



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2018
<b>Local</b>	Campus do Vale - UFRGS
<b>Título</b>	ANÁLISE ESTRUTURAL DE MUTAÇÕES NO GENE F8 EM PACIENTES COM HEMOFILIA A
<b>Autor</b>	LARA HOCHSCHEID STELMACH
<b>Orientador</b>	FRANCISCO MAURO SALZANO

Análise estrutural de mutações no gene F8 em pacientes com Hemofilia A  
Stelmach, Lara H<sup>1</sup>., Salzano, Francisco M<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A hemofilia A (HA) é um distúrbio hemorrágico causado pela deficiência do fator VIII da coagulação (FVIII), resultante de alterações no gene F8 que codifica essa proteína. Vários tipos de mutações já foram descritas no gene F8 como causadoras de HA. Devido à grande heterogeneidade clínica da doença e à variedade de mutações encontradas, estudos para o melhor entendimento acerca da estrutura e função do FVIII se tornam essenciais.

Este trabalho tem como objetivo analisar e correlacionar diferenças estruturais e funcionais em mutações de sentido trocado previamente identificadas em pacientes com hemofilia A no Rio Grande do Sul, estabelecendo a relação genótipo-fenótipo para cada caso.

Foram analisadas 12 mutações de sentido trocado localizadas na cadeia leve do FVIII, identificadas em estudos anteriores. Com o intuito de avaliar a patogenicidade das substituições, foram verificados bancos mundiais de variantes (1000 genome browser e USCS genome Browser) e realizadas previsões de dano em cinco algoritmos: PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2), Mutation Taster, PROVEAN (Protein Variation Effect Analyzer), SIFT (Sorting Intolerant to Tolerant) e HOPE (Have yOur Protein Explained). Modelos estruturais para a sequência selvagem e para cada uma das mutações estudadas foram gerados no programa Phyre-2 (Expert Mode—one to one Threading), através de modelagem por homologia baseada na estrutura 4BDV obtida no PDB (Protein Data Bank). O potencial eletrostático (PE) foi calculado para cada uma das estruturas com a ferramenta DelPhi Web Server. O programa webPIPSA (Protein Interaction Property Similarity Analysis) foi utilizado para realizar a clusterização das estruturas a partir de suas similaridades eletrostáticas. As informações obtidas do PIPSA foram comparadas com os dados de potencial eletrostático gerados para cada mutação na ferramenta Delphi, através de uma análise visual com a implementação da interface Chimera. Neste estudo, foi possível identificar alterações eletrostáticas na superfície de 9 das 12 mutações (75%) de sentido trocado analisadas. A substituição de aminoácidos nessas estruturas ocasionou um afastamento dos modelos estruturais gerados da proteína selvagem, enquanto que as estruturas onde não houve alterações no potencial eletrostático (25%) foram agrupadas com a estrutura selvagem. Verificamos também que muitos modelos apresentaram alterações nas ligações de hidrogênio e/ou modificações em sua hidrofobicidade. Além disso, a troca de aminoácidos resultou na perda de uma ponte dissulfeto em uma das mutações do estudo. As diferenças estruturais observadas a partir das substituições de aminoácidos modificam propriedades importantes para a função do FVIII, podendo contribuir para o fenótipo encontrado nos pacientes com hemofilia A.