



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA  
LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

***PREDIÇÃO POR ANÁLISE IN SILICO DA CONSEQUÊNCIA DE MUTAÇÃO  
MISSENSE NO GENE IGF2 HUMANO***

KARLA ROBERTA LEMOS MAUL DE SOUZA COSTA

**RECIFE**

**2023**

KARLA ROBERTA LEMOS MAUL DE SOUZA COSTA

***PREDIÇÃO POR ANÁLISE IN SILICO DA CONSEQUÊNCIA DE MUTAÇÃO  
MISSENSE NO GENE IGF2 HUMANO***

Monografia apresentada ao Curso de  
Licenciatura em Ciências  
Biológicas/UFRPE como requisito  
parcial para obtenção do grau de  
Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Dra. Maria de Mascena Diniz  
Maia.

KARLA ROBERTA LEMOS MAUL DE SOUZA COSTA

***PREDIÇÃO POR ANÁLISE IN SILICO DA CONSEQUÊNCIA DE MUTAÇÃO  
MISSENSE NO GENE IGF2 HUMANO***

**Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_**

**BANCA EXAMINADORA:**

---

ProfDra Maria de Mascena Diniz Maia- Orientadora  
Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE

---

ProfDra Nara Suzy Aguiar de Freitas 1ª Titular  
Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE

---

DraNadyr Pedi de Souza Flor e Sá -2ª Titular  
Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE

---

Dra Iêda Ferreira de Oliveira- Suplente  
Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE

RECIFE

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

P923p COSTA, KARLA ROBERTA LEMOS MAUL DE SOUZA  
PREDIÇÃO POR ANÁLISE IN SILICO DA CONSEQUÊNCIA DE MUTAÇÃO MISSENSE NO GENE  
IGF2 HUMANO / KARLA ROBERTA LEMOS MAUL DE SOUZA COSTA. - 2023.  
25 f. : il.

Orientadora: MARIA DE MASCENA DINIZ MAIA.  
Inclui referências e apêndice(s).

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,  
Licenciatura em Ciências Biológicas, Recife, 2023.

1. Polimorfismo Genético. 2. IGF2. 3. Variantes. 4. Bioinformática. 5. Missense. I. MAIA, MARIA DE  
MASCENA DINIZ, orient. II. Título

CDD 574

---

*“Aquele que ousa perder uma hora de  
seu tempo não sabe o valor da vida”.*

*CHARLES DARWIN*

## **AGRADECIMENTOS:**

Agradeço primeiramente a Deus, por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste trabalho e por não me deixar esmorecer diante das adversidades durante todos os meus anos de estudos.

Ao meu marido Aluizio, minha mãe Gilda e meus filhos Luan, Ana Letícia e Lucas que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho e da minha formação que é a realização dos nossos sonhos conjuntos. Vocês são a minha maior vitória, meu maior orgulho e tudo o que conheço para expressar a palavra amor. Vocês são minha base e meu estímulo para continuar minha jornada é tudo por vocês e para vocês.

Aos amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período em que me dediquei a este trabalho. Principalmente Eduardo que foi meu companheiro de jornada desde o início do nosso curso.

À professora Mana, por ter sido minha orientadora e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade sempre com um instinto maternal que inspira a todos que a rodeiam. Resplandecendo bondade, carinho e atenção às minhas particularidades.

Aos professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso em especial Nara Suzi, Marliete, Ygor Jaques, Flávia Carolina, Elizângela e Cristiane. Vocês fazem a diferença na vida dos alunos.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado no laboratório GENOMA e em especial a Andréa, Arthur e Nadyr por toda a disponibilidade em me ajudar.

Aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formanda.

E pôr fim à UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO, essencial no meu processo de formação profissional e pessoal, pela dedicação, e por tudo o que aprendi ao longo dos quatro anos de curso e por todos os momentos maravilhosos em que vivi na universidade, amizades que formei, pelas oportunidades em minha vida e pelo meu crescimento pessoal, científico, didático e pensamento crítico.

## **SUMÁRIO:**

<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>10</b>
<b>RESUMO GERAL</b>	<b>11</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>14</b>
<b>3.REFERÊNCIAS</b>	<b>13</b>
<b>1.RESUMO/ ABSTRACT</b>	<b>21</b>
<b>2.INTRODUÇÃO</b>	<b>22</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>23</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>23</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>24</b>
<b>5. CONCLUSÃO</b>	<b>28</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>29</b>
<b>7. APÊNDICES</b>	<b>30</b>

### **LISTA DE TABELAS:**

Tabela 1. Predição das variantes missenses do gene *IGF2 humano* prejudiciais ao organismo. Pag.21

### **LISTA DE FIGURAS:**

Figura 1. Desenho esquemático da proteína codificada pelo gene IGF2 em humanos, mostrando a localização da variante rs1858937182 na sua estrutura.

Pag.23

## RESUMO GERAL

O presente trabalho visa correlacionar o polimorfismo do gene IGF-2 humano a síndromes hipertensivas gestacionais como hipertensão gestacional (HG) e hipertensão arterial crônica (HAC), tendo em vista que estas síndromes estão entre as maiores causas de morte materna e fetal. Diferentes ferramentas e tecnologias computacionais foram utilizadas para analisar dados depositados nos bancos de bioinformática e prever as consequências moleculares na substituição de aminoácidos na proteína codificada pelo gene IGF-2 com base na estrutura proteica trazendo informações importantes para identificação de mutações que podem causar doenças genéticas humanas.

O fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF-2) é um dos três hormônios proteicos que compartilham semelhança estrutural com a insulina e está ligado a fatores de crescimento que estão envolvidos no desenvolvimento embrionário. Esse gene sofre imprinting materno (é silenciado), ou seja, o alelo a ser expresso deve ser sempre aquele herdado do pai para que o indivíduo tenha o fenótipo normal. (BARTOLOMEI; ZEMEL; TILGHMAN, 1991). Embora o alelo materno seja perfeitamente normal em sequência, este será inativado por metilação, e, caso aconteça ao contrário, e esse gene de origem paterna seja imprintado e o da mãe seja expresso, o indivíduo será raquítico, crescendo menos da metade do tamanho normal. O principal papel do IGF-2 é como um hormônio promotor de crescimento durante a gestação em mamíferos, desempenhando um papel fundamental na regulação do desenvolvimento feto placentário influenciado pelo lactogênio placentário. Assim, a importância de estudar o polimorfismo do gene IGF2 é associar as variantes encontradas com as síndromes hipertensivas gestacionais.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Polimorfismo Genético, IGF2, Variantes, Bioinformática, Missense*

## 1. INTRODUÇÃO

Os fatores de crescimento semelhantes à insulina possuem atividade promotora de crescimento. E o IGF-2 é o principal hormônio de crescimento fetal em mamíferos. Desempenha um papel fundamental na regulação do desenvolvimento fetoplacentário. O IGF2 é influenciado pelo lactogênio placentário. Também envolvido na diferenciação tecidual. Em adultos, envolvido no metabolismo da glicose nos tecidos adiposo, muscular, esquelético e provavelmente hepático.

Atua como um ligante para integrina que é necessária para a sinalização de IGF2. Regula positivamente a função do fator de transcrição miogênica MYOD1, facilitando o recrutamento de coativadores transcricionais, controlando assim a diferenciação do terminal muscular. Inibe a diferenciação de mioblastos e modula o metabolismo através do aumento da taxa de respiração mitocondrial. Está localizado na região cromossômica 11p15.5 e sofre imprinting genômico, fenômeno epigenético que ocorre durante a gametogênese.

Este gene apresenta quatro éxons distribuídos ao longo de 5580 pb de DNA genômico. O gene IGF2 codifica o fator de crescimento semelhante à insulina tipo II (IGFII ou insuline-like growthfactor II) com 180 aminoácidos que desempenham importante papel no desenvolvimento embrionário, controlando tanto o suprimento placentário quanto a demanda energética de nutrientes maternos para o feto mamífero (CONSTANCIA et al, 2002).

Portanto o objetivo desse estudo foi investigar três diferentes softwares de análise *in silico* ( SIFT, Polyphen2 e MetaLR) que trazem informações 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 base de dados de mutações, com a finalidade de prever a consequência molecular de 11 diferentes mutações missenses no gene fator de crescimento semelhante à insulina 2 (*IGF2*). O Polyphen prediz três desfechos para as mutações: benigna, possivelmente prejudicial e provavelmente

prejudicial, SIFT varia de 0 (mais deletério) a 1 (tolerável), o MetaLR é uma ferramenta capaz de prever a patogenicidade de variantes de nucleotídeo único (SNPs), utilizando um método de conjunto baseado em regressão logística.

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

A partir de dados de Bioinformática, ficou evidenciado que estudos *in silico*, sobre os polimorfismos presentes no gene IGF2, podem auxiliar na interpretação das variações gênicas, que por sua vez podem também estar associadas às síndromes hipertensivas do período gestacional em humanos.

### **2.1 Da síndrome hipertensiva gestacional**

As Síndromes Hipertensiva Gestacionais são caracterizadas por níveis pressóricos iguais ou acima de 140 mmHg para a pressão sistólica e 90 mmHg para pressão diastólica (ASSIS, 2008). está entre as principais causas de morbimortalidade materna e fetal em especial em países em desenvolvimento sendo, portanto, uma importante complicação da gestação, a hipertensão na gestação como a maior causa de morte materna no país, Sendo responsável por cerca de 35% dos óbitos com uma taxa de 140 - 160 mortes maternas/100.000 nascidos vivos, Em relação à mortalidade perinatal, a taxa nacional é de 150/1000 partos, se forem considerados os diagnósticos de prematuridade, sofrimento fetal, crescimento fetal restrito, a hipertensão está assinalada como a maior causa dos óbitos fetal ou do recém-nascido (RN) de acordo com o ministério da saúde. E estão classificadas em:

Hipertensão arterial crônica;

- Hipertensão arterial crônica superposta por pré-eclâmpsia;
- Hipertensão gestacional;
- Pré-eclâmpsia e eclâmpsia.

### **2.2 Sobre o IGF-2(fator de crescimento semelhante à insulina 2)**

O fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF-2) é um dos três hormônios proteicos que compartilham semelhança estrutural com a insulina e tem como

principal função promover o crescimento e a proliferação celular em diversos tecidos, desempenhando um importante papel no desenvolvimento fetal. Embora o gene IGF-2 seja altamente ativo neste período, é pouco ativo no organismo adulto. Este exerce seus efeitos pela ligação ao receptor IGF-1 e à isoforma curta do receptor de insulina (IR-A ou exon 11 -). O IGF2 também pode se ligar ao receptor IGF-2 (também chamado receptor de manose 6-fosfato independente de cátion), que atua como um antagonista de sinalização; isto é, para impedir respostas de IGF2(Martinelli CE Jr 2005).

No processo de foliculogênese, o IGF-2 é criado pelas células tecais para atuar de maneira autócrina nas próprias células da teca e de maneira parácrina nas células da granulosa no ovário.O IGF2 promove a proliferação de células da granulosa durante a fase folicular do ciclo menstrual, atuando ao lado do hormônio folículo-estimulante (FSH). Após a ovulação, o IGF2 promove a secreção de progesterona durante a fase

lútea do ciclo menstrual, juntamente com o hormônio luteinizante (LH). Assim, o IGF2 atua como um co-hormônio juntamente com o FSH e o LH. (Russell, A. 1954)

A pré-eclâmpsia induz uma diminuição no nível de metilação na região desmetilada pelo IGF2, e isso pode estar entre os mecanismos por trás da associação entre a exposição intra-uterina à pré-eclâmpsia e o alto risco de doenças metabólicas na vida futura dos bebês. (WHO, 2011).

O fator de crescimento insulina-símile II (IGF2) também está relacionado à progressão de tumores, resistência à apoptose e terapias. A resistência à insulina tem sido associada ao aumento do volume tireoidiano e aumento do risco de desenvolver nódulos e câncer de tireoide. Sua determinação torna-se útil na avaliação de casos de hipoglicemias não-dependentes de insulina (tumores mesenquimais)

### **2.3 Relação do igf-2 e síndromes hipertensivas gestacionais**

O feto de mamífero depende da placenta para nutrientes e oxigênio. Pouco se sabe, no entanto, sobre como a capacidade funcional da placenta se adapta para atender às demandas fetais de crescimento. À medida que a gestação progride, o aumento do tamanho fetal requer níveis mais elevados de nutrientes através da placenta. Dependendo da espécie, a superfície da placenta para troca de nutrientes aumenta de 5 a 15 vezes entre o meio e o final da gestação (Fowden et al., 2006)

Os genes impressos desempenham papéis centrais na demanda fetal e no suprimento placentário de nutrientes maternos (Constância et al., 2002, 2005; Coan et al., 2008; Angiolini et al., 2011). O gene do fator de crescimento semelhante à insulina 2 (Igf2) codifica um polipeptídeo altamente abundante nos tecidos fetais e na circulação fetal. É um dos mais potentes fatores de crescimento embrionário, afetando o metabolismo, proliferação, sobrevivência e diferenciação de uma ampla variedade de tipos celulares (DeChiara et al., 1991).

## 2.4 Polimorfismos

Os polimorfismos genéticos são variações na sequência de DNA que podem criar ou destruir sítios de reconhecimento de enzimas de restrição e parecem estar associados a apenas uma base. Diz-se que um gene é polimórfico se mais de um alelo ocupa o locus desse gene dentro de uma população. Além de ter mais de um alelo em um locus específico, e para que uma variante seja considerada formalmente como um polimorfismo, o alelo variante deve ocorrer na população em uma taxa de pelo menos 1% para ser considerado e pode ocorrer em qualquer local do genoma.

Os polimorfismos de DNA podem ser classificados de acordo com a forma como a sequência de DNA varia entre os diferentes alelos:

- **Polimorfismo de Nucleotídeo Único:** Um locus caracterizado por um SNP geralmente tem apenas dois alelos, que correspondem a duas bases diferentes que ocupam uma localização específica no genoma;

- **Polimorfismos de Inserção e Deleção:** Uma segunda classe de polimorfismos resulta de variações causadas por inserção ou deleção (in/deis ou simplesmente indels) em qualquer parte, variando de um único par de bases até aproximadamente 1.000 pb;
- **Varição no Número de Cópias:** As CNVs são conceitualmente relacionadas às indels e aos microssatélites, mas consistem em variações no número de cópias de segmentos grandes do genoma, que variam em tamanho de 1.000 pb a muitas centenas de pares de quilobases;
- **Polimorfismos de Inversão:** Um grupo final de polimorfismos a ser discutido compreende as inversões, que diferem em tamanho — desde poucos pares de bases a grandes regiões do genoma (até vários pares de megabase)

### 3 REFERÊNCIAS

Associação Médica Brasileira. Projetos diretrizes. hipertensão na gravidez [sítio na Internet]. 2003 [citado 2005 jul 11]. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br>.

Bartolomei MS, Zemel S, Tilghman SM. Parental imprinting of the mouse H19 gene. *Nature*. 1991 May 9;351(6322):153-5. doi: 10.1038/351153a0. PMID: 1709450.

CONSTANCIA, M.; HEMBERGER, M.; HUGHES, J.; DEAN, W.; FERGUSON-SMITH, A.; FUNDELE, R.; STEWART, F.; KELSEY, G.; FOWDEN, A.; SIBLEY, C.; REIK, W. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature*, London, v.417, n.6892, p.945-8, 2002.

COSTA, K. R. L. M. S., MAIA, P. F. C. M. D., MAIA, M. M. D., FREITAS, A. F. F. Predição por análise in silico da consequência da mutação missense do IGF-2 humano. *A multidisciplinaridade para o progresso da ciência*, São Paulo v.1 n.11 p, 118-124, mar2023 <https://doi.org/10.22533/at.ed.40323220311>

DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell*. 1991 Feb 22;64(4):849-59. doi: 10.1016/0092-8674(91)90513-x. PMID: 1997210.

FOWDEN, A. L., SFERRUZZI-PERRI, A. N., COAN, P. M., CONSTANCIA, M., & BURTON, G. J. Placentalefficiencyandadaptation: endocrineregulation. *The Journalofphysiology*, v. 587, n. 14, p. 3459-3472, 2009.

Ministério da Saúde/FUNASA/CENEP.Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Disponível em: URL: <http://www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm>.

Martinelli CE Jr, Aguiar-Oliveira MH. Crescimento normal: avaliação e regulação endócrina. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Elias LLK, Castro M, editores. *Neuroendocrinologia básica e aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 366-89.

Ng PC, Henikoff S. SIFT: Predicting amino acidchangesthataffect protein function. *NucleicAcids Res.* 2003 Jul 1;31(13):3812-4. doi: 10.1093/nar/gkg509. PMID: 12824425; PMCID: PMC168916.

Russell, A. (1954). A syndromeofintra-uterinedwarfismrecognizableatbirthwithcranio-facialdysostosis, disproportionately short arms, andotheranomalies (5 examples). *Proc. R. Soc. Med.* 47, 1040–1044.

World Health Organization (WHO). Recommendations for preventionandtreatmentofpreeclampsiaand eclampsia. [Internet]. Geneva: WHO; 2011. Acesso em 20 de dezembro de 2022. Disponível: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf)

Willard, Huntington F. (2008) **Thompson & Thompson – Genética Médica**. Sétima Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 525 pp.

**PREDIÇÃO POR ANÁLISE *IN SILICO* DA CONSEQUÊNCIA DE MUTAÇÃO  
MISSENSE NO GENE IGF2 HUMANO**

**PREDICTION BY *IN SILICO* ANALYSIS OF THE OUTCOME OF MISSENSE  
MUTATION IN THE HUMAN IGF2 GENE.**

**Karla Roberta Lemos Maul de Souza  
Costa**

Universidade Federal Rural de  
Pernambuco, Departamento de  
Biologia  
Recife, Pernambuco  
<http://lattes.cnpq.br/8727605240852776>

**Paula Ferdinanda Conceição de  
Mascena Diniz Maia**

Universidade Federal de Pernambuco-  
UFPE  
Departamento de Saúde Materno -  
Infantil  
Recife, Pernambuco  
Faculdade Pernambucana de Saúde –  
FPS  
Recife, Pernambuco  
Instituto de Medicina Integral Professor  
Fernando Figueira

Recife, Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/890274145285052>

6

**Arthur Felipe Ferreira de Freitas**

Universidade Federal Rural de

Pernambuco, Departamento de

Biologia

Recife, Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/2454032040901369>

**Maria de Mascena Diniz Maia**

Universidade Federal Rural de

Pernambuco, Departamento de

Biologia

Recife, Pernambuco

<https://lattes.cnpq.br/705199855498157>

5

Data de submissão: 10/01/2023

**RESUMO:**As síndromes hipertensivas gestacionais(SHG), hipertensão gestacional (HG) e hipertensão arterial crônica (HAC) estão entre as maiores causas de morte materna e fetal e podem estar relacionadas ao polimorfismo do gene *IGF2* humano. Método: Na plataforma Ensembl, o transcrito IGF2-205 foi identificado no UNIPROT pelo código P01344. Das 150 variantes missenses depositadas no *datbank*, 11 foram selecionadas para análise *in silico*, usando os algoritmos SIFT, Polyphen2 e MetaLR. Resultados: Os algoritmos usados para prever os efeitos das variantes missenses nas proteínas codificadas pelo gene *IGF2* em humanos, apresentaram concordância na predição das consequências moleculares, podendo ser considerados ferramentas confiáveis para a caracterização de novas mutações encontradas neste gene. A proteína codificada pelo gene *IGF2* possui uma sequência conservada evolutivamente, sugerindo que o gene é sensível a mutações e, portanto, o local identificado, provavelmente, está relacionado à etiologia das patologias. Conclusão: A partir desses resultados, podemos concluir que as alterações morfofuncionais das proteínas resultantes das mutações do gene *IGF2*, podem estar associadas a processos prejudiciais e mudanças na estabilidade estrutural da proteína, dificultando a sua ação no processo fisiológico. A compreensão dessas alterações podem auxiliar na busca por marcadores genéticos, contribuindo para esclarecimento do prognóstico, diagnóstico, prevenção e tratamento para doenças humanas relacionadas às síndromes hipertensivas gestacionais, hipertensão gestacional, hipertensão arterial crônica, entre outras.

**PALAVRAS-CHAVE:** Polimorfismo Genético, IGF2, Variantes, Bioinformática,

Missense.

**ABSTRACT:** Gestational hypertensive syndromes(GHS), gestational hypertension (HG) and chronic arterial hypertension (CAH) are among the major causes of maternal and fetal death and may be related to the polymorphism of the human *IGF2* gene. Method: On the Ensembl platform, the *IGF2*-205 transcript was identified in UNIPROT by the code P01344. Of the 150 missense variants deposited in the databank, 11 were selected for in silico analysis, using the SIFT, Polyphen2 and MetaLR algorithms. Results: The algorithms used to predict the effects of missense variants on the proteins encoded by the *IGF2* gene in humans, showed agreement in predicting the molecular consequences and can be considered reliable tools for the characterization of new mutations found in this gene. The protein encoded by the *IGF2* gene has an evolutionarily conserved sequence, suggesting that the gene is sensitive to mutations and, therefore, the identified location is probably related to the etiology of the pathologies. Conclusions: Based on these results, we can conclude that the morphofunctional alterations of proteins resulting from mutations in the *IGF2* gene may be associated with harmful processes and changes in the structural stability of the protein, hindering its action in the physiological process. Understanding these alterations can help in the search for genetic markers, contributing to clarifying the prognosis, diagnosis, prevention and treatment of human diseases related to gestational hypertensive syndromes, gestational hypertension, chronic arterial hypertension, among others.

**KEYWORDS:** Genetic polymorphism, IGF2, Variants, Bioinformatics, Missense

## 1. INTRODUÇÃO

A bioinformática é uma ciência que oferece diferentes ferramentas e tecnologias computacionais utilizadas para analisar dados e prever as consequências moleculares na substituição de aminoácidos com base na estrutura proteica, trazendo informações importantes para identificação de mutações possíveis de causar doenças genéticas humanas. As síndromes hipertensivas gestacionais (SHG), a hipertensão gestacional (HG) e a hipertensão arterial crônica (HAC) estão entre as maiores causas de morte materna e fetal (WHO, 2011) e podem estar relacionadas ao polimorfismo do gene *IGF2* humano. O gene *IGF2* (insulin-like growth factor 2), está situado na região cromossômica 11p15.5 e sofre imprinting genômico, fenômeno epigenético que ocorre durante a gametogênese. Este gene apresenta 4 éxons distribuídos ao longo de 5580 pb de DNA genômico. O gene *IGF2* codifica o fator de crescimento semelhante à insulina tipo II (IGFII ou insuline-like growth factor II) com 180 aminoácidos que

desempenham importante papel no desenvolvimento embrionário, controlando tanto o suprimento placentário quanto a demanda genética de nutrientes maternos para o feto mamífero (CONSTANCIA et al, 2002). O fator de crescimento semelhante à insulina 2 é um dos três hormônios protéicos que compartilham semelhança estrutural com a insulina. Uma mutação de sentido trocado ou "Missense" é um tipo mutação pontual de substituição de uma base no DNA (gene) que pode causar uma mudança no aminoácido dentro da região codificadora da proteína podendo ser deletéria para sua função no organismo. Baseado na importância do gene *IGF2* para o desenvolvimento embrionário, torna-se importante analisar as mutações missenses que afetam diretamente a proteína devido a mudança de aminoácido, o que pode impactar negativamente no surgimento de diversas doenças.

## 2. OBJETIVOS

Esse estudo visa avaliar os impactos das mutações missenses do gene *IGF2* humano a partir de três diferentes *softwares* de predição *in silico* (SIFT, PolyPhen-2 e MetaLR) que trazem informações baseadas na conservação evolucionária de aminoácidos, identificação de posições conhecidas como essenciais para função proteica, homologia de sequência, dobramento da proteína e informação de uma base de dados de mutações, com a finalidade de prever a consequência molecular de 11 diferentes mutações missenses nesse gene.

## 3. METODOLOGIA

### 3.1 Seleção das variantes

O banco de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org/>), que avalia a mudança de aminoácidos e suas posições; e o UniProt (<https://www.uniprot.org/>), que verifica as sequências de proteínas e informações funcionais, foram utilizados como ferramentas principais para selecionar as variantes analisadas nesse trabalho. O transcrito IGF2-205, no Ensembl, foi identificado no UniProt pelo código **P01344**. Nesse transcrito, estão descritas 150 variantes missenses depositadas no *datbank*, das quais 11 foram selecionadas para esta análise.

### 3.2 Análise e predição *in silico*

**SIFT:** É uma ferramenta que prevê os possíveis efeitos que as variantes missenses podem causar na função da proteína com base na homologia de sequências e nas semelhanças físico-química entre os aminoácidos substituídos (Ng, P. C. & Henikoff S. (2003). Seus escores podem variar entre 0 (deletério) e 1 (tolerado). **PolyPhen-2:** Software capaz de prever os efeitos das variantes missenses nas proteínas, com base em propriedades físicas e comparativas. Seus escores podem variar de 0 a 1 (benigno, possivelmente prejudicial e provavelmente prejudicial) (Adzhubei, et al., 2010). **MetaLR:** É uma ferramenta capaz de prever a patogenicidade de variantes de nucleotídeo único (SNPs), utilizando um método de conjunto baseado em regressão logística.

## 4.RESULTADO E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos após a análise (Tabela 1) foram que as mutações p.G2V, p.G2E, p.S20W, p.R27C, p.G34D, p.R62L se apresentaram prejudiciais no MetaLR, provavelmente prejudiciais no PolyPhen e preditas como deletérias no SIFT. Enquanto as variantes p.S20L p.R27S, p. R27H, p.A56T, p.L133F e p.L133V foram preditas como tolerável, benigna e tolerável no SIFT, PolyPhen e MetaLR respectivamente. Porém, a variante localizada na posição 27 (R/L) na proteína (p.R27L), foi predita como deletéria no SIFT, provavelmente prejudicial e tolerável no PolyPhen e MetaLR respectivamente. As mutações p.L10V e p.L10P apresentaram como sendo benignas para o PolyPhen e noSIFT, p.L10V está predita como tolerável.No MetaLR, p.L10V e p.L10P se apresentam como deletéria e prejudicial, respctivamente. As variantes p.R127L e p.R127H foram preditas como deletérias, provavelmente prejudicial e tolerável nos softwares SIFT, PolyPhen e MetaLR respectivamente. A variante [rs1858937182](#), ( p.G34D) (Tabela 1) apresenta como sendo deletéria no SIFT, provavelmente prejudicial no PolyPhen e prejudicial no MetaLR. Essa variante *do IGF2* no alelo paterno foi evidenciada e sugerida como outro recurso para o diagnóstico da Síndrome de Silver-Russell (SRS), propondo a inclusão no painel de genes específicos projetados para diagnósticos de rotina de SRS (Liu, Deguo, et al.). DeChiara et al. (1991) mostram que apenas o alelo paterno

do gene é funcional, enquanto o materno é silenciado no organismo, revelando um *imprinting* metilado paternalmente. A proteína possui uma sequência conservada evolutivamente (Liu, Deguo, et al), isso indica que o gene é sensível à mutação e, portanto, o local identificado, provavelmente, é a etiologia da doença (Figura 1) . Como pode ser visto, estudos *in silico* dos polimorfismos do gene em análise podem auxiliar na interpretação das variações gênicas, possíveis de estarem associadas às síndromes hipertensivas do período gestacional em humanos. Os softwares usados para prever os efeitos das variantes missense nas proteínas codificadas pelo *IGF2* em humanos apresentaram concordância na predição das consequências moleculares e podem ser considerados ferramentas confiáveis para a caracterização de novas mutações encontradas neste gene.

ID Variantes Missense	Resíduos Aminoácido	Códons	SIFT	PolyPhen	MetaLR
rs781634507	p.G2V (Gly / Val)	GGA, GTA	0,0	0,896	0,782
	p.G2E (Gly/ Glu)	GGA, GAA	Deletério	Provavelmente Prejudicial	Prejudicial
rs1361412373	p.L10V (Leu / Val)	CTG, GTG	0,07 Tolerado	0,433 Benigno	0,722 Deletério
rs984257990	p.L10P (Leu/ Pro)	CTG, CCG	0,04 Deletério	0,046 Benigno	0,706 Prejudicial
rs142012621	p.S20L (Ser /Leu)	TCG, TTG	0,56 Tolerado	0,001 Benigno	0,305 Tolerado
rs142012621	p.S20W (Ser /Trp)	TCG, TGG	0,04 Deletério	0,68 Provavelmente Prejudicial	0,613 Prejudicial
rs1230176657	p.R27 C (Arg / Cys)	CGC, TGC	0,03 Deletério	0,628 Provavelmente Prejudicial	0,658 Prejudicial
rs1230176657	p. R27S ( Arg / Ser)	CGC, AGC	0,29 Tolerável	0,015 Benigno	0,411 Tolerável
<b>rs1356855570</b>	p. R27H (Arg / His)	CGC, CAC	0,06 Deletério	0,007 Benigno	0,415 Tolerável
<u>rs1191719522</u>	p.R27L (Arg / Leu)	<b>CGC, CTC</b>	0,0 Deletério	0,999 Provavelmente prejudicial	0,353 Tolerável

rs1858937182	p.G34D (Gly /Asp)	GGC, GAC	0 Deletério	1 Provavelmente Prejudicial	0,971 Prejudicial
rs1212009594	p.A56T (Ala /Thr)	GCA, ACA	1 Tolerável	0,147 Benigno	0,207 Tolerável
rs768105151	p.R62L (Arg / Leu)	CGC, CTC	0,03 Deletério	0,864 Provavelmente Prejudicial	0,768 Prejudicial
rs768105151	p.R62H (Arg /His)	CGC, CAC	0,07 Tolerável	0,967 Provavelmente Prejudicial	0,832 Prejudicial
rs1191719522	p.R127L (Arg / Leu)	CGC, CTC	0 Deletério	0,999 Provavelmente Prejudicial	0,353 Tolerável
rs1191719522	p.R127H (Arg / His)	CGC, CAC	0 Deletério	1 Provavelmente Prejudicial	0,355 Tolerável
rs530101369	p.L133F (Leu /Phe)	CTC, TTC	0,15 Tolerável	0,055 Benigno	0,072 Tolerável
rs530101369	p.L133V (Leu / Val)	CTC, GTC	0,15 Tolerável	0,441 Benigno	0,099 Tolerável

**Tabela 1.** Predição das variantes missenses do gene *IGF2* prejudiciais ao organismo humano e



**Figura 1.** Desenho esquemático da proteína codificada pelo gene *IGF2* em humanos, mostrando a localização da variante rs1858937182 na sua estrutura

## 5.CONCLUSÃO

Estudos *in silico*, dos polimorfismos do gene *IGF2*, podem auxiliar na interpretação das variações gênicas, que podem estar associadas às síndromes hipertensivas do período gestacional em humanos. O que podemos concluir a partir desses resultados em relação à análise das variantes do gene *IGF2*, é que as alterações morfofuncionais das proteínas, resultantes das mutações nesse gene, podem estar associadas a processos danosos e mudanças da estabilidade e estrutura da proteína, dificultando a sua ação no processo fisiológico. Além disso, a compreensão das alterações morfofuncionais resultantes do gene *IGF2*, podem auxiliar na busca por marcadores genéticos e moleculares, contribuindo para compreensão do prognóstico, diagnóstico, prevenção e tratamento para doenças em humanos relacionadas às síndromes hipertensivas gestacionais, hipertensão gestacional, hipertensão arterial crônica, entre outras.

## 6.REFERÊNCIAS

Adzhubei, I. A., et al. (2010). **A method and server for predicting damaging missense mutations**. *Nat Methods*, 7(4): 248-249.

DeChiara, Thomas M., et al. **“Parental Imprinting of the Mouse Insulin-like Growth Factor II Gene”**. *Cell*, vol. 64, no 4, fevereiro de 1991, p. 849–59. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90513-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90513-X).

Liu, Deguo, et al. **“De Novo Mutation of Paternal IGF2 Gene Causing Silver–Russell Syndrome in a Sporadic Patient”**. *Frontiers in Genetics*, vol. 8, agosto de 2017, p. 105. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00105>.

Ng, P. C. & Henikoff S. (2003). **SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function**. *Nucleic Acids Res.* 31(13): 3812-3814.

World Health Organization (WHO). Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. [Internet]. Genebra: WHO; 2011 [acesso em 20 de dezembro de 2022]. Disponível: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf).

CONSTANCIA, M.; HEMBERGER, M.; HUGHES, J.; DEAN, W.; FERGUSON-SMITH, A.; FUNDELE, R.; STEWART, F.; KELSEY, G.; FOWDEN, A.; SIBLEY, C.; REIK, W. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature*, London, v.417, n.6892, p.945-8, 2002.

## 7. APÊNDICES

A pesquisa foi realizada com base em uma análise *in silico*, com base nas informações disponíveis nos bancos de dados **ENSEMBL** (<http://www.ensembl.org/>) que avalia a mudança de aminoácidos e suas posições e, **UNIPROT** (<https://www.uniprot.org/>) que verifica a sequência de proteínas e informações funcionais. Estudos *in silico*, dos polimorfismos do gene IGF2, podem auxiliar na interpretação das variações gênicas, que podem estar associadas às síndromes hipertensivas do período gestacional em humanos.

O artigo foi publicado no capítulo 11 do livro A multidisciplinaridade para o progresso da ciência pela revista Athena

- DOI: 10.22533/at.ed.403232203
- ISBN: 978-65-258-1240-3
- Palavras-chave: 1. Ciência. I. Silva, Clécio Danilo Dias da (Organizador). II. Cavalcante, Brayan Paiva (Organizador). III. Santos, Daniele Bezerra dos (Organizadora). IV. Título.
- Ano: 2023
- Número de páginas: 189

E posteriormente na revista InternationalJournalofBiologicaland Natural Sciences v. 3, n. 2, 2023, ISSN 2764-1813 DOI 10.22533/at.ed.813322308028 pela mesma editora