

## Análise do efeito de polimorfismos não sinônimos no gene receptor da dopamina D5 por meio da predição computacional

Ana Vitória Ferreira, Diego Hepp (orientador)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul – Campus Porto Alegre.

sf.anavitoria@gmail.com, diego.hepp@poa.ifrs.edu.br

O gene *receptor de dopamina D5 (DRD5)* codifica um receptor de membrana acoplado à proteína G expresso no cérebro com elevada afinidade pelo hormônio dopamina. A dopamina é um neurotransmissor responsável por várias sensações e baixas concentrações podem causar falta de memória, irritabilidade, desmotivação, baixa libido e doenças, como hiperatividade benigna primária, blefarospasmo e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). O TDAH é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na infância e na adolescência, sendo caracterizado por sintomas como alterações no comportamento, desatenção, impulsividade e dificuldade de aprendizado. Embora tenham sido descritas associações entre alterações no gene *DRD5* e o TDAH, diversos polimorfismos encontrados no gene não foram avaliados quanto ao seu efeito no funcionamento deste. A predição computacional é uma abordagem alternativa para a avaliação do potencial efeito danoso de polimorfismos não sinônimos (nsSNPs) em genes de importância para a genética médica. Por meio de ferramentas que avaliam o grau de conservação dos aminoácidos e classificam os nsSNPs como danosos ou neutros. O objetivo deste trabalho foi realizar identificação dos nsSNPs mais provavelmente danosos no gene *DRD5* humano utilizando diferentes ferramentas computacionais de predição do efeito dos nsSNPs. A predição do efeito de 281 nsSNPs localizados no gene *DRD5* foi realizada utilizando as ferramentas *Polyphen-2*, PROVEAN, *Panther*, SIFT, *Mutation Assessor*, PhD-SNPs, PON-P2 e SNPs&GO. Os dados dos nsSNPs foram coletados do site dbSNP, incluindo ID, posição no cromossomo, códon alterado e alelos. A associação entre as ferramentas foi avaliada pelo teste de Qui-quadrado e a correlação entre os valores das predições através da Correlação de Pearson. Os resultados das ferramentas *Polyphen-2*, PROVEAN, *Panther*, SIFT, *Mutation Assessor*, PhD-SNPs, PON-P2 e SNPs&GO identificaram como danosos 159, 130, 122, 109, 112, 124, 102 e 77 nsSNPs, respectivamente. A comparação entre os resultados das ferramentas demonstrou que 41 mutações foram classificadas como danosas pelas oito ferramentas, 24 por sete, 21 por seis, 14 por cinco, 19 por quatro, 27 por três, 24 por duas, 38 por apenas uma ferramenta e 73 mutações foram indicadas como benignas nas oito ferramentas. Observou-se correlação significativa ( $P < 0,05$ ) entre os índices das ferramentas, com exceção de *Mutation Assessor* que apresentou correlação não significativa com as demais com valores entre  $r$ : 0,786 entre *Polyphen-2* e PON-P2, e  $r$ : 0,402 entre SIFT e *Panther*. Encontrou-se associação significativa entre as classificações de das ferramentas, com exceção entre SNPs&GO e *Panther*. Dentre os 41 nsSNPs indicados como danosos pelas oito ferramentas os polimorfismos C123Y, P176L, R257C, C322R apresentaram os maiores índices de probabilidade de serem danosos. As diferentes ferramentas de predição indicaram a existência de uma elevada quantidade de nsSNPs provavelmente danosos no gene *DRD5* e a necessidade de estudos posteriores visando a sua caracterização e possível associação com o TDAH.

**Palavras-chave:** bioinformática; DRD5; transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.

Financiamento/Apoio: IFRS - BICET.