

Nova e exclusiva forma do receptor AVPR1b em Primatas do Novo Mundo

Álvaro de Oliveira Franco

Maria Cátira Bortolini

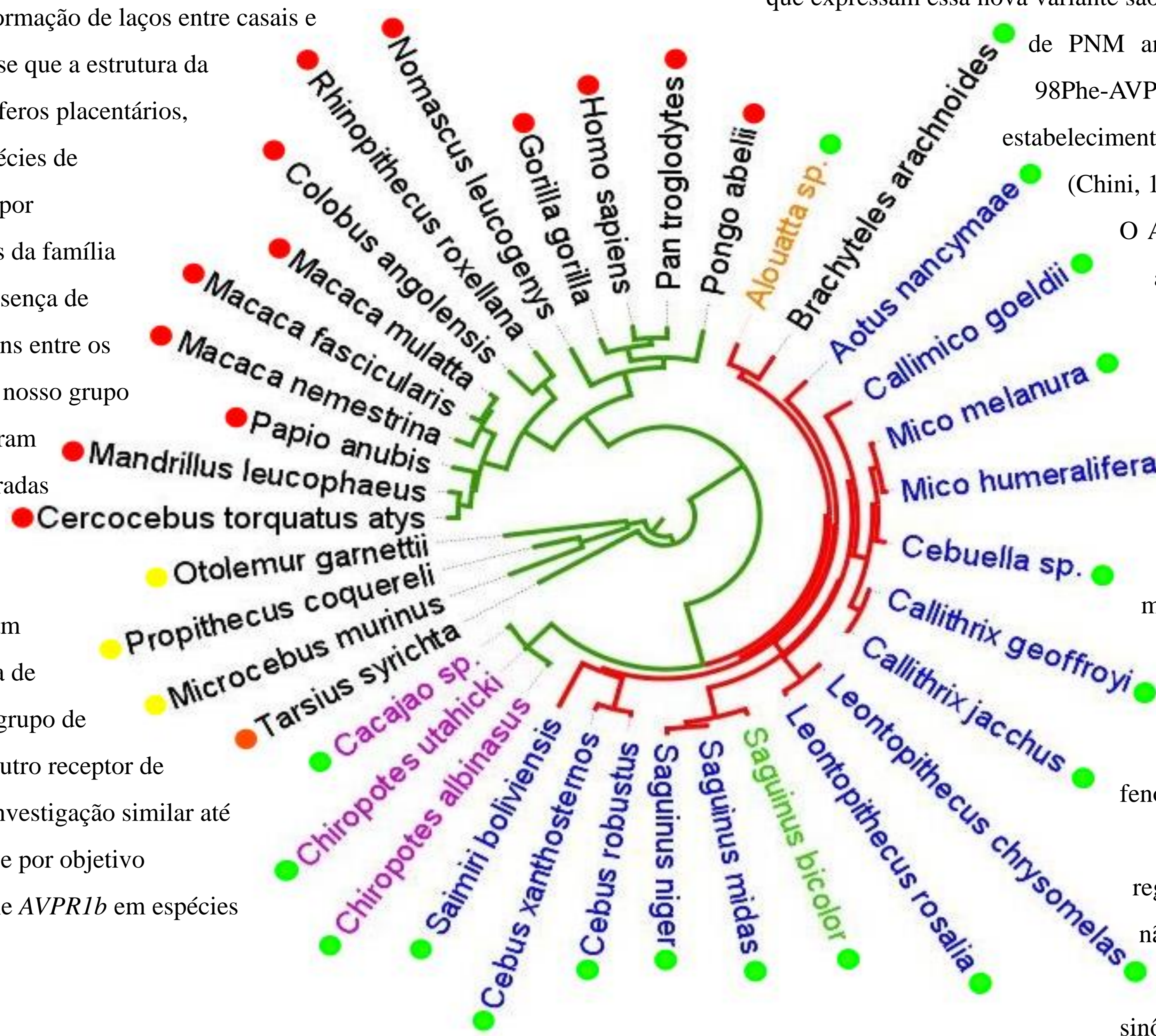
Departamento de Genética - Universidade Federal do Rio Grande do Sul



UFRGS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INTRODUÇÃO

O sistema oxitocina-vasopressina (OXT/OXTR-AVP/AVPR1a, AVPR1b/AVPR2) atua como importante modulador de funções reprodutivas, as quais incluem comportamentos sociais complexos associados, tais como formação de laços entre casais e cuidado parental (French, 2016). Pensava-se que a estrutura da OXT não apresentasse variações em mamíferos placentários, até a descoberta de cinco variantes em espécies de Primatas do Novo Mundo, táxon marcado por ter entres seus membros, principalmente os da família Cebidae, espécies monogâmicas e com presença de cuidado paternal, fenótipos sociais incomuns entre os mamíferos. Estudos recentes, incluindo de nosso grupo de pesquisa (Vargas-Pinilla, 2015), mostraram que algumas das variantes de OXT encontradas em PNM, somadas às variantes dos receptores da OXT (OXTR) e em um dos receptores da vasopressina (AVPR1a) teriam uma possível associação com a emergência de comportamentos sociais complexos nesse grupo de primatas, como aqueles descritos acima. Outro receptor de AVP (AVPR1b) não havia sido objeto de investigação similar até o presente estudo. Assim, esse trabalho teve por objetivo investigar a variação de uma região do gene *AVPR1b* em espécies de PNM e em outros mamíferos.



Cor das fontes:

■ Leu8 - OXT ■ Pro8 - OXT ■ Phe2 - OXT
■ Ala8 - OXT ■ Val3 - Pro8 - OXT

Cor dos Ramos:

■ Tyr98 - AVPR1b ■ Phe98 - AVPR1b

Táxons

● Primatas do Novo Mundo
● Primatas do Velho Mundo
● Strepsirrhini
● Tarsiiformes

METODOLOGIA

As amostras de DNA de onze gêneros de PNM, pertencentes ao Laboratório de Evolução Humana e Molecular, tiveram suas sequências amplificadas por reação em cadeia da polimerase (PCR) e verificado por eletroforese em gel de agarose 2%. Foram sequenciados aproximadamente os primeiros 400 pb do gene *AVPR1b*, o que corresponde a aproximadamente um terço do número de pares de bases totais do gene em questão. O sequenciamento foi realizado através de prestadores de serviço e a verificação da qualidade das sequências, bem como seus alinhamentos foram realizados no programa Códon Code Aligner (versão 4.0) e Mega (versão 6.0) (Tamura, 2013). Foram utilizadas as sequências do gene *AVPR1b* de 77 espécies de mamíferos retiradas de bancos de dados genômicos - Genbank e Ensembl. Foi utilizado o programa para análises filogenéticas Paml-X.

French J. A.; Taylor J. H.; Mustoe A. C.; Cavanaugh J. **Neuropeptide diversity and the regulation of social behavior in New World primates.** Frontiers in Neuroendocrinology. 2016.

Vargas-Pinilla P; Paixão-Córtés V. R.; Paré P; et al. **Evolutionary pattern in the OXT-OXTR system in primates: coevolution and positive selection footprints.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(1):88-93.

Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A; Kumar S. **MEGA6: Molecular evolutionary genetics analysis version 6.0.** Mol Biol Evol. 2013;30(12):2725-2729.

Chini B; Mouillac B; Ala Y; et al. **Tyr115 is the key residue for determining agonist selectivity in the V1a vasopressin receptor.** EMBO J. 1995;14(10):2176-2182.

Stevenson E. L.; Caldwell H. K. **The vasopressin 1b receptor and the neural regulation of social behavior.** Horm Behav. 2012;61(3):277-282.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Identificamos uma mutação no gene *AVPR1b* que acarreta uma substituição do aminoácido tirosina por fenilalanina na posição 98 da cadeia de AVPR1b (Tyr98Phe). Todas as espécies que expressam essa nova variante são macacos do Novo Mundo, embora três das vinte espécies

de PNM analisadas expressem a variante mais comum. O alelo 98Phe-AVPR1b ocorre em um sítio crítico para a seletividade e estabelecimento da ligação do receptor com seu ligante (Chini, 1995), especificamente na posição 8 do nonapeptídeo AVP.

O AVPR1b distribui-se amplamente em tecidos periféricos e através do sistema nervoso central com papel na modulação neuroendócrina e comportamental (Stevenson and Caldwell, 2012). Ativações cruzadas otimizadas entre AVP e variantes de OXTR encontradas em espécies de PNM, bem como entre OXT e formas de AVPR1a, já foram sugeridas por nosso grupo de pesquisa. O presente estudo mostra pela primeira vez que mudanças específicas em AVPR1b poderiam também estar implicadas na otimização de reações cruzadas entre ligante-receptor do sistema OXT-AVP, bem como na emergência de fenótipos táxon-específicos, incluindo comportamentos sociais complexos observados nesses primatas. A análise dessa região do gene *AVPR1b* em outras 56 espécies de mamíferos não primatas não encontrou essa nova variante em nenhuma das espécies. A análise das taxas de mutação não sinônimas pelas sinônimas (dN/dS) não apontou seleção positiva nesse sítio, o que pode indicar pouca variação, e, portanto, uma posição conservada. Desse modo, modificações ali são raras e possivelmente têm alguma implicação funcional e evolutiva.

CONCLUSÃO

A compreensão das bases genéticas responsáveis pela modulação do comportamento social é uma área de grande interesse científico, trazendo desafios extraordinários aos pesquisadores. As descobertas de variantes *taxón*-específicas em genes do sistema OXT-AVP em macacos do Novo Mundo, sendo a mais nova a Phe98-AVPR1b, sugere implicação funcional e evolutiva através de uma possível otimização cruzada entre ligante(s) e receptor(es). Neste contexto, esses achados estão contribuindo para o melhor entendimento sobre o complexo mapa que liga o genótipo a um determinado fenótipo.