

**1246****PREDIÇÃO DA CONSEQUÊNCIA DE SUBSTITUIÇÃO DE AMINOÁCIDOS NO GENE IDS ATRAVÉS DA ANÁLISE IN SILICO**

Ana Carolina Brusius-Facchin, Rowena Rubim, Roberto Giugliani, Sandra Leistner-Segal. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Os métodos computacionais são utilizados para predição de consequências moleculares na substituição de aminoácidos com base na conservação evolucionária ou estrutura proteica, sendo ferramentas importantes no estabelecimento da consequência de mutações novas em doenças genéticas, como na Síndrome de Hunter (MPS II). A MPS II é uma doença lisossômica causada por mutações ao longo do gene da iduronato-2-sulfatase (IDS). A IDS é uma enzima lisossômica envolvida na degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs) dermatan e heparan sulfato. O objetivo deste trabalho foi avaliar 4 diferentes softwares de análise in silico (PANTHER, SIFT, Polyphen e PMUT) os quais são baseados na conservação evolucionária de aminoácidos, identificação de posições conhecidas como essenciais para função proteica, homologia de sequência, dobramento da proteína e informação de uma database de mutações hotspot de uma proteína específica, afim predizer a consequência molecular de 17 diferentes mutações ao longo do gene IDS. Os scores do PANTHER variam de 0 a valores negativos, Polyphen prediz três desfechos para as mutações: benigna, possivelmente prejudicial e provavelmente prejudicial, SIFT varia de 0 (mais deletério) a 1 (tolerável), PMUT classifica as mutações como patológicas ou neutras. Os resultados obtidos após a análise in silico foram: as mutações p.D45V; p.D45G; p.S61Y; p.Q80R; p.C84Y; p.160H; p.L314H; p.D308H; p.D334Y; p.D334V e p.H342P apresentaram um escore entre -3 e -10 no PANTHER, sendo preditas como prejudiciais no SIFT e provavelmente prejudiciais no Polyphen. As mutações p.Q81Y; p.R95S; p.H138Y; p.N265K; p.E344K e p.V503D apresentaram escores inferiores a -3 no PANTHER e no SIFT foram preditas como toleráveis, exceto a mutação p.C84Y que foi predita como prejudicial. No Polyphen as mutações p.Q81Y; p.R95S; p.H138Y foram preditas como provavelmente prejudicial e as mutações p.N265K; p.E344K e p.V503D como possivelmente prejudiciais. No PMUT todas as mutações foram preditas como neutras exceto a mutação p.C84Y que foi predita como patológica. Os softwares apresentaram concordância na predição das consequências moleculares e podem ser consideradas boas ferramentas para a caracterização de novas mutações encontradas no gene IDS. As mutações p.N265K, p.E344K e p.V503D em todos os programas não apresentaram uma consequência grave a nível proteico, o que pode ser correlacionado com um fenótipo específico (mais atenuado). Palavra-chave: MPS II; mutações; análise in silico. Projeto 10-0066