature*. 2018 Mar 29;555(7698):652-6.
34. Gorab E, Amabis JM, Stocker AJ, Drumm L, Stollar BD. Potential sites of triple-helical nucleic acid formation in chromosomes of *Rhynchosciara* (Diptera: Sciaridae) and *Drosophila melanogaster*. *Chromosome Res*. 2009;17(6):821-32.
35. Keefe AD, Pai S, Ellington A. Aptamers as therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(7):537-50.
36. Jeltsch A. From Bioengineering to CRISPR/Cas9 - A Personal Retrospective of 20 Years of Research in Programmable Genome Targeting. *Front Genet*. 2018 Jan 26;9:5.
37. Blancke S, Grunewald W, De Jaeger G. De-problematizing 'GMOs': suggestions for communicating about genetic engineering. *Trends Biotechnol*. 2017 Mar;35(3):185-6.
38. Singh VP. Recent approaches in food bio-preservation - a review. *Open Vet J*. 2018;8(1):104-11.
39. Nuccio ML, Paul M, Bate NJ, Cohn J, Cutler SR. Where are the drought tolerant crops? An assessment of more than two decades of plant biotechnology effort in crop improvement. *Plant Sci*. 2018 Aug;273:110-9.
40. Kouser S, Qaim M. Impact of Bt cotton on pesticide poisoning in smallholder agriculture: A panel data analysis. *Ecological Economics*. 2011;70(11):2105-13.
41. Aerni P. Resistance to agricultural biotechnology: the importance of distinguishing between weak and strong public attitudes. *Biotechnol J*. 2013; Oct 8(10):1129-32.
42. Bhattarai Y, Williams BB, Battaglioli EJ, Whitaker WR, Till L, Grover M, et al. Gut microbiota-produced tryptamine activates an epithelial g-protein-coupled receptor to increase colonic secretion. *Cell Host Microbe*. 2018 Jun 13;23(6):775-85.
43. Liu Z, Liu S. Development of bioremediation in China – a review. *J Bioeng*. 2015 Jun;31(6):901-16.
44. Chandwadkar P, Misra HS, Acharya C. Uranium biomineralization induced by a metal tolerant *Serratia* strain under acid, alkaline and irradiated conditions. *Metallomics*. 2018 Aug 15;10(8):1078-88.
45. Tsatsakis AM, Nawaz MA, Tutelyan VA, Golokhvast KS, Kalantzi OI, Chung DH. Impact on environment, ecosystem, diversity and health from culturing and using GMOs as feed and food. *Food Chem Toxicol*. 2017 Sep;107(Pt A):108-21.
46. Tagliabue G. Product, not process! Explaining a basic concept in agricultural biotechnologies and food safety. *Life Sci Soc Policy*. 2017 Dec;13(1):3.

Acesse o **Busca Laudo** |



Consulte, rapidamente, os exames laboratoriais realizados na área do Rio de Janeiro.

Veja seus laudos, faça downloads e imprima os exames feitos nas diversas Unidades de Saúde da Marinha.



Disponível no www.saudenaval.mar.mil.br e, breve, no APP do Saúde Naval |