

Variabilidade Genética – Sensibilidade ao PTC

A variabilidade humana em termos de DNA é enorme. Dois genomas humanos escolhidos ao acaso diferem aproximadamente em uma a cada 500 nucleotídeos, sendo assim, em virtude do amplo tamanho do genoma humano, isso implica em seis milhões de diferenças. Dessa forma, também devido ao grande tamanho do genoma, em dois genomas humanos selecionados ao acaso, 99,9% da seqüência do DNA é idêntica, o 0,1% restante do DNA contém algumas diferenças ou variações entre os indivíduos. A essa variação, denomina-se polimorfismo e origina-se através das mutações.

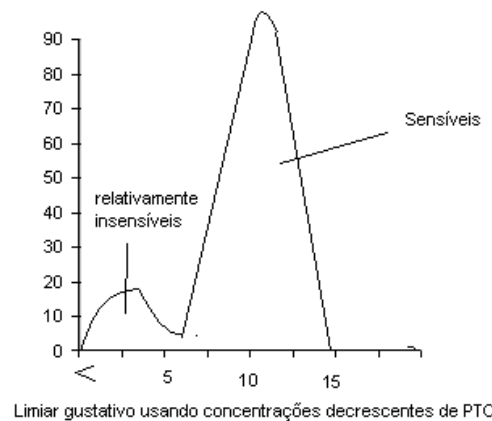
Alguns genes apresentam com variação em sua constituição, isto é, apresentam variantes alélicos, muitas vezes polimórficos. Alelos polimórficos são definidos como variações na seqüência genética que ocorrem na população com uma freqüência igual ou superior a 1%. Como resultado da presença desses polialelismo pode ocorrer aumento, diminuição ou perda de função das enzimas polimórficas. Essas variações que podem afetar o fenótipo ao estarem em uma região de codificação de uma proteína estão sujeitas à força da seleção natural sendo selecionadas e retidas por esta, representando um importante passo na evolução.

Um exemplo de polimorfismo bem caracterizado e distribuído diferentemente na população mundial é o *gene TAS2R38* um dos responsáveis pela percepção do gosto amargo, sendo o principal responsável pelo receptor de gosto ao PTC. O PTC é um composto orgânico que possui gosto amargo para alguns indivíduos e para outros não, dependendo da composição genética do indivíduo. Após posterior investigação, descobriu-se que aproximadamente 75% da população humana podem sentir o PTC, variando como no caso dos aborígenes da Austrália e Nova Guiné os quais apenas 58% possuem sensibilidade ao PTC, até os indígenas das Américas, sendo os indivíduos mais sensíveis ao gosto (98%). Entre os africanos subsaarianos, 90% sentem o gosto amargo e entre os europeus e asiáticos a sensibilidade é verificada em 70% dos indivíduos. Na maioria dos animais que comem plantas, foram encontrados igualmente o gene para o gosto PTC. Isto é provavelmente porque o PTC é encontrado frequentemente nas plantas com produtos químicos tóxicos, [mas também é encontrada em certas plantas das famílias das **Gramineae** (gramas, capins etc) e das **Cruciferae** ou **Brassicaceae** (couve, couve-flor, brócolis, repolho, etc.]. Assim, os animais que têm a

habilidade de sentir o PTC aprendem a evitar determinadas espécies de plantas e foram favorecidos na seleção natural. Entretanto, com o tempo, os seres humanos perderam a necessidade de poder sentir o PTC. Assim, o gene do gosto ao PTC está começando a diminuir na população humana.

A descoberta, dessa variabilidade se deu ao acaso, quando, em 1931, o químico Norte-Americano Arthur Fox manipulava feniltiocarbamida (PTC), e espalhou acidentalmente cristais deste composto em seu laboratório. Imediatamente sentiu forte gosto amargo, mas curiosamente seu assistente nada sentiu. Intrigado, submeteu outras pessoas à prova e percebeu que existia diferença entre elas, em relação ao gosto da substância.

Quando muitos indivíduos são testados com soluções de diferentes concentrações de PTC, verifica-se que eles se distribuem em dois fenótipos: sensíveis e insensíveis. Porém, essa distinção não é absoluta, visto que a distribuição de suas sensibilidades gustativas apresenta uma grande variação, mostrando dois picos, um para os sensíveis e outro para os insensíveis; e certa sobreposição de alguns indivíduos difíceis de classificar.



Estudos recentes mostraram que o gene responsável pelo desenvolvimento da sensibilidade ao PTC está no cromossomo 7 e possui cinco formas alélicas, onde uma delas (**t**) condiciona a insensibilidade a feniltiocarbamida, sendo recessiva em relação aos outros alelos.

O gene *TAS2R38* codifica uma proteína receptora transmembranar e consiste numa seqüência nucleotídica de 1.002 pares de bases.

Kim et al. (2003) sequenciaram o gene *TAS2R38* e identificaram 3 SNPs codificadores que formam 5 haplótipos distribuídos em proporções

diferentes nas diversas populações humanas existentes.

O quadro mostra que o SNP que os sensíveis possuem é o nucleotídeo Citosina enquanto os insensíveis possuem uma Guanina na posição 145. Isso significa que os sensíveis produzem uma proteína com valina em sua composição, e os insensíveis codificam isoleucina. Além desta, outros dois SNP diferentes podem ser observados em humanos em relação ao gene TAS2R38 na posição 785 e 886. Na posição 785, os sensíveis ao PTC possuem uma Citosina como nucleotídeo e os insensíveis, Timina. Em relação à posição 886, os sensíveis possuem uma Guanina e os insensíveis uma Adenina.

Posição	sensível		insensível	
	Códon	aminoácido	Códon	aminoácido
145	CCA	Prolina	GCA	Alanina
785	GCT	Alanina	GTT	Valina
886	GTC	valina	ATC	Isoleucina

Dessa forma, qualquer indivíduo com um único SNP para a sensibilidade na posição 145, ou 785 ou 886, possuirá uma cópia funcional deste gene e pode fazer a proteína e é sensível ao PTC.

Sendo assim, os alelos dominantes que produzem a sensibilidade podem ser vistos no quadro abaixo quando comparado às três posições e seus nucleotídeos. C145G, C785T e G886A.

Os haplótipos PAV, PVI, AAI, AAV e AVI, são por causa dos aminoácidos codificados nas três posições diferentes.

- P – Prolina
- A – Alanina
- V – Valina
- I – Isoleucina

Os insensíveis (tt) são homocigotos AVI, pois não possui nenhum SNP responsável pela sensibilidade em nenhuma das três posições. Todos os outros haplótipos (T1, T2, T3 e T4) são considerados dominantes em relação ao haplótipo



AVI e produzem um fenótipo sensível ao PTC. Todas estas quatro formas alélicas determinam uma expressividade variável entre os indivíduos sensíveis, que vai desde condições intermediárias até a mais sensível. Ou seja, elas formam genótipos (Tn,Tn e Tn,t), onde alguns determinam a percepção ao gosto amargo somente em soluções de PTC com altas concentrações, enquanto, outros são capazes de fazerem os indivíduos sentirem tal gosto até em concentrações de PTC muito baixas. Alguns estudos mostraram que os indivíduos homocigotos sensíveis experimentam uma amargura mais intensa do que os indivíduos que são heterocigotos.

A sequenciação do gene TAS2R38 em vários indivíduos revelou a ocorrência de 3 SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) codificantes que originam 5 haplótipos: PAV, PVI, AAI, AAV, AVI

Haplotype	Nucleotide Position												Occurrences					
	1	2	5	6	6	7	7	8	8	8	99	9	Af	As	Eu	NA	Total	
	2	4	3	7	9	9	3	8	2	2	8	22						9
hsA	CGC	CCA	CAC	AAT	ACC	AAC	AAA	GCT	CGC	GTC	ATG	CTG	38	76	51	19	184	
	-R-	-P-	-H-	-N-	-T-	-N-	-K-	-A-	-R-	-V-	-M-	-L-						
hsB	CGC	CCA	CAC	AAT	ACC	AAC	AAA	GTT	CGC	ATC	ATG	CTG	1	0	0	0	1	
	-R-	-P-	-H-	-N-	-T-	-N-	-K-	-V-	-R-	-I-	-M-	-L-						
hsC	CGC	GCA	CGC	AAT	ACC	AAC	AAA	GCT	CGC	ATC	ATG	CTG	1	0	0	0	1	
	-R-	-A-	-R-	-N-	-T-	-N-	-K-	-A-	-R-	-I-	-M-	-L-						
hsD	CGC	GCA	CAC	AAT	ACC	AAC	AAA	GCT	CGC	ATC	ATG	CTG	9	1	0	0	10	
	-R-	-A-	-H-	-N-	-T-	-N-	-K-	-A-	-R-	-I-	-M-	-L-						
hsE	CGC	GCA	CAC	AAT	ACC	AAC	AAA	GCT	CGC	GTC	ATG	CTG	2	0	5	0	7	
	-R-	-A-	-H-	-N-	-T-	-N-	-K-	-A-	-R-	-V-	-M-	-L-						
hsF	CGC	GCA	CAC	AAT	ACC	AAC	AAA	GCT	TGC	ATC	ATG	CTG	1	0	0	0	1	
	-R-	-A-	-H-	-N-	-T-	-N-	-K-	-A-	-C-	-I-	-M-	-L-						
hsG	CGC	GCA	CAC	AAT	ACC	AAC	AAA	GTT	CGC	ATC	ATG	CTG	10	61	54	1	126	
	-R-	-A-	-H-	-N-	-T-	-N-	-K-	-V-	-R-	-I-	-M-	-L-						
													62	138	110	20	330	Total
ptA	CAC	CCA	CAC	AAC	ACC	GAC	AAG	GCT	CGT	GTC	ACG	CTG						
	-H-	-P-	-H-	-N-	-T-	-D-	-K-	-A-	-R-	-V-	-T-	-L-						
ggA	CGC	CCA	CAC	AAC	ATC	GAC	AAA	GCT	CGC	GTC	ACA	CCG						
	-R-	-P-	-H-	-N-	-I-	-D-	-K-	-A-	-R-	-V-	-T-	-P-						