

Predição computacional de efeito danoso de polimorfismos não sinônimos no gene receptor da dopamina D5

Ana Vitória Ferreira¹, Diego Hepp^{1*}
*Orientador

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

O receptor de dopamina D5 codificado pelo gene *DRD5* apresenta elevada afinidade pelo hormônio dopamina. A dopamina é um neurotransmissor responsável por várias sensações e alterações na sua regulação podem causar doenças como hiperatividade benigna primária, e o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). O TDAH é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns na infância e na adolescência sendo caracterizado por alterações no comportamento, desatenção, impulsividade e dificuldade de aprendizado. Associações entre alterações no gene *DRD5* e o TDAH, foram descritas, entretanto, muitos dos polimorfismos encontrados não foram avaliados quanto ao seu efeito no gene. A predição computacional avalia o potencial efeito danoso de polimorfismos não sinônimos (nsSNPs) em genes de importância para a genética médica. Através de ferramentas que avaliam o grau de conservação dos aminoácidos os nsSNPs são classificados como danosos ou neutros. O objetivo deste trabalho foi realizar identificação dos nsSNPs provavelmente danosos no gene *DRD5* humano utilizando diferentes ferramentas de predição. Foram avaliados 281 nsSNPs no gene *DRD5* utilizando as ferramentas Polyphen-2, PROVEAN, Panther, SIFT, Mutation Assessor, PhD-SNPs, PON-P2, SNPs&GO, e MutPred. 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 pela Correlação de Pearson. Os resultados das ferramentas Polyphen-2, PROVEAN, Panther, SIFT, Mutation Assessor, PhD-SNPs, PON-P2, SNPs&GO e MutPred identificaram como danosos 159, 130, 122, 109, 112, 124, 102, 77 e 167 nsSNPs, respectivamente. A comparação entre os resultados das ferramentas demonstrou que 39 nsSNPs foram classificados como danosos pelas nove ferramentas, 21 por oito, 23 por sete, 16 por seis, 15 por cinco, 18 por quatro, 24 por três, 35 por duas, 37 por apenas uma ferramenta e 53 mutações foram indicadas como benignas nas nove ferramentas. Observou-se correlação significativa ($P < 0,05$) entre os índices das ferramentas, com valores entre r : 0,786 entre Polyphen-2 e PON-P2, e r : 0,402 entre SIFT e Panther, com exceção de Mutation Assessor que apresentou correlação não significativa com as demais. Encontrou-se associação significativa entre as classificações das ferramentas. Dentre os 39 nsSNPs indicados como danosos pelas nove ferramentas os polimorfismos C123Y, P175L, R257C, C322R, apresentaram os maiores índices de probabilidade de serem danosos. As diferentes ferramentas de predição indicaram uma elevada quantidade de nsSNPs provavelmente danosos no gene *DRD5* ressaltando a importância de estudos visando a sua caracterização e possível associação com o TDAH.

Palavras-chave: Bioinformática. DRD5. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.