

Lucas D'ávila

**IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES MOLECULARES COM
FENÓTIPOS DICOTÔMICOS RELACIONADOS À
PERCEPÇÃO DE SABORES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para
cumprimento da disciplina TCC II
(BIO7016) do currículo do Curso de
Graduação em Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Santa
Catarina

Orientadora: Prof^a Dr^a Andrea Marrero.

Florianópolis
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

D'ávila, Lucas
IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES MOLECULARES COM
FENÓTIPOS DICOTÔMICOS RELACIONADOS À PERCEPÇÃO DE
SABORES / Lucas D'ávila ; orientadora, Andrea Rita
Marrero, coorientador, Carlos Roberto Zanetti, 2018.
51 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de
Ciências Biológicas, Graduação em Ciências Biológicas,
Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

1. Ciências Biológicas. 2. Genética dos Sabores.
3. Polimorfismos de nucleotídeos único. I. Marrero,
Andrea Rita. II. Zanetti, Carlos Roberto. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Ciências Biológicas. IV. Título.

Lucas D'ávila

**IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES MOLECULARES COM
FENÓTIPOS DICOTÔMICOS RELACIONADOS À
PERCEPÇÃO DE SABORES**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel em Ciências Biológicas”, e aprovado em sua forma final pelo Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Prof. Dr. Carlos Roberto Zanetti
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof^ª Dr^a Andrea Rita Marrero,
Orientadora

Prof. Dr. Guilherme Toledo da Silva

Ramon Diedrich

Este trabalho é dedicado aos meus
pais, meus exemplos de vida

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus PAIS, pois sempre me incentivaram e me deram o suporte necessário para seguir estudando biologia, dando todo o apoio que eu precisava, além de me ensinarem bons valores pra seguir na vida.

Agradeço a minha NAMORADA que sempre me apoiou mesmo em tempos de dificuldades e me aceita com todos os meus defeitos, me ajudando sempre ao longo dessa jornada da faculdade.

A minha orientadora Andrea Marrero que me acolheu e foi a minha salvação nessa reta final do curso, e não mediu esforços para que eu conseguisse realizar este trabalho, sempre apoiando com tudo que eu precisava.

A todos os meus verdadeiros amigos que também foram essenciais para manter o ânimo e o bom humor ao longo do curso.

Aos professores da banca por aceitaram gentilmente participar da avaliação deste trabalho.

E a todos os professores do curso que somaram para o meu conhecimento sobre biologia.

“A sabedoria é uma virtude que devemos tentar cultivar ao longo de toda a vida. Uma pessoa nunca tem tanta sabedoria ao ponto que seja impossível ela ficar ainda mais sábia. Os sábios sabem disso...” (The Witcher 3, 2015)

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo realizar o levantamento e revisão bibliográfica dos genes envolvidos na percepção de cada modalidade gustativa (doce, umami, azedo, salgado, amargo) bem como de suas variantes alélicas visando identificar o componente genético da capacidade dos indivíduos de identificar tais gostos. Os polimorfismos dos genes TAS2R38 e OR6A2 foram escolhidos como modelo, pois apresentam variações relevantes na percepção de gosto e cheiro respectivamente. Os SNPs do gene TAS2R38 foram relacionados à detecção de PTC/PROP, frequência dos fenótipos *taster* e *non-taster*, aspectos evolutivos e influência nos hábitos alimentares. Os polimorfismos do gene OR6A2 estavam ligados à detecção de cheiros desagradáveis evocados pelo coentro. O avanço contínuo dos estudos na área da genética dos gostos e sabores mostra cada vez mais que este assunto é muito mais extenso e complexo do que se esperava.

Palavras-chave: gosto, genética, PTC, PROP, cheiro, odor, SNP, polimorfismos, TAS2R38, OR6A2, sabor, doce, amargo, umami, salgado, azedo.

ABSTRACT

This work had as objective gather and review bibliography about genes involved in taste perception (sweet, umami, sour, salty, bitter) as well allelic variation used to identify the genetic compound responsible to perceive these tastes. SNPs from TAS2R38 and OR6A2 were chosen as models because they present relevant variations in taste and smell perception. Polymorphisms from TAS2R38 were related to PTC/PROP detection, phenotypic frequencies from taster and non-taster, evolutionary traits and food behaviors. SNPs from OR6A2 were connected to detection unpleasant smells given by cilantro. Continue advances shows unexpected complexity and broad knowledge in this field.

Keywords: genetic, PTC, PROP, smell, odor, SNP, polimorfism, TAS2R38, OR6A2, flavor, sweet, bitter, umami, salty, sour

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tipos de papilas e poro gustativo	14
Figura 2 - Fluxograma da metodologia aplicada	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Genes e seus SNPs relacionados à alteração na percepção de gostos e odores.....	33
Tabela 2 - Frequências dos haplótipos do gene TAS2R38	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TRC	Células Receptoras de Gosto (<i>Taste Receptor Cells</i>)
GPCR	Células Receptoras Acopladas a Proteína G (<i>G-Protein Coupled Receptor</i>)
T1R	Receptor de gosto 1 (taste receptor 1)
TAS1R	Receptor de gosto, tipo 1, membro 1 (taste receptor, type 1, member 1) - gene
T1R1	Receptor expresso do gene TAS1R1
T1R2	Receptor expresso do gene TAS1R2
T1R3	Receptor expresso do gene TAS1R3
PLC β 2	Fosfolipase beta 2
IP3	Inositol-1,4,5-trifosfato
TRPM5	Canal receptor de cátion seletivo de potencial transitório M5
MSG	Glutamato Monossódico
IMP	Inosina-5'-monofosfato
GMP	Guanosina-5'-monofosfato
mGluR	Receptor metabotrópico de glutamato
NMDA	N-metil-D-aspartato
L-AP-4	L-2-amino-4-fosfonobutirato
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> (Polimorfismo de nucleotídeo único)
NaCl	Cloreto de Sódio
TAS2R	Receptor de gosto, tipo 2
PTC	feniltiocarbamida
PROP	6-n-propiltiouracil
TRP	Receptor de potencial transiente
PKD	Policistina
ENaC	Canal de sódio epitelial
TRPV	Receptor de canal de cátion transiente potencial da subfamília V
CD36	<i>Cluster of differentiation</i> (Cluster de diferenciação 36)
OR	Receptor Olfativo (<i>Olfactory Receptor</i>)
cAMP	Adenosina-Monofosfato-Cíclico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 O GOSTO DOCE.....	15
1.2 GOSTO UMAMI.....	17
1.3 GOSTO AMARGO.....	20
1.4 GOSTO AZEDO.....	23
1.5 GOSTO SALGADO.....	25
1.6 MODALIDADES DE GOSTOS NÃO CANÔNICOS.....	27
1.7 OLFAÇÃO E GENES RELACIONADOS.....	28
2 OBJETIVOS.....	32
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	32
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
3 METODOLOGIA.....	32
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
4.1 GENE <i>TAS2R38</i> E PTC/PROP.....	34
4.2 FREQUÊNCIAS DE “ <i>TASTERS</i> ” E “ <i>NON-TASTERS</i> ” NA POPULAÇÃO EM GERAL.....	35
4.3 INFLUÊNCIAS DO STATUS “ <i>TASTER</i> ” NOS HÁBITOS ALIMENTARES.....	38
4.4 SELEÇÃO NATURAL E “ <i>NON-TASTERS</i> ”.....	39
4.5 COENTRO.....	40
5 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

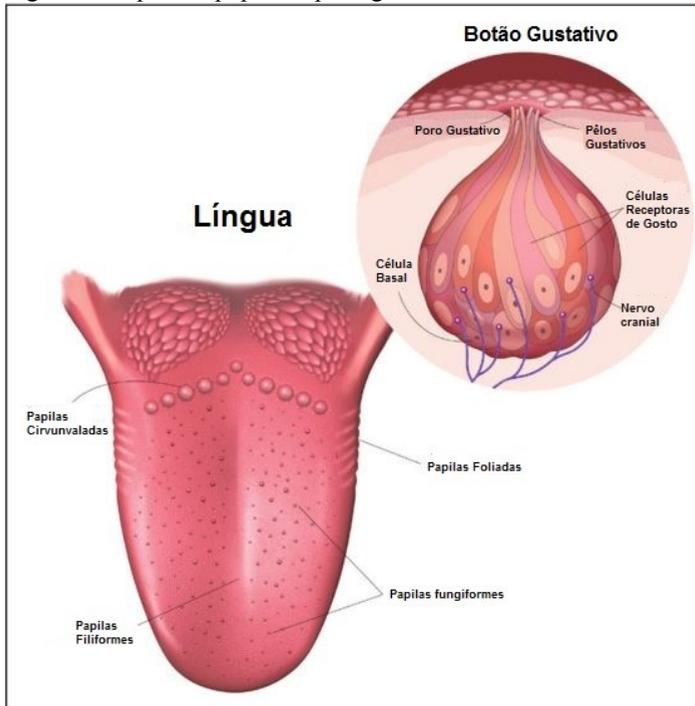
Para começar o estudo sobre genética dos gostos, vale a pena elucidar as definições dos termos “sabor” e “gosto” que podem ser facilmente confundidos.

O sabor faz parte de uma percepção multimodal, visto que quando um alimento ou uma bebida são consumidos, ao mesmo tempo os sistemas gustativo, olfatório e somatossensorial são estimulados. Estes estímulos são integrados pelo cérebro, primariamente na parte anterior ventral da ínsula e posteriormente transmitido para regiões do tronco cerebral e tálamo, bem como regiões da amígdala, córtex orbitofrontal e córtex anterior cingulado, gerando a sensação de sabor propriamente dito (SMALL, 2012).

Por outro lado, a definição biológica de gosto ou gustação engloba somente o que é sentido por meio do sistema gustativo, especificamente por células receptoras de gosto ou células gustativas (TRC), que formam botões gustativos (contendo de 50-150 TRCs), os quais estão distribuídos nas papilas gustativas (BACHMANOV; BEAUCHAMP, 2007). As células receptoras gustativas projetam microvilosidades, como se fossem “pelos”, na superfície apical dos botões gustativos, formando um “poro gustativo”, sendo este o sítio de interação com estímulos de gosto (ou ligantes), substâncias químicas geralmente solúveis em água.

Quatro tipos de papilas gustativas distintas anatomicamente são encontradas na superfície da língua: fungiformes, circunvaladas, foliadas e filiformes. Os humanos possuem uma média de 195 papilas fungiformes, localizadas em sua maioria na parte anterior da língua. As papilas foliadas são estruturas semelhantes a dobras localizadas nas porções mais laterais e as circunvaladas formam um “V” invertido na porção posterior. As papilas filiformes não possuem receptores gustativos, mas exercem funções de transmissão de estímulos somatossensoriais (tato, temperatura e dor, textura) (veja Figura 1). Também são encontradas papilas em outras regiões, como no palato, orofaringe, laringe, epiglote e esôfago superior (BACHMANOV; BEAUCHAMP, 2007; CHANDRASHEKAR et al., 2006; GRAVINA; YEP; KHAN, 2013).

Figura 1 - Tipos de papilas e poro gustativo



Fonte: GRAVINA; YEP; KHAN (2013)

A sensação gustativa permite que os animais identifiquem os tipos de nutrientes encontrados em determinados alimentos e que são mais adequados para suas necessidades metabólicas e ainda identifiquem alguns alimentos potencialmente tóxicos ou estragados encontrados na natureza que trariam prejuízos a sua saúde. Os seres humanos podem detectar diversos tipos de gostos sendo eles: doce, salgado, umami, azedo e amargo que são considerados os gostos básicos. Ainda há outros tipos de gostos, porém são bastante questionados como, o de ácidos graxos, metálico, carbonato entre outros (ABUMRAD, 2005; CHAUDHARI, NIRUPA; ROPER, 2010).

Alimentos doces geralmente são ricos em carboidratos, o que indica um alto valor energético, o gosto umami permite que os animais reconheçam comidas compostas de aminoácidos, já as sensações de azedo e amargo podem mostrar que tal alimento é tóxico ou está estragado e o gosto salgado ajuda os seres vivos a consumirem

alimentos que irão auxiliar na regulação do equilíbrio de eletrólitos (GRAVINA; YEP; KHAN, 2013).

A hipótese mais aceita de como a transmissão dos gostos é realizada é a do modelo “labelled-line”. Este modelo sugere que diferentes TRCs definem os diferentes tipos de gostos e a ativação de um único tipo de TRC é suficiente para codificar a qualidade do gosto, ou seja, cada TRC de um botão gustativo interpreta uma modalidade de gosto (CHANDRASHEKAR et al., 2006; HELLEKANT; NINOMIYA; DANILOVA, 1998).

Estudos bioquímicos e eletrofisiológicos demonstram que a detecção de azedo e salgado são mediadas por meio de canais de íons diretamente (ionotrópicos). Já a detecção de amargo, doce e umami costumam envolver receptores acoplados a proteína G que são metabotrópicos (GPCRs). (MONTMAYEUR, J P et al., 2001). Além disso, três tipos de células são encontradas nas papilas: células do tipo I (glial-like), que tem papel de suporte para as outras células; tipo II, que possuem os receptores de doce e amargo, mas não sinalizam diretamente para o nervo sensorial com neurotransmissores; e por último, tipo III, que possuem receptores para o salgado e o azedo e liberam os neurotransmissores diretamente no nervo correspondente (REED, D. R.; XIA, 2015).

1.1 O Gosto Doce

A sensação que o gosto doce provoca é provavelmente a que mais causa a sensação de prazer quando consumido. O principal objetivo dessa modalidade de gosto é identificar alimentos doces, que são naturalmente ricos em açúcares, os quais possuem alto valor calórico fornecem a glicose, que é essencial para o funcionamento e homeostase do metabolismo energético em geral sendo o principal combustível para o cérebro. (BRESLIN; SPECTOR, 2008).

A percepção do gosto doce tem como responsável uma superfamília de GPCRs (classe C), os T1Rs (*taste receptor 1*) , expressados pelos genes *TAS1Rs* (*taste receptor, type 1, member 1*), que se combinam para gerar receptores heterodiméricos, o T1R2 e o T1R3 que associados funcionam como receptores de doce, expressados especificamente pelos genes *TAS1R2* e *TAS1R3*. (LI, X et al., 2002; ZHANG et al., 2003). Os genes *TAS1R1*, *TAS1R2* e *TAS1R3* estão localizados num *cluster* no cromossomo 1 (1p36) e decodificam proteínas similares de 841, 839 e 852 aminoácidos respectivamente (LIAO; SCHULTZ, 2003).

De acordo com MEYERS e BREWER (2008) o heterodímero T1R2 + 3 reconhece ligantes tais como açúcares (frutose, galactose, sacarose, lactose, maltose), aminoácidos doces (glicina, D-triptofano), proteínas doces (monelina, taumatina) e adoçantes de alta potência (acesulfame-K, aspartame, ciclamato, dulcina, neotame, sacarina, sucralose). Além disso, alguns componentes de gosto doce podem penetrar a membrana das TRCs e atuar em alvos intracelulares e ativar a cascata de sinalização.

Os receptores T1Rs tem uma longa extremidade extracelular e 7 domínios transmembrana. Quando o ligante interage com qualquer receptor GPCR (T1Rs, T2Rs) uma mudança conformacional ocorre na proteína resultando na liberação das subunidades G alfa, beta e gama, que por sua vez, irão interagir com a fosfolipase beta 2 (PLC β 2). Esta enzima irá então estimular a síntese de inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), que vai se ligar ao receptor IP3R3 no retículo endoplasmático, liberando o estoque intracelular de íons cálcio. O aumento intracelular de cálcio provocará a ativação do TRPM5 (Canal de cátion seletivo do receptor de potencial transitório M5), que irá produzir uma despolarização nas TRCs juntamente com a liberação de neurotransmissores (CHAUDHARI, NIRUPA; ROPER, 2010; GRAVINA; YEP; KHAN, 2013; SIMON et al., 2006).

Segundo CHANDRASHEKAR et al. (2006) camundongos que tiveram os genes *Tas1r2* ou o *Tas1r3* silenciados tiveram grande perda na percepção ao doce, porém ainda eram capazes de perceber altas concentrações de açúcares. Entretanto, quando ambos os genes foram silenciados, essa sensibilidade remanescente foi totalmente extinguida.

Diferenças na percepção do gosto doce foram observadas em camundongos, podendo ser insensíveis ou sensíveis em resposta à sacarina, sacarose e outros adoçantes, devido a variações nos alelos do gene *Tas1r3* em diferentes cepas, gerando camundongos sensíveis (*tasters*) e insensíveis (*non-tasters*) a esses compostos doces (REED, D. R. et al., 2004),

Pouco se sabe a respeito de variações hereditárias significativas relativas à sensibilidade por doces em humanos. O que se nota são diferenças nos limiares de percepção do gosto doce (KIM, UN KYUNG et al., 2006). Mesmo havendo muitos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) na sequência do gene *TAS1R3*, essas variações explicam apenas 16% da variabilidade da sensibilidade na percepção, ou seja, algumas pessoas são capazes de ranquear concentrações diferentes de sacarose com mais precisão que outras, mas não se sabe o quanto essa

variação pode afetar ou não na preferência por alimentos doces (FUSHAN et al., 2009).

Pessoas com origem na África, Ásia, Europa e Nativo Americanas apresentam polimorfismos em todos os 3 genes *TAS1R*, que resultam em mudanças de aminoácidos das proteínas T1R e até mesmo em códons de parada, mesmo assim nenhuma relação significativa no quanto esses polimorfismos influenciam nas diferenças de percepção ao doce (BACHMANOV; BEAUCHAMP, 2007), embora o estudo feito por KNAAPILA et al., (2012) não tenha conseguido replicar esses resultados. Os estudos citados comentam que a amostragem é pequena, faltam mais estudos sobre e há bastante conflito entre as opiniões sobre este assunto.

Um estudo apresenta informações de que a preferência por alimentos doces é maior em crianças do que em adultos, e a preferência de doces em adultos é maior que em idosos, ou seja, a preferência parece diminuir ao longo do tempo (DESOR; BEAUCHAMP, 1987).

Visto que em humanos as diferenças na percepção ao doce são pouco entendidas, em animais a relação parece estar ligada ao nicho que cada animal ocupa, por exemplo, animais herbívoros que não comem carne, “perderam” seus receptores gustativos para aminoácidos (NEWCOMB; XIA; REED, 2012). O contrário também se mostra verdadeiro: um estudo feito com grandes felinos e gatos domésticos demonstrou que o gene *Tas1r2* nesses animais são um pseudogene e, por sua vez, não expressam a proteína T1R2. Portanto, felinos são insensíveis ao sabor doce (LI, XIA et al., 2005).

1.2 Gosto Umami

O gosto umami foi descoberto há mais de 100 anos por Kikunae Ikeda em 1912, quando ele isolou L-glutamato de “kombu” desidratado (algas marinhas comestíveis), muito utilizado na culinária japonesa. Ikeda acabou por chamar o gosto de “umami”, que em japonês significa “delicioso” ou “que tem gosto bom”. Essa descoberta não foi prontamente aceita até a descoberta de que GPCRs estavam envolvidas na recepção L-glutamato, que se apresenta geralmente na forma de glutamato monossódico (MSG) (KINNAMON, 2009).

Vários alimentos ricos em aminoácidos encontrados em carnes, leite, cogumelos, queijos, frutos do mar, certas frutas e vegetais podem ter gosto umami e serem atrativos para humanos, roedores e outros animais. Possuir mecanismos fisiológicos para identificar tal gosto provavelmente tem um valor evolutivo importante, considerando o fato de L-aminoácidos servirem como base para biossíntese de proteínas,

precursores de várias moléculas importantes para o funcionamento do metabolismo celular (receptores, canais, neurotransmissores) e também como fonte de energia (NELSON et al., 2002; SHIGEMURA et al., 2009).

Uma característica importante e única do gosto umami é que este pode ter seu gosto potencializado por nucleotídeos purínicos como pela inosina-5'-monofosfato (IMP) e guanosina-5'-monofosfato (GMP), mas há discussão se estes compostos, quando utilizados sozinhos para estimular os receptores, despertam ou não o gosto umami (KINNAMON, 2009; LI, X et al., 2002). O gosto umami compartilha um receptor em comum com o gosto doce, o T1R3. Entretanto, ao invés do receptor T1R3 formar um heterodímero com a subunidade T1R2, como é nas células que percebem o doce, é formado com o receptor T1R1. Portanto, a percepção do gosto umami se dá pelas células que expressam os receptores T1R1 + 3 (genes *TAS1R1* + *TAS1R3*) como heterodímeros (SHIGEMURA et al., 2009). Mesmo tendo em comum o receptor T1R3, células expressando T1R1 + T1R3 não respondem a estímulos doces, formas enantioméricas de aminoácidos (D-glutamato e D-aspartato) ou quaisquer misturas desses compostos com IMP (LI, X et al., 2002).

Apesar de T1R1 + 3 ter sido comprovado como receptor do gosto umami, há várias discussões sobre outros candidatos a receptores de umami. As isoformas de receptores metabotrópicos de glutamato (taste-mGluR1, taste-mGluR4) e receptores ionotrópicos de glutamato (NMDA e cainato), porém no caso desses dois últimos não podem ser considerados receptores de gosto, pois não são expressos na membrana apical das TRCs e sim nas membranas basolaterais, provavelmente respondendo ao glutamato como neurotransmissor (KINNAMON, 2009). O receptor taste-mGluR4 responde tanto a MSG quando a L-2-amino-4-fosfonobutirato (L-AP-4), porém não sofre o efeito potenciador pelos nucleotídeos IMP e GMP, nem tem resposta direta aos mesmos (CHAUDHARI, N; LANDIN; ROPER, 2000). De acordo com ZHAO et al. (2003), o receptor heterodímero T1R1+3 era o único necessário e responsável por evocar a percepção de L-glutamato ou a outros aminoácidos (como L-AP-4, L-aspartato), de acordo com sua observação em camundongos geneticamente alterados que tinham o gene *mTas1r1* ou *mTas1r3* silenciados, porém DAMAK et al.(2003) mostrou que a detecção ao estímulo do gosto umami em camundongos sem T1R3 era reduzido, mas ainda existia. Como visto em NELSON et al. (2002), T1R1+3 responde a maioria dos L-aminoácidos, mas nem todos os aminoácidos evocam a sensação de umami, por exemplo a L-

Alanina é doce e a L-Valina é amarga. Ainda nesse estudo, T1R1+3 em camundongos não respondem ao L-glutamato mesmo em altas concentrações a não ser que estejam em conjunto com IMP (MARUYAMA et al., 2006; NELSON et al., 2002).

Uma quantidade considerável de SNPs foram encontrados nas sequências de éxons dos genes *TAS1R1*, *TAS1R3*, *mGluR4* e *mGluR1*, incluindo SNPs não-sinônimos (nsSNP) e SNPs silenciosos, além disso esses genes se concentram mais nas papilas fungiformes em humanos, camundongos e ratos (RALIOU et al., 2009). Os polimorfismos encontrados principalmente nos domínios N-terminal de T1Rs podem afetar a sensibilidade ao estímulo de umami. A presença do alelo T do SNP R757C (rs307377) está relacionada a uma sensibilidade maior ao MSG em concentrações baixas (25mmol/L), enquanto as variantes A5T (rs76755863) e R247H (rs111615792) promovem maior percepção a altas concentrações de MSG (alelo A) (CHEN et al., 2009). Um estudo demonstra que alguns humanos podem ter uma agusia (incapacidade de sentir gosto) específica ao L-glutamato, devido à variação alélica, e ainda separa grupos sensíveis (*tasters*), menos sensíveis (*hipotasters*) e insensíveis (*non-tasters*) ao aminoácido (LUGAZ; PILLIAS; FAURION, 2002).

Outro estudo sobre as variações na percepção de umami entre populações da Alemanha e Noruega concluiu que, além das variações alélicas responsáveis pela sensibilidade a umami, a maioria das pessoas que participaram da pesquisa sobre o gosto umami eram céticas ao MSG, ou seja, não conheciam tal gosto e talvez não soubessem reconhecê-lo, então talvez fosse necessário educá-las sobre o que era o umami antes de fazer a pesquisa, visto que esse gosto pode influenciar na escolha de alimentos realizadas para as pessoas e influenciar na saúde das mesmas (SINGH; SCHUSTER; SEO, 2010).

Estudar o gosto umami é essencial para compreender sobre o quanto essa modalidade gustativa pode influenciar na escolha de alimentos para nossa dieta e também alguns aspectos evolutivos e comportamentais a respeito dos animais. Ratos que passam por deficiência proteica parecem preferir cloreto de sódio (NaCl) do que alimentos com gosto umami, afim de manter o equilíbrio eletrolítico do seu metabolismo e indivíduos humanos podem escolher preferir comer mais NaCl na ausência da sensação de umami, o que implica em problemas relacionados a ingestão excessiva de sal, como a hipertensão (MORI et al., 1991; SINGH; SCHUSTER; SEO, 2010). Mulheres que sofrem de obesidade tem menor sensibilidade ao MSG e preferem concentrações maiores do mesmo do que mulheres com o massa

corporal normal como sugere PEPINO et al. (2010), isto sugere que o peso do corpo pode estar relacionado com alguns componentes do gosto umami e diferentes mecanismos estão envolvidos na percepção de contrações de MSG. Sobre comportamento, pandas tem o gene *Tas1r1* como um pseudogene, esse dado parece fazer sentido com a escolha alimentar deles, visto que preferem ter uma dieta vegetariana, sendo 99% composta de bambu ao invés de carne (ZHAO, HUABIN et al., 2010).

1.3 Gosto Amargo

A modalidade gustativa amarga é uma das mais bem estudadas. O gosto amargo tem como principal função primordial permitir que animais possam distinguir alimentos potencialmente tóxicos e nocivos, emitindo uma resposta de rejeição (REED, DANIELLE RENEE; KNAAPILA, 2010). Ainda que geralmente alimentos que evoquem a sensação de amargo possam ser tóxicos, entre humanos, muitos escolhem consumir comidas ou bebidas que possuem gosto amargo, em troca de algum benefício que tais alimentos possam trazer ao bem-estar delas, como é o caso do café, do álcool, fármacos, vegetais entre outros. (MATTES, 1994; REED, DANIELLE RENEE; KNAAPILA, 2010; YEOMANS; DURLACH; TINLEY, 2005).

Os receptores envolvidos na percepção do gosto amargo pertencem a diversa e extensa família de GPCRs classe A, os T2Rs (codificados por genes *TAS2Rs*) que não formam heterodímeros e possuem um domínio extracelular N-terminal mais curto que os já citados receptores envolvidos nas modalidades gustativas doce e umami. (BACHMANOV; BEAUCHAMP, 2007; GRAVINA; YEP; KHAN, 2013; MONTMAYEUR, JEAN PIERRE; MATSUNAMI, 2002). A expressão dos receptores T2Rs ocorre geralmente nas papilas foliadas, circunvaladas, no palato, na epiglote e pouco expressados nas papilas fungiformes, além disso, T2Rs são expressas em subunidades das TRCs diferentes das que possuem receptores para umami e doce (ADLER et al., 2000; BEHRENS, M.; MEYERHOF, 2006; NELSON et al., 2001). Como visto por ADLER et al. (2000), a expressão dos receptores T2Rs ocorrem nas mesmas TRCs, ou seja, as células detectam uma vasta gama de componentes de gosto amargo, porém tem pouca ou praticamente nenhuma distinção entre os elementos químicos que evocam o amargo.

Recentemente estudos demonstraram que somente 4-11 T2Rs são expressos ao mesmo tempo em uma mesma TRC e que também diferentes estímulos amargos podem ativar subpopulações de T2Rs

diferentes, fazendo com que ocorra uma discriminação entre os compostos amargos (BEHRENS, M. et al., 2007; CAICEDO; ROPER, 2001).

Aproximadamente 25 genes dos receptores responsáveis pelo gosto amargo foram encontrados no genoma humano, localizados nos cromossomos 5, 7 e 12, que possuem vários SNPs encontrados (formando 151 haplótipos), os quais podem afetar tanto na percepção quanto na sensibilidade a certos componentes amargos. O número de ligantes amargos percebidos pelo homem é muito maior que o número de receptores, isso indica que cada T2R pode reconhecer mais de um componente amargo, devido as variações na sequência de aminoácidos destes receptores (BACHMANOV; BEAUCHAMP, 2007; CHANDRASHEKAR et al., 2006; MONTMAYEUR, JEAN PIERRE; MATSUNAMI, 2002; MUELLER et al., 2005; NEWCOMB; XIA; REED, 2012).

O exemplo mais estudado e compreendido sobre o quanto a diferença nos alelos dos genes *TAS2Rs* influenciam em diferentes respostas ao gosto amargo é sobre a habilidade das pessoas sentirem o gosto do PTC (feniltiocarbamida) e também do PROP (6-n-propiltiouracil), que são isotiocianatos (possuem o grupo químico N-C=S, mais especificamente tiouréias) (BEHRENS, M.; MEYERHOF, 2006). A descoberta sobre diferença na habilidade de perceber o PTC se deu quando A. L. Fox em 1930, estava em seu laboratório trabalhando com PTC quando um pouco desse composto acidentalmente foi sentido pelo paladar do seu colega de trabalho, este reclamou que tal composto tinha gosto amargo, enquanto Fox insistiu que não conseguia sentir nada. A partir daí Fox começou a realizar testes com várias pessoas e notou que realmente algumas podiam sentir o amargo do PTC e outras não (WOODING, 2006).

Vários estudos demonstraram que o gene relacionado com a sensibilidade ao PTC o *TAS2R38*, (cromossomo 7) membro da família de receptores T2Rs (BEHRENS, MAIK; MEYERHOF, 2013; BUFE et al., 2005; DRAYNA, 2005; DRAYNA et al., 2003; KIM, U. K.; DRAYNA, 2005; NEWCOMB; XIA; REED, 2012; REED, DANIELLE RENEE; KNAAPILA, 2010). O gene *TAS2R38* possui 3 SNPs descritos que geram substituições de aminoácidos na posição 49 (prolina por alanina), 262 (alanina para valina) e na posição 296 (valina por isoleucina). Essas variações formam diferentes haplótipos que possuem diferentes sensibilidades ao PTC, são estes: PAV (*supertaster*, maior sensibilidade), AVI (*non-taster*) e outras variantes menos frequentes, que geram respostas intermediárias (AAV, AAI, PVI) (BEHRENS,

MAIK; MEYERHOF, 2013; BUFE et al., 2005; KIM, U. K.; DRAYNA, 2005; KIM, UNKYUNG et al., 2005). Essas diferenças na sensibilidade são observadas do seguinte modo: indivíduos que são homocigotos para AVI são altamente insensíveis ao PTC, logo, homocigotos de PAV são muito sensíveis. Heterocigotos (PAV/AVI) tem menor sensibilidade do que homocigotos de PAV (KIM, U. K.; DRAYNA, 2005).

Outros genes localizados no cromossomo 16 também foram relacionados a algumas possíveis variações na detecção do PTC, devido a proteínas decodificadas por essa região que estão envolvidas na regulação da transdução de sinal por proteínas G (DRAYNA et al., 2003). Alguns estudos mostram também que mulheres tendem a ter frequências maiores do alelo sensível (*taster*) do que os homens, além disso, a frequência de alelos “*taster*” é maior na população em geral, ainda, curiosamente, um grupo de índios brasileiros (os Carajás) possui somente alelos sensíveis ao PTC (FERNANDES et al., 1957; GUO; REED, 2001; HUSSAIN; SHAH; AFZAL, 2014).

Apesar do PTC não ser encontrado na natureza, vegetais que sintetizam glucosinolatos e goitrinas (compostos tóxicos a tireóide, que também contém tiouréia), produzem a resposta PTC-like (semelhante ao PTC) nos receptores codificados pelo gene *TAS2R38*. Os vegetais crucíferos tais como rabanete, brócolis, rúcula, repolho, agrião, nabo, couve de Bruxelas, couve-flor, entre outros geralmente evocam a sensação amarga em indivíduos sensíveis ao PTC (SANDELL, MARI A.; BRESLIN, 2006; TEPPER, 1998). Essa variação na sensibilidade ao PTC/PROP pode ter influência na dieta, alguns estudos mostram que pessoas com alelos de sensibilidade evitam mais o consumo de vegetais crucíferos do que indivíduos com alelos que promovem a insensibilidade (DUFFY et al., 2010; SANDELL, MARI et al., 2014).

Vários outros genes foram identificados para diferentes tipos de compostos que evocam gosto amargo em humanos:

- *TAS2R16* expressa receptores que respondem estritamente a beta-glicopiranosídeos, encontrados em compostos tais como salicilina (extraído da casca do salgueiro), amigdalina (encontrada em castanhas e sementes) e alguns outros similares derivados de plantas e também apresentam diferenças na percepção devido a variação alélica: duas variantes (rs846664) Lys172 (mais sensível) e Asn172 (menos sensível) foram descritas e podem ser marcadores sobre a predisposição a gostar de consumir bebidas alcoólicas, embora o gene *TAS2R38*

também esteja envolvido nessa preferência (DUFFY et al., 2004; HAYES; FEENEY; ALLEN, 2013).

- *TAS2R31* que percebe o amargo dos adoçantes como a sacarina e o acessulfame-K,
- *TAS2R4* que responde ao benzoato de denatônio e também responde ao PROP, exemplo que ilustra a promiscuidade que os receptores podem apresentar. O mesmo ocorre com a estricnina, que ativa os receptores codificados pelos genes *TAS2R7*, *TAS2R10* e *TAS2R46* e vários outros que não foram completamente definidos e são ativados por vários ligantes (MEYERHOF et al., 2009).
- *TAS2R43* mostrou variantes que determinam sobre a preferência da cafeína pela variante H212R (rs71443637), exemplificando outra influência genética sobre a escolha no que pessoas comem ou evitam comer (PIRASTU et al., 2014).

Estudos relacionados ao gosto amargo podem ser de extrema importância para entendermos melhor o quanto essas variações genéticas podem influenciar nas escolhas de alimentos e relacionar com possíveis doenças associadas.

1.4 Gosto Azedo

A percepção do gosto azedo pode ser bastante útil para perceber alimentos com altas concentrações de ácidos, indicando que estes podem estar estragados, fermentados e até mesmo frutas não maduras, ajudando a controlar o consumo de tais alimentos, os quais podem prejudicar e danificar tecidos devido à acidez e também alterar o equilíbrio ácido-base (TÖRNWALL et al., 2012). Alimentos ácidos podem ser encontrados na natureza em frutas (acetato, malato, citrato) e em alimentos fermentados (lactato). Quando em concentrações aceitáveis que não geram repulsa, alimentos ácidos podem ser benéficos a saúde, por exemplo algumas frutas ácidas são ricas em fibras, antioxidantes, flavonoides e vitaminas, podendo ter efeitos protetores contra doenças tais como câncer, acidente vascular cerebral (AVC) e doença coronariana (TÖRNWALL et al., 2012). A preferência pelo gosto azedo é influenciada pela concentração, entre baixas até médias podem ser agradáveis, passando de média a alta pode ser rejeitada, podendo gerar dor e danos aos tecidos, ou seja, uma limonada pode ser boa, mas algo mais ácido que isso já se torna algo impossível de beber (REED, DANIELLE RENEE; KNAAPILA, 2010). Além disso, a sensação azeda tende a promover o aumento da deglutição, o que é útil

para pacientes que sofrem com disfagia orofaríngea neurológica, um distúrbio associado com condições tais como AVC, traumatismo craniano ou doenças degenerativas, facilitando a ingestão de nutrientes em estado líquidos. Outros químicos podem influenciar na percepção do gosto azedo, por exemplo, a adição de açúcar pode suprimir a sensação ácida, tornando um alimento ou bebida ácida mais palatável (PELLETIER; LAWLESS; HORNE, 2004).

Ainda não se sabe muito sobre os mecanismos que influenciam na percepção do gosto azedo, porém alguns receptores já foram listados como possíveis candidatos a esta função. O canal de íons sensível a ácidos (ASIC) funciona como um receptor de azedo em ratos, porém este receptor não é expresso em TRCs de camundongos e, portanto, não necessário para a percepção do azedo nos mesmos (ISHIMARU et al., 2006; ROPER, 2007). Membros da família de canais disparados por nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN) também foram sugeridos como possíveis canais receptores de azedo, porém experimentos inibindo tais canais não influenciaram na resposta a ácidos (ISHIMARU et al., 2006; LOPEZJIMENEZ et al., 2006; ROPER, 2007).

Os mais recentemente descobertos genes que estão envolvidos na percepção do gosto azedo são da família de canais de íons do receptor de potencial transiente (TRP), membros da família das policistinas (também chamados de TRPP ou proteínas da doença dos rins policísticos (PKD)), PKD1L3 e PKD2L1, que necessitam formar heterodímeros para serem funcionais como receptores de azedo e são expressos em conjuntos de TRCs (localizadas nas papilas circunvaladas e foliadas) diferentes das que possuem receptores para gostos doce, amargo e umami, também não exibem resposta para outros ligantes diferentes do azedo, isso demonstra que esses receptores são fortes candidatos a percepção do azedo e que esta é uma modalidade independente das outras (HUANG et al., 2006; ISHIMARU et al., 2006; LOPEZJIMENEZ et al., 2006). De acordo com HUANG et al.(2006), quando o gene PKD2L1 era silenciado em animais, estes sofriam uma perda severa na percepção do azedo visto que não havia resposta aos ligantes citrato, HCL (ácido clorídrico), ácido tartárico e acetato. Porém, camundongos sem PKD1L3 expresso ainda eram capaz de perceber estímulos de ácidos, sugerindo que outros receptores realmente estão envolvidos na percepção do gosto azedo (CHAUDHARI, NIRUPA; ROPER, 2010; HORIO et al., 2011).

As policistinas (papilas circunvaladas e foliadas) e os ASIC (papilas fungiformes) funcionam como canais permeáveis a íons cálcio e

prótons (H⁺), causando um influxo de íons para dentro da célula, gerando uma despolarização da TRC que leva a sensação do gosto azedo (GRAVINA; YEP; KHAN, 2013). Um estudo demonstra que em humanos, pacientes com aguesia para o azedo não expressavam as policistinas PKD1L3, PKD2L1 nem os canais sensíveis a ácidos (ASIC 1a, 1β, 2^a, 2b e 3) (HUQUE *et al.*, 2009), portanto o estímulo azedo nos heterodímeros formados pelas PKD podem ser mediados por subunidades de ASIC (HORIO *et al.*, 2011).

De acordo com o estudo de WISE *et al.* (2007) a variação nos limiares de percepção ao gosto azedo incluem um fator aditivo genético de 53%, mostrando que a variação genética pode influenciar também nesta modalidade de gosto.

1.5 Gosto Salgado

O gosto salgado tem grande importância na identificação de alimentos que sejam ricos em sódio (Na⁺), uma vez que este íon é essencial na regulação da pressão sanguínea e do volume do plasma, entre outras funções de sinalização celular e potenciais de ação, também é importante ressaltar que o corpo humano não pode sintetizar sódio, por isso este deve ser adquirido através da dieta (LIEM, 2017).

Apesar do gosto salgado geralmente ser associado ao Na⁺, outros íons também podem evocar a sensação de salgado, tais como Lítio (Li⁺) e potássio (K⁺), porém geram uma intensidade bem menor do gosto que o Na⁺ (LIMAN; ZHANG; MONTELL, 2014). É interessante citar que o sódio em concentrações baixas (até 100nM) é sentido como algo saboroso e palatável, porém em concentrações altas pode tornar um alimento não atrativo e desagradável (LIMAN; ZHANG; MONTELL, 2014).

Apesar de o sódio ser de extrema importância para o funcionamento adequado do corpo, seu consumo excessivo, que de acordo com a Organização Mundial da Saúde não deve exceder 2 gramas de sódio por dia (ou 5g de NaCl/dia), está relacionado ao aumento do risco de várias doenças, tais como hipertensão arterial, AVC, doenças cardiovasculares entre outras (“WHO | Salt reduction”, 2017).

Dois mecanismos são descritos em mamíferos sobre a percepção do gosto salgado: 1) a via amilorida-sensível (AS), mediada pelo canal de sódio epitelial (ENaC) que responde seletivamente a sódio e lítio, e 2) a via amilorida-insensível (AI), que responde a uma grande variedade de cátions (sódio, potássio, amônio e cálcio) e tem como

receptor o canal receptor de cátion de potencial transiente da subfamília V membro 1 (TRPV1), que também é responsável por mediar respostas de dor causada por temperatura e também dores térmicas geradas por vanilóides (capsaicina e resiniferatoxina (DESIMONE; LYALL, 2006; LEWANDOWSKI et al., 2016).

O mecanismo de transdução do gosto salgado se dá pela entrada dos íons na TRC, causando a despolarização da mesma, entretanto os mecanismos específicos de como isso acontece não foram determinados até o momento (CHAUDHARI, NIRUPA; ROPER, 2010). Há muita discussão sobre o quanto os receptores citados influenciam na percepção do gosto salgado, visto que ainda não se conseguiu isolar populações TRCs especializadas em detectar o salgado, pois o ENaC pode ser expresso também em células que podem detectar o azedo e o amargo e além disso, o receptor TRPV1 provou-se não ser um bom candidato a via AI por outros autores (LIMAN; ZHANG; MONTELL, 2014).

Importante salientar também, que a amilorida quando usada na superfície da língua, inibe a resposta de ENaC em humanos (satisfeitos com sódio) em apenas 21% (podendo variar entre 5% e 42%), fazendo com que a via AI tenha uma influência de quase 80% na percepção do salgado (DESIMONE; LYALL, 2006), o que não ocorre em roedores: camundongos com gene de ENaC silenciado perdem a capacidade de perceber o estímulo ao sódio (DIAS et al., 2013).

A aldosterona também pode influenciar na resposta ao sódio, pois quando em alta concentração é capaz de recrutar populações de células AS latentes nas papilas circunvaladas. Essa resposta é comum em herbívoros, porém bem pouco vista em humanos devido à cultura atual do consumo de sal em quantidades maiores e diárias. (DESIMONE; LYALL, 2006; LIEM, 2017). Em diversos grupos étnicos, polimorfismos foram encontrados no gene do ENaC (*SCNN1A*), mais especificamente na sua subunidade alfa (α), onde ocorre uma substituição de A (alanina) para G (guanina) no resíduo 663 (α ENaC A663T - rs2228576) e também foi associado a esse gene polimórfico, o risco de desenvolvimento da hipertensão, o que demonstra que tal SNP afeta a função de ENaC (NOH et al., 2013). Um estudo feito por DIAS et al. (2013) verificou 2 SNPs (rs239345 e rs3785368) no gene de ENaC (*SCNN1B* – subunidade beta) e também 1 SNP (1585V - rs8065080) no gene *TRPV1*, que alteraram a percepção do supralimiar ao salgado, dando suporte a hipótese de que ENaC é responsável pela resposta ao gosto salgado. Estudos sobre os receptores e genes envolvidos no gosto salgado podem ajudar a esclarecer o quanto o fator genético influencia

na preferência por alimentos salgados e também ajudar a evitar problemas relacionados ao consumo excessivo de sal.

1.6 Modalidades de gostos não canônicos

Além das modalidades gustativas já citadas, outros tipos de gostos são discutidos como possíveis novas modalidades. Uma delas é o gosto de **ácidos graxos**, onde dois receptores parecem ser os candidatos mais prováveis para esta percepção e que são expressos na superfície lingual, o CD36 (uma proteína translocase de ácidos graxos) e o GPR120 (receptor acoplado a proteína G) (ABUMRAD, 2005; LAUGERETTE et al., 2005; REED, D. R.; XIA, 2015). Essas duas proteínas, encontradas nas papilas circunvaladas, foliadas e fungiformes, têm como ligantes ácidos graxos livres, provenientes da ação da lipase lingual sobre o alimento, posteriormente ativando uma cascata de ativação que resultará em liberação do cálcio intracelular e, em seguida, despolarização da TRC (REED, D. R.; XIA, 2015). Essas proteínas apesar de parecerem redundantes, tem funções que não se sobrepõem sendo evidenciado que o CD36 está mais relacionado a percepção do gosto de ácido graxo em si, já o GPR120 pode funcionar na amplificação do sinal, fazendo com este que dure mais (OZDENER et al., 2014). SNPs encontrados em diferentes genótipos do gene CD36 (rs1761667 e rs1527483) demonstram afetar na percepção de ácidos graxos e por sua vez afetam também a preferência pelos mesmos (KELLER, KATHLEEN L et al., 2012; MELIS et al., 2015). Por exemplo, indivíduos com genótipo GG (maior expressão de CD36) para o SNP rs1761667 possuem uma sensibilidade maior para o ácido oleico que indivíduos com AA (menor expressão de CD36) para o mesmo SNP (MELIS et al., 2015). O CD36 também aparenta ter sua expressão diminuída em camundongos com obesidade (OZDENER et al., 2014) e o mesmo é sugerido para seres humanos (KELLER, KATHLEEN L et al., 2012), porém ainda faltam estudos relacionados para se obter conclusões melhores.

Outro gosto não canônico é o de **cálcio** (*calcium taste*), que parece ser percebido pelo receptor T1R3 (em associação com outro receptor ainda desconhecido), sugerindo existir ter uma subpopulação de TRCs que expressam esse receptor sem as subunidades T1R1 ou T1R2 (TORDOFF et al., 2012).

1.7 Olfacção e genes relacionados

Assim como as modalidades gustativas, a capacidade dos animais de identificarem diferentes tipos de odores existentes serve de grande ajuda para a sobrevivência e até mesmo reprodução destes. Os odores podem fornecer informações fundamentais para a identificação de fontes de comida, percepção de feromônios (reprodução), presença da caça ou do caçador e até mesmo cheiros desagradáveis que indicam alimentos estragados ou não palatáveis em geral, cheiro de fumaça entre outros (SU; MENUZ; CARLSON, 2009).

O genoma humano contém aproximadamente 850 loci de genes e pseudogenes relacionados a receptores olfativos (OR), sendo que mais ou menos 400 deles potencialmente funcionais (MALNIC; GODFREY; BUCK, 2004; MENASHE *et al.*, 2007; REED, DANIELLE RENEE; KNAAPILA, 2010; VERBEURGT *et al.*, 2014). Uma subclasse com 60 loci chama atenção, pois estes possuem SNPs deletérios, o que leva a uma separação entre alelos funcionais e não funcionais na população humana, ou seja, cada indivíduo pode ter uma carga destes 60 loci com diferentes expressões (funcionais ou não) dependendo da herança genética, podendo alterar a capacidade de sentir ou não certos componentes odoríferos (HAYES; FEENEY; ALLEN, 2013; MAUER, L, 2011; MENASHE *et al.*, 2007; REED, DANIELLE RENEE; KNAAPILA, 2010).

A quantidade de receptores olfativos é maior que a de possíveis ligantes existentes, uma vez que a detecção de odoríferos (substância que possui odor perceptível) ocorre por uma combinação de eventos que associam um conjunto de receptores codificadores de identidades de ligantes. Desta forma, ao mesmo tempo que um OR reconhece múltiplos ligantes, um ligante pode ser reconhecido por diferentes combinações de ORs. Simulando possibilidades, se um único odorífero for detectado por 3 ORs, pode gerar quase um bilhão de diferentes combinações que resultam em cheiros distintos (MALNIC *et al.*, 1999; MALNIC; GODFREY; BUCK, 2004; REED, DANIELLE RENEE; KNAAPILA, 2010). Mesmo com o número de genes relacionados à ORs sendo grande, a quantidade de ligantes relacionados aos receptores publicados está em torno de 49 foram descobertos até então (MAINLAND *et al.*, 2015).

Para um determinado elemento químico ser um ligante efetivo o mesmo tem que ser uma molécula muito volátil para chegar até a mucosa epitelial nasal com o fluxo de ar. Além disso, esta molécula também tem que evocar algum tipo de cheiro, pois existem elementos voláteis inodoros (monóxido e dióxido de carbono, por exemplo) (REED, DANIELLE RENEE; KNAAPILA, 2010). A transdução do odorífero começa no epitélio olfativo na cavidade nasal, onde se localizam os ORs, os quais se localizam nas vibrissas nasais (que são extensões dos neurônios olfativos), cada neurônio olfativo expressa apenas um gene de OR pela vida inteira, isso parece ser necessário para gerar uma diferenciação correta entre os odores (AXEL, 2005; MAUER, L, 2011). Os odoríferos se ligam aos ORs e iniciam uma cascata de transdução de sinal, a qual ativa uma proteína G olfatória específica (G α olf), que por sua vez ativará a adenilato ciclase, gerando um aumento do cAMP intracelular, com isso promovendo a abertura de um canal permeável a íons cálcio e sódio, elevando a concentração dos mesmos, gerando um potencial de ação, transmitindo esse estímulo olfativo para o bulbo olfatório e córtex cerebral posteriormente (IGNATIEVA *et al.*, 2014; REED, DANIELLE RENEE; KNAAPILA, 2010). Os axônios dos neurônios sensoriais olfativos fazem sinapse com neurônios do bulbo formando o glomérulo olfatório, que são em torno de 2000, esses glomérulos por sua vez, fazem sinapse com dendritos do córtex olfatório, o qual possui várias áreas diferentes, sendo a principal o córtex piriforme. Como a informação é processada nesse córtex ainda não é bem compreendida (BUCK; JAMES, 2004).

Devido à alta variação dos genes de ORs, alguns destes SNPs estão relacionados com anosmias (incapacidade de sentir algum cheiro específico). Entretanto, apenas poucas destas variações na percepção são conhecidas atualmente, provavelmente por serem pesquisas muito recentes, entre outras dificuldades relacionadas à sobreposição de reconhecimento aos ligantes dos ORs (NEWCOMB; XIA; REED, 2012). Os compostos atualmente relacionados a anosmias são: Androstenona (derivado da androstenodiona, cheiro almiscarado), cis-3-hexenol (odor de “grama”), metabolitos do aspargo (cheiro diferente na urina após ingestão de aspargo) e compostos encontrado no coentro (cheiro de sabão, cítrico, parecido com inseto) (HAYES; FEENEY; ALLEN, 2013; MAINLAND *et al.*, 2014; NEWCOMB; XIA; REED, 2012).

O composto androstenona (5 α -androst-16-en-3-ona), um derivado esteroidal da androstenodiona (andros-4,16-dien-3-ona), é um feromônio encontrado em porcos não castrados e é o responsável por fazer com que certas pessoas sintam um cheiro desagradável e nauseante de suor ou urina, enquanto outras podem perceber um odor agradável “doce” ou “floral” e até mesmo pessoas que não sentem absolutamente nada ao consumir carne de porco (HAYES; FEENEY; ALLEN, 2013; KELLER, ANDREAS *et al.*, 2007). No estudo de KELLER *et al.* (2007), foram encontradas relações entre a capacidade de percepção ou não da androstenona com uma variante comum do gene OR7D4 (localizado no cromossomo 9), a qual possui 2 SNPs (rs61729907 e rs5020278) não sinônimos resultando em substituições de aminoácidos nas posições 88 (R ou W) e 133 (T ou M). O haplótipo R/T gera uma percepção normal ao composto, enquanto W/M estão associados com comprometimento na percepção, por isso, indivíduos RT/RT preferem não consumir carne de porco (HAYES; FEENEY; ALLEN, 2013; LUNDE *et al.*, 2012).

O cis-3-hexenol é responsável por evocar o cheiro de “grama recém-cortada” ou “grama fresca” (devido a ésteres de acetato liberados em resposta a danos na planta), tal composto também é encontrado em algumas frutas e vegetais (tais como framboesa e brócolis) (MCRAE *et al.*, 2012). Os SNPs rs28757581 e rs3749977, localizados respectivamente nas posições 113 (T ou A) e 226 (R ou Q) do gene OR2J3 (localizado no cromossomo 6) estão relacionados com anosmia a este composto (HAYES; FEENEY; ALLEN, 2013; MCRAE *et al.*, 2012).

O odor forte na urina após a ingestão de aspargo deve-se a presença dos metanoetil e S-metil tio ésteres produzidos após o consumo de aspargo, porém algumas pessoas simplesmente não sentem este odor (MARKT *et al.*, 2016). O gene OR2M7 (localização no cromossomo 1) possui SNPs que podem ser responsáveis a anosmia: rs133738963, rs71538191 e rs6689553, pois causam a perda de função do receptor expresso (MARKT *et al.*, 2016).

O odor do coentro pode ser influenciado por vários aldeídos, os insaturados decanal e dodecanal produzem os odores “fresco” “de fruta” e “pungente” e os 2-alcenais como o (E)-2-decenal e (E)-2-dodecenal são responsáveis pelos odores de sabão, “gorduroso” ou pungente (ERIKSSON *et al.*, 2012). Alguns genes foram sugeridos, mas o melhor

candidato é o OR6A2, mais especificamente o SNP rs72921001, sendo o mais estudado até o momento, os aldeídos citados acima ativam o receptor expresso por este gene e podem evocar a sensação do gosto de sabão ao consumir coentro (ERIKSSON *et al.*, 2012; HAYES; FEENEY; ALLEN, 2013; MAUER, LILLI; EL-SOHEMY, 2012). O composto químico 2-decenal também é encontrado em secreções que alguns insetos (como os da família Pentatomidae – percevejo-fedorento) utilizam para autodefesa, isto pode justificar o cheiro de inseto que algumas pessoas reportam sentir (BORGES; ALDRICH, 1992; MAUER, LILLI; EL-SOHEMY, 2012).

Um estudo com 1,381 indivíduos de diferentes origens indicou que pessoas Hispânicas, Sul-asiáticas e do Oriente-Médio tiveram as menores quantidades de não preferência por coentro representando 4%, 3% e 7% da amostra respectivamente, enquanto sujeitos do Leste-Asiático, Caucasianos (Europeus) e Africanos tiveram o maior número de não preferência por coentro, 21%, 17% e 14% da amostra respectivamente (MAUER, LILLI; EL-SOHEMY, 2012). Outro estudo mostrou diferenças significantes relacionadas ao sexo e origem na detecção do sabor de sabão, onde mulheres são mais prováveis para perceber esta sensação e também não gostar de coentro do que homens (ERIKSSON *et al.*, 2012). Em relação a origens, Afro-americanos, Latinos, Leste-Asiáticos e Sul-Asiáticos perceberam menos o sabor de sabão comparado aos Europeus e Judeus (ERIKSSON *et al.*, 2012). As proporções apresentadas não parecem estar de acordo entre os dois estudos citados, talvez devido à diferença do banco de dados utilizados. Ambos afirmam que influência cultural pode afetar o consumo de coentro, estando diretamente relacionada com a preferência ou não pela erva, como também sugerido por AXELSON (1986). Isso mostra o porque de a menor prevalência de pessoas que não gostam de coentro se encontra em indivíduos Sul-Asiáticos, Oriente-Médio e Latino-Americanos, pois essa erva é mais comumente utilizada na culinária destes lugares (MAUER, LILLI; EL-SOHEMY, 2012).

Esta área de estudo ainda não é tão bem explorada, porém cada vez mais se mostra muito diversa e complexa a medida que novos resultados são encontrados. Os levantamentos bibliográficos se tornam importantes e interessantes para verificar os genes e variantes envolvidas na percepção dos diferentes tipos de gosto.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Realizar o levantamento e revisão bibliográfica dos genes envolvidos na percepção de cada modalidade gustativa (doce, umami, azedo, salgado, amargo) bem como de suas variantes alélicas visando identificar o componente genético da capacidade dos indivíduos de identificar tais gostos.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar na literatura específica as classificações para percepção, em humanos, de gostos/ sabores;
- Verificar na literatura adequada a relação descrita para tais percepções e variantes genéticas e alélicas em primatas humanos;

3 METODOLOGIA

A metodologia aplicada está detalhada na figura a seguir:
 Figura 2 - Fluxograma da metodologia aplicada



Foi feita uma busca geral no google utilizando as palavras chaves já citadas, tanto isoladamente, como combinadas entre si para obter resultados mais relevantes. Os resultados mais relevantes foram de acordo com critério manual de seleção (matérias não repetidas, fontes diferentes ou que continham algum detalhe diferente das outras). Após isso, foi realizada uma análise das referências citadas nestas matérias, onde foi possível encontrar os artigos base sobre o assunto. Artigos bases foram revisados, bem como suas referências. Em seguida, uma pesquisa refinada com os termos já citados na figura foi feita utilizando bases de dados de artigos científicos (PubMed, ScienceDirect), com combinações entre as mesmas (exemplo: PTC+TAS2R38+taste+genetic; Cillantro+OR6A2+Olfactive+Receptors) para obter melhores resultados. Os artigos encontrados nessa pesquisa também tiveram um critério de análise manual (artigos que citavam os SNPs relevantes à alteração na percepção do gosto/odor, bem como os genes responsáveis pela expressão das proteínas).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela a seguir reúne todos os genes citados nesta revisão:

Tabela 1 - Genes e seus SNPs relacionados à alteração na percepção de gostos e odores

Genes	Posição dos aminoácidos	dbSNP
TAS1R3 (umami)	R757C	rs307377
	A5T	rs76755863
	R247H	rs111615792
TAS2R16	L172A	rs846664
TAS2R43	H212R	rs71443637
SCNN1A	A663T	rs2228576
SCNN1B		rs239345
		rs3785368
TRPV1	I585V	rs8065080
CD36		rs1761667
		rs1527483
OR7D4	R88W	rs61729907
	T133M	rs5020278
OR2J3	T113A	rs28757581
	R226Q	rs3749977
OR2M7		rs133738963
		rs71538191
		rs6689553
OR6A2		rs72921001
TAS2R38	A49P	rs713598
	A262V	rs1726866
	V296I	rs10246939

O gene TAS2R38 será utilizado como modelo na discussão a seguir já que é o melhor compreendido e possui polimorfismos relevantes que alteram a percepção de forma mais direta. O gene OR6A2 também vai ser discutido brevemente, pois apesar de menos estudado apresenta uma variação interessante e facilmente observada.

4.1 Gene *TAS2R38* e PTC/PROP

O gene TAS2R38 está localizado no cromossomo 7 humano (posição 7q35), tem um único éxon codante com um tamanho de 1002pb, transcreve um receptor transmembrana acoplado a proteína G (GPCR) com 333 aminoácidos e é responsável pela detecção do gosto amargo estimulado por compostos naturais (glucosinolatos e goitrinas) e sintéticos (tiouréias como o PTC e PROP) (KIM, U. K.; DRAYNA, 2005; OOI et al., 2010).

Como descrito em diversos artigos, o gene TAS2R38 possui 3 SNPs sem sentido, os quais estão localizados nos pares de bases 145 (C por G - rs713598), 785 (C por T - rs1726866) e 886 (G por A - rs10246939), gerando então 3 substituições de aminoácidos nos códons, sendo estas na posição 49 (podendo ser alanina ou prolina), 262 (alanina ou valina) e 296 (valina ou isoleucina), podendo gerar haplótipos PAV e AVI e alguns intermediários menos frequentes ou raros, como PAI, PVI, AAV, AAI, AVV e PVV. Em resumo, o haplótipo AVI pertence aos “*non-tasters*” e é tratado como recessivo (*t*) e PAV aos “*tasters*” sendo este um alelo dominante (*T*) por alguns autores, sugerindo que a sensibilidade ao PTC/PROP é genética dominante e curiosamente já foi até mesmo utilizada como teste de paternidade antes de existir o exame com marcadores de DNA (HUSSAIN; SHAH; AFZAL, 2014; INOUE et al., 2013; KHATAAN et al., 2010; KIM, U. K.; DRAYNA, 2005; LEITE et al., 2018; OOI et al., 2010; PRODI et al., 2004).

Apesar do padrão de herança do gene do PTC ser tratado como Mendeliano na maioria das literaturas, o fato de haverem variações na sensibilidade, ou seja, indivíduos “*tasters*” podem perceber intensidades diferentes entre mesmas concentrações a este composto, até mesmo podendo ter algumas outras classificações como “*supertasters*” ou “*medium-tasters*”. Ainda não há um consenso sobre qual é o padrão de herança exatamente, mas já foram sugeridos: dominância incompleta; alelos múltiplos ou múltiplos genes, mas por hora, continua sendo

tratado como mendeliano em artigos recentes tais como OOI et al. (2010), LEITE et al. (2018) .

Também já foi sugerido que outro gene localizado no cromossomo 16p possa influenciar também na expressão do fenótipo, mas isto não foi comprovado até o momento (FISCHER et al., 2015; GUO; REED, 2001; KHATAAN et al., 2010; KIM, U. K.; DRAYNA, 2005; WOODING, 2006).

4.2 Frequências de “tasters” e “non-tasters” na população em geral

A capacidade de percepção ao PTC/PROP tem uma distribuição bimodal, aproximadamente 75% da população mundial é “taster” em qualquer das suas classificações, ou seja, percebe o gosto amargo dos isotiocianatos, enquanto outras não o sentem, e ainda, as variações no gene TAS2R38 explicam mais de 70% da variação fenotípica total existente (KIM, U. K.; DRAYNA, 2005; RISSO; MEZZAVILLA; *et al.*, 2016). A incapacidade de perceber o gosto amargo gerado pelo PTC/PROP varia dentre as regiões, podendo ser baixas como é no oeste africano (3%), na China (6-23%) e altas como na Índia (40%) e nos Norte-Americanos caucasianos (30%) (KHATAAN et al., 2010; KIM, U. K.; DRAYNA, 2005).

O estudo recente de RISSO et al. (2016) fez uma análise de uma grande base de dados do gene TAS2R38, que inclui 5.589 indivíduos de 105 populações, e calculou as frequências para os haplótipos PAV, AVI, AAV, AVV, PAI, PVI, AAI e PVV para as populações estudadas como mostra a Tabela 2, nela pode-se observar que no geral, as frequências de dos haplótipos PAV e AVI são maiores na população em geral respectivamente 50.76% e 42.70%, enquanto os demais aparentam ser mais raros devido as baixas frequências observadas, sendo 2.48% para AAV, 0.32% para AVV, 0.18% para PAI, 0.07% para PVI, 3.39% para AAI e 0.10% para PVV. Este mesmo estudo também confirmou que AVI é menos comum na África e o haplótipo AAI, apesar de raro na população geral, possui uma alta frequência nesta população.

Tabela 2 - Frequências dos haplótipos do gene TAS2R38

Population	PAV	AVI	AAV	AVV	PAI	PVI	AAI	PVV
All	50.76%	42.70%	2.48%	0.32%	0.18%	0.07%	3.39%	0.10%
Africans	50.76%	35.18%	0.61%	0.08%	0.00%	0.15%	13.22%	0.00%
Asians	64.51%	35.31%	0.00%	0.17%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Europeans	45.66%	49.22%	3.56%	0.49%	0.32%	0.03%	0.55%	0.17%
Americans	68.61%	26.69%	2.26%	0.00%	0.00%	0.19%	2.26%	0.00%

Fonte – Adaptado de RISSO et al. (2016)

Este estudo concorda com aquele realizado antes por CAMPBELL et al. (2012), no qual este analisou diferentes regiões do continente Africano, afirmando que o AAI tem uma frequência de moderada a alta, entre 14% e 23% no Centro-Oeste e Leste da África respectivamente. Também neste estudo, foram identificados novos subhaplótipos de PAV, AVI e AAI, com sítios polimorficos raros (SNPs) além dos 3 SNPs já conhecidos, estes subhaplótipos foram achados em indivíduos do Camarão, Leste Africano e também em não-africanos, indicando que a variação no gene TAS2R38 é mais complexa do que já se esperava.

O artigo de LEITE et al. (2018) realizado no Brasil, testou uma amostra de 375 indivíduos, de diferentes regiões do país (nordeste, norte, centro-oeste, sul e sudeste) sendo 76% sensíveis ao PTC e 24% não sensíveis, também demonstrando que o fenótipo “*taster*” é maioria também na população brasileira, porém como não foi realizada a genotipagem do gene TAS2R38, não se pode saber se haviam também os polimorfismos raros encontrados na África (que poderiam ser encontrados devido a alta miscigenação na população brasileira e indivíduos com origens Africanas), ou se havia concordância entre genótipo e fenótipo, como visto em FISCHER et al. (2015), onde indivíduos homocigotos de PAV (PAV/PAV - *taster*) relataram baixa sensibilidade ao PROP e também indivíduos AVI/AVI (*non-taster*) reportando alta sensibilidade ao mesmo composto, isso também foi relato em HAYES et al. (2008).

Estudos realizados na Índia e na Malásia também mostram que a proporção de “*taster*” é maior que “*non-taster*”, o que está de acordo com estudos anteriores sobre a proporção asiática e mundial (HUSSAIN; SHAH; AFZAL, 2014; INOUE et al., 2013; OOI et al., 2010). Além disso, também há uma relação sobre gênero e o fenótipo

“*taster*”, em vários estudos as mulheres geralmente são maioria entre os “*tasters*” e também mais prováveis de serem “*supertasters*” (FAREED et al., 2012; GUO; REED, 2001; HUSSAIN; SHAH; AFZAL, 2014; LEITE et al., 2018), isso pode ser devido ao fato de as mulheres possuírem mais papilas fungiformes do que os homens (FISCHER et al., 2013; KHATAAN et al., 2010; OOI et al., 2010), porém essa relação ainda não foi totalmente esclarecida e há estudo que falharam em encontrar uma relação significativa sobre isso (BARBAROSSA et al., 2015; DUFFY et al., 2004; HAYES et al., 2008). Além dessa hipótese, sabe-se também que os hormônios sexuais femininos parecem aumentar a sensibilidade ao amargo (GUO; REED, 2001).

Muito é falado sobre os haplótipos PAV e AVI e sobre a influência destes no fenótipo relacionado à sensibilidade ou não ao PTC/PROP, mas onde entram os fenótipos raros? Será que estes tem alguma influência sobre o fenótipo? Analisando estudos que relacionam as combinações dos haplótipos raros, observa-se que estes haplótipos mais raros ou menos frequentes exercem sim uma influência, criando até mesmo uma diferença entre os limiares de percepção ao PTC. Segundo o estudo de BOXER et al. (2015), indivíduos com diplótipo AAI/AVI, tem uma maior sensibilidade ao PROP do que indivíduos AVI/AVI (*non-taster*), e também, diplótipos AAI/AVI são significativamente diferentes de PAV/PAV, mas não de AVI/PAV, dando a entender que o haplótipo AAI expressa um fenótipo de sensibilidade intermediária ao PTC (*medium-taster*), já AAV também se mostra um intermediário, porém mais fraco que AAI. Para PAI, este confere uma sensibilidade maior que AAV e AAI, portanto o menos sensível seria AAV, depois AAI e por último PAI, infelizmente este estudo não conseguiu aferir PVI por causa da baixa amostragem deste (MENNELLA et al., 2011). MENNELLA et al. (2011) realizou um estudo semelhante, mas analisando cada posição isoladamente para aferir a sensibilidade e concluiu que, a genotipagem apenas do polimorfismo A49P, não é suficiente para associação genótipo-fenótipo, e esta realmente parece ser uma falha na maioria dos estudos já citados neste trabalho. Tendo em mente toda essa análise em relação aos haplótipos, podemos concluir que a característica de sensibilidade ao PTC/PROP trata-se mais de um traço contínuo e não simplesmente dicotômico, podendo ter várias classificações de sensibilidade diferentes e não somente “*taster*” “ou *non-taster*”.

4.3 Influências do status “*taster*” nos hábitos alimentares

Como já citado, nem o PTC ou PROP são encontrados naturalmente, porém compostos naturais (glucosinatos), produzidos por diversos tipos de plantas, como as da família *Brassicace*, espinafre, couve-de-Bruxelas, repolho, brócolis, entre outras, também evocam a sensação chamada de “PTC-like” (semelhante ao PTC), portanto são percebidas pelos mesmos mecanismos fisiológicos (OOI *et al.*, 2010). Sabendo disso, é passível concluir que essa maior ou menor sensibilidade ao amargor produzido, afeta diretamente o consumo de tais alimentos. Alguns estudos demonstram essa relação, afirmando que pessoas sensíveis ao PTC, consomem menos desses vegetais, por achá-los mais aversivos e o contrário também é verdadeiro (DINEHART *et al.*, 2006; KELLER, KATHLEEN L. *et al.*, 2002), porém vários outros estudos mais recentes falharam em confirmar tal relação e concluíram que os polimorfismos do gene TAS2R38 não estão diretamente relacionados à preferência dos alimentos, mas sim fatores como a idade (onde crianças são mais sensíveis ao PTC e que essa sensibilidade diminui de acordo com o passar do tempo), hábitos alimentares locais, condições financeiras entre outros (COLARES-BENTO *et al.*, 2012; NEGRI *et al.*, 2015; OOI *et al.*, 2010; PERNA *et al.*, 2017). Todavia, todos estes estudos concordam entre si que os fenótipos “*taster*” sentem estes vegetais com intensidades de amargos maior que os “*non-tasters*”, servindo de base que preferências alimentares podem ser influenciadas pela genética, mas que os outros fatores já citados anteriormente interferem muito mais na escolha de consumo.

Recentemente PERNA *et al.* (2017), afirmaram que o polimorfismo (RS713598 – A49P) não tem uma influência significativa na preferência por alimentos, fazendo uma exceção para álcool, apontando que indivíduos “*non-tasters*” gostam mais de consumir bebidas alcoólicas do que “*tasters*” (cerveja, vinho, etc). Outros artigos também suportam essa tendência, demonstrando que diplótipos homozigotos AVI/AVI reportaram maior consumo de álcool do que PAV/PAV ou PAV/AVI e também relacionando fenótipos “*tasters*” a gostarem menos de álcool, devido a perceberem o amargor do etanol com maior intensidade (ALLEN; MCGEARY; HAYES, 2014; CHOI *et al.*, 2017; DUFFY *et al.*, 2004; HAYES *et al.*, 2011; NOLDEN; MCGEARY; HAYES, 2016). Ainda, de acordo com CARRAI *et al.* (2017), “*non-tasters*” tendem a reportar os vinhos como menos amargos,

esse é o primeiro estudo a relacionar as variantes dos polimorfismos do gene TAS2R38 ao amargor de vinhos.

Uma relação entre o tabagismo e haplótipos PAV e AVI também foi descrita: estudos recentes apontaram que pessoas sensíveis ao PTC tem menos probabilidade de serem fumantes, essa relação teve uma grande significância em populações com origem caucasianas e também em Europeus Americanos, porém essa mesma relação falhou em populações com origem Afro-americanas, provavelmente devido a problemas de verificação do status “fumante” (KELLER, MARIA *et al.*, 2013; RISSO; KOZLITINA; *et al.*, 2016). Todos os estudos citados sugerem que os fenótipos “*taster*” e “*non-tasters*” podem ajudar a entender os hábitos alcoólicos e de fumantes das pessoas, podendo servir de base para futuras aplicações clínicas e industriais.

4.4 Seleção natural e “*non-tasters*”

A percepção do gosto amargo, produzidos naturalmente (glucosinolatos) serviu e serve para proteger os mamíferos de alimentos potencialmente venenosos e prejudiciais a saúde. A natureza resolveu manter fenótipos que são incapazes de perceber os isotiocianatos e seus similares, o que a princípio não parece ter um motivo bem estabelecido. Essa é uma questão que intriga os pesquisadores de fato, portanto, algumas hipóteses já foram formuladas. Os estudos encontrados nessa área sugerem que a seleção natural tem atuado para manter o haplótipo AVI numa proporção semelhante ao haplótipo PAV, isso talvez se deva a uma seleção de balanceamento, a qual atuou durante estágios iniciais da evolução dos hominini (uma tribo da família Hominidae), antes do acontecimento de saída da África, mantendo essa frequência de PAV e AVI equilibrada. Os estudos também fazem simulações com esses genes e confirmaram que os haplótipos PAV e AVI fora da África surgiram por conta de “*bottlenecks*” e expansão populacional combinados com um relaxamento de forças seletivas atuando sobre estes genes. Em adição a isso, os estudos comentam também que PAV é um alelo ancestral e sofreu variações desde então (CAMPBELL *et al.*, 2012; RISSO; MEZZAVILLA; *et al.*, 2016; WOODING *et al.*, 2004). O artigo de LALUEZA-FOX *et al.* (2009), afirma que a amostra de Neandertal (*Homo neanderthalensis*) de El Sidrón 1253 era heterizogota com fenótipo “*taster*”, porém um pouco menos sensível que um homocigoto de PAV, indicando que a variação genotípica ocorreu antes da

divergência de linhagens entre Neandertais e humanos modernos. Sobre o fenótipo “*non-taster*”, sugere que este possa ter uma função para ser um receptor de um outro composto amargo ou até mesmo para ampliar a defesa de patógenos, pois o estudo de VERBEURGT *et al.* (2017) cita que o receptor de amargo expressado pelo gene TAS2R38 é ajustado para compostos bacterianos, portanto uma maior variação nesse receptor seria interessante do ponto de vista imunológico. Neste mesmo estudo, também apontam o fato de que pessoas com AVI/AVI têm mais chance de sofrerem com infecção sinusal bacteriana (gram-negativas) e o oposto para pessoas com PAV/PAV, devido a proteínas T2R serem encontradas nas vias aéreas superiores também e agirem como um fator de defesa inata.

4.5 Coentro

O coentro (*Coriandrum sativum*) é uma planta amplamente usada na culinária ao redor do mundo, mas também, é uma das que mais divide opiniões em relação ao seu sabor. Pessoas que gostam de tal erva, dizem que esta possui um aroma fresco ou cítrico. Do outro lado, os que não gostam realmente detestam, tanto que até um site foi criado para unir “*haters*” do coentro, o ihatecilantro.com. O website possui um menu destinado a descrições dos sabores sentidos pelas pessoas que não gostam, alguns deles são: detergente, pútrido, gasolina, inseto, amargo, metálico entre vários outros. Essa diferença tão notável entre grupos que gostam ou odeiam coentro foi responsável por despertar o interesse entre os cientistas. Apesar dos diversos sabores percebidos, acredita-se que a aversão ao coentro esteja mais relacionada com o seu cheiro e não com o gosto propriamente dito e que também esta preferência poderia estar relacionada à genética (HERZ, 2004; MAUER, L, 2011).

O estudo de MAUER (2011) fez análises em SNPs de dois diferentes genes: um olfatório (rs17277172 localizado perto dos genes OR4N5 e OR11G2 – cromossomo 14) e outro de um gene relacionado ao gosto amargo (rs427871 perto do TAS2R1 – cromossomo 5). Os genótipos destes SNPs combinados mostraram que 75% de indivíduos homocigotos para o alelo menor de ambos os polimorfismos (CC-TT respectivamente) disseram que não gostavam de coentro (HAYES; FEENEY; ALLEN, 2013; MAUER, L, 2011).

Outro estudo um pouco mais recente, feito com uma amostragem maior que o supracitado, relaciona um polimorfismo (rs72921001) no gene olfatório OR6A2 (cromossomo 11) como responsável pela

percepção do cheiro de sabão e não gostar de coentro, visto que expressa um receptor responsável por detectar os aldeídos (2-decenal e 2-dodecenal) presentes nesta erva (ERIKSSON *et al.*, 2012; HAYES; FEENEY; ALLEN, 2013). Apesar dessas associações com genes e preferência por coentro, sugere-se que fatores ambientais possam ter grande efeito, pessoas as quais não gostam de coentro podem passar a gostar mais tarde (ERIKSSON *et al.*, 2012). O composto químico 2-decenal também é encontrado em secreções que alguns insetos (como os da família Pentatomidae – percevejo-fedorento) utilizam para autodefesa, isto pode justificar o cheiro de inseto que algumas pessoas reportam sentir (BORGES; ALDRICH, 1992; MAUER, LILLI; EL-SOHEMY, 2012). Apesar de ser um tema interessante e intrigante, poucos estudos científicos específicos a preferência por coentro foram encontrados até a presente data.

5 CONCLUSÃO

O avanço contínuo dos estudos na área da genética dos gostos e sabores mostra cada vez mais que este assunto é muito mais extenso e complexo do que se esperava. Análises de dados com metodologias mais eficazes poderão demonstrar com mais precisão a distribuição alélica e suas proporções entre diferentes locais do mundo dos genes relacionados à variação na percepção de gostos e sabores, importantes para entender as diversas preferências ou repulsa por certos alimentos em diferentes lugares do mundo e ainda, encontrar novos genes ou polimorfismos relacionados. Entender os mecanismos que levam pessoas a gostar ou detestar de um alimento também se vê útil em relação a hábitos alimentares, que podem estar relacionados com carência de vitaminas e sais minerais, obesidade, gostar muito de doces, problemas metabólicos entre outros relacionados à nutrição. Aspectos evolutivos também podem ser melhores entendidos através desses estudos, ajudando a entender o porquê de alguns animais da mesma Família apresentarem hábitos alimentares diferentes, apesar de serem aparentemente adaptados para terem hábitos semelhantes, ou até mesmo verificar porque certos polimorfismos foram preservados ao longo do curso evolutivo. Portanto, mais estudos são necessários para melhor explorar todos estes aspectos de extrema importância.

REFERÊNCIAS

(Organizadas com o gerenciador de referências Mendeley ®)

- ABUMRAD, Nada A. CD36 may determine our desire for dietary fats. *Journal of Clinical Investigation*, v. 115, n. 11, p. 2965–2967, 2005.
- ADLER, Elliot *et al.* A Novel Family of Mammalian Taste Receptors. *Cell*, v. 100, n. 6, p. 693–702, 2000.
- ALLEN, Alissa L.; MCGEARY, John E.; HAYES, John E. Polymorphisms in TRPV1 and TAS2Rs Associate with Sensations from Sampled Ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, v. 38, n. 10, p. 2550–2560, 2014.
- AXEL, Richard. Scents and sensibility: A molecular logic of olfactory perception (Nobel Lecture). 2005, [S.l: s.n.], 2005. p. 6111–6127.
- AXELSON, M L. The Impact of Culture on Food-Related Behavior. *Annual Review of Nutrition*, v. 6, n. 1, p. 345–363, 1986.
- BACHMANOV, A a; BEAUCHAMP, G K. Taste receptor genes. *Annual Review of Nutrition*, v. 27, n. 170, p. 389–414, 2007.
- BARBAROSSA, Iole Tomassini *et al.* The gustin (CA6) gene polymorphism, rs2274333 (A/G), is associated with fungiform papilla density, whereas PROP bitterness is mostly due to TAS2R38 in an ethnically-mixed population. *Physiology and Behavior*, v. 138, p. 6–12, 2015.
- BEHRENS, M. *et al.* Gustatory Expression Pattern of the Human TAS2R Bitter Receptor Gene Family Reveals a Heterogenous Population of Bitter Responsive Taste Receptor Cells. *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 46, p. 12630–12640, 2007.
- BEHRENS, M.; MEYERHOF, W. Bitter taste receptors and human bitter taste perception. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 63, n. 13, p. 1501–1509, 2006.
- BEHRENS, Maik; MEYERHOF, Wolfgang. Bitter taste receptor research comes of age: From characterization to modulation of TAS2Rs. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, v. 24, n. 3, p. 215–221, 2013.
- BORGES, M.; ALDRICH, J. R. Instar-specific defensive secretions of stink bugs (Heteroptera: Pentatomidae). *Experientia*, v. 48, n. 9, p. 893–896, 1992.
- BOXER, Emma E.; GARNEAU, Nicole L. Rare haplotypes of the gene TAS2R38 confer bitter taste sensitivity in humans. *SpringerPlus*, v. 4, n. 1, p. 2–5, 2015.
- BRESLIN, P. A S; SPECTOR, Alan C. Mammalian taste perception.

- Current Biology*, v. 18, n. 4, p. 148–155, 2008.
- BUCK, Linda B.; JAMES, W. Philip T. Olfactory receptors and odor coding in mammals. *Nutrition Reviews*, v. 62, n. 11 SUPPL., 2004.
- BUFE, Bernd *et al.* The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Current Biology*, v. 15, n. 4, p. 322–327, 2005.
- CAICEDO, A.; ROPER, S D. Taste receptor cells that discriminate between bitter stimuli. *Science (New York, N.Y.)*, v. 291, n. 5508, p. 1557–60, 23 fev. 2001.
- CAMPBELL, Michael C. *et al.* Evolution of functionally diverse alleles associated with PTC bitter taste sensitivity in Africa. *Molecular Biology and Evolution*, v. 29, n. 4, p. 1141–1153, 2012.
- CARRAI, Maura *et al.* Association between taste receptor (TAS) genes and the perception of wine characteristics. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 1–7, 2017.
- CHANDRASHEKAR, Jayaram *et al.* The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*, v. 444, n. 7117, p. 288–294, 16 nov. 2006.
- CHAUDHARI, N; LANDIN, A M; ROPER, S D. A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nature Neuroscience*, v. 3, n. 2, p. 113–119, 2000.
- CHAUDHARI, Nirupa; ROPER, Stephen D. The cell biology of taste. *Journal of Cell Biology*, v. 190, n. 3, p. 285–296, 2010.
- CHEN, Qing Ying *et al.* Perceptual variation in umami taste and polymorphisms in TAS1R taste receptor genes. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 90, n. 3, p. 770–779, 2009.
- CHOI, Jeong Hwa *et al.* Genetic variations in taste perception modify alcohol drinking behavior in Koreans. *Appetite*, v. 113, p. 178–186, 2017.
- COLARES-BENTO, Fernanda Cristina Jesus *et al.* Implication of the G145C polymorphism (rs713598) of the TAS2r38 gene on food consumption by Brazilian older women. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 54, n. 2, p. e13–e18, mar. 2012.
- DAMAK, Sami *et al.* Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. *Science (New York, N.Y.)*, v. 301, n. 5634, p. 850–3, 8 ago. 2003.
- DESIMONE, John A; LYALL, Vijay. Taste receptors in the gastrointestinal tract III. Salty and sour taste: sensing of sodium and protons by the tongue. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, v. 291, n. 6, p. G1005-10, 2006.
- DESOR, J. A.; BEAUCHAMP, Gary K. Longitudinal changes in sweet preferences in humans. *Physiology and Behavior*, v. 39, n. 5, p. 639–

641, 1987.

DIAS, Andre G. *et al.* Genetic variation in putative salt taste receptors and salt taste perception in humans. *Chemical Senses*, v. 38, n. 2, p. 137–145, 2013.

DINEHART, M. E. *et al.* Bitter taste markers explain variability in vegetable sweetness, bitterness, and intake. *Physiology and Behavior*, v. 87, n. 2, p. 304–313, 2006.

DRAYNA, Dennis *et al.* Genetic analysis of a complex trait in the Utah Genetic Reference Project: a major locus for PTC taste ability on chromosome 7q and a secondary locus on chromosome 16p. *Human genetics*, v. 112, p. 567–572, 2003.

DRAYNA, Dennis. HUMAN TASTE GENETICS. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, v. 6, n. 1, p. 217–235, set. 2005.

DUFFY, Valerie B *et al.* Bitter receptor gene (TAS2R38), 6-n-propylthiouracil (PROP) bitterness and alcohol intake. *Alcoholism, clinical and experimental research*, v. 28, n. 11, p. 1629–37, nov. 2004.

DUFFY, Valerie B *et al.* Vegetable Intake in College-Aged Adults Is Explained by Oral Sensory Phenotypes and TAS2R38 Genotype. *Chemosensory Perception*, v. 3, n. 3–4, p. 137–148, 20 dez. 2010.

ERIKSSON, Nicholas *et al.* A genetic variant near olfactory receptor genes influences cilantro preference. *Flavour*, v. 1, n. 1, p. 22, 2012.

FAREED, Mohd *et al.* Genetic study of phenylthiocarbamide (PTC) taste perception among six human populations of Jammu and Kashmir (India). *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, v. 13, n. 2, p. 161–166, 2012.

FERNANDES, J L *et al.* P.T.C. thresholds, colour vision and blood factors of Brazilian Indians. I. Kaingangs. *Annals of human genetics*, v. 22, n. 1, p. 16–21, out. 1957.

FISCHER, Mary E. *et al.* Factors related to fungiform papillae density: The beaver dam offspring study. *Chemical Senses*, v. 38, n. 8, p. 669–677, 2013.

FISCHER, Mary E. *et al.* The Associations between 6-n-Propylthiouracil (PROP) Intensity and Taste Intensities Differ by **TAS2R38** Haplotype. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, v. 7, n. 3, p. 143–152, 27 jan. 2015.

FUSHAN, Alexey A. *et al.* Allelic Polymorphism within the TAS1R3 Promoter Is Associated with Human Taste Sensitivity to Sucrose. *Current Biology*, v. 19, n. 15, p. 1288–1293, 2009.

GRAVINA, Stephen A.; YEP, Gregory L.; KHAN, Mehmood. Human Biology of Taste. *Annals of Saudi Medicine*, v. 33, n. 3, p. 217–222, jun. 2013.

- GUO, S W; REED, D R. The genetics of phenylthiocarbamide perception. *Annals of human biology*, v. 28, n. 2, p. 111–42, 2001.
- HAYES, John E. *et al.* Allelic variation in TAS2R bitter receptor genes associates with variation in sensations from and ingestive behaviors toward common bitter beverages in adults. *Chemical Senses*, v. 36, n. 3, p. 311–319, 2011.
- HAYES, John E. *et al.* Supertasting and PROP bitterness depends on more than the TAS2R38 gene. *Chemical Senses*, v. 33, n. 3, p. 255–265, 2008.
- HAYES, John E.; FEENEY, Emma L.; ALLEN, Alissa L. Do polymorphisms in chemosensory genes matter for human ingestive behavior? *Food Quality and Preference*, Artigo sobre polimorfismos e influencias nas percepções!!!!, v. 30, n. 2, p. 202–216, dez. 2013.
- HELLEKANT, G.; NINOMIYA, Y.; DANILOVA, V. Taste in chimpanzees. III: Labeled-line coding in sweet taste. *Physiology and Behavior*, v. 65, n. 2, p. 191–200, 1998.
- HERZ, Rachel. I Know What I Like - Understanding Odor Preferences. *The Smell Culture Reader*, n. March, p. 75–94, 2004.
- HORIO, Nao *et al.* Sour taste responses in mice lacking pkd channels. *PLoS ONE*, v. 6, n. 5, p. 1–10, 2011.
- HUANG, Angela L. *et al.* The cells and logic for mammalian sour taste detection. *Nature*, v. 442, n. 7105, p. 934–938, 24 ago. 2006.
- HUQUE, Taufiqul *et al.* Sour ageusia in two individuals implicates ion channels of the ASIC and PKD families in human sour taste perception at the anterior tongue. *PLoS ONE*, v. 4, n. 10, 2009.
- HUSSAIN, Ruqaiya; SHAH, Ahsana; AFZAL, Mohammad. Prevalence and genetic analysis of bitter taste perception for phenylthiocarbamide (PTC) among some Muslim populations of Uttar Pradesh, India. *Iranian Journal of Public Health*, v. 43, n. 4, p. 441–452, 2014.
- IGNATIEVA, Elena V. *et al.* Genetic basis of olfactory cognition: Extremely high level of DNA sequence polymorphism in promoter regions of the human olfactory receptor genes revealed using the 1000 Genomes Project dataset. *Frontiers in Psychology*, v. 5, n. MAR, p. 1–11, 2014.
- INOUE, Hiroko *et al.* A case study on the association of variation of bitter-taste receptor gene TAS2R38 with the height, weight and energy intake in Japanese female college students. *Journal of nutritional science and vitaminology*, v. 59, n. 1, p. 16–21, 2013.
- ISHIMARU, Yoshiro *et al.* Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

- America*, v. 103, n. 33, p. 12569–12574, 2006.
- KELLER, Andreas *et al.* Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature*, v. 449, n. 7161, p. 468–472, 2007.
- KELLER, Kathleen L *et al.* Common Variants in the CD36 Gene Are Associated With Oral Fat Perception, Fat Preferences, and Obesity in African Americans. *Obesity*, v. 20, n. 5, p. 1066–1073, 12 maio 2012.
- KELLER, Kathleen L. *et al.* Genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil influences food preference and reported intake in preschool children. *Appetite*, v. 38, n. 1, p. 3–12, 2002.
- KELLER, Maria *et al.* TAS2R38 and its influence on smoking behavior and glucose homeostasis in the German sorbs. *PLoS ONE*, v. 8, n. 12, p. 4–9, 2013.
- KHATAAN, Nora H. *et al.* TAS2R38 genotypes and phenylthiocarbamide bitter taste perception in a population of young adults. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, v. 2, n. 4–5, p. 251–256, 2010.
- KIM, U. K.; DRAYNA, Dennis. Genetics of individual differences in bitter taste perception: Lessons from the PTC gene. *Clinical Genetics*, v. 67, n. 4, p. 275–280, 2005.
- KIM, Un Kyung *et al.* Variation in the human TAS1R taste receptor genes. *Chemical Senses*, v. 31, n. 7, p. 599–611, 2006.
- KIM, Unkyung *et al.* Worldwide haplotype diversity and coding sequence variation at human bitter taste receptor loci. *Human Mutation*, v. 26, n. 3, p. 199–204, 2005.
- KINNAMON, Sue C. Umami taste transduction mechanisms. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 90, n. 3, p. 753–755, 2009.
- KNAAPILA, Antti *et al.* Genetic analysis of chemosensory traits in human twins. *Chemical Senses*, v. 37, n. 9, p. 869–881, 2012.
- LALUEZA-FOX, C. *et al.* Bitter taste perception in Neanderthals through the analysis of the TAS2R38 gene. *Biology Letters*, v. 5, n. 6, p. 809–811, 2009.
- LAUGERETTE, Fabienne *et al.* CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *Journal of Clinical Investigation*, v. 115, n. 11, p. 3177–3184, 2005.
- LEITE, Isac César Roldão *et al.* Recognition of phenylthiocarbamide (PTC) in taste test is related to blood group B phenotype, females, and risk of developing food allergy: a cross-sectional Brazilian-based study. *Nutrition Research*, n. 2018, fev. 2018.
- LEWANDOWSKI, B. C. *et al.* Amiloride-Insensitive Salt Taste Is Mediated by Two Populations of Type III Taste Cells with Distinct

- Transduction Mechanisms. *Journal of Neuroscience*, v. 36, n. 6, p. 1942–1953, 2016.
- LI, X *et al.* Human receptors for sweet and umami taste. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 99, n. 7, p. 4692–4696, 2 abr. 2002.
- LI, Xia *et al.* Pseudogenization of a Sweet-Receptor Gene Accounts for Cats' Indifference toward Sugar. *PLoS Genetics*, v. 1, n. 1, p. e3, 2005.
- LIAO, Jiayu; SCHULTZ, Peter G. Three sweet receptor genes are clustered in human Chromosome 1. *Mammalian Genome*, v. 14, n. 5, p. 291–301, 2003.
- LIEM, Djin. Infants' and Children's Salt Taste Perception and Liking: A Review. *Nutrients*, v. 9, n. 9, p. 1011, 13 set. 2017.
- LIMAN, Emily R.; ZHANG, Yali V.; MONTELL, Craig. Peripheral coding of taste. *Neuron*, v. 81, n. 5, p. 984–1000, 2014.
- LOPEZJIMENEZ, Nelson D. *et al.* Two members of the TRPP family of ion channels, Pkd113 and Pkd211, are co-expressed in a subset of taste receptor cells. *Journal of Neurochemistry*, v. 98, n. 1, p. 68–77, 2006.
- LUGAZ, O; PILLIAS, A M; FAURION, A. A new specific ageusia: Some humans cannot taste L-glutamate. *Chem Senses*, v. 27, n. 2, p. 105–115, 2002.
- LUNDE, Kathrine *et al.* Genetic variation of an odorant receptor OR7D4 and sensory perception of cooked meat containing androstenone. *PLoS ONE*, v. 7, n. 5, p. 3–9, 2012.
- MAINLAND, Joel D *et al.* Human olfactory receptor responses to odorants. *Scientific Data*, v. 2, p. 150002, 2015.
- MAINLAND, Joel D. *et al.* The missense of smell: Functional variability in the human odorant receptor repertoire. *Nature Neuroscience*, v. 17, n. 1, p. 114–120, 2014.
- MALNIC, Bettina *et al.* Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, v. 96, n. 5, p. 713–723, 1999.
- MALNIC, Bettina; GODFREY, Paul a; BUCK, Linda B. The human olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 101, n. 8, p. 2584–9, 2004.
- MARKT, Sarah C. *et al.* Sniffing out significant “pee values”: Genome wide association study of asparagus anosmia. *BMJ (Online)*, v. 355, 2016.
- MARUYAMA, Yutaka *et al.* Umami responses in mouse taste cells indicate more than one receptor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 26, n. 8, p. 2227–34, 2006.
- MATTES, Richard D. Influences on acceptance of bitter foods and

- beverages. *Physiology and Behavior*, v. 56, n. 6, p. 1229–1236, 1994.
- MAUER, L. *Genetic Determinants of Cilantro Preference*. 2011. 90 f. University of Toronto, 2011.
- MAUER, Lilli; EL-SOHEMY, Ahmed. Prevalence of cilantro (*Coriandrum sativum*) disliking among different ethnocultural groups. *Flavour*, v. 1, n. 1, p. 8, 2012.
- MCRAE, Jeremy F. *et al.* Genetic variation in the odorant receptor OR2J3 is associated with the ability to detect the “grassy” smelling odor, cis-3-hexen-1-ol. *Chemical Senses*, v. 37, n. 7, p. 585–593, 2012.
- MELIS, Melania *et al.* Associations between orosensory perception of oleic acid, the common single nucleotide polymorphisms (rs1761667 and rs1527483) in the CD36 gene, and 6-n-propylthiouracil (PROP) tasting. *Nutrients*, v. 7, n. 3, p. 2068–2084, 2015.
- MENASHE, Idan *et al.* Genetic elucidation of human hyperosmia to isovaleric acid. *PLoS Biology*, v. 5, n. 11, p. 2462–2468, 2007.
- MENNELLA, Julie A. *et al.* Psychophysical dissection of genotype effects on human bitter perception. *Chemical Senses*, v. 36, n. 2, p. 161–167, 2011.
- MEYERHOF, Wolfgang *et al.* The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chemical Senses*, v. 35, n. 2, p. 157–170, 2009.
- MEYERS, B.; BREWER, M. S. Sweet taste in man: A review. *Journal of Food Science*, v. 73, n. 6, 2008.
- MONTMAYEUR, J P *et al.* A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. *Nature neuroscience*, v. 4, n. 5, p. 492–498, 2001.
- MONTMAYEUR, Jean Pierre; MATSUNAMI, Hiroaki. Receptors for bitter and sweet taste. *Current Opinion in Neurobiology*, v. 12, n. 4, p. 366–371, 2002.
- MORI, Masato *et al.* Taste preference and protein nutrition and L-amino acid homeostasis in male Sprague-Dawley rats. *Physiology and Behavior*, v. 49, n. 5, p. 987–995, 1991.
- MUELLER, Ken L. *et al.* The receptors and coding logic for bitter taste. *Nature*, v. 434, n. 7030, p. 225–229, 10 mar. 2005.
- NEGRI, Rossella *et al.* Age Variation In Bitter Taste Perception In Relation To The Tas2r38 Taste Receptor Phenotype. *International Journal of Nutrition*, v. 1, n. 2, p. 87–99, 1 jun. 2015.
- NELSON, Greg *et al.* An amino-acid taste receptor. *Nature*, v. 416, n. 6877, p. 199–202, 2002.
- NELSON, Greg *et al.* Mammalian Sweet Taste Receptors. *Cell*, v. 106, n. 3, p. 381–390, ago. 2001.
- NEWCOMB, Richard D; XIA, Mary B; REED, Danielle R. Heritable

- differences in chemosensory ability among humans. *Flavour*, v. 1, p. 1, 2012.
- NOH, Hwayoung *et al.* Salty taste acuity is affected by the joint action of α ENaC A663t gene polymorphism and available zinc intake in young women. *Nutrients*, v. 5, n. 12, p. 4950–4963, 2013.
- NOLDEN, Alissa A.; MCGEARY, John E.; HAYES, John E. Differential bitterness in capsaicin, piperine, and ethanol associates with polymorphisms in multiple bitter taste receptor genes. *Physiology and Behavior*, v. 156, p. 117–127, 2016.
- OOI, Shee Xuen *et al.* Bitter receptor gene (TAS2R38) P49A genotypes and their associations with aversion to vegetables and sweet/fat foods in Malaysian subjects. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, v. 19, n. 4, p. 491–498, 2010.
- OZDENER, Mehmet Hakan *et al.* CD36- and GPR120-Mediated Ca²⁺ Signaling in Human Taste Bud Cells Mediates Differential Responses to Fatty Acids and Is Altered in Obese Mice. *Gastroenterology*, v. 146, n. 4, p. 995–1005.e5, abr. 2014.
- PELLETIER, Cathy A.; LAWLESS, Harry T.; HORNE, John. Sweet-sour mixture suppression in older and young adults. *Food Quality and Preference*, v. 15, n. 2, p. 105–116, 2004.
- PEPINO, M Yanina *et al.* Obese Women Have Lower Monosodium Glutamate Taste Sensitivity and Prefer Higher Concentrations Than Do Normal-weight Women. *Obesity*, v. 18, n. 5, p. 959–965, 14 maio 2010.
- PERNA, Simone *et al.* Association of the bitter taste receptor gene TAS2R38 (polymorphism RS713598) with sensory responsiveness, food preferences, biochemical parameters and body-composition markers. A cross-sectional study in Italy. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, v. 0, n. 0, p. 1–8, 2017.
- PIRASTU, Nicola *et al.* Association analysis of bitter receptor genes in five isolated populations identifies a significant correlation between TAS2R43 variants and coffee liking. *PLoS ONE*, v. 9, n. 3, p. 1–7, 2014.
- PRODI, D. A. *et al.* Bitter taste study in a Sardinian genetic isolate supports the association of phenylthiocarbamide sensitivity to the TAS2R38 bitter receptor gene. *Chemical Senses*, v. 29, n. 8, p. 697–702, 2004.
- RALIOU, Mariam *et al.* Tas1R1-Tas1R3 taste receptor variants in human fungiform papillae. *Neuroscience Letters*, v. 451, n. 3, p. 217–221, 2009.
- REED, D. R. *et al.* Polymorphisms in the taste receptor gene (Tas1r3) region are associated with saccharin preference in 30 mouse strains. *The*

- Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 24, n. 4, p. 938–46, 28 jan. 2004.
- REED, D. R.; XIA, M. B. Recent Advances in Fatty Acid Perception and Genetics. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, v. 6, n. 3, p. 353S–360S, 2015.
- REED, Danielle Renee; KNAAPILA, Antti. Genetics of taste and smell: poisons and pleasures. *Progress in molecular biology and translational science*, v. 94, p. 213–40, 2010.
- RISSEO, Davide S.; KOZLITINA, Julia; *et al.* Genetic variation in the TAS2R38 bitter taste receptor and smoking behaviors. *PLoS ONE*, v. 11, n. 10, p. 1–10, 2016.
- RISSEO, Davide S.; MEZZAVILLA, Massimo; *et al.* Global diversity in the TAS2R38 bitter taste receptor: Revisiting a classic evolutionary PROPosal. *Scientific Reports*, v. 6, n. April, p. 1–8, 2016.
- ROPER, Stephen D. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, v. 454, n. 5, p. 759–76, ago. 2007.
- SANDELL, Mari *et al.* Genetic variation in the hTAS2R38 taste receptor and food consumption among Finnish adults. *Genes and Nutrition*, v. 9, n. 6, p. 1–8, 2014.
- SANDELL, Mari A.; BRESLIN, Paul A S. Variability in a taste-receptor gene determines whether we taste toxins in food. *Current Biology*, v. 16, n. 18, p. 792–794, 2006.
- SHIGEMURA, Noriatsu *et al.* Genetic and molecular basis of individual differences in human umami taste perception. *PLoS ONE*, v. 4, n. 8, 2009.
- SIMON, Sidney A. *et al.* The neural mechanisms of gustation: a distributed processing code. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 7, n. 11, p. 890–901, 2006.
- SINGH, P B; SCHUSTER, B; SEO, H S. Variation in umami taste perception in the German and Norwegian population. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 64, n. 10, p. 1248–1250, 2010.
- SMALL, Dana M. Flavor is in the brain. *Physiology and Behavior*, v. 107, n. 4, p. 540–552, 2012.
- SU, Chih-Ying; MENUZ, Karen; CARLSON, John R. Olfactory Perception: Receptors, Cells, and Circuits. *Cell*, v. 139, n. 1, p. 45–59, out. 2009.
- TEPPER, Beverly J. 6-n-Propylthiouracil: a genetic marker for taste, with implications for food preference and dietary habits. *American journal of human genetics*, v. 63, n. 5, p. 1271–6, nov. 1998.
- TORDOFF, Michael G. *et al.* T1R3: A human calcium taste receptor.

- Scientific Reports*, v. 2, n. 1, p. 496, 2012.
- TÖRNWALL, Outi *et al.* Genetic contribution to sour taste preference. *Appetite*, v. 58, n. 2, p. 687–694, 2012.
- VERBEURGT, Christophe *et al.* Profiling of olfactory receptor gene expression in whole human olfactory mucosa. *PLoS ONE*, v. 9, n. 5, p. 21–26, 2014.
- VERBEURGT, Christophe *et al.* The human bitter taste receptor T2R38 is broadly tuned for bacterial compounds. *PLoS ONE*, v. 12, n. 9, 2017.
- WHO | *Salt reduction*. Disponível em:
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs393/en/#.WfPMZtMRY8c.mendeley>>. Acesso em: 28 out. 2017.
- WISE, Paul M. *et al.* Twin study of the heritability of recognition thresholds for sour and salty taste. *Chemical Senses*, v. 32, n. 8, p. 749–754, 2007.
- WOODING, Stephen *et al.* Natural Selection and Molecular Evolution in PTC, a Bitter-Taste Receptor Gene. *The American Journal of Human Genetics*, v. 74, n. 4, p. 637–646, 2004.
- WOODING, Stephen. Phenylthiocarbamide: a 75-year adventure in genetics and natural selection. *Genetics*, v. 172, n. 4, p. 2015–23, abr. 2006.
- YEOMANS, MR; DURLACH, PJ; TINLEY, EM. Flavour liking and preference conditioned by caffeine in humans. *The Quarterly journal of experimental psychology. B, Comparative and physiological psychology*, v. 58, n. 1, p. 47–58, 2005.
- ZHANG, Yifeng *et al.* Coding of sweet, bitter, and umami tastes: Different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell*, v. 112, n. 3, p. 293–301, 2003.
- ZHAO, Grace Q. *et al.* The Receptors for Mammalian Sweet and Umami Taste. *Cell*, v. 115, n. 3, p. 255–266, out. 2003.
- ZHAO, Huabin *et al.* Pseudogenization of the umami taste receptor gene *Tas1r1* in the giant panda coincided with its dietary switch to bamboo. *Molecular Biology and Evolution*, v. 27, n. 12, p. 2669–2673, 2010.