



dr. sergio echeverrigaray¹ | Professor e pesquisador

Genômica: decifrando a linguagem da vida

Resumo *Há pouco mais de vinte anos começamos a engatinhar nos estudos genômicos. Hoje já caminhamos com passos firmes e rapidamente aprenderemos a correr. Se o seqüenciamento do DNA é uma realidade, o desafio atual é a compreensão da informação, a pós-genômica ou genômica funcional. Mesmo assim, neste curto período de tempo desvendamos as nossas origens e nossas relações com os outros seres vivos, iniciamos a compreensão dos mecanismos celulares, descobrimos as bases hereditárias de algumas das mais importantes doenças, conhecemos melhor os organismos que direta ou indiretamente nos afetam. Enfim, já sabemos de onde viemos, a grande questão é saber para onde vamos e o que faremos quando finalmente aprendermos a ler o código da vida.*

Palavras-chave: genômica – seqüenciamento – genética – pós-genômica – sociedade

1. O que é genômica?

Se vamos falar de genômica, devemos começar pelo início: o que se entende por genômica e como se chega a obter a informação referente ao código da vida?

Toda a informação necessária para formação e funcionamento das células e, conseqüentemente, do organismo inteiro, encontra-se contida no genoma de um organismo, seja este um vírus, uma bactéria, uma planta, ou um homem. A genômica corresponde à aquisição dos dados referentes ao genoma, à seqüência completa do mate-

rial genético, isto é, do DNA (ácido desoxirribonucléico) de um organismo.

A obtenção desta informação não é uma tarefa simples. Os menores genomas bacterianos apresentam aproximadamente um milhão de pares de bases, e os genomas eucariotos superiores como o genoma humano possuem alguns bilhões de pares de bases. Só para ilustrar, este seria aproximadamente o número de caracteres presentes em 200 livros de 1.000 páginas. A variação no tamanho dos genomas pode ser apreciada nos exemplos apresentados na Tabela 1.

De um modo geral, a análise de um genoma começa com a obtenção de um banco genômico. Este banco correspondente a fragmentos aleatórios do DNA do organismo clonados em vetores bacterianos. O conjun-

¹ Doutor em Agronomia (Genética e Melhoramento de Plantas) pela Escola Superior de Agronomia Luiz de Queiróz, Universidade de São Paulo (USP), com pós-doutorados na França e em Israel. Professor titular da Universidade de Caxias do Sul (UCS) e membro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

to dos clones bacterianos deve conter todo o genoma do organismo em estudo, o que no caso de genomas maiores corresponde a milhares de clones.

A seguir, cada um dos fragmentos de DNA presentes nos clones deve ser seqüenciado. Um seqüenciador automático é capaz de analisar seqüências de aproximadamente 750 pares de bases, estabelecendo assim um limite para o tamanho dos fragmentos a serem analisados. Entretanto, um seqüenciador moderno é capaz de analisar 96 seqüências em paralelo, num total de aproximadamente 72000 pb a cada duas horas, ou uma produção teórica de 50 milhões de pares de bases por dia.

Logo após, os milhares de fragmentos seqüenciados devem ser colocados em ordem de maneira a reconstituir a seqüência completa do genoma. Um enorme “quebra-cabeça” no qual cada uma das seqüências deve ser comparada com todas as outras até encontrar regiões de superposição. Os fragmentos que apresentam regiões terminais semelhantes podem ser assim colocados em ordem formando “contigs”. Os contigs vão sendo encaixados uns aos outros até formarem o genoma inteiro. No caso de bactérias, organismos com apenas um cromossomo circular, o genoma estará completo quando apenas uma seqüência circular inteira seja obtida. Já no caso do genoma humano, os 23 cromossomos (o homem apresenta dois conjuntos de 23 cromossomos) devem ser representados sem sobramos seqüências.

Este trabalho de construção do genoma é certamente realizado por programas computacionais desenvolvidos especificamente com este propósito. Entretanto, quanto maior o genoma, e especialmente no caso de genomas eucariotos, mais seqüências podem não se encaixar devido à falta de fragmentos, sendo necessário um trabalho experimental preciso de fechamento do genoma.

Estabelecida a seqüência do DNA, passa-se à fase seguinte denominada de anotação, na qual os possíveis genes são identificados com base na presença de pequenas seqüências características (promotores, códons de iniciação, códons de terminação) e comparação com genes previamente identificados no genoma de outros organismos.

Além da análise de genomas completos, dados a complexidade e o tamanho dos genomas eucariotos, uma segunda forma de projetos genoma tem ganhado especial atenção.

São os denominados de EST (Expressed Sequence Tags) que correspondem ao seqüenciamento de regiões expressas do genoma num determinado tecido ou num conjunto de tecidos. A análise destas seqüências se dá pela obtenção e seqüenciamento de bancos de cDNA (cópia de DNA obtida através de transcrição reversa a partir dos RNA mensageiros).

Os projetos envolvendo análise de EST não permitem a reconstituição completa do genoma, mas possibilitam a comparação entre grupos de células e limitam a informação àquelas expressas. Cabe lembrar que grande parte do genoma de eucariotos superiores corresponde a seqüências repetitivas não-funcionais, fato pelo qual o seqüenciamento completo, se pode trazer muitas informações interessantes, representa um enorme trabalho se o objetivo for a procura dos genes que determinam as características e funções celulares. No caso do homem, apenas 1% do genoma é responsável pelos aproximadamente 30.000 genes, o restante, corresponde a seqüências intergênicas e seqüências repetitivas.

Um dos casos típicos de aplicação de EST são os estudos genômicos do câncer, nos quais a comparação de seqüências expressas em células “normais” e em células tumorais tem permitido a identificação de genes com expressão alterada, muitos dos quais envolvidos nos processos oncogênicos.

Os principais objetivos dos estudos genômicos podem ser resumidos em:

- (1) seqüenciamento e comparação de genomas de distintas espécies;
- (2) identificação de genes e determinação da função das proteínas por estes codificadas;
- (3) compreensão da expressão gênica;
- (4) reconstituição do processo evolutivo;
- (5) predição das estruturas protéicas e suas interações;
- (6) determinação da associação entre mutações específicas e doenças hereditárias.

2. Pós-genômica ou genômica funcional: o grande desafio

Para ler um livro, não basta conhecer as letras e seus sons, é necessário identificar as palavras e saber o seu significado para poder decifrar as frases e finalmente compreender o livro. Da mesma forma não basta conhecer

a seqüência de nucleotídeos (Adenina, Timina, Guanina e Citosina) e as suas propriedades, é necessário identificar os genes e descobrir a sua função de forma a poder decifrar as vias metabólicas e chegar a compreender o funcionamento celular.

Este é o grande desafio da “pós-genômica” ou “análise funcional”. Estes estudos envolvem ensaios biológicos e bioquímicos, além de importante análise e comparação de dados. A partir da seqüência de DNA de um gene, ou possível gene, pode ser prevista a seqüência do RNA e com base nesta, a seqüência da proteína codificada por um gene. Com a seqüência da proteína é possível prever a função da mesma por comparação com outras seqüências já descritas. O acúmulo de informação sobre as proteínas codificadas por um dado organismo permite obter uma idéia das funções metabólicas por ele executadas e, conseqüentemente, prever o efeito que as alterações nos distintos genes podem causar na estrutura e função do organismo.

Se o seqüenciamento de um organismo é trabalhoso e relativamente demorado, a obtenção de dados completos sobre o funcionamento de cada gene, e do genoma como um todo, é um trabalho enorme e certamente mais lento. Afortunadamente, todos os organismos têm uma origem comum e, portanto, semelhanças genéticas e metabólicas. Assim sendo, o descobrimento da função de uma determinada proteína pode ser transferido por comparação para outros organismos, resultando num importante efeito multiplicador.

3. Do gene à genômica

Os últimos 15 anos têm visto uma revolução nos estudos biológicos com o surgimento das análises de genomas inteiros, conhecida como genômica. Esta mudança na biologia molecular foi o resultado de uma longa seqüência de descobertas que vão dos clássicos estudos mendelianos, passando pela definição da função gênica, a análise da estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA), o desenvolvimento de ferramentas para manipulação do DNA, entre muito outros (Tabela 2).

O primeiro genoma seqüenciado foi o do fago ϕ X174, completado em 1975. Este pequeno vírus bacteriano de DNA fita simples apresenta um genoma de apenas 5.386 nucleotídios (nt), tamanho muito

pequeno se comparado com aquele de procariontes e eucariontes. Foi apenas em 1995, que o primeiro organismo de vida livre, a bactéria *Haemophilus influenzae* (1.887.192 pares de bases) foi totalmente seqüenciado, abrindo a era dos genomas.

O desenvolvimento de novos equipamentos para seqüenciamento, o advento da amplificação de DNA, a automação do processamento dos dados de seqüências, entre muitos outros avanços, têm levado a um aumento exponencial na capacidade de análise de seqüências de DNA, e conseqüentemente, no número de genomas completamente seqüenciados. Uma visão do aumento da informação gerada pelos diversos projetos genoma distribuídos pelo mundo pode ser apreciada na Figura 1. Hoje contamos com informação de mais de 300 genomas bacterianos, 27 genomas de arqueias e 13 genomas eucariontes.

Certamente dentre todos os projetos genoma executados e em execução, o projeto genoma humano representa um marco científico e tem suscitado uma enorme expectativa por parte de toda a sociedade, merecendo uma atenção especial.

O primeiro movimento no sentido de seqüenciar o genoma humano surgiu em 1984 na Universidade da Califórnia, em Santa Cruz. De forma independente dos esforços de Sinsheimer, em Santa Cruz, o Departamento de Energia (DOE) dos Estados Unidos começou, em 1986, a pensar num projeto genoma humano. Cabe salientar que o DOE é responsável por estudos de genética humana e mutação devido a sua ligação com os programas nucleares, tanto militares quanto civis. Já no final de 1988, James Watson, um dos responsáveis pela elucidação da estrutura do DNA, foi nomeado Diretor Associado da Pesquisa do Genoma Humano no Instituto Nacional de Saúde (NIH) com um orçamento de 28,2 milhões de dólares para o período 1988-1989. Imediatamente, o NIH e o DOE assinaram um memorando de cooperação, o qual levou à criação de uma organização internacional para o seqüenciamento completo do genoma humano, formalmente denominada HUGO (Human Genome Organization). Já em 1990, o Projeto Genoma Humano, que pode ser considerado um dos empreendimentos científicos mais ambiciosos, envolvia 5.000 cientistas de 250 laboratórios distintos localizados nos Estados Unidos, Canadá, Europa e Japão, com um orçamento conjunto que, segundo fontes diferentes, variava entre 3 e 53 bilhões de dólares.

De forma independente, em 1994, Craig Venter fundou, com financiamento misto, o Instituto para Investigação Genômica (TIGR), que já em 1995 publicou o primeiro genoma completo de um organismo de vida livre, a bactéria *H. Influenzae*. Em 1998, pela união da TIGR e da empresa Applera Corp. foi criada a Celera Genomics, a qual por sua vez concretizou uma “joint venture” com a Applied Biosystems.

A corrida entre estes dois grupos levou a publicação independente, por parte da Celera e do consórcio internacional, de um primeiro rascunho (~90%) do genoma humano em 2001. Entretanto, foi em abril de 2003, dois anos antes do previsto, que o consórcio internacional apresentou formalmente o genoma humano completo. Na verdade, 99,9% dele.

4. Estudo de genomas no Brasil

Em meados dos anos 90, o Brasil ainda não tinha ingressado na era genômica e se encontrava relativamente atrasado em biologia molecular, enquanto centros de seqüenciamento de diversos organismos surgiam e se consolidavam nos Estados Unidos e na Europa. Para enfrentar esta situação, a Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), junto com a associação de citricultores de São Paulo, criou a rede de laboratórios denominada ONSA (Organization for Nucleotide Sequencing and Analysis), a qual teve como primeiro objetivo o seqüenciamento completo da bactéria fitopatogênica *Xylella fastidiosa*, agente causal da doença dos citrus conhecida como “amarelinho”. Em apenas três anos, o genoma da *X. fastidiosa* de aproximadamente 2,7 milhões de pares de bases foi completamente seqüenciado gerando um artigo capa da Nature em julho de 2000.

Mesmo antes do término do seqüenciamento do primeiro organismo, o CNPq lançou o Projeto Genoma Brasileiro (dezembro de 1999). Este projeto envolveu 25 laboratórios distribuídos por todo o Brasil com o objetivo de seqüenciar a bactéria *Chromobacterium violaceum*. Esta bactéria de potencial biotecnológico com genoma de aproximadamente 4,6 milhões de pares de bases foi completamente seqüenciada em apenas dois anos, consolidando em escala nacional a competência nas áreas de biologia molecular, bioquímica e bioinformática.

Com estrutura e competência instaladas, o Brasil passou a ser uma das potências na

área de genômica contando com projetos de seqüenciamento de patógenos animais e vegetais (*Mycoplasma synoviae*, *M. hyopneumoniae*, *Xanthomonas citri*, *X. campestris*, etc.), agentes causais de doenças humanas (*Schistosoma mansoni*), o mosquito transmissor da malária (*Anopheles darlingi*), plantas de indiscutível importância econômica, como a cana-de-açúcar, o café, e o eucalipto. Além destes, o Brasil desenvolve um dos mais importantes trabalhos em análise genômica do câncer humano, focalizando principalmente aqueles com maior incidência no Brasil, quais sejam: o câncer de cabeça e pescoço, câncer de colo do útero e câncer de estômago.

5. Benefícios, dúvidas e implicações da genômica humana

O trabalho de interpretação (genômica funcional) do genoma humano encontra-se ainda nos primeiros passos, mas é possível prever a sua contribuição nos campos da medicina, da biotecnologia, da farmacologia, entre outros. Enfim, o projeto genoma humano afeta e afetará a sociedade e cada um dos indivíduos.

Uma primeira aplicação dos resultados obtidos com o projeto genoma humano diz respeito aos testes de DNA. Este campo de pesquisa genética permite o uso de pequenas quantidades de tecido (100 a 200 células), como sangue, cabelo e saliva, para identificar padrões genéticos. Estes padrões podem ser utilizados para identificar indivíduos, por exemplo, em testes de paternidade, na medicina forense ou na identificação criminal.

Nos testes de paternidade, o padrão molecular da mãe ou do pai pode ser comparado com aquele do feto ou da criança, resultando na confirmação ou não da paternidade com alto grau de precisão (>99,999%). Da mesma forma, amostras de DNA obtidas na cena de um crime podem ser comparadas com aquelas dos suspeitos podendo servir legalmente como prova de acusação ou de inocência.

Benefícios dos testes de DNA são inquestionáveis. Entretanto, algumas questões podem ser levantadas: (1) quais são os direitos de uma pessoa já falecida?; (2) quem pode ter acesso às amostras e às informações genéticas de um indivíduo?; (3) como e onde devem ser guardadas as amostras de um indivíduo de forma a garantir o direito de privacidade?

Uma segunda aplicação dos estudos genômicos diz respeito ao teste genético de susceptibilidade a doenças tais como: diabetes, câncer, síndrome de Tay-Sachs, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, entre outras. No futuro próximo, o seqüenciamento do genoma humano e os estudos pós-genômicos permitirão a realização de diagnósticos mais concretos e de longo prazo. Não se trata de prever sentenças de morte, assegurando através de provas de DNA que a pessoa vai sofrer um infarte, mas de contar com dados para avaliar a porcentagem de risco de vir a desenvolver uma dada enfermidade. No desenvolvimento de uma doença, atuam fatores genéticos e ambientais, de tal forma que sabendo *a priori* os riscos é possível tomar medidas para minimizar ou mesmo impedir o surgimento da doença.

Devemos levar em consideração que todos os seres humanos compartilhamos aproximadamente 99% do total do genoma, sendo o 1% restante o que nos torna diferentes: distinta cor de pele, de cabelo e susceptibilidade à doença. Os testes genéticos poderão no futuro assemelhar-se à informação obtida por um teste de colesterol. Se o nível for elevado, há risco de aterosclerose, mas esta possibilidade depende de fatores exógenos como o sedentarismo ou a dieta.

No momento os biochips permitem avaliar mutações em pouco mais de 200 genes responsáveis por doenças genéticas, sendo que o total de enfermidades hereditárias é calculado em aproximadamente 8.000. Hoje se conhece a função de 7.000 dos 30.000 genes humanos, mas rapidamente os cientistas irão encontrando as complicadas relações entre genética e enfermidade, de tal forma que nas próximas décadas será possí-

vel avaliar a maior parte das doenças genéticas através de testes rápidos e acessíveis.

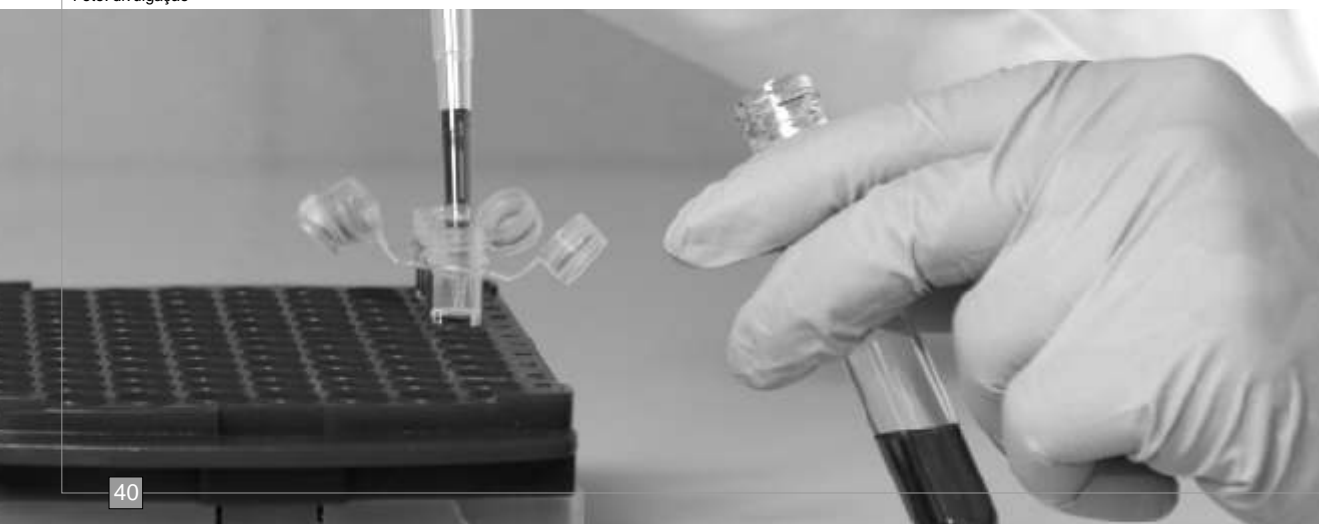
Para muitos autores, o conhecimento genético obriga aos profissionais da área da saúde a reciclar-se para aprender a interpretar corretamente os resultados de diferentes testes genéticos.

Estes testes possibilitarão aos pais identificar as características genéticas dos seus filhos mesmo antes de nascerem, ou a jovens determinarem se eles herdaram os genes responsáveis por uma determinada doença. Estas informações podem ser positivas já que, sabendo dos riscos, as pessoas podem tomar providências que minimizem os efeitos ou a expressão da doença. Entretanto, devemos nos perguntar: qual será a reação dos pais ao saberem que o seu filho tem alta probabilidade de apresentar uma dada doença incurável ou de cura difícil? Qual será o comportamento de um indivíduo ao saber que nos próximos anos virá a apresentar uma doença incurável e devastadora como a doença de Alzheimer ou de Huntington?

Além destas, outras questões existem como as que envolvem o direito à privacidade. Por exemplo, o que aconteceria se planos de saúde ou companhias de seguros tivessem ou exigissem informações referentes a testes genéticos de susceptibilidade a doenças?

Outra aplicação direta dos conhecimentos advindos dos estudos de genômica humana diz respeito à terapia gênica para o tratamento de doenças herdáveis. A terapia gênica apresenta basicamente dois caminhos: (1) a troca do gene alterado por um gene normal, ou (2) o bloqueio da ação do gene alterado. Estas terapias são ainda experimentais e têm apresentado diversos efeitos colaterais durante o tratamento. Entretanto, o desenvol-

Foto: divulgação



vimento de novos métodos e o crescente conhecimento sobre processos celulares e metabólicos deverão levar em breve a técnicas eficientes e passíveis de serem aplicadas a um número crescente de pessoas.

Porém, assim como outros avanços tecnológicos, questões éticas devem ser levantadas. Por exemplo: (1) Em que estágio do desenvolvimento da doença deverá ser recomendado o uso de terapia gênica: logo que surgirem os sintomas ou após terem esgotado as possibilidades de tratamentos tradicionais? (2) Quem será responsável pela condução da terapia gênica: pesquisadores, médicos ou companhias? (3) Quem terá acesso a esta tecnologia?

Os fármacos que utilizamos são produzidos de forma a atuarem na maioria dos pacientes. Entretanto, nem todos reagem da mesma forma a um determinado medicamento. Por exemplo, no caso da doença de Alzheimer, os pacientes que apresentam uma variante genética denominada ApoE-4 reagem de forma insatisfatória aos fármacos disponíveis. Assim, para muitos cientistas, uma das aplicações imediatas dos estudos genômicos é a farmacogenética, ciência pela qual se administram medicamentos segundo o perfil genético de cada paciente. No futuro será comum que os pacientes se submetam a testes genéticos antes de o seu médico decidir o tratamento ou a dose a ser administrada. Como nos casos anteriores, o desenvolvimento da farmacogenética deve garantir que os laboratórios não direcionem as pesquisas a grupos genéticos predominantes em populações capazes de pagar a conta, em detrimento dos menos favorecidos.

Estas possibilidades e questionamentos são apenas o início. Hoje sabemos decifrar as letras e estamos engatinhando na compreensão das palavras, sendo apenas uma questão de tempo para aprendermos a ler o livro da nossa vida. E então? Criaremos uma nova sociedade como em “Gataca”, dominada por um novo tipo de segregação, a segregação genética? Iremos nos tornar homens centenários? Cobriremos o mundo de homens e cavaremos o nosso destino final? Enfim, como usaremos todo esse conhecimento?

Estas questões preocuparam desde o início cientistas e governos, tendo levado ainda na década de 1990 à “Declaração Uni-

versal do Genoma Humano e dos Direitos Humanos”.

Convocado em meados de 1997, o Comitê de Especialistas Governamentais representando mais de 80 países examinou o esboço redigido pelo Comitê Internacional de Bioética e aprovou o projeto de Declaração Universal do Genoma Humano e dos Direitos Humanos na 29ª sessão da Conferência Geral da Unesco (outubro/novembro de 1997). A Declaração apresenta 25 artigos divididos em sete itens: (a) a dignidade humana e o genoma humano, (b) direitos das pessoas interessadas, (c) investigações sobre o genoma humano, (d) condições para a investigação científica, (e) solidariedade e cooperação internacional, (f) fomento dos princípios da declaração, e (g) aplicação da declaração. No que diz respeito à dignidade humana e o Genoma Humano, a Declaração aponta:

Artigo 1º

O genoma humano subjaz à unidade fundamental de todos os membros da família humana e também ao reconhecimento de sua dignidade e diversidade inerentes. Num sentido simbólico, é a herança da humanidade.

Artigo 2º

a) Todos têm o direito ao respeito por sua dignidade e seus direitos humanos, independentemente de suas características genéticas.

b) Essa dignidade faz com que seja imperativo não reduzir os indivíduos a suas características genéticas e respeitar sua singularidade e diversidade.

Artigo 3º

O genoma humano, que evolui por sua própria natureza, é sujeito a mutações. Ele contém potencialidades que são expressas de maneira diferente segundo o ambiente natural e social de cada indivíduo, incluindo o estado de saúde do indivíduo, suas condições de vida, nutrição e educação.

Artigo 4º

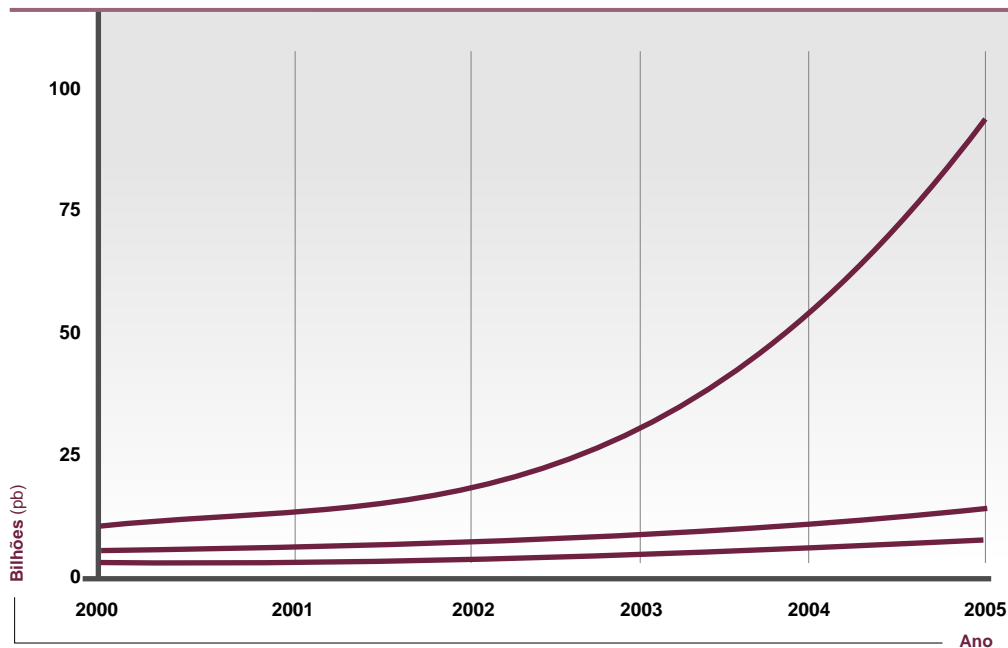
O genoma humano em seu estado natural não deve dar lugar a ganhos financeiros.

Os benefícios do conhecimento científico, em especial do genoma humano, são evidentes, mas o debate deve estar sempre em aceso, pois cabe à sociedade a decisão final sobre o uso e disponibilidade da informação.

Tabela 1 Tamanho e número de genes de genomas representativos

Espécie	Tipo de organismo	Tamanho do genoma	Número de genes
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Bactéria	5,8 x 10 ⁵ pb	470
<i>Escherichia coli</i>	Bactéria	4,6 x 10 ⁶ pb	4.288
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Levedura	1,2 x 10 ⁷ pb	6.034
<i>Caenorhabditis elegans</i>	Nematóide	9,7 x 10 ⁷ pb	18.424
<i>Arabidopsis thaliana</i>	Planta	1,2 x 10 ⁸ pb	25.498
<i>Drosophila melanogaster</i>	Inseto (mosca da fruta)	1,8 x 10 ⁸ pb	13.601
<i>Gallus domesticus</i>	Ave (galinha)	1,2 x 10 ⁹ pb	~30.000
<i>Xenopus laevis</i>	Anfíbio (sapo)	3,1 x 10 ⁹ pb	~25.000
<i>Homo sapiens</i>	Mamífero (homem)	3,2 x 10 ⁹ pb	~30.000
<i>Triticum aestivum</i>	Planta (trigo)	1,7 x 10 ¹⁰ pb	~30.000

Figura 1 Progresso no seqüenciamento de genomas com base nos dados disponíveis no GeneBank.



Bibliografia

BROWN, T. A. 2003. CLONAGEM GÊNICA E ANÁLISE DE DNA. 4. ED. PORTO ALEGRE: ARTMED, 346 P.

GENOME ATLAS. [HTTP://WWW.CBS.DTU.DK/SERVICES/GENOMEATLAS/](http://www.cbs.dtu.dk/services/genomeatlas/). ACESSADO EM SETEMBRO DE 2007.

HAUSMANN, R. 1997. HISTÓRIA DA BIOLOGIA MOLECULAR. RIBEIRÃO PRETO: SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA, 295 P.

LESK, A. M. 2003. INTRODUCTION TO BIOINFORMATICS. OXFORD, NEW YORK: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 283 P.

LEWIN, B. 2007. GENES IX. SUDBURY, MASSACHUSETTS, USA: JONES & BARTLETT PUBLISHERS, 892 P.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/).

ACESSADO EM SETEMBRO DE 2007.

NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE: [HTTP://WWW.GENOME.GOV/](http://www.genome.gov/). ACESSADO EM SETEMBRO DE 2007.

STRACHAN, T. E READ, A. P. 2002. GENÉTICA MOLECULAR HUMANA. PORTO ALEGRE: ARTMED, P.576.

THE INSTITUTE OF GENOMIC RESEARCH.: [HTTP://WWW.TIGR.ORG](http://www.tigr.org/). ACESSADO EM SETEMBRO DE 2007.

UNESCO. [HTTP://PORTAL.UNESCO.ORG](http://portal.unesco.org/). ACESSADO EM SETEMBRO DE 2007.

WATSON J. D. "THE HUMAN GENOME PROJECT: PAST, PRESENT AND FUTURE." SCIENCE 248: 44-51, 1990.

WATSON, J. D. E BERRY, A. 2005. DNA: O SEGREDO DA VIDA. SÃO PAULO: COMPANHIA DAS LETRAS, 480 P.