

Avaliação dos polimorfismos não sinônimos (nsSNPs) danosos no gene *receptor da insulina (INSR)* humano utilizando diferentes ferramentas de predição computacional

Gabriela Ribeiro Borges¹, Diego Hepp^{1*}

*Orientador

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul (IFRS) -
Campus Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

O gene *receptor da insulina (INSR)* está envolvido no metabolismo da glicose regulando a entrada da glicose nas células após a ligação do hormônio insulina. Alterações nesse gene foram associadas com o desenvolvimento de síndromes como a resistência a insulina tipo A, síndrome de Donohue e síndrome de Rabson-Mendenhall. Uma elevada quantidade de mutações foi identificada no gene *INSR* em humanos, entretanto, muitas dessas não foram avaliadas quanto ao seu efeito na ação do receptor. A predição do efeito de polimorfismos não sinônimos (nsSNP) vem sendo utilizada como uma abordagem alternativa para o estudo da genética visando determinar os nsSNPs potencialmente danosos para a estrutura e o funcionamento dos genes e que podem ser responsáveis por doenças complexas em humanos. As ferramentas de predição avaliam o grau de conservação evolutiva dos aminoácidos no gene, através de alinhamentos de múltiplas sequências homólogas em diferentes espécies. Alterações em aminoácidos que apresentam alta conservação são consideradas danosas, enquanto aquelas localizadas em posições com maior variação são classificadas como benignas. O objetivo deste trabalho foi realizar a identificação dos nsSNPs mais danosos no gene *INSR* humano através da predição do efeito dos nsSNPs utilizando diferentes ferramentas computacionais. Foi realizada a predição do efeito de 400 nsSNPs localizados no gene *INSR* utilizando as ferramentas Polyphen-2, Provean, Panther, SIFT, Mutation Assessor e PredictSNP. Os dados dos nsSNPs foram coletados do site dbSNP, incluindo ID, posição no cromossomo, códon alterado e os alelos. A associação entre as seis ferramentas foi avaliada pelo teste de Qui-quadrado e a correlação entre os valores das predições através da Correlação de Pearson. Os resultados dos sites Polyphen2, Provean, Panther SIFT, Mutation Assessor e PredictSNP classificaram as mutações respectivamente em 227 benignas e 173 danosas, 222 benignas e 178 danosas, 96 benignas e 304 danosas, 214 benignas e 186 danosas, 227 benignos e 169 danosas, e 265 benignas e 135 danosas. A comparação entre os resultados classificou 84 em uma ferramenta, 53 em duas, 40 em três, 45 em quatro, 53 em cinco, 65 em seis ferramentas e 60 mutações como benignas nas seis ferramentas. Observou-se a associação significativa entre as classificações das ferramentas ($P < 0,05$). Os polimorfismos G1223C e R1116C apresentaram os maiores valores nos índices dos seis programas, indicando uma maior probabilidade de serem danosos. A combinação das diferentes ferramentas de predição permitiu a identificação dos nsSNPs mais danosos no gene *INSR* para a priorização de posteriores estudos clínicos.

Palavras-chave: Bioinformática. Polimorfismos. Insulina.

Trabalho executado com recursos do Edital PROPI N° 014/2015 – Fomento Interno – IFRS Programa de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnológica, da Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação.