

ATIVIDADE - HERANÇA DA SENSIBILIDADE AO GOSTO AMARGO

OBJETIVO: Conhecer o modo de herança e as bases moleculares de uma característica com herança Mendeliana em humanos: a variação na habilidade de sentir o gosto amargo. Entender a conexão entre os princípios de herança Mendelianos e as variações alélicas decorrentes de polimorfismos de sítio únicos (single nucleotide polymorphisms, SNPs) no gene principal que influencia a sensibilidade à PTC.

I. DESCOBERTA DA VARIAÇÃO NA SENSIBILIDADE AO GOSTO AMARGO

Em 1931, um químico chamado Arthur Fox utilizava um produto químico em pó chamado feniltiocarbamida (phenylthiocarbamide, PTC), até que, acidentalmente, deixou um pouco do pó escapar. Fox e outro cientista acabaram por ingerir um pouco do ar contendo PTC. O colega do Dr. Fox salientou o quão amargo era o pó e Fox ficou surpreso pois, apesar de estar muito mais próximo do produto, não sentiu nenhum gosto. Ambos experimentaram o pó novamente e mais uma vez, Fox o descreveu como sem nenhum sabor enquanto seu colega insistia que o pó era extremamente amargo. Fox distribuiu cristais de PTC a seus amigos e familiares e perguntou se eles sentiam algum gosto. Algumas pessoas, como Fox, não sentiam gosto algum; outros o descreviam com amargo. Estudos posteriores mostraram que a habilidade de sentir o gosto da PTC tinha um componente genético – as pessoas tinham uma maior probabilidade de sentir o gosto da PTC se outros membros de sua família também o sentiam. Hoje sabemos que a sensibilidade à PTC é um exemplo de herança Mendeliana clássica. A sensibilidade à PTC é controlada por um alelo dominante (S) que determina sensibilidade à PTC e um alelo recessivo (s), não sensível à PTC

II. TESTE DE SENSIBILIDADE À PTC

Se tivéssemos acesso a aulas presenciais, nós realizaríamos a prática a seguir na sala de aula. Vamos então responder as perguntas abaixo com resultados das turmas anteriores. Quando voltarmos às aulas presenciais, nós faremos o teste. Por enquanto, invente um fenótipo para você (sensível ou insensível). Por exemplo, se você gosta de rúcula, brócolis e café sem açúcar provavelmente você é insensível ao gosto amargo.

1. Qual o número de pessoas sensíveis e não sensíveis à PTC? (números fictícios)

Sensíveis à PTC: _____ 45 _____ Não sensíveis à PTC: _____ 15 _____

2. Qual a frequência de pessoas sensíveis e não sensíveis à PTC?

Sensíveis à PTC: _____ 75% _____ Não sensíveis à PTC: _____ 25% _____

III. GENÉTICA MENDELIANA

1. Qual é, provavelmente, o seu genótipo se você sentiu o gosto?

_____ SS ou Ss _____

2. Você acredita que a sensibilidade à PTC é uma característica comum na população? Por quê?

_____ Comum porque a maioria dos indivíduos são sensíveis _____

3. Baseado no seu(s) possível(is) genótipo(s), você poderia ter um(a) filho(a) sensível ao PTC:

a) com outro genitor sendo sensível.

b) com outro genitor sendo insensível?

IV. GENÉTICA MOLECULAR

Na maioria das populações testadas, a tira de papel com PTC gera uma resposta intensa em cerca de 70% das pessoas enquanto 30% delas não sentem absolutamente nenhum gosto.

Pouco mais de 70 anos depois após o incidente no laboratório do Dr. Fox, foi descoberto o principal gene envolvido na sensibilidade ao PTC, o gene TAS2R38. Este gene codifica um domínio transmembrana do receptor de gosto amargo expresso nas papilas gustatórias da língua. A ligação de moléculas ao receptor TAS2R38 é o que leva à percepção do gosto amargo. A variação na sequência nucleotídica deste gene explica a maior parte da variação de sensibilidade à PTC. O gene tem um único éxon com 1002 pares de base de comprimento. Há três polimorfismos descritos para este gene.

Examine a sequência de nucleotídeos do alelo dominante (que confere sensibilidade) e do alelo recessivo (não sensível à PTC) e responda as perguntas a seguir. As respostas deverão ser entregues em folha avulsa na próxima aula. A região do gene entre os nucleotídeos 241 e 840 não está representada no alinhamento.

```

DOM 1      ATGTTGACTCTAACTCGCATCCGCACTGTGTCTTATGAAGTCAGGAGTACATTTCTGTTC 60
          |||
REC 1      ATGTTGACTCTAACTCGCATCCGCACTGTGTCTTATGAAGTCAGGAGTACATTTCTGTTC 60

DOM 61     ATTTTCAGTCCTGGAGTTTGCAGTGGGGTTTCTGACCAATGCCTTCGTTTTCTTGGTGAAT 120
          |||
REC 61     ATTTTCAGTCCTGGAGTTTGCAGTGGGGTTTCTGACCAATGCCTTCGTTTTCTTGGTGAAT 120

DOM 121    TTTTGGGATGTAGTGAAGAGGCAGCCACTGAGCAACAGTGATTGTGTGCTGTGTCTC 180
          |||
REC 121    TTTTGGGATGTAGTGAAGAGGCAGCCACTGAGCAACAGTGATTGTGTGCTGTGTCTC 180

          181 ... 740

DOM 781    TGTGCTGCCTTCATCTCTGTGCCCTACTGATTCTGTGGCGCGACAAAATAGGGGTGATG 840
          |||
REC 781    TGTGTTGCCTTCATCTCTGTGCCCTACTGATTCTGTGGCGCGACAAAATAGGGGTGATG 840

DOM 841    GTTTGTGTTGGGATAAATGGCAGCTTGTCCCTCTGGGCATGCAGCCGTCTGATCTCAGGC 900
          |||
REC 841    GTTTGTGTTGGGATAAATGGCAGCTTGTCCCTCTGGGCATGCAGCCATCTGATCTCAGGC 900

DOM 901    AATGCCAAGTTGAGGAGAGCTGTGATGACCATTCTGCTCTGGGCTCAGAGCAGCCTGAAG 960
          |||
REC 901    AATGCCAAGTTGAGGAGAGCTGTGATGACCATTCTGCTCTGGGCTCAGAGCAGCCTGAAG 960

DOM 961    GTAAGAGCCGACCACAAGGCAGATTCCCGGACACTGTGCTGA 1002
          |||
REC 961    GTAAGAGCCGACCACAAGGCAGATTCCCGGACACTGTGCTGA 1002

```

1. Quais são as diferenças observadas entre as sequências de nucleotídeos dos dois alelos?

Três SNPs foram observados, sendo uma transversão C/G ou G/C na posição 145, uma transição C/T ou T/C na posição 785 e uma transição G/A ou A/G, na posição 875. Com relação à sequência de aminoácidos da proteína formada, os aminoácidos formados a partir desses SNPs estariam nas posições 49, 262 e 296, respectivamente.

2. Quais as consequências dessas variações nucleotídicas na sequência de aminoácidos desses dois alelos? Para responder essa questão, considere o quadro de leitura +1 e lembre-se que cada linha contém uma quantidade de nucleotídeos múltipla de 3.

A consequência é que nos sítios onde ocorreram os SNPs, no alelo dominante ocorrerá a formação dos aminoácidos prolina, alanina e valina enquanto que no alelo recessivo, os aminoácidos produzidos serão alanina, valina e isoleucina.

Tradução do alelo dominante:

1

Metionina-leucina-treonina-leucina-treonina-arginina-isoleucina-arginina-treonina-valina-serina-tirosina-ác. Glutâmico-valina-arginina-serina-treonina-fenilalanina-leucina-fenilalanina 60

61 isoleucina-serina-valina-leucina-ác.
Glutâmico-fenilalanina-alanina-valina-glicina-fenilalanina-leucina-treonina-asparagina-alanina-fenilalanina-valina-fenilalanina-leucina-valina-asparagina 120
121 fenilalanina-triptofano-ác.
Aspártico-valina-valina-lisina-arginina-glutamina-**prolina**-leucina-serina-asparagina-serina-ac.
Aspártico-cisteína-valina-leucina-leucina-cisteína-leucina 180

181...740

781
cisteína-**alanina**-alanina-fenilalanina-isoleucina-serina-valina-prolina-leucina-leucina-isoleucina-leucina-triptofano-arginina-ác. Aspártico-lisina-isoleucina-glicina-valina-metionina 840
84
valina-cisteína-valina-glicina-isoleucina-metionina-alanina-alanina-cisteína-prolina-serina-glicina-histidina-alanina-alanina-**valina**-leucina-isoleucina-serina-glicina 900
901
asparagina-alanina-lisina-arginina-arginina-alanina-valina-metionina-treonina-isoleucina-leucina-leucina-triptofano-alanina-glutamina-serina-serina-leucina-lisina 960
961 valina-arginina-alanina-ác. Aspártico-histidina-lisina-alanina-ác. Aspártico-serina-arginina-treonina-leucina-cisteína-stop 1002

Tradução do alelo recessivo:

1
Metionina-leucina-treonina-leucina-treonina-arginina-isoleucina-arginina-treonina-valina-serina-tirosina-ác. Glutâmico-valina-arginina-serina-treonina-fenilalanina-leucina-fenilalanina 60

61 isoleucina-serina-valina-leucina-ác.
Glutâmico-fenilalanina-alanina-valina-glicina-fenilalanina-leucina-treonina-asparagina-alanina-fenilalanina-valina-fenilalanina-leucina-valina-asparagina 120
121 fenilalanina-triptofano-ác.
Aspártico-valina-valina-lisina-arginina-glutamina-**alanina**-leucina-serina-asparagina-serina-ac.
Aspártico-cisteína-valina-leucina-leucina-cisteína-leucina 180

181...740

781
cisteína-**valina**-alanina-fenilalanina-isoleucina-serina-valina-prolina-leucina-leucina-isoleucina-leucina-triptofano-arginina-ác. Aspártico-lisina-isoleucina-glicina-valina-metionina 840
84
valina-cisteína-valina-glicina-isoleucina-metionina-alanina-alanina-cisteína-prolina-serina-glicina-histidina-alanina-alanina-**isoleucina**-leucina-isoleucina-serina-glicina 900
901
asparagina-alanina-lisina-arginina-arginina-alanina-valina-metionina-treonina-isoleucina-leucina-leucina-triptofano-alanina-glutamina-serina-serina-leucina-lisina 960
961 valina-arginina-alanina-ác. Aspártico-histidina-lisina-alanina-ác. Aspártico-serina-arginina-treonina-leucina-cisteína-stop 1002

3. Proponha uma hipótese para explicar as diferenças fenotípicas causadas por esses dois alelos.

Os indivíduos homocigotos recessivos que produzem os aminoácidos alanina, valina e isoleucina são insensíveis à PTC, enquanto que os heterocigotos (alanina, valina e isoleucina / prolina, alanina e valina) ou homocigotos dominantes (prolina, alanina e valina) são sensíveis. Algumas hipóteses para essa diferença na sensibilidade podem ser levantadas: (i) as substituições podem levar à quebras nas rotas bioquímicas das enzimas; (ii) alteração na estrutura de uma proteína, (iii) alteração na estrutura de receptores (por exemplo, a alteração estrutural dos receptores das papilas gustativas pode levar a perda da ligação entre o receptor e o sinal); (iv) perda da função de um gene (no caso, gene TAS1R38).

4. Em alguns casos, há uma variação na intensidade com a qual os indivíduos sensíveis percebem o estímulo amargo. Quais são as possíveis explicações para essa variação?

Idade, crianças sentem mais gosto amargo. Tabagismo e alimentação rica em pimenta.