

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Biologia Genética)

Seleção para Ingresso dezembro de 2022 (Edital 2023-1)

Instruções Gerais:

- A prova poderá ser feita com consulta ao artigo indicado, assim como a dicionários.
- Todas as questões devem ser respondidas.
- Cada questão deve ser respondida numa folha separada.
- Em cada folha de resposta, indique seu CPF e o número da questão sendo respondida
- A correção irá contemplar os seguintes elementos: precisão conceitual, clareza na redação da resposta, e sucesso em conectar as respostas aos artigos indicados, quando apropriado.
- Todas as questões tem o mesmo peso (2 pontos)

Questão 1: Interpretação de texto

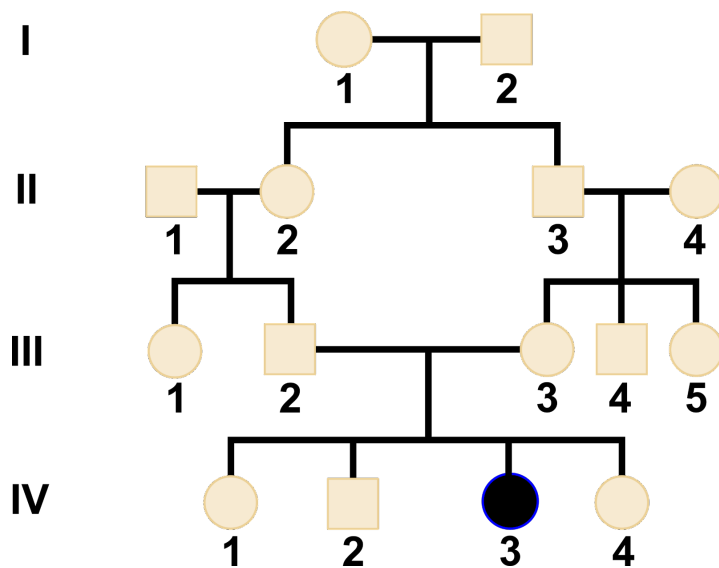
O trabalho de Sagar e colaboradores mescla análises da distribuição de fenótipos, de polimorfismos genéticos, a análise de genealogias, e a modelagem de características demográficas e ambientais. Ao lado dessas análises empíricas e experimentais, o estudo também usou abordagens de simulação computacional. Simulações evolutivas tipicamente consistem em recriar processos evolutivos dentro do computador, inspirado em dados biológicos reais.

No contexto do estudo de Sagar e colaboradores, quais questões as simulações foram desenhadas para responder? Quais dados biológicos foram usados para planejar como a simulação seria realizada? O que se aprendeu com o uso das simulações?

Questão 2: Genética

No artigo, Sagar e colaboradores levantam a hipótese de que uma mutação no gene Transmembrana Amino-peptidase Q (Taqppep) seja responsável pelo fenótipo estudado, pseudomelanismo.

a) O heredograma abaixo se refere a uma família mantida em cativeiro na qual um indivíduo era pseudomelânico (marcado em preto). Qual é a probabilidade de que ao menos um dos indivíduos IV-1, IV-2 e IV-4 seja portador do alelo contendo a mutação? Para responder a essa pergunta, considere que o tipo de herança autossômica recessiva do fenótipo em questão possui penetrância completa.



b) Outro padrão de coloração bastante estudado em felinos é de cor de pelagem calico em gatos domésticos. O padrão é caracterizado por manchas em geral pretas e laranja, e várias raças de gatos apresentam a coloração calico, com três cores (branca laranja e preta). Porém, somente animais do sexo feminino são calico, enquanto que os masculinos, mesmo da mesma ninhada, apresentam pelagem de uma única cor. Sabendo que o gene que determina a cor da pelagem está no cromossomo X, explique o fenômeno da pelagem calico em fêmeas e justifique por que não se espera que machos apresentem essa coloração.

c) Aproximadamente 1 em cada 3.000 gatos machos apresentam a pelagem calico. Apesar de raros, esses animais são pouco valorizados por terem problemas de infertilidade. Levando em consideração o que você respondeu acima, explique como um gato macho pode ter a pelagem calico.

Questão 3: Biologia Celular

O estudo de Sagar e colaboradores reporta uma variante no gene *Taqpep* que codifica uma aminopeptidase transmembrânica. Considerando-se a localização subcelular dessa proteína e a existência de dois sistemas de síntese proteica, um utilizando ribossomos livres no citosol e o outro utilizando ribossomos ligados ao retículo endoplasmático rugoso, pergunta-se:

- Qual dos dois sistemas a célula se utiliza para sintetizar essa aminopeptidase transmembrânica?
- Resumidamente, qual mecanismo discrimina quando um ou outro sistema deve ser utilizado para sintetizar uma proteína?

Questão 4: Biologia Molecular

O fenótipo estudado no artigo, pseudomelanismo, co-segrega com uma variante conservada e funcionalmente importante no gene Transmembrana Aminopeptidase Q (*Taqpep*). A mutação ocorre no trecho que codifica o motivo HEXXH₁₈E, altamente conservado e necessário para a ligação de íons metálicos. As sequências codificantes (sem íntrons) do alelo selvagem e do alelo mutante (pseudomel) da porção do gene que contém o início do motivo e a mutação são mostradas a seguir.

nt selvagem	atc	tcc	ttc	att	ctc	tcc	cac	gag	att	gga	cat	cag	tgg	ttt	gga
aa selvagem	I	S	F	I	L	S	H	E	I	G	H	Q	W	F	G
aa pseudomel	I	S	F	I	L	S	Y	E	I	G	H	Q	W	F	G
nt pseudomel	atc	tcc	ttc	att	ctc	tcc	tac	gag	att	gga	cat	cag	tgg	ttt	gga

a) Para cada um dos genótipos apresentados a seguir, informe o tipo de mutação apresentada e o fenótipo esperado (selvagem ou pseudomelânico) de cada um desses animais, se esses genótipos fossem observados em populações naturais. Justifique a resposta para cada um dos genótipos, considerando as informações disponíveis no artigo. A tabela de códons foi entregue em folha avulsa, juntamente com a prova.

Indivíduo I

Alelo I-A atc tcc ttc att ctc tcc cat gag att gga cat cag tgg ttt gga
Alelo I-B atc tcc ttc att ctc tcc cat gag att gga cat cag tgg ttt gga

Indivíduo II

Alelo II-A atc tcc ttc att ctc tcc cac gag att gga cat cag tga ttt gga
Alelo II-B atc tcc ttc att ctc tcc cac gag att gga cat cag tga ttt gga

Indivíduo III

Alelo III-A atc tcc ttc att ctc tcc cac gag att gga cat cag tgg ttt gga
Alelo III-B atc tcc ttc att ctc tcc cac gag att gga cat cag tgg ttt gga

b) Os autores realizaram a genotipagem de tigres de diferentes populações, o que revelou uma alta frequência da mutação *Taqpep* p.H454Y em Similipal e sua ausência em todas as outras populações de tigres amostradas. Um dos métodos utilizados para genotipar os indivíduos foi a PCR alelo-específica. Faça uma sugestão de dois oligonucleotídeos iniciadores (“primers”) reversos para a detecção dos diferentes alelos, selvagem e mutante. Para esta questão, cada um dos “primers” deverá ter 15 nucleotídeos e deverão ser informados no sentido 5’->3’. Os “primers” sugeridos deverão ser utilizados em reações distintas em combinação com o “primer” direto 5’-TGATGCAACCAATGATCAAG-3’, desenhado pelos autores. Use a sequência do alelo mutante a seguir como referência para a construção dos “primers” e desconsidere as temperaturas de fusão e possível

complementaridade entre os iniciadores. O "primer" direto e sítio contendo a mutação estão destacados na sequência fornecida abaixo.

```
ttgatattcgatgagtcattattgttgatgcaaccaaatgatcaagtaacagacaaaag  
gctgtgatctccttcattctctctctacgagattggacatcagtggtttggaaatctggtt
```

c) Caso os dois "primers" sugeridos no item anterior sejam utilizados em duas reações distintas em combinação com o "primer" direto 5'-TGATGCAACCAAATGATCAAG-3', qual seria o resultado esperado após amplificação e eletroforese para os genótipos a seguir (presença de banda/ausência de banda)?

- (I) selvagem homozigoto
- (II) selvagem heterozigoto
- (III) pseudomelânico

Questão 5: Evolução

Uma questão central do artigo de Sagar e colaboradores é compreender por que a mutação pseudomelânica tornou-se tão comum na reserva de de Similipal, ainda que seja rara ou ausente nas demais localidades estudadas. Os autores se dedicam especificamente a duas hipóteses principais: a de que a diferença marcante na frequência da mutação em Similipal e em outros locais deve-se à seleção e a de que ela resulta da ação da deriva genética.

Para investigar se a seleção natural ou a deriva fornecem explicações plausíveis para os resultados encontrados, duas abordagens evolutivas foram usadas: (1) testar se os marcadores estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg; (2) comparar o grau de diferenciação entre localidades tanto para a mutação melânica, como para outros marcadores espalhados pelo genoma.

Explique de que modo análises de Hardy-Weinberg e de diferenciação populacional podem ser usadas para indicar se uma população está sujeita a seleção natural, ou se apenas eventos demográficos (como seu isolamento e deriva) explicam os padrões encontrados. A seguir, comente as conclusões alcançadas pelos autores quanto ao processo (seleção ou deriva) que parece explicar a distribuição da forma pseudomelânica.

		Segunda letra					
		U	C	A	G		
Primeira letra	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Fim UAG } Fim	UGU } Cys UGC } UGA } Fim UGG } Trp	U C A G	
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G	
						Terceira letra	

Abreviaturas dos aminoácidos presentes em proteínas

Ala = alanina	Phe = fenilalanina	Ile = isoleucina	Ser = serina
Arg = arginina	Gly = glicina	Leu = leucina	Thr = treonina
Asn = aspargina	Gln = glutamina	Lys = lisina	Trp = triptofano
Asp = aspartato	Glu = glutamato	Met = metionina	Tyr = tirosina
Cys = cisteína	His = histidina	Pro = prolina	Val = valina