



# GENÉTICA MOLECULAR HUMANA



### Equipe de tradução

Alessandra Brochier Marasini (Capítulos 2 e 6)

Bióloga.

Andréia Escosteguy Vargas (Capítulos 7, 9, 15, 18, 20, Iniciais e Guardas)

Bióloga. Especialista em Biologia Molecular pela ULBRA. Mestre e Doutora em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) com estágio-sanduíche no Hadassah University Hospital - Ein Kerem (Jerusalém, Israel). Pós-doutoranda (PNPD Institucional/CAPES) no Laboratório de Imunologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA).

Dinler Amaral Antunes (Capítulos 1, 10, 13, Glossário e Índice)

Bacharel em Biomedicina. Mestre em Genética e Biologia Molecular pelo Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS (PPGBM-UFRGS).

Gustavo Fioravanti Vieira (Capítulos 11, 16, 17 e 19)

Biólogo. Professor colaborador do PPGBM-UFRGS. Doutor em Ciências pelo PPGBM-UFRGS.

Luana N. Palhares (Capítulos 3 e 14)

Bióloga.

Marialva Sinigaglia (Capítulo 5)

Bióloga. Mestre em Genética e Biologia Molecular e Doutora em Ciências pelo PPGBM-UFRGS.

Maurício Menegatti Rigo (Capítulos 4, 8, 21)

Bacharel em Biomedicina. Mestre em Genética e Biologia Molecular pelo PPGBM-UFRGS. Doutorando em Genética e Biologia Molecular no PPGBM-UFRGS.

Vanessa R. Paixão-Côrtes (Capítulo 12)

Bióloga. Mestre em Genética e Biologia Molecular e Doutora em Ciências pelo PPGBM-UFRGS.



S894g Strachan, Tom.  
Genética molecular humana / Tom Strachan, Andrew Read ; [tradução: Alessandra Brochier Marasini ... et al.] ; revisão técnica: José Artur Bogo Chies, Sabrina Esteves de Matos Almeida. - 4. ed. - Porto Alegre : Artmed, 2013.  
xxviii, 780 p. : il. color. ; 28 cm.

ISBN 978-85-65852-51-7

1. Genética molecular. 2. Genética humana. I. Read, Andrew. II. Título.

CDU 577.21

Catálogo na publicação: Ana Paula M. Magnus - CRB 10/2052

TOM STRACHAN  
ANDREW READ

# GENÉTICA MOLECULAR HUMANA

4ª edição

**Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:**

José Artur Bogo Chies

Biólogo. Professor associado do Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Mestre em Genética e Biologia Molecular pela UFRGS.

Doutor em Sciences de La Vie Spécialité en Immunologie – Université de Paris VI (Pierre et Marie Curie).

Sabrina Esteves de Matos Almeida

Bióloga. Mestre em Genética e Biologia Molecular pela UFRGS.

Doutora em Ciências pela UFRGS. Pós-Doutora em Bioinformática pela UFRGS/Universidade de Oxford.



2013

Obra originalmente publicada sob o título  
*Human molecular genetics*, 4th Edition  
ISBN 9780815341499

Copyright © 2011 by Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.  
All Rights Reserved.

Authorized translation from English language edition published by Garland Science, part of Taylor & Francis Group, LLC.

Gerente editorial: *Leticia Bispo de Lima*

**Colaboraram nesta edição**

Editora: *Simone de Fraga*

Arte sobre a capa original: *VS Digital Ltda.*

Preparação de originais: *Carine Garcia Prates*

Leitura final: *Patrícia Lombard Pilla e Kátia Michelle Lopes Aires*

Editoração: *Techbooks*

**Nota**

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os organizadores/coautores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à  
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.  
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana  
90040-340 - Porto Alegre - RS  
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

Unidade São Paulo  
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 - Pavilhão 5 - Cond. Espace Center  
Vila Anastácio - 05095-035 - São Paulo - SP  
Fone: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 - [www.grupoa.com.br](http://www.grupoa.com.br)

IMPRESSO NO BRASIL  
PRINTED IN BRAZIL

## Sobre os Autores

**Tom Strachan** é diretor científico do Instituto de Genética Humana e professor de Genética Molecular Humana na Universidade de Newcastle, Reino Unido, e membro da Academia de Ciências Médicas e da Sociedade Real de Edinburgh. Tom iniciou os estudos de pesquisa na área de evolução de famílias multigênicas e trocas de sequências entre *loci*, principalmente nos agrupamentos gênicos do HLA e da 21-hidroxilase. Enquanto trabalhava neste último, pesquisou genética médica e distúrbios do desenvolvimento. Suas pesquisas mais recentes focam no controle dos reguladores de coesina Nipbl e Mau-2 ao longo do desenvolvimento.

**Andrew Read** é professor emérito de Genética Humana na Universidade de Manchester, Reino Unido, e membro da Academia de Ciências Médicas. Andrew tem se preocupado particularmente em tornar os benefícios da tecnologia do DNA disponíveis para as pessoas com problemas genéticos. Ele estabeleceu um dos primeiros laboratórios de diagnóstico baseado em DNA no Reino Unido há mais de 20 anos (este é hoje um dos dois Laboratórios Nacionais de Referência em Genética). Ele foi fundador presidente da Sociedade Britânica de Genética Humana, o principal órgão profissional nesta área. Sua própria pesquisa consiste na patologia molecular de várias síndromes hereditárias, especialmente a surdez hereditária.

**Tom Strachan e Andrew Read** receberam o Prêmio da Sociedade Europeia de Educação em Genética Humana em 2007.





# Dedicatória

Este livro é dedicado a Rodney Harris e à memória de Margaret Weddle (1943-2009).







## Agradecimentos

Ao escrever este livro, nos beneficiamos muito dos conselhos de vários geneticistas e biólogos. Somos gratos aos colegas das Universidades de Newcastle e Manchester que comentaram sobre alguns aspectos do texto, principalmente: C. Brooks, K. Bushby, A. Knight, M. Lako, H. Middleton-Price, S. Ramsden, G. Saretzki, N. Thakker e A. Wallace. Também apreciamos o auxílio e os dados fornecidos por vários membros da equipe do Instituto de Bioinformática Europeu, especialmente: Xose Fernandez, Javier Herrero, Julio Fernandez Banet, Simon White e Ewan Birney. Além disso, gostaríamos de agradecer às seguintes pessoas por suas sugestões na produção desta edição.

Alexandra I. F. Blakemore (Imperial College London, Reino Unido); Daniel A. Brazeau (Universidade de Buffalo, EUA); Carolyn J. Brown (Universidade de British Columbia, Canadá); Frederic Chedin (Universidade da Califórnia Davis, EUA); Edwin Cuppen (Centro Médico da Universidade, Utrecht, Holanda); Ken Dewar (Universidade McGill, Canadá); Ian Dunham (Instituto Europeu de Bioinformática, Reino Unido); T. Mary Fujiwara (Universidade McGill, Canadá); Adrian J. Hall (Universidade Sheffield Hallam, Reino Unido); Lise Lotte Hansen (Universidade de Aarhus, Dinamarca); Verle Headings (Universidade Howard, EUA); Graham Heap (Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Reino Unido); Mary O. Huff (Universidade de Bellarmine, EUA); David L. Hurley (Universidade do Leste do Tennessee, EUA); David Iles (Universidade de Leeds, Reino Unido); Colin A. Johnson (Universidade de Leeds, Reino Unido); Bobby P. C. Koeleman (Centro Médico da Universidade, Utrecht, Holanda); Michael R. Lodomery (Universidade do Oeste da Inglaterra, Reino Unido); Dick Lindhout (Centro Médico da Universidade, Utrecht, Holanda); John Loughlin (Universidade de Newcastle, Reino Unido); Donald Macleod (Universidade de Edimburgo, Reino Unido); Eleanor M. Maine (Universidade de Syracuse, EUA); Rhayza Maingon (Universidade de Keele, Reino Unido); Gudrun Moore (Instituto de Saúde Infantil, Reino Unido); Tom Moore (Universidade Faculdade de Cork, Irlanda); Kenneth Morgan (Universidade McGill, Canadá); Karen E. Morrison (Universidade de Birmingham, Reino Unido); Brenda Murphy (Universidade do Oeste de Ontário, Canadá); Roberta Palmour (Universidade McGill, Canadá); Nollaig Parfrey (Universidade Faculdade de Cork, Irlanda); Aimee K. Ryan (Universidade McGill, Canadá); Jennifer Sanders (Universidade Brown, EUA); Sharon Shriver (Universidade do Estado da Pensilvânia, EUA); John J. Taylor (Universidade de Newcastle, Reino Unido); Leo P. ten Kate (Centro Médico da Universidade VU, Holanda); Jürgen Tomiuk (Universidade de Tübingen, Alemanha); Patricia N. Tonin (Universidade McGill, Canadá); David A. van Heel (Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Reino Unido); Malcolm von Schantz (Universidade de Surrey, Reino Unido).



## Prefácio

A velocidade dos avanços técnicos e científicos na genética humana não diminuiu desde que nossa 3ª edição foi lançada, em 2004. Isso exigiu minuciosa revisão e reorganização do *Genética molecular humana*, de modo que boa parte do texto foi completamente reescrita. Os objetivos que a tornaram bem-sucedida, contudo, se mantiveram: fornecer um panorama de princípios em vez de uma lista de fatos, fazer uma ponte entre os livros-texto básicos e a literatura científica, bem como comunicar nosso contínuo entusiasmo nesta área da ciência em rápida evolução.

A sequência da referência “final” do genoma humano foi publicada em 2004, e agora estamos entrando em uma era na qual amplos conjuntos de dados de sequências de DNA serão produzidos anualmente. O fato que alterou o jogo foi o advento do sequenciamento paralelo de DNA em massa, que já está transformando a maneira como abordamos a genética. O sequenciamento de moléculas individuais levará a uma redução dramática nos custos do sequenciamento de DNA e promete a habilidade de sequenciar um genoma humano em questão de horas. É muito provável que os genomas de um grande número de organismos e de indivíduos sejam finalizados antes da próxima edição deste livro.

Programas de bioinformática poderosos já estão sendo utilizados para comparar nosso genoma com um número crescente de outros organismos. A genômica comparada tem nos auxiliado no entendimento das forças que atuaram na evolução do nosso genoma e daqueles dentre muitos organismos modelos que são tão importantes para a pesquisa e para várias aplicações biomédicas. Esses estudos foram extremamente úteis na definição das regiões mais conservadas e presumivelmente mais importantes do nosso genoma. Eles também estão nos ajudando a identificar os componentes com alta taxa de variação em nosso genoma, bem como quais são os fatores que nos tornam únicos.

A análise transcriptômica baseada em sequências se tornará uma grande indústria. Ela será um importante componente em nossa busca para entender a função dos genes humanos no contexto de grandes projetos, como o projeto ENCODE, cujo objetivo é criar uma enciclopédia de elementos de DNA de função conhecida. Por fim, à medida que grandes conjuntos de dados acerca de função gênica são acumulados, o palco estará realmente montado para que a biologia dos sistemas se desenvolva.

Outros projetos de larga escala, como o HapMap, têm explorado uma série de variações genéticas nas populações mundiais. Na pesquisa relacionada às doenças, a triagem do genoma em busca de variantes de número de cópias identificou os problemas que afetam muitos pacientes individuais e levou a delinear novas síndromes causadas por microdeleções e microduplicações. O sequenciamento de todo o exoma está agora pronto para explicar as causas de muitas doenças recessivas raras. Na área do câncer, as primeiras sequências genômicas completas de tumores estão começando a revelar, em detalhes, a paisagem da carcinogênese.

Para doenças complexas comuns, no entanto, o panorama é menos agradável. Uma combinação de ciência nova (HapMap) e nova tecnologia (genotipagem de SNPs em larga escala) finalmente permitiu aos pesquisadores identificar fatores de suscetibilidade genética para doenças comuns, mas tornou aparente que as variantes reveladas por estudos genéticos de associação explicam apenas uma pequena parcela da suscetibilidade genética total à maioria das doenças complexas. Ficamos, então, com um problema – onde está a herdabilidade escondida? Ela será encontrada pelo ressequenciamento em larga escala ou estará em efeitos epigenéticos?

Todos esses avanços afetaram a forma como a pesquisa genética é feita e o modo como pensamos o nosso genoma. A genética se trata, mais do que nunca, de processar e comparar grandes quantidades de dados públicos e privados para extrair padrões significativos. Os dados também têm nos forçado a revisar algumas de nossas ideias básicas acerca da genética humana. Os seres humanos são mais variáveis do que pensávamos, com variantes de número de cópias sendo responsáveis por mais nucleotídeos variantes do que SNPs. Transcrevemos quase todo o nosso genoma, e a velha noção de que possuímos genes distintos espalhados por um mar de DNA lixo começa a ficar insustentável. Hoje se sabe que as células estão inundadas por uma variedade surpreendente de RNAs não codificantes com função desconhecida. Talvez nosso genoma seja primariamente uma máquina de RNA, em vez de uma máquina de proteína.

*Genética molecular humana*, 4ª edição, foi elaborada de modo a facilitar a compreensão desta disciplina emocionante e de rápido avanço. Tópicos como epigenética, RNAs não codificantes e biologia celular, incluindo células-tronco, receberam maior destaque, o mesmo ocorrendo em relação aos principais modelos animais utilizados em estudos genéticos e a maneira como são aplicados para auxiliar na compreensão de doenças humanas. Foram incluídos, ainda, os recentes avanços em sequenciamento de nova geração e genômica comparada.

A obra encerra com um olhar sobre o desenvolvimento de terapias para o tratamento de doenças humanas: testes e triagens genéticas, células-tronco e terapia celular, bem como medicina personalizada são discutidos, sempre envolvendo as questões éticas que cercam esses temas.

Gostaríamos de agradecer à equipe da Garland Science responsável por converter nossos rascunhos em uma obra atraente: Elizabeth Owen, Mary Purton, David Borrowdale e Simon Hill, e esperamos que os leitores apreciem todo o trabalho que eles dedicaram a este livro. Como sempre, somos gratos às nossas respectivas famílias por sua paciência e seu apoio.



## RECURSOS DIDÁTICOS

### Para o professor

Visite a Área do Professor em [www.grupoa.com.br](http://www.grupoa.com.br) para ter acesso às imagens da obra, em formato PowerPoint® (em português), úteis como recurso didático em sala de aula.

Tom Strachan e Andrew Read – Genética Molecular Humana

**Figura 3.11. Averiguações tendenciosas.**  
Em cada uma dessas 16 genealogias, ambos os pais são portadores de uma condição autossômica recessiva. No total, onze de 32 filhos mostram a distribuição esperada de genótipos 1:2:1 (AA, Bb; Aa, bb; aa). No entanto, se as famílias podem ser reconhecidas apenas por meio de filhos afetados, apenas as famílias mostradas na área sombreada.

GENÉTICA MOLECULAR HUMANA

---

Tom Strachan e Andrew Read – Genética Molecular Humana

(A) gene HBB normal: V S L T P R S E E  
                          V S L T P R S E E  
mutação da célula falciforme: V S L T P R S E E  
                                  V S L T P R S E E

**Figura 13.11. A mutação da célula falciforme.** (A) Uma mutação de A-T no gene de β-globina (HBB) causa uma troca de aminoácido nesta proteína. A mutação substitui um ácido glutâmico – um aminoácido hidrofílico e carregado, por uma valina – um aminoácido hidrofóbico e não polar. Esta mudança na superfície da proteína favorece interações de cadeia entre moléculas de hemoglobina. (B, C e D) O resultado é a anemia falciforme, na qual as moléculas de hemoglobina aglutinam, contraindo os glóbulos vermelhos e prejudicando sua elasticidade. [Partes B, C e D de Nelson DL & Cox M (2008) *Leitura: Princípios de Bioquímica*, 4th ed. Com o permissiono de Palgrave Macmillan.]

GENÉTICA MOLECULAR HUMANA

grupo a

# Sumário

<b>Capítulo 1</b>	Estrutura dos Ácidos Nucleicos e Expressão Gênica	1
<b>Capítulo 2</b>	Estrutura e Função dos Cromossomos	29
<b>Capítulo 3</b>	Genes em Genealogias e Populações	61
<b>Capítulo 4</b>	Células e Comunicação Célula-Célula	91
<b>Capítulo 5</b>	Princípios do Desenvolvimento	133
<b>Capítulo 6</b>	Amplificação do DNA: Clonagem de DNA Utilizando a Célula como Base e PCR	163
<b>Capítulo 7</b>	Hibridização de Ácidos Nucleicos: Princípios e Aplicações	191
<b>Capítulo 8</b>	Análise da Estrutura e da Expressão de Genes e Genomas	213
<b>Capítulo 9</b>	Organização do Genoma Humano	255
<b>Capítulo 10</b>	Organismos-Modelo, Genômica Comparativa e Evolução	297
<b>Capítulo 11</b>	Expressão de Genes Humanos	345
<b>Capítulo 12</b>	Estudo da Função dos Genes na Era Pós-Genômica	381
<b>Capítulo 13</b>	Variabilidade Genética Humana e suas Consequências	405
<b>Capítulo 14</b>	Mapeamento Genético de Caracteres Mendelianos	441
<b>Capítulo 15</b>	Mapeamento de Genes que Conferem Suscetibilidade a Doenças Complexas	467
<b>Capítulo 16</b>	Identificação de Genes de Doenças Humanas e Fatores de Suscetibilidade	497
<b>Capítulo 17</b>	Genética do Câncer	539
<b>Capítulo 18</b>	Testes Genéticos em Indivíduos	571
<b>Capítulo 19</b>	Farmacogenética, Medicina Personalizada e Triagem Populacional	607
<b>Capítulo 20</b>	Manipulação Genética de Animais para Modelar Doenças e Investigar a Função dos Genes	641
<b>Capítulo 21</b>	Abordagens Genéticas para o Tratamento de Doenças	679
<b>Glossário</b>		721
<b>Índice</b>		737



# Sumário Detalhado

## Capítulo 1 Estrutura dos Ácidos Nucleicos e Expressão Gênica

### 1.1 DNA, RNA E POLIPEPTÍDEOS

A maior parte da informação genética ocorre no sentido DNA → RNA → polipeptídeo  
Ácidos nucleicos e polipeptídeos são sequências lineares de unidades repetitivas simples  
Ácidos nucleicos  
Polipeptídeos  
O tipo de ligação química determina a estabilidade e a função

### 1.2 ESTRUTURA DOS ÁCIDOS NUCLEICOS E REPLICAÇÃO DO DNA

Estrutura de DNA e RNA  
A replicação é semiconservativa e semidescontínua  
A DNA-polimerase atua, por vezes, no reparo e na recombinação do DNA  
Muitos vírus apresentam genomas de RNA

### 1.3 TRANSCRIÇÃO DO RNA E EXPRESSÃO GÊNICA

A maioria dos genes é expresso para produzir polipeptídeos  
Diferentes conjuntos de RNA são transcritos pelas três RNA-polimerases eucarióticas

### 1.4 PROCESSAMENTO DE RNA

O *splicing* do RNA remove sequências indesejadas dos transcritos primários  
Nucleotídeos especializados são adicionados ao final da maioria dos transcritos de RNA-polimerase II  
Capeamento 5'  
Poliadenilação 3'  
Os transcritos de rRNA e tRNA sofrem um extenso processamento

### 1.5 TRADUÇÃO, PROCESSAMENTO PÓS-TRADUCIONAL E ESTRUTURA PROTEICA

O mRNA é decodificado para polipeptídeos específicos  
O código genético é degenerado e não completamente universal  
Processamento pós-traducional: modificações químicas de aminoácidos e clivagem polipeptídica  
Adição de carboidratos  
Adição de grupos lipídicos  
Clivagem pós-traducional  
A complexa relação entre a sequência de aminoácidos e a estrutura da proteína

	A $\alpha$ -hélice	25
1	As folhas $\beta$ -pregueadas	26
	A volta- $\beta$	26
2	Estruturas de ordem superior	27
	<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>27</b>

## Capítulo 2 Estrutura e Função dos Cromossomos

### 2.1 PLOIDIA E CICLO CELULAR

### 2.2 MITOSE E MEIOSE

	Mitose é a maneira natural de divisão celular	32
	Meiose é uma divisão celular reducional especializada que dá origem a ovócitos secundários e espermatozoides	33
7	Segregação independente	34
7	Recombinação	34
9	Pareamento X-Y	35
9	A mitose e a meiose possuem semelhanças e diferenças-chave	36

### 2.3 ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS CROMOSSOMOS

12	O DNA cromossômico é espiralado hierarquicamente	37
14	A cromatina interfásica varia em seu grau de compactação	38
15	Cada cromossomo possui seu próprio território no núcleo interfásico	38
16	Os centrômeros possuem um papel essencial no movimento cromossômico, mas evoluíram de formas diferentes nos diferentes organismos	39
16	A replicação de cromossomos de mamíferos envolve o uso flexível de múltiplas origens de replicação	40
17	Os telômeros possuem estruturas especializadas para preservar as extremidades dos cromossomos lineares	41
18	Estrutura, função e evolução do telômero	41
19	A telomerase e o problema da replicação do final do cromossomo	42

### 2.4 ESTUDO DOS CROMOSSOMOS HUMANOS

20	A análise cromossômica é mais fácil para a mitose do que para a meiose	44
22	Os cromossomos são identificados pelo tamanho e pelo padrão de coloração	44
23	Bandeamento cromossômico	44
23	Relatos de análises citogenéticas	45
24	A citogenética molecular localiza sequências específicas de DNA nos cromossomos	46
24	Hibridização <i>in situ</i> com fluorescência (FISH)	47
24	Pintura cromossômica e cariotipagem molecular	48
25	Hibridização genômica comparativa (CGH)	48

**2.5 ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS**

Anomalias cromossômicas numéricas envolvem ganho ou perda de cromossomos completos

Poliploidia

Aneuploidia

Mixoploidia

Consequências clínicas

Uma variedade de anomalias cromossômicas estruturais é resultado de falhas no reparo ou erros de recombinação

Diferentes fatores contribuem para as consequências clínicas de anomalias cromossômicas estruturais

Origem parental incorreta dos cromossomos pode resultar em desenvolvimento anormal e doenças

**CONCLUSÃO****LEITURAS ADICIONAIS****Capítulo 3 Genes em Genealogias e Populações****3.1 HERANÇA MONOGÊNICA VERSUS HERANÇA MULTIFATORIAL****3.2 PADRÕES DE GENEALOGIA MENDELIANOS**

Existem cinco padrões de genealogia mendelianos básicos

Inativação do X

Mosaicismo devido à inativação do X

Poucos genes no cromossomo Y

Genes em uma região pseudossomática

Condições causadas por mutações no DNA mitocondrial

O modo de herança raramente pode ser definido inequivocamente em uma única genealogia

As taxas certas: o problema da tendência de averiguação

A relação entre características mendelianas e sequências gênicas

Heterogeneidade de *locus*

Heterogeneidade clínica

**3.3 COMPLICAÇÕES AOS PADRÕES DE GENEALOGIA MENDELIANOS BÁSICOS**

Uma condição recessiva comum pode imitar um padrão de genealogia dominante

Uma condição dominante pode falhar em se manifestar Penetrância relacionada à idade em doenças de início tardio

Muitas condições mostram expressão variada

Antecipação

*Imprinting*

A mortalidade masculina pode complicar genealogias ligadas ao X

O endocruzamento pode complicar a interpretação de genealogias

Novas mutações e mosaicismo complicam a interpretação de genealogias

Mosaicos

Quimeras

**3.4 GENÉTICA DE CARACTERÍSTICAS MULTIFATORIAIS: A TEORIA DO LIMAR POLIGÊNICO**

No início do século XX, havia uma controvérsia entre os proponentes de heranças mendelianas e modelos quantitativos

50 A teoria poligênica explica como características quantitativas podem ser geneticamente determinadas 79

50 Regressão à média 79

50 Pressupostos ocultos 80

50 A herdabilidade mede a proporção da variância total de uma característica devido a diferenças genéticas 81

52 A má interpretação da herdabilidade 81

53 O modelo do limiar estendeu a teoria poligênica para envolver características dicotômicas 82

53 O uso da teoria do limiar para entender riscos de recorrência 82

55 O aconselhamento em condições não mendelianas é baseado em riscos empíricos 83

**3.5 FATORES QUE AFETAM AS FREQUÊNCIAS GÊNICAS 84**

56 Um experimento pensado: apanhando genes de um *pool* gênico 84

58 A distribuição de Hardy-Weinberg relaciona frequências fenotípicas com frequências gênicas 84

59 O uso da relação de Hardy-Weinberg em aconselhamento genético 84

61 Endogamia 85

62 Outras causas do afastamento da relação de Hardy-Weinberg 86

64 Frequências gênicas podem variar com o tempo 87

65 Estimativa das taxas de mutação 88

66 A importância da vantagem heterozigota 88

67 **CONCLUSÃO 89**

68 **LEITURAS ADICIONAIS 90**

**Capítulo 4 Células e Comunicação Célula-Célula 91****4.1 ESTRUTURA E DIVERSIDADE CELULAR 92**

69 Procariotos e eucariotos representam uma divisão fundamental das formas de vida celular 92

70 A extraordinária diversidade de células no corpo 93

71 Células germinativas são especializadas em funções reprodutivas 93

72 Células de um único organismo multicelular podem diferir quanto à quantidade de DNA 96

**4.2 ADESÃO CELULAR E FORMAÇÃO DE TECIDOS 97**

72 Junções celulares regulam o contato entre as células 98

73 Junções compactas 98

74 Junções celulares de ancoramento 99

74 Junções celulares comunicantes 99

75 A matriz extracelular regula o comportamento celular e age como arcabouço para suporte de tecidos 99

76 Tipos celulares especializados estão organizados em tecidos 100

76 Epitélio 100

76 Tecido conectivo 101

76 Tecido muscular 101

76 Tecido nervoso 101

**4.3 PRINCÍPIOS DA SINALIZAÇÃO CELULAR 102**

78 Moléculas de sinalização se ligam a receptores específicos de células-alvo para modificarem o comportamento celular 102

79 Algumas moléculas de sinalização se ligam a receptores intracelulares que ativam diretamente genes-alvo 103



A sinalização via receptores de superfície celular frequentemente envolve cascatas de cinases	105	A mono-especificidade das Igs e TCRs ocorre devido à exclusão alélica e exclusão da cadeia leve	131
As vias de transdução de sinal geralmente utilizam pequenas moléculas de sinalização intracelular intermediárias	106	<b>LEITURA ADICIONAL</b>	<b>132</b>
A sinalização sináptica é uma forma especializada de sinalização celular que não requer a ativação de fatores de transcrição	107	<b>Capítulo 5 Princípios do Desenvolvimento</b>	<b>133</b>
<b>4.4 PROLIFERAÇÃO CELULAR, SENESCÊNCIA E MORTE CELULAR PROGRAMADA</b>	<b>108</b>	<b>5.1 UMA VISÃO GERAL DO DESENVOLVIMENTO</b>	<b>134</b>
A maioria das células em animais maduros não se divide, mas alguns tecidos e algumas células apresentam altas taxas de renovação	108	Modelos animais de desenvolvimento	135
Mitógenos promovem a proliferação celular superando mecanismos de frenagem que limitam a progressão do ciclo celular em G <sub>1</sub>	109	<b>5.2 ESPECIALIZAÇÃO CELULAR DURANTE O DESENVOLVIMENTO</b>	<b>136</b>
Limites da proliferação celular e conceito de senescência celular	110	Células se tornam especializadas por meio de uma série de decisões hierárquicas irreversíveis	136
Um grande número das nossas células está naturalmente programado para morrer	111	A escolha entre os diferentes possíveis destinos da célula depende, muitas vezes, da posição celular	137
A importância da morte celular programada	112	O destino das células, às vezes, pode ser especificado pela linhagem, em vez da posição	138
A apoptose é mediada por caspases em resposta a sinais de morte ou estresse celular contínuo	113	<b>5.3 FORMAÇÃO DE UM PADRÃO NO DESENVOLVIMENTO</b>	<b>139</b>
Vias extrínsecas: sinalização por meio de receptores de morte da superfície celular	113	O surgimento do plano corpóreo é dependente da definição do eixo e da polarização	139
Vias intrínsecas: respostas intracelulares ao estresse celular	113	A formação de padrões, muitas vezes, depende dos gradientes de moléculas de sinalização	141
<b>4.5 CÉLULAS-TRONCO E DIFERENCIAÇÃO</b>	<b>114</b>	Mutações homeóticas revelam a base molecular da identidade posicional	142
A especialização celular envolve uma série direta de decisões hierárquicas	114	<b>5.4 MORFOGÊNESE</b>	<b>144</b>
Células-tronco são raras células progenitoras autorrenovadoras	115	A morfogênese pode ser direcionada por mudanças na forma e no tamanho celular	144
Células-tronco teciduais permitem a renovação de tecidos adultos específicos	115	Principais mudanças morfogênicas no embrião resultantes de modificações na afinidade celular	145
Nichos das células-tronco	117	Proliferação celular e apoptose são mecanismos morfogênicos importantes	145
Renovação da célula-tronco <i>versus</i> diferenciação	117	<b>5.5 DESENVOLVIMENTO HUMANO PRECOCE: DA FERTILIZAÇÃO À GASTRULAÇÃO</b>	<b>146</b>
Células-tronco embrionárias e células germinativas embrionárias são pluripotentes	119	Durante a fertilização, o ovo é ativado para formar um único indivíduo	146
Origens das células-tronco embrionárias em cultura	119	A clivagem divide o zigoto em várias células menores	147
Testes de pluripotência	119	Ovos de mamíferos encontram-se entre os menores do reino animal, e a clivagem em mamíferos é excepcional de várias maneiras	148
Células germinativas embrionárias	119	Apenas uma pequena porcentagem das células no embrião precoce de mamíferos origina organismo maduro	148
<b>4.6 CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE: FUNCIONALIDADE MEDIADA PELA DIVERSIDADE</b>	<b>120</b>	Implantação	150
O sistema imune inato desencadeia uma resposta rápida baseada no reconhecimento de padrões de patógenos	121	A gastrulação é um processo dinâmico por meio do qual as células do epiblasto dão origem a três camadas germinativas	151
O sistema imune adaptativo monta respostas altamente específicas que são acentuadas por células de memória	123	<b>5.6 DESENVOLVIMENTO NEURAL</b>	<b>154</b>
A imunidade humoral depende da atividade de anticorpos solúveis	124	O mesoderma axial induz o ectoderma sobrejacente a se desenvolver no sistema nervoso	155
Na imunidade mediada por células, as células T reconhecem aquelas que contêm fragmentos de proteínas externas	125	A formação de padrões no tubo neural envolve a expressão coordenada de genes ao longo de dois eixos	155
Ativação de células T	127	A diferenciação neuronal envolve a atividade combinada dos fatores de transcrição	157
A organização e a expressão singulares dos genes de Ig e TCR	128	<b>5.7 CÉLULAS GERMINATIVAS E DETERMINAÇÃO DO SEXO EM MAMÍFEROS</b>	<b>158</b>
Mecanismos adicionais de recombinação e mutação contribuem para a diversidade dos receptores em células B, mas não em células T	131	Células germinativas primordiais são induzidas no embrião precoce de mamíferos e migram para as gônadas em desenvolvimento	158
		A determinação do sexo envolve tanto informações intrínsecas como posicionais	159

## 5.8 CONSERVAÇÃO DAS VIAS DO DESENVOLVIMENTO

Muitas doenças humanas são causadas por falhas nos processos normais do desenvolvimento  
Os processos do desenvolvimento são, muitas vezes, altamente conservados, mas algumas espécies apresentam diferenças consideráveis

### LEITURAS ADICIONAIS

## Capítulo 6 Amplificação do DNA: Clonagem de DNA Utilizando a Célula como Base e PCR

Clonagem utilizando células como base 164  
A reação em cadeia da polimerase (PCR) 165

### 6.1 PRINCÍPIOS DA CLONAGEM DE DNA UTILIZANDO CÉLULAS COMO BASE

Fragmentos de DNA-alvo manuseáveis são unidos a moléculas de vetores por meio da utilização de endonucleases de restrição e da DNA-ligase 166  
A clonagem básica de DNA em células bacterianas utiliza vetores baseados na ocorrência natural de replicons extracromossomais 168  
A clonagem em células bacterianas utiliza plasmídeos geneticamente modificados ou vetores de bacteriófagos e células hospedeiras modificadas 169  
A transformação é o passo-chave de fracionamento na clonagem de DNA que utiliza células como base 171  
O DNA recombinante pode ser seletivamente purificado após triagem e amplificação dos clones celulares com os fragmentos de DNA-alvo desejados 172

### 6.2 CLONAGEM DE INSERTOS GRANDES E SISTEMAS DE CLONAGEM PARA PRODUÇÃO DE DNA FITA SIMPLES

Os primeiros vetores de clonagem de insertos exploravam as propriedades do bacteriófago  $\lambda$  173  
Grandes fragmentos de DNA podem ser clonados em células bacterianas por meio da utilização de replicons extracromossômicos de baixo número de cópias Cromossomo bacteriano artificial (BAC) e vetores fosmídeos 174  
Vetores de bacteriófago P1 e cromossomos artificiais P1 175  
Cromossomos artificiais de levedura (YACs) possibilitam a clonagem de megabases de fragmentos de DNA 175  
Produção de DNA fita simples para uso em sequenciamento e mutagênese sítio-específica *in vitro* 176  
Vetores M13 176  
Vetores fagemídeos 177

### 6.3 SISTEMAS DE CLONAGEM PROJETADOS PARA EXPRESSÃO GÊNICA

Grandes quantidades de proteínas podem ser produzidas por clonagem de expressão em células bacterianas 178  
Na expressão em fagos, proteínas heterólogas são expressas na superfície das partículas do fago 180  
A expressão de genes eucarióticos é realizada com maior fidelidade em linhagens celulares eucarióticas 180  
Expressão temporária em células de insetos utilizando baculovírus 181  
Expressão temporária em células de mamíferos 181  
Expressão estável em células de mamíferos 182

## 6.4 CLONAGEM DE DNA *IN VITRO*: A REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

A PCR pode ser utilizado para amplificar de forma seletiva um DNA-alvo raro dentro de uma população complexa 183  
A natureza cíclica da PCR leva à amplificação exponencial do DNA-alvo 183  
A amplificação seletiva de sequências-alvo depende da ligação altamente específica de sequências de *primers* 184  
A PCR é desvantajosa como um método de clonagem de DNA por pequenos comprimentos e comparativamente baixos rendimentos de produtos 185  
Uma grande variedade de abordagens de PCR foi desenvolvida para aplicações específicas 187  
PCR alelo-específico 187  
Amplificação de alvos múltiplos e métodos de PCR de todo o genoma 187  
Mutagênese por PCR 188  
PCR em tempo real (qPCR) 189

### LEITURAS ADICIONAIS

## Capítulo 7 Hibridização de Ácidos Nucleicos: Princípios e Aplicações

### 7.1 PRINCÍPIOS DA HIBRIDIZAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Na hibridização de ácidos nucleicos, uma população conhecida interroga uma população pouco conhecida 192  
Os heterodúplexes formados entre sondas e sequências-alvo são mais facilmente identificados após sua captura em um suporte sólido 194  
A desnaturação e o anelamento são afetados pela temperatura, pelas características químicas do ambiente e pela quantidade de pontes de hidrogênio 195  
Condições de hibridização estridentes aumentam a especificidade da formação de dúplice 195  
A cinética de reassociação do DNA também depende da concentração de DNA 196

### 7.2 MARCAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS E OLIGONUCLEOTÍDEOS

Classes diferentes de sondas para hibridização podem ser preparadas a partir de substratos de DNA, RNA ou oligonucleotídeos 197  
Sondas de ácidos nucleicos extensas são geralmente marcadas pela incorporação de nucleotídeos marcados durante a síntese da cadeia 197  
Marcação de DNA por *nick translation* 198  
Marcação de DNA por *random priming* 198  
Marcação baseada na síntese de fitas por PCR 198  
Marcação de RNA 198  
Radioisótopos podem ser usados para marcar ácidos nucleicos, mas apresentam vida média reduzida e podem ser perigosos 199  
Fluoróforos são comumente utilizados na marcação não isotópica de ácidos nucleicos 200

### 7.3 HIBRIDIZAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS IMOBILIZADOS

A hibridização de *dot-blot* permite uma triagem rápida e geralmente utiliza sondas de nucleotídeo alelo-específicas 203

Ensaio de hibridização de <i>Southern e northern blot</i> detectam moléculas de DNA e RNA fracionadas por tamanho	204	A ordem linear dos clones de DNA genômico em um <i>contig</i> está de acordo com as suas localizações subcromossômicas originais	226
Hibridização de <i>Southern blot</i>	204	O Projeto Genoma Humano foi um empenho internacional e o primeiro Grande Projeto biológico	228
Hibridização de <i>northern blot</i>	204	Os primeiros mapas genéticos eram de baixa resolução e foram construídos, em sua maioria, com marcadores de DNA anônimos	229
Em um ensaio de hibridização <i>in situ</i> , uma amostra de DNA ou RNA é imobilizada em uma preparação fixada de cromossomos ou células	205	Mapas físicos do genoma humano progrediram a partir de mapas de marcadores para mapas de <i>contigs</i> clonais	230
Hibridização cromossômica <i>in situ</i>	205	A fase final de sequenciamento do Projeto Genoma Humano foi uma corrida para um término precoce	231
Hibridização de tecidos <i>in situ</i>	206	Projetos genoma também foram conduzidos para uma variedade de organismos-modelo	234
A hibridização pode ser utilizada para a triagem de colônias de bactéria contendo DNA recombinante	206	Bancos de dados genômicos e navegadores poderosos ajudam a estocar e analisar os dados do genoma	235
<b>7.4 ENSAIOS DE HIBRIDIZAÇÃO BASEADOS EM MICROARRANJOS</b>	<b>207</b>	Diferentes programas computacionais são desenvolvidos para prever e anotar genes dentro de sequências genômicas	236
A hibridização em microarranjos permite a realização de ensaios de hibridização altamente paralelos, utilizando milhares de diferentes sondas imobilizadas	207	Obter estimativas acuradas para o número de genes humanos é surpreendentemente difícil	237
Microarranjos de oligonucleotídeos de alta densidade são ferramentas poderosas para a análise de amostras complexas de DNA ou RNA	209	<b>8.4 ANÁLISES BÁSICAS DE EXPRESSÃO GÊNICA</b>	<b>239</b>
Microarranjos de oligonucleotídeos da Affymetrix	209	Princípios para triagem da expressão	239
Microarranjos de oligonucleotídeos da Illumina	209	Métodos baseados em hibridização permitem a triagem semiquantitativa e de alta resolução de transcritos de genes individuais	240
A hibridização em microarranjo é utilizada principalmente para traçar perfis de transcritos ou para estudos de variação do DNA	209	Métodos baseados em hibridização para analisar tamanho e abundância do transcrito	241
<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>211</b>	Hibridização tecidual <i>in situ</i>	241
<b>Capítulo 8 Analisando a Estrutura e a Expressão de Genes e Genomas</b>	<b>213</b>	Métodos por PCR quantitativo são amplamente utilizados na triagem da expressão	241
<b>8.1 BIBLIOTECAS DE DNA</b>	<b>214</b>	Anticorpos específicos podem ser utilizados para rastrear proteínas expressas por genes individuais	242
Bibliotecas de DNA genômico compreendem cópias fragmentadas de todas as diferentes moléculas de DNA de uma célula	214	Expressão proteica em cultura de células é frequentemente analisada pelo uso de diferentes tipos de microscopia de fluorescência	244
Bibliotecas de cDNA compreendem cópias de DNA de diferentes moléculas de RNA em uma célula	214	<b>8.5 ANÁLISES AVANÇADAS EM PARALELO DA EXPRESSÃO GÊNICA</b>	<b>245</b>
Para serem úteis, as bibliotecas de DNA precisam ser convenientemente selecionadas e disseminadas	215	Microarranjos de oligonucleotídeos e DNA permitem a rápida obtenção do perfil global de transcritos	246
Seleção da biblioteca	215	A caracterização moderna de expressão gênica global utiliza progressivamente o sequenciamento para quantificar transcritos	248
Amplificação da biblioteca e disseminação	216	A expressão proteica global é geralmente caracterizada com eletroforese em gel bidimensional e espectrometria de massa	249
<b>8.2 SEQUENCIANDO O DNA</b>	<b>217</b>	Eletroforese em gel de poli(acrilamida) bidimensional (2D-PAGE)	249
O sequenciamento dideoxi de DNA envolve a síntese enzimática de DNA utilizando terminadores de cadeia base-específicos	217	Espectrometria de massa	250
A automatização do sequenciamento dideoxi aumentou a sua eficiência	218	Análises comparativas de expressão proteica possuem muitas aplicações	252
O piossequenciamento iterativo grava as sequências de DNA enquanto as moléculas de DNA estão sendo sintetizadas	219	<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>254</b>
O sequenciamento massivo paralelo de DNA permite o sequenciamento simultâneo de um grande número de diferentes fragmentos de DNA	220	<b>Capítulo 9 Organização do Genoma Humano</b>	<b>255</b>
Sequenciamento massivo paralelo de DNA amplificado	220	<b>9.1 ORGANIZAÇÃO GERAL DO GENOMA HUMANO</b>	<b>257</b>
Sequenciamento de uma única molécula	221	O genoma mitocondrial é densamente organizado com informação genética	257
Métodos de captura de DNA por microarranjo permitem o ressequenciamento eficiente	223	Replicação do DNA mitocondrial	257
<b>8.3 ANÁLISE DA ESTRUTURA DO GENOMA E PROJETOS GENOMA</b>	<b>224</b>	Genes mitocondriais e sua transcrição	258
Mapas de <i>framework</i> são necessários para o sequenciamento inicial de genomas complexos	225	O código genético mitocondrial	259

O genoma nuclear humano consiste em 24 moléculas de DNA cromossômico amplamente diferentes	260	Alguns elementos humanos do tipo LINE-1 são transposons ativos e possibilitam a transposição de outros tipos de sequências de DNA	291
O genoma humano contém pelo menos 26 mil genes, mas é difícil determinar seu número exato	261	Repetições Alu são os elementos mais numerosos do DNA humano e se originaram como cópias de moléculas de RNA 7SL	292
Os genes humanos são distribuídos de maneira desigual tanto entre como dentro dos cromossomos	262	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>293</b>
A duplicação de segmentos de DNA resultou em variação no número de cópias e em famílias gênicas	263	<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>294</b>
Mecanismos de duplicação gênica	263		
<b>9.2 GENES QUE CODIFICAM PROTEÍNAS</b>	<b>264</b>	<b>Capítulo 10 Organismos-Modelo, Genômica Comparativa e Evolução</b>	<b>297</b>
Genes humanos que codificam proteínas variam muito em tamanho e organização interna	265	<b>10.1 ORGANISMOS-MODELO</b>	<b>298</b>
Variação de tamanho	265	Organismos-modelo unicelulares ajudam na compreensão da biologia celular básica e de patógenos microbianos	298
Sequências repetitivas no interior do DNA codificante	266	Alguns modelos de invertebrados oferecem triagem genética barata e em larga escala, podendo, em alguns casos, modelar doenças	301
Proteínas diferentes podem ser especificadas por unidades de transcrição sobrepostas	266	Vários modelos de peixes, sapos e aves oferecem rotas acessíveis ao estudo do desenvolvimento de vertebrados	301
Genes sobrepostos e genes dentro de genes	266	Modelos mamíferos são desvantajosos por limitações práticas e questões éticas	303
Genes transcritos ou cotranscritos de maneira divergente a partir de um promotor comum	266	Humanos são os organismos-modelo definitivos e serão provavelmente o principal modelo em um futuro próximo	305
Genes humanos que codificam proteínas frequentemente pertencem a famílias gênicas que podem estar agrupadas ou dispersas em diferentes cromossomos	268		
Classes diferentes de famílias gênicas podem ser reconhecidas pela similaridade de sequência e estrutura de seus produtos proteicos	269	<b>10.2 GENÔMICA COMPARATIVA</b>	<b>306</b>
Eventos de duplicação gênica que originam famílias multigênicas também criam pseudogenes e fragmentos gênicos	271	Restrições evolutivas e a preservação da função por seleção purificadora	306
<b>9.3 GENES DE RNA</b>	<b>274</b>	Sequências com evolução rápida e seleção positiva	308
Mais de mil genes humanos codificam rRNA ou tRNA, a maioria deles localizada em grandes agrupamentos gênicos	277	Vários programas de computador permitem o alinhamento automatizado de sequências genômicas	309
Genes de RNA ribossomal	277	Genômica comparativa ajuda a validar genes preditos e identificar novos genes	309
Genes de RNA transportador	279	A genômica comparativa revela uma quantidade surpreendente de DNA não codificante funcional em mamíferos	310
Famílias gênicas dispersas produzem vários pequenos RNAs nucleares que facilitam a expressão gênica geral	280	A genômica comparativa tem sido particularmente importante na identificação de sequências regulatórias	312
Genes de pequenos RNAs nucleares (snRNAs) do spliceossomo	281		
Genes de pequenos RNAs nucleares não spliceossômicos	282	<b>10.3 EVOLUÇÃO DE GENES E GENOMAS</b>	<b>313</b>
Genes de pequenos RNAs nucleolares (snoRNA)	282	A complexidade gênica é aumentada pela duplicação e pelo embaralhamento de éxons	314
Genes de pequenos RNAs de corpúsculos de Cajal	283	Duplicação de éxons	315
Aproximadamente mil microRNAs humanos diferentes regulam conjuntos complexos de genes-alvo por meio do pareamento de bases com os transcritos de RNA	283	Embaralhamento de éxons	315
Muitos milhares de piRNAs diferentes e siRNAs endógenos suprimem a transposição e regulam a expressão gênica	285	A duplicação gênica pode permitir um aumento na dosagem gênica, mas sua principal contribuição é no sentido de permitir a complexidade funcional	315
RNAs que interagem com a proteína Piwi	285	A superfamília das globinas ilustra a divergência na regulação e na função de genes que sofreram duplicação	317
siRNAs endógenos	286	Dois ou três principais eventos de duplicações do genoma inteiro ocorreram em linhagens de vertebrados desde a separação dos tunicados	318
Mais de 3 mil genes humanos sintetizam uma grande variedade de grandes e médios RNAs regulatórios	287	Rearranjos cromossômicos importantes ocorreram durante a evolução do genoma dos mamíferos	319
<b>9.4 DNA ALTAMENTE REPETITIVO: HETEROCROMATINA E REPETIÇÕES DE TRANSPOSONS</b>	<b>289</b>	Em cromossomos sexuais heteromórficos, o cromossomo menor é limitado a um sexo, sendo em maior parte não recombinante e apresentando poucos genes	320
A heterocromatina constitutiva é amplamente definida por longos arranjos de repetições de DNA de alto número de cópias em <i>tandem</i>	289	As regiões pseudoautosômicas têm se modificado rapidamente durante a evolução	322
Repetições derivadas de transposons representam mais de 40% do genoma humano e surgiram principalmente por meio de intermediários de RNA	290		
Transposons LTR humanos	291		
Fósseis de transposons de DNA humanos	291		



Os cromossomos sexuais humanos evoluíram após o desenvolvimento de um locus determinante do sexo em um autossomo, fazendo-o divergir de seu homólogo	323	A metilação do DNA é um controle importante na expressão gênica	357
Genes do cromossomo Y abundantemente expressos nos testículos são mantidos principalmente por conversão gênica intracromossomal	324	Proteínas de ligação a CpG Metiladas	358
A inativação do X se desenvolveu em resposta a depleção de genes do cromossomo Y	326	Metilação do DNA no desenvolvimento	359
<b>10.4 O LUGAR DAS PESSOAS NA ÁRVORE DA VIDA</b>	<b>326</b>	Estados da cromatina são mantidos por diversos mecanismos interatores	360
A filogenética molecular utiliza o alinhamento de sequências para construir árvores evolutivas	326	O papel da proteína HP1	361
Árvores evolutivas podem ser construídas de formas distintas e sua confiabilidade é testada por métodos estatísticos	328	Um papel para pequenas moléculas de RNA	361
O paradoxo do valor G: a complexidade dos organismos não está simplesmente relacionada ao número de genes (codificadores de proteínas)	329	Um papel para a localização nuclear	361
Uma notável expansão linhagem-específica de famílias gênicas geralmente envolve genes ambientais	332	Sem causa única principal?	362
Sequências de DNA regulatório e outros DNAs não codificantes sofreram uma expansão significativa nos metazoários complexos	333	O projeto ENCODE busca dar uma visão geral compreensiva da transcrição e de seu controle	362
Mutações em sequências regulatórias em <i>cis</i> levam a diferenças na expressão gênica que determinam divergência morfológica	333	A transcrição é muito mais extensiva do que previamente imaginada	362
Éxons linhagem-específica e elementos regulatórios em <i>cis</i> podem se originar de elementos transponíveis	335	Predizendo sítios de início da transcrição	364
A expansão de famílias gênicas e a inativação/perda de genes ocorreram recentemente em linhagens humanas, mas genes específicos de humanos são muito raros	337	<b>11.3 MEMÓRIA EPIGENÉTICA E IMPRINTING</b>	<b>364</b>
A genômica comparativa e os estudos orientados pelo fenótipo buscam identificar sequências de DNA importantes para a definição dos humanos	339	A memória epigenética depende da metilação do DNA e possivelmente dos grupos de proteínas policomb e tritorax	365
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>341</b>	Inativação do X: uma mudança epigenética herdável das células para suas células-filhas, mas não de pai para filho	365
<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>342</b>	Iniciando a inativação do X: o papel do XIST	366
<b>Capítulo 11 Expressão de Genes Humanos</b>	<b>345</b>	Escapando da inativação do X	367
<b>11.1 PROMOTORES E OS TRANSCRITOS PRIMÁRIOS</b>	<b>347</b>	Em <i>loci</i> que sofreram <i>imprinting</i> , a expressão depende da origem parental	367
Transcrição pela RNA-polimerase II é um processo de múltiplos passos	347	Síndromes de Prader-Willi e Angelman são exemplos clássicos de <i>imprinting</i> em humanos	368
Definindo o promotor-núcleo e o sítio de início da transcrição	347	Duas questões surgem sobre o <i>imprinting</i> : como e por que é feito?	370
Montando o aparato de transcrição basal	348	Paramutações são mudanças epigenéticas transgeracionais	370
Alongamento do transcrito	349	Alguns genes são expressos em apenas um alelo, mas independentemente da origem parental	371
Término da transcrição	349	<b>11.4 UM GENE – MAIS DE UMA PROTEÍNA</b>	<b>372</b>
Muitas outras proteínas modulam a atividade do aparato de transcrição basal	349	Muitos genes apresentam mais de um promotor	372
Proteínas de ligação ao DNA sequência-específicas podem ligar próximo ao promotor ou em locais mais remotos	350	O <i>splicing</i> alternativo permite que um transcrito primário codifique múltiplas isoformas de proteínas	373
Coativadores e correpressores influenciam promotores sem ligação ao DNA	352	A edição do RNA pode modificar a sequência do mRNA após a transcrição	374
<b>11.2 CONFORMAÇÃO DA CROMATINA: A METILAÇÃO DO DNA E O CÓDIGO DE HISTONAS</b>	<b>353</b>	<b>11.5 CONTROLE DA EXPRESSÃO GÊNICA NO NÍVEL DE TRADUÇÃO</b>	<b>375</b>
Modificações de histonas nos nucleossomos podem compor um código de histonas	353	Controles adicionais governam quando e onde um mRNA é traduzido	375
Cromatina aberta e fechada	354	A descoberta de muitos pequenos RNAs que regulam a expressão gênica causou uma mudança de paradigma na biologia celular	376
Complexos de remodelamento da cromatina dependente de ATP	356	MicroRNAs como reguladores da tradução	376
		MicroRNAs e câncer	378
		Algumas questões mal resolvidas	378
		<b>CONCLUSÃO</b>	<b>378</b>
		<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>379</b>
		<b>Capítulo 12 Estudo da Função dos Genes na Era Pós-Genômica</b>	<b>381</b>
		<b>12.1 ESTUDO DA FUNÇÃO DOS GENES: UMA VISÃO GERAL</b>	<b>382</b>
		A função gênica pode ser estudada em uma ampla gama de diferentes níveis	383

Estudos de expressão gênica	383	Tanto sequências intercaladas como as repetidas em	
Inativação dos genes e inibição da expressão gênica	383	<i>tandem</i> podem apresentar variação polimórfica	408
Definição de parceiros moleculares para produtos gênicos	384	Polimorfismos de repetições curtas em <i>tandem</i> : a mão de obra para estudos forenses e de parentesco	408
Análises de genomas completos visam à integração das análises das funções gênicas	384	Variações em larga escala no número de cópias são surpreendentemente frequentes em genomas humanos	409
<b>12.2 ABORDAGENS DE BIOINFORMÁTICA PARA O ESTUDO DA FUNÇÃO GÊNICA</b>	<b>385</b>	<b>13.2 DANO AO DNA E MECANISMOS DE REPARO</b>	<b>411</b>
A busca por sequências homólogas pode fornecer pistas valiosas da função gênica	385	O DNA celular requer constante manutenção para reparar danos e corrigir erros	411
A busca em bancos de dados com frequência é realizada com um modelo de sequência evolutivamente conservada	386	Os efeitos do dano ao DNA	413
Comparação com domínios e motivos de proteína documentados podem fornecer pistas adicionais para a função gênica	387	Replicação do DNA, transcrição, recombinação e reparo utilizam complexos multiproteicos que compartilham componentes	415
<b>12.3 ESTUDO DA FUNÇÃO DOS GENES POR INATIVAÇÃO OU MODIFICAÇÃO GÊNICA SELETIVA</b>	<b>387</b>	Defeitos no reparo de DNA são a causa de diversas doenças humanas	416
A função gênica pode ser inferida a partir de diferentes tipos de manipulação genética	387	Grupos de complementação	416
A interferência de RNA é o método de escolha para avaliação da função gênica em culturas de células de mamíferos	391	<b>13.3 VARIANTES PATOGÊNICAS DE DNA</b>	<b>416</b>
Estudos globais com RNAi fornecem uma abordagem de sistemas para estudo da função gênica em células	392	Decidir se uma mudança na sequência de DNA é patogênica pode ser difícil	417
A inativação de genes na linhagem germinal fornece informações mais detalhadas sobre a função gênica	393	Mutações pontuais e outras mudanças de escala menor são tipos comuns de mudança patogênica	417
<b>12.4 PROTEÔMICA, INTERAÇÕES PROTEÍNA-PROTEÍNA E INTERAÇÕES PROTEÍNA-DNA</b>	<b>394</b>	Mutações não sinônimas ( <i>missense</i> )	417
A proteômica tem como finalidade a identificação e caracterização de proteínas em termos bioquímicos e funcionais	394	Mutações sem sentido ( <i>nonsense</i> )	418
Estudos de larga escala de interações proteína-proteína buscam definir redes proteicas funcionais	395	Mudanças que afetam o <i>splicing</i> do transcrito primário	419
A triagem de dois híbridos em levedura (Y2H) baseia-se na reconstrução de um fator de transcrição funcional	396	Troca de fase de leitura	420
A espectrometria de massa com purificação por afinidade é amplamente utilizada para a triagem de proteínas parceiras	397	Mudanças que afetam o nível da expressão gênica	421
Potenciais interações proteína-proteína são muitas vezes validadas por ensaios de coimunoprecipitação ou de <i>pull-down</i>	398	Mutações sinônimas (silenciosas) patogênicas	422
O interatoma de proteínas é um portão de acesso para a biologia de sistemas	400	Variações em curtas repetições em <i>tandem</i> são ocasionalmente patogênicas	422
Definir as interações de ácido nucleico-proteínas é essencial para a compreensão do funcionamento dos genes	401	Mutações dinâmicas: uma classe especial de variantes patogênicas de microssatélites	423
O mapeamento de interações DNA-proteína <i>in vitro</i>	402	Variantes que afetam a dose de um ou mais genes podem ser patogênicas	425
O mapeamento de interações DNA-proteína <i>in vivo</i>	402	<b>13.4 PATOLOGIA MOLECULAR: ENTENDENDO O EFEITO DAS VARIANTES</b>	<b>428</b>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>403</b>	A grande distinção na patologia molecular ocorre entre as mudanças de perda e de ganho de função	428
<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>404</b>	Heterogeneidade alélica é uma característica comum em fenótipos de perda de função	429
<b>Capítulo 13 Variabilidade Genética Humana e suas Consequências</b>	<b>405</b>	Mutações de perda de função produzem fenótipos dominantes quando há haploinsuficiência	429
<b>13.1 TIPOS DE VARIAÇÃO ENTRE GENOMAS HUMANOS</b>	<b>406</b>	O efeito dominante negativo ocorre quando um produto gênico mutado interfere na função do produto normal	431
Polimorfismos de nucleotídeo único são numericamente o tipo de variação genética mais abundante	406	Mutações de ganho de função afetam a forma pela qual um gene ou seu produto reagem a sinais regulatórios	432
		Desordens causadas pelo ganho de função de receptores de hormônio associados à proteína G	433
		A homogeneidade alélica não é sempre dada pelo ganho de função	433
		Mutações de ganho e de perda de função em um mesmo gene irão causar fenótipos distintos	433
		<b>13.5 A BUSCA POR CORRELAÇÕES ENTRE GENÓTIPO E FENÓTIPO</b>	<b>435</b>
		O efeito fenotípico das mutações de perda de função depende do nível residual da função gênica	435
		Correlações entre genótipo e fenótipo são especialmente fracas para condições causadas por mutações mitocondriais	436

A variabilidade dentro das famílias é uma evidência da atuação de genes modificadores e de eventos do acaso	437		
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>438</b>		
<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>438</b>		
<b>Capítulo 14 Mapeamento Genético de Caracteres Mendelianos</b>	<b>441</b>		
<b>14.1 O PAPEL DA RECOMBINAÇÃO NO MAPEAMENTO GENÉTICO</b>	<b>442</b>		
Recombinantes são identificados pela genotipagem de pais e filhos para os pares de <i>loci</i>	442		
A fração de recombinação é uma medida da distância genética entre dois <i>loci</i>	442		
Frações de recombinação não excedem 0,5, por maior que seja a distância entre dois <i>loci</i>	445		
Funções de mapeamento definem a relação entre a fração de recombinação e a distância genética	445		
Contagem de quiasma da uma estimativa do comprimento total do mapa	446		
Eventos de recombinação são distribuídos de forma não aleatória ao longo dos cromossomos, e, desta forma, as distâncias de mapas genéticos podem não corresponder às distâncias físicas	446		
<b>14.2 MAPEAMENTO DO LOCUS DE UMA DOENÇA</b>	<b>448</b>		
O mapeamento de genes de doenças humanas depende de marcadores genéticos	448		
Para análise de ligação precisa-se de meioses informativas	449		
Marcadores adequados precisam ser espalhados por todo o genoma	449		
A análise de ligação normalmente usa microssatélites ou SNPs marcados com fluorescência como marcadores	450		
<b>14.3 MAPEAMENTO DE DOIS PONTOS</b>	<b>451</b>		
Contar recombinantes em genealogias humanas nem sempre é simples	451		
A análise do <i>lod score</i> computadorizado é a melhor maneira de examinar genealogias complexas para ligação entre caracteres mendelianos	452		
<i>Lod scores</i> de +3 e -2 são os critérios para ligação e exclusão (para um teste único)	453		
Para pesquisas do genoma total, um limiar de significância de um genoma deve ser utilizado	455		
<b>14.4 MAPEAMENTO MULTIPONTO</b>	<b>455</b>		
As famílias CEPH foram utilizadas para construir mapas de marcadores	455		
O mapeamento multiponto pode localizar um <i>locus</i> de uma doença em um quadro de marcadores	456		
<b>14.5 MAPEAMENTO PRECISO UTILIZANDO LINHAGENS ABRANGENTES E HAPLÓTIPOS ANCESTRAIS</b>	<b>457</b>		
O mapeamento de autozigosidade pode rastrear condições recessivas de forma eficiente em famílias endogâmicas grandes	457		
Identificar segmentos de cromossomos ancestrais compartilhados permite mapeamento genético de alta resolução	459		
<b>14.6 DIFICULDADES COM ANÁLISE PADRÃO DE LOD SCORE</b>	<b>460</b>		
Erros na genotipagem e em diagnósticos equivocados podem gerar falsos recombinantes	460		
Dificuldades computacionais limitam as genealogias que podem ser analisadas	461		
Heterogeneidade de <i>locus</i> é sempre uma armadilha no mapeamento de genes humanos	462		
Mapeamento baseado em genealogias tem resolução limitada	462		
Características com herança não mendeliana não podem ser mapeadas pelos métodos descritos neste capítulo	463		
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>463</b>		
<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>464</b>		
<b>Capítulo 15 Mapeamento de Genes que Conferem Suscetibilidade a Doenças Complexas</b>	<b>467</b>		
<b>15.1 ESTUDOS FAMILIARES DE DOENÇAS COMPLEXAS</b>	<b>468</b>		
A taxa de risco ( $\lambda$ ) é uma medida de agrupamento familiar	468		
O ambiente familiar compartilhado é uma explicação alternativa para o agrupamento familiar	469		
Estudos com gêmeos estão sujeitos a muitas limitações	469		
Gêmeos monozigóticos separados	470		
Estudos de adoção são o padrão-ouro para a separação de fatores genéticos e ambientais	471		
<b>15.2 ANÁLISE DE SEGREGAÇÃO</b>	<b>471</b>		
Análise de segregação complexa estima a combinação mais provável de fatores genéticos em dados familiares agrupados	471		
<b>15.3 ANÁLISE DE LIGAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS COMPLEXAS</b>	<b>473</b>		
A análise de <i>lod score</i> -padrão geralmente não é adequada a características não mendelianas	473		
Famílias semimendelianas ou quase mendelianas	473		
A análise de ligação não paramétrica não requer um modelo genético	474		
Identidade por descendência <i>versus</i> identidade por estado	474		
Análise de pares de irmãos afetados	474		
A análise de ligação de doenças complexas possui vários pontos fracos	475		
Limiares ou limites de significância	475		
Um impressionante golpe de sorte	476		
Um exemplo: análise de ligação em esquizofrenia	476		
<b>15.4 ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO E DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO</b>	<b>477</b>		
As associações possuem várias possíveis causas	477		
Associação é bastante diferente de ligação, exceto quando a família e a população se fundem	479		
Estudos de associação dependem do desequilíbrio de ligação	479		
O tamanho de segmentos cromossômicos ancestrais compartilhados	480		
Estudo do desequilíbrio de ligação	481		

O projeto HapMap é o estudo definitivo de desequilíbrio de ligação ao longo do genoma humano	481	Efeitos de longo alcance são um desafio na identificação de genes de doenças	508
O uso de <i>tag</i> -SNPs	484		
<b>15.5 ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO NA PRÁTICA</b>	<b>484</b>	<b>16.3 ROTAS INDEPENDENTES DE POSIÇÃO PARA IDENTIFICAÇÃO DE GENES DE DOENÇAS</b>	<b>509</b>
Estudos iniciais sofriam de diversas fraquezas sistemáticas	485	Um gene de doença pode ser identificado por meio do conhecimento de seu produto gênico	509
O teste de desequilíbrio de transmissão evita o problema de pareamento de controles	485	Um gene de doença pode ser identificado por meio da função ou de interações do seu produto	510
Estudos de associação podem ser mais eficazes do que estudos de ligação para detectar alelos de fraca suscetibilidade	486	Um gene de doença pode ser identificado a partir de um modelo animal, mesmo sem informação posicional	511
O desenho experimental de caso-controle é uma alternativa possível ao TDT para estudos de associação	487	Um gene de doença pode ser identificado pela utilização de características da sequência do DNA	512
Populações especiais podem oferecer vantagens em estudos de associação	488	<b>16.4 TESTANDO GENES CANDIDATOS POSICIONAIS</b>	<b>512</b>
Uma nova geração de estudos de associação do genoma inteiro ( <i>genomewide association</i> , GWA) finalmente abre caminho para a pesquisa de doenças complexas	488	Para condições mendelianas, um gene candidato é normalmente avaliado para presença de mutações em um painel de pacientes afetados não relacionados	512
O tamanho do risco relativo	490	Mudanças epigenéticas podem causar uma doença sem modificar a sequência de DNA	513
<b>15.6 LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO</b>	<b>491</b>	Não é tão fácil identificar o gene responsável por uma doença	514
A hipótese da doença comum-variante comum propõe que os fatores de suscetibilidade apresentam origem antiga	491	Heterogeneidade de locus é a regra e não a exceção	515
A hipótese de mutação-seleção sugere que um conjunto heterogêneo de mutações recentes é responsável pela maior parte da suscetibilidade a doenças	492	Geralmente são necessários estudos adicionais para confirmar que o gene correto foi identificado	515
Uma descrição completa da suscetibilidade genética necessitará de contribuições tanto da hipótese da doença comum-variante comum quanto da hipótese de mutação-seleção	493	<b>16.5 IDENTIFICANDO VARIANTES CAUSAIS EM ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO</b>	<b>516</b>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>494</b>	A identificação de uma variante causal não é simples	516
<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>495</b>	Variantes causais são identificadas por uma combinação de estudos funcionais e estatísticos	517
		Análises funcionais de SNPs em sequências sem função conhecida são particularmente difíceis	518
		Calpaína-10 e diabetes do tipo 2	518
		O cromossomo 8q24 e a suscetibilidade ao câncer de próstata	519
<b>Capítulo 16 Identificação dos Genes de Doenças Humanas e Fatores de Suscetibilidade</b>	<b>497</b>	<b>16.6 OITO EXEMPLOS DE IDENTIFICAÇÃO DE GENES DE DOENÇAS</b>	<b>519</b>
<b>16.1 CLONAGEM POSICIONAL</b>	<b>498</b>	Estudo de caso 1: distrofia muscular de Duchenne	520
A clonagem posicional identifica um gene de doença a partir de sua localização cromossômica aproximada	499	Estudo de caso 2: fibrose cística	521
O primeiro passo na clonagem posicional é definir a região candidata da forma mais restrita possível	500	Estudo de caso 3: síndrome brânquio-otorrenal	522
O segundo passo é estabelecer uma lista de genes na região candidata	501	Estudo de caso 4: deficiência de múltiplas sulfatases	523
O terceiro passo é priorizar genes da região candidata para teste de mutações	501	Estudo de caso 5: persistência da lactase intestinal	524
Expressão apropriada	501	Estudo de caso 6: a síndrome CHARGE	525
Função apropriada	502	Estudo de caso 7: câncer de mama	525
Homologias e relações funcionais	502	Estudo de caso 8: doença de Crohn	528
Modelos de camundongos têm um papel especial na identificação de genes de doenças em humanos	503	<b>16.7 QUÃO BEM TEM FUNCIONADO A IDENTIFICAÇÃO DE GENES DE DOENÇAS?</b>	<b>531</b>
<b>16.2 O VALOR DE PACIENTES COM ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS</b>	<b>504</b>	A maioria das variantes que causam doenças mendelianas foi identificada	532
Pacientes com uma anormalidade cromossômica balanceada e um fenótipo não explicado fornecem pistas valiosas para a pesquisa	504	Estudos amplos de associação genômica têm obtido muito sucesso, mas a identificação de variantes funcionais verdadeiras continua sendo um problema	532
Translocações X-autossomo são um caso especial	505	Achados clinicamente úteis foram feitos em algumas doenças complexas	533
Rearranjos que parecem balanceados ao microscópio nem sempre estão balanceados em nível molecular	506	Doença de Alzheimer	533
Hibridização genômica comparativa permite uma busca sistemática por microdeleções e microduplicações	506	Degeneração macular relacionada à idade (DMRI, ou do inglês <i>ARMD</i> )	533
		Eczema (dermatite atópica)	534
		O problema da herdabilidade escondida	534
		<b>CONCLUSÃO</b>	<b>535</b>
		<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>535</b>



<b>Capítulo 17 Genética do Câncer</b>	<b>539</b>	Visões genômicas da expressão gênica são utilizadas para gerar assinaturas de expressão	562
<b>17.1 A EVOLUÇÃO DO CÂNCER</b>	<b>541</b>	<b>17.7 DESVENDANDO A EVOLUÇÃO EM MÚLTIPLOS ESTÁGIOS DE UM TUMOR</b>	<b>563</b>
<b>17.2 ONCOGENES</b>	<b>542</b>	A microevolução do câncer colorretal tem sido particularmente bem documentada	563
Função de oncogenes na via de sinalização de crescimento	543	<b>17.8 INTEGRANDO OS DADOS: CÂNCER COMO BIOLOGIA CELULAR</b>	<b>566</b>
A ativação de oncogenes envolve um ganho de função	544	A tumorigênese deve ser considerada em termos de vias, não de genes individuais	566
Ativação por amplificação	544	Tumores malignos devem ser capazes de estimular angiogênese e metástase	567
Ativação por mutação de ponto	545	A biologia de sistemas pode, por fim, permitir uma visão unificada do desenvolvimento tumoral	568
Ativação por uma translocação que cria um novo gene quimérico	545	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>568</b>
Ativação por translocação em uma região de cromatina transcricionalmente ativa	546	<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>569</b>
A ativação de oncogenes é oncogênica apenas sob certas circunstâncias	548	<b>Capítulo 18 Testes Genéticos em Indivíduos</b>	<b>571</b>
<b>17.3 GENES SUPRESSORES TUMORAIS</b>	<b>548</b>	<b>18.1 O QUE TESTAR E POR QUE</b>	<b>573</b>
O retinoblastoma forneceu um paradigma para a compreensão dos genes supressores tumorais	548	Muitos tipos de amostra podem ser usados para testes genéticos	573
Alguns genes supressores tumorais apresentam variações no paradigma de dois eventos	549	RNA ou DNA?	574
A perda da heterozigiosidade foi amplamente utilizada com um marcador para localizar genes de supressão tumoral	550	Ensaio funcionais	574
Genes supressores tumorais são muitas vezes silenciados epigeneticamente por metilação	551	<b>18.2 INVESTIGAÇÃO DE UM GENE PARA MUTAÇÕES</b>	<b>574</b>
<b>17.4 DESREGULAÇÃO DO CICLO CELULAR EM CÂNCER</b>	<b>552</b>	Um gene é normalmente investigado para mutações por meio de sequenciamento	575
Três genes supressores tumorais principais controlam os eventos na fase G <sub>1</sub>	553	Uma variedade de técnicas foi utilizada para investigar um gene rapidamente em busca de possíveis mutações	576
pRb: um regulador-chave da progressão por meio da fase G <sub>1</sub>	553	Métodos de investigação baseados na detecção de maus pareamentos ou heterodúpliques	576
p53: o guardião do genoma	553	Métodos de investigação baseados na análise da conformação de fita simples	577
CDKN2A: um gene que codifica duas proteínas regulatórias fundamentais	554	Métodos de investigação baseados em tradução: o teste de truncamento de proteína	577
<b>17.5 INSTABILIDADE DO GENOMA</b>	<b>555</b>	Microarranjos permitem a investigação de um gene para praticamente qualquer mutação em uma única operação	578
Vários métodos são utilizados para avaliar células tumorais quanto a mudanças cromossômicas	555	Padrões de metilação do DNA podem ser detectados por uma variedade de métodos	579
Três mecanismos principais são responsáveis pela instabilidade cromossômica e pelos cariótipos anormais	555	Variantes não classificadas são um grande problema	580
Os telômeros são essenciais para a estabilidade cromossômica	556	<b>18.3 TESTES PARA UMA ALTERAÇÃO DE SEQUÊNCIA ESPECÍFICA</b>	<b>581</b>
O dano ao DNA envia um sinal para a p53, a qual inicia respostas protetoras	557	Testes para a presença ou ausência de um sítio de restrição	581
ATM: a detecção primária do dano	557	Hibridização de oligonucleotídeo alelo-específico	582
A proteína nibrina e o complexo MRN	557	Amplificação por PCR alelo-específica	583
CHEK2: uma cinase mediadora	557	O ensaio de ligação de oligonucleotídeo	583
O papel do BRCA 1/2	558	Minissequenciamento por extensão de <i>primer</i>	583
A p53 ao resgate	558	Pirossequenciamento	585
Defeitos no mecanismo de reparo envolvidos em uma variedade de distúrbios genéticos levam ao câncer	559	Genotipagem por espectrometria de massa	585
A instabilidade de microssatélites foi descoberta por meio da pesquisa com câncer de colo familiar	559	Genotipagem de SNP maciçamente paralela baseada em arranjo	585
<b>17.6 VISÃO GENÔMICA DO CÂNCER</b>	<b>561</b>	<b>18.4 ALGUNS TESTES ESPECIAIS</b>	<b>587</b>
Análises citogenéticas e de microarranjo fornecem uma visão de genoma completo das mudanças estruturais	561	Testes para deleções e duplicações de éxons inteiros necessitam de técnicas especiais	587
As novas tecnologias de sequenciamento permitem a pesquisa de genoma completo por mudanças de sequência	561	O teste de amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MLPA)	587
Técnicas posteriores fornecem uma visão genômica das mudanças epigenéticas nos tumores	562		

Deleções no gene da distrofina em homens	588	Outra variante da enzima de fase 1 causa um problema em cirurgia	615
Não maternidade aparente em uma família na qual uma deleção está segregando	589	Reações de conjugação da fase 2 produzem derivados excretáveis hidrossolúveis	615
Um ensaio de PCR quantitativo é utilizado em testes pré-natais para aneuploidia cromossômica fetal	589	Acetiladores rápidos e lentos	615
Algumas doenças envolvendo repetições de trincas necessitam testes especiais	590	UGT1A1 glicuronosiltransferase	616
A triagem de mutações para algumas doenças deve levar em conta a variação geográfica	590	Glutaciona S-transferase GSTM1, GSTT1	616
Testes para doenças com extensa heterogeneidade de <i>locus</i> são um desafio	591	Tiopurina metiltransferase	616
<b>18.5 RASTREAMENTO GÊNICO</b>	591	A variação genética no seu alvo pode influenciar a farmacodinâmica de um medicamento	616
O rastreamento gênico envolve três etapas lógicas	592	Variantes nos receptores beta-adrenérgicos	616
A recombinação estabelece um limite fundamental para a precisão do rastreamento gênico	593	Variações na enzima conversora de angiotensina	617
Cálculo de riscos no rastreamento gênico	594	Variações no receptor de serotonina HT2RA	617
Cálculos bayesianos	595	Hipertermia maligna e o receptor de rianodina	618
A utilização de programas de ligação para calcular riscos genéticos	595	<b>19.3 MEDICINA PERSONALIZADA: PRESCREVENDO O MELHOR MEDICAMENTO</b>	<b>618</b>
Os problemas especiais da distrofia muscular de Duchenne	596	Sem o acompanhamento da genotipagem é difícil colocar em prática o ideal	618
<b>18.6 PERFIL DE DNA</b>	596	Os efeitos dos medicamentos são geralmente poligênicos	618
Uma variedade de diferentes polimorfismos de DNA foi utilizada para realizar perfis	597	Varfarina	619
Perfis de DNA utilizando sondas de minissatélites	597	As companhias farmacêuticas tiveram pouco incentivo para a promoção da medicina personalizada no passado	620
Perfis de DNA utilizando microsatélites como marcadores	598	Os estágios no desenvolvimento de um medicamento	620
Polimorfismos em cromossomo Y e DNA mitocondrial	598	Alguns medicamentos são desenhados ou licenciados para o tratamento de pacientes com genótipos específicos	621
O perfil de DNA é empregado para rejeitar ou estabelecer paternidade	599	Trastuzumabe para câncer de mama com amplificação de HER2	621
O perfil de DNA pode ser usado para identificar a origem de amostras clínicas	599	Gefitinibe para câncer de pulmão e outros cânceres que apresentam mutações EGFR	622
O perfil de DNA pode ser usado para determinar a zigosidade de gêmeos	600	Perfis de expressão de tumores podem levar a tratamentos personalizados	622
O perfil de DNA revolucionou as investigações forenses, mas levanta questões de liberdades civis	600	Uma abordagem alternativa: a medicina despersonalizada e a polipílula	623
Questões técnicas	600	<b>19.4 MEDICINA PERSONALIZADA: TESTES PARA A SUSCETIBILIDADE A DOENÇAS COMPLEXAS</b>	<b>624</b>
Questões de tribunal	601	Os pesquisadores são finalmente capazes de identificar os fatores genéticos de suscetibilidade	624
Questões éticas e políticas	602	Fatores individuais são quase sempre fracos	624
<b>CONCLUSÃO</b>	603	Mesmo que nenhum teste isolado forneça uma predição forte, talvez uma bateria de testes seja capaz	625
<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	604	Muito ainda permanece desconhecido sobre a validade clínica dos testes de suscetibilidade	626
<b>Capítulo 19 Farmacogenética, Medicina Personalizada e Triagem Populacional</b>	605	Risco para o diabetes tipo 2: o estudo Framingham e o estudo escandinavo	627
<b>19.1 AVALIAÇÃO DOS TESTES CLÍNICOS</b>	607	Risco para o câncer de mama: o estudo de Pharoah e colaboradores	627
A validade analítica de um teste é a medida da sua precisão	608	Risco para o câncer de próstata: o estudo de Zheng e colaboradores	629
A validade clínica de um teste é medida por quão bem ele prediz uma condição clínica	608	Evidências sobre a utilidade clínica dos testes de suscetibilidade são praticamente inexistentes	629
Os testes também devem ser avaliados para sua utilidade clínica e aceitabilidade ética	609	<b>19.5 TRIAGEM POPULACIONAL</b>	<b>630</b>
<b>19.2 FARMACOGENÉTICA E FARMACOGENÔMICA</b>	610	Testes de triagem não são testes diagnósticos	631
Muitas diferenças genéticas afetam o metabolismo dos medicamentos	611	A triagem pré-natal para a síndrome de Down define um teste arbitrário para a testagem diagnóstica	631
Os citocromos P450 são responsáveis por grande parte do metabolismo de fármacos na fase I	612	Programas de triagem aceitáveis devem observar certos critérios	633
CYP2D6	612	O que a triagem obteria?	633
Outras enzimas P450	613	Sensibilidade e especificidade	633
	614	Escolhendo os indivíduos para a triagem	635
		Um fluxograma ético para triagem	635

Algumas pessoas temem que programas de triagem pré-natal possam desvalorizar e estigmatizar pessoas afetadas	635	Genes <i>knock-ins</i>	653
Algumas pessoas se preocupam com a ideia de que, ao permitir que indivíduos com doenças genéticas tenham vidas normais, haverá problemas para as gerações futuras		Criando mutações de ponto	653
<b>19.6 O NOVO PARADIGMA: PREDIÇÃO E PREVENÇÃO?</b>		Sistemas de recombinação sítio-específicos microbianos permitem a inativação gênica condicional e a engenharia de cromossomos em animais	654
<b>CONCLUSÃO</b>		Inativação gênica condicional	655
<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>		Engenharia de cromossomos	656
<b>Capítulo 20 A Manipulação Genética de Animais para Modelar Doenças e Investigar a Função dos Genes</b>		Nucleases do tipo dedo-de-zinco ( <i>zinc finger</i> ) oferecem uma alternativa para <i>gene targeting</i>	656
<b>20.1 VISÃO GERAL</b>		O <i>knockdown</i> gênico direcionado no nível do RNA envolve a clivagem de transcritos ou a inibição de sua tradução	658
Uma ampla gama de espécies é utilizada como modelo animal		<i>Knockdown</i> gênico <i>in vivo</i> por RNA de interferência	658
A maioria dos modelos animais é gerada por algum tipo de modificação genética projetada artificialmente		<i>Knockdown</i> gênico por oligonucleotídeos antisense	659
Múltiplos tipos de análises fenotípicas podem ser realizados em modelos animais		<b>20.4 MUTAGÊNESE ALEATÓRIA E TRIAGENS DE MUTAGÊNESE ANIMAL EM LARGA ESCALA</b>	<b>659</b>
<b>20.2 PRODUZINDO ANIMAIS TRANSGÊNICOS</b>		Triagens de mutagênese aleatória geralmente utilizam substâncias químicas que modificam bases pela adição de grupos etil	660
Animais transgênicos possuem DNA exógeno inserido em sua linhagem germinativa		A mutagênese insercional pode ser realizada em células ES utilizando transgenes defeituosos para expressão como armadilhas	660
A microinjeção em pronúcleos é um método estabelecido para produzir alguns animais transgênicos		Transposons causam a inativação de genes por inserção aleatória, provocada por saltos dentro do genoma	661
Transgenes também podem ser inseridos na linhagem germinativa via células germinativas, gametas ou células pluripotentes derivadas do embrião inicial		Mutagênese insercional utilizando o transposon Bela Adormecida ( <i>Sleeping Beauty</i> )	662
Transferência gênica para gametas e precursores de células germinativas		Transposição mediada por <i>piggyBac</i>	662
Transferência gênica em células pluripotentes do embrião inicial ou em células-tronco pluripotentes cultivadas		O Consórcio Internacional do Camundongo Nocaute visa nocautear todos os genes murinos	663
Transferência gênica para células somáticas (clonagem de animais)		<b>20.5 UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS GENETICAMENTE MODIFICADOS PARA MODELAR DOENÇAS E DISSECAR A FUNÇÃO DOS GENES</b>	<b>664</b>
Transferência nuclear foi utilizada para a produção de mamíferos domésticos geneticamente modificados		Animais geneticamente modificados ampliaram o conhecimento humano acerca da função gênica	664
Promotores exógenos fornecem uma maneira conveniente de regular a expressão do transgene		Criando modelos animais de doenças humanas	665
Expressão de transgene induzível regulada por tetraciclina		Mutações de perda de função são modeladas pela inativação seletiva do gene ortólogo murino	665
Expressão de transgene induzível regulada por tamoxifeno		Alelos nulos	665
A expressão do transgene pode ser influenciada por efeitos de posição e pela estrutura do <i>locus</i>		Alelos humanizados	665
<b>20.3 MODIFICAÇÃO DIRECIONADA DO GENOMA E INATIVAÇÃO GÊNICA <i>IN VIVO</i></b>		Mutações com perda parcial de função ( <i>leaky mutations</i> ) e hipomorfos	667
O isolamento de linhagens de células ES foi um marco na genética de mamíferos		Mutações de ganho de função são convenientemente modeladas pela expressão de um transgene mutante	667
O <i>gene targeting</i> permite a produção de animais que carregam mutações definidas em todas as suas células		Modelar doenças cromossômicas é um desafio	669
Diferentes abordagens de <i>gene targeting</i> criam alelos nulos ou mutações de ponto sutis		Modelar cânceres humanos em camundongos é complexo	672
Nocauteamento gênico		Nocauts gênicos para modelar a perda de função de um supressor de tumor	672
		Camundongos transgênicos para modelar a ativação de oncogene	672
		Modelando cânceres esporádicos	673
		Camundongos humanizados podem ser a resposta para algumas das diferenças entre espécies que tornam esses animais modelos imperfeitos	673
		Novos desenvolvimentos da genética estão ampliando a variedade de modelos de doenças	673
		<b>CONCLUSÃO</b>	<b>675</b>
		<b>LEITURAS ADICIONAIS</b>	<b>676</b>

## Capítulo 21 Abordagens Genéticas para o Tratamento de Doenças 679

### 21.1 TRATAMENTO DE UMA DOENÇA GENÉTICA VERSUS TRATAMENTO DA DOENÇA POR MEIO DA GENÉTICA 680

O tratamento da doença genética é mais avançado para transtornos cuja base bioquímica é bem entendida

O tratamento da doença por meio da genética pode ser conduzido em diferentes níveis

### 21.2 ABORDAGENS GENÉTICAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA UTILIZANDO FÁRMACOS, PROTEÍNAS RECOMBINANTES E VACINAS 682

Empresas farmacêuticas investiram fortemente na genômica para tentar identificar novos alvos de fármacos

Proteínas terapêuticas podem ser produzidas a partir da clonagem de expressão em micróbios, linhagens celulares de mamíferos ou animais transgênicos

Novos anticorpos com potencial terapêutico têm sido produzidos por meio da modificação genética

Aptâmeros são selecionados para se ligar a proteínas-alvo específicas e inibir suas funções

Vacinas têm sido modificadas geneticamente para melhorar as suas funções

Vacinas anticâncer

### 21.3 PRINCÍPIOS E APLICAÇÕES DA TERAPIA CELULAR 689

Terapias com células-tronco prometem transformar o potencial do transplante

Células-tronco embrionárias

Células-tronco teciduais

Dificuldades práticas na terapia com células-tronco

Terapias celulares autóloga e alogênica

A reprogramação nuclear oferece novas abordagens para o tratamento de doenças e de modelos humanos de doença humana

Pluripotência induzida em células somáticas

Transdiferenciação

A terapia com células-tronco tem progredido, mas ainda está em um estágio imaturo

### 21.4 PRINCÍPIOS DA TERAPIA GÊNICA EM SISTEMAS DE TRANSFEÇÃO DE MAMÍFEROS 698

Genes podem ser transferidos para as células de um paciente por meio de cultura celular ou dentro do corpo do paciente

A integração de genes terapêuticos nos cromossomos do hospedeiro possui vantagens significativas, mas levanta importantes questões de segurança

Vetores virais oferecem a expressão transgênica forte e, algumas vezes, continuada, mas muitos acompanham riscos relativos à sua segurança

Vetores retrovirais

Vetores adenovirais e adenoassociados (AAV)

Outros vetores virais

Sistemas não virais são mais seguros, mas a transferência gênica é menos eficiente, e a expressão gênica é, com frequência, relativamente fraca

Transferência de ácido nucleico sozinho por meio da injeção direta ou bombardeamento de partículas

Transferência gênica mediada por lipídeos

Nanopartículas de DNA compactado

### 21.5 TERAPIAS COM RNA E OLIGONUCLEOTÍDEOS E TERAPIA DE REPARO GÊNICO 707

Terapias com RNAs e oligonucleotídeos são desenvolvidas para inativar seletivamente um alelo mutante

Ribozimas terapêuticas

siRNA terapêutico

Oligonucleotídeos antissenso podem induzir a inclusão alternativa de éxon para evadir a uma mutação danosa

O ataque gênico com nucleases “dedos-de-zinco” pode reparar uma mutação patogênica específica ou inativar especificamente um gene-alvo

### 21.6 TERAPIA GÊNICA NA PRÁTICA 711

O primeiro sucesso na terapia gênica envolveu distúrbios sanguíneos recessivos herdados

Terapias gênicas para muitos outros distúrbios monogênicos apresentaram, normalmente, sucesso limitado

As terapias gênicas para o câncer envolvem, normalmente, a eliminação seletiva de células cancerígenas, mas os tumores podem crescer novamente por meio da proliferação de células sobreviventes

Múltiplas estratégias de terapia gênica contra o HIV estão sendo buscadas, mas o progresso em direção a um tratamento efetivo é lento

## CONCLUSÃO 717

## LEITURAS ADICIONAIS 718

## Glossário 721

## Índice 737