

## Predição do efeito dos polimorfismos não sinônimos nos genes *INSR*, *PAX4* e *ENPP1* associados ao diabetes mellitus

Gabriela Ribeiro Borges<sup>1,2</sup>; Diego Hepp<sup>1</sup>

1. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul – Campus Porto Alegre – Curso Técnico em Biotecnologia  
2. Universidade Luterana do Brasil – Ciências Biológicas  
gabiborges@gmail.com; diego.hepp@poa.ifrs.edu.br

### Introdução

O diabetes mellitus (DM), é um conjunto de patologias metabólicas com evolução crônica que causam efeitos danosos em longo prazo ao organismo, resultando em complicações e prejuízos multidimensionais na vida dos pacientes.

A manifestação do DM é multifatorial, sofrendo influências ambientais e de diferentes genes e resultando em diferentes quadros clínicos.

Os genes associados ao DM participam de diferentes aspectos do metabolismo, incluindo os genes *INSR* (*receptor da insulina*), o *PAX4* (*paired box 4*) e o *ENPP1* (*ecto-nucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase 1*).

A predição computacional do efeito dos polimorfismos não sinônimos (nsSNPs) permite determinar aqueles que potencialmente afetam o funcionamento dos genes e apresenta-se como uma abordagem alternativa para o estudo da genética de doenças complexas.

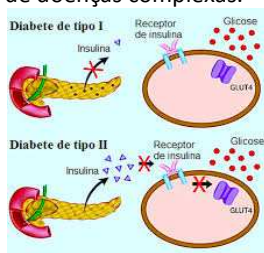


Figura 1: Ação da insulina em diabetes tipo 1 e 2. (Fonte: hippodrs.com.br)

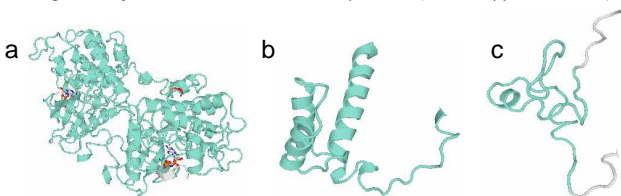


Figura 2: Estrutura tridimensional da proteína do *INSR* (a), *PAX4* (b) e *ENPP1* (c). (Fonte: <https://swissmodel.expasy.org>)

### Objetivo

O objetivo deste trabalho é avaliar os polimorfismos não sinônimos mais danosos em genes associados ao DM por meio de diferentes ferramentas de predição.

### Metodologia

As informações sobre os polimorfismos foram obtidas no banco de dados NCBI e UNIPROT e avaliadas utilizando os programas de predição Panther, Provean, PredictSNP, Polyphen2, SIFT e Mutation Assessor.

Foram avaliados 26 nsSNPs no gene *INSR*, 5 no *PAX4* e 10 no *ENPP1* previamente associados com o DM;

PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH
PLGAIAYDRKMSIFMLRNHSIVTTBRACRAIAAIAAG	SVLSSTLIPDAVHHTAVLLGLVSPFMAMLMAVLVEH

Figura 3: Exemplo de alinhamento de seqüências realizado pelo programa Polyphen2 para a predição do efeito dos nsSNPs

### Resultados

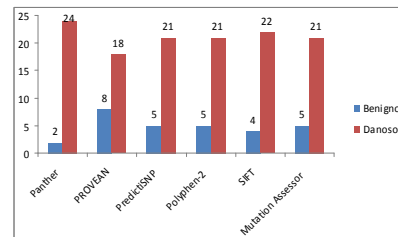


Figura 4: Resultado das predições do gene *INSR*, obtidas nos programas Panther, Provean, PredictSNP, PolyPhen2, SIFT e Mutation Assessor.

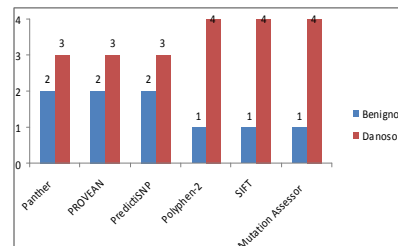


Figura 5: Resultado das predições do gene *PAX4*, obtidas nos programas Panther, Provean, PredictSNP, PolyPhen2, SIFT e Mutation Assessor.

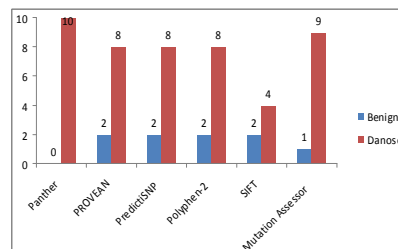


Figura 6: Resultado das predições do gene *ENPP1*, obtidas nos programas Panther, Provean, PredictSNP, PolyPhen2, SIFT e Mutation Assessor.

Os polimorfismos W1227S, R37W e C164S apresentaram os maiores valores nos índices de predição nos genes *INSR*, *PAX4* e *ENPP1*, respectivamente indicando uma maior probabilidade de serem danosos.

A combinação das diferentes ferramentas de predição permitiu identificar os nsSNPs com maior probabilidade de serem danosos para a priorização de posteriores estudos clínicos.

### Referência

- ADZHUBEI, I.A.; SCHMIDT, S.; PESHKIN, L.; RAMENSKY, V.E.; GERASIMOVA, A. et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods* v.7, p. 248-249. 2010.
- ARAÚJO, N.D.; FARIAS, R.P.; PEREIRA, P.B.; FIGUEIREDO, F.M.; MORAIS, A.M.B.; SALDANHA L.C.; GABRIEL, J.E. A era da Bioinformática: seu potencial e suas implicações para as Ciências da Saúde. *Estudos Biológicos*. v.30, p. 143-148. 2008.
- BAN H, HEO JY, OH K PARK K. Identification of Type 2 Diabetes-associated combination of SNPs using Support Vector Machine. *BMC Genetics* 2010, 11:26 .

APOIO: PROBIC IFRS