

SALÃO DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
XXIX SIC




múltipla 
UNIVERSIDADE
inovadora  inspiradora

Evento	Salão UFRGS 2017: SIC - XXIX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2017
Local	Campus do Vale
Título	Genômica comparada de genes candidatos do transtorno depressivo maior em humanos e em modelos animais
Autor	ÁLVARO DE OLIVEIRA FRANCO
Orientador	MARIA CATIRA BORTOLINI DA SILVA

Genômica comparada de genes candidatos do transtorno depressivo maior em humanos e em modelos animais

Bolsista de Iniciação Científica: Álvaro de Oliveira Franco
Orientadora: Maria Cátira Bortolini
Co-orientador: Lucas Henriques Viscardi
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Existem hipóteses correntes a respeito da fisiopatologia do transtorno depressivo maior (TDM) e dos mecanismos que permeiam a sua emergência; entretanto, a natureza complexa do TDM traz muitos desafios a serem superados antes de se poder estabelecer um panorama neuromolecular mais geral. Essa dificuldade é refletida no número de pacientes refratários a qualquer tratamento e em seus difíceis manejos. Novas descobertas de tratamentos e das bases etiológicas para TDM são usualmente estudados através do uso de modelos animais, sendo os murinos a principal escolha.

É sabido que genes coexpressos, corregulados e cofuncionais podem ser mantidos topologicamente próximos entre si devido a pressões seletivas, ocupando uma mesma vizinhança gênica, formando um bloco. Por conseguinte, é possível inferir efeitos modulatórios entre genes de um bloco conservado, com consequências sobre os respectivos fenótipos aos quais estes estão relacionados. Aqui hipotetizamos que a comparação de algum fenótipo comportamental entre espécies pode ser feita de forma mais acurada quando for levado em conta os aspectos sintênicos e de identidade gênica dos genes correlacionados a este fenótipo.

Para isso, desenvolvemos um modelo matemático para quantificar a semelhança entre humanos e 10 espécies de modelos animais atualmente usados em pesquisa experimental, levando em consideração ambos aspectos sintênicos e de identidade gênica de seis genes fortemente associados com o TDM – *DISC 1*, *FKBP5*, *HAP1*, *HTR2A*, *SLC6A15* e *TPH2*. Mapeamos a vizinhança destes seis genes (15 genes *down* e *upstream* a cada gene candidato) em humanos e em macaco rhesus (*Macaca mulatta*), sagui (*Callithrix jacchus*), camundongo (*Mus musculus*), rato (*Rattus norvegicus*), porquinho da Índia (*Cavia porcellus*), coelho (*Oryctolagus cuniculus*), porco (*Sus scrofa*), cachorro (*Canis lupus familiaris*), galinha (*Gallus gallus*) e peixe-zebra (*Danio rerio*).

Mapas de vizinhança foram usados para gerar um *escore de vizinhança* (EV) para cada gene respectivo à cada espécie, baseado na sua similaridade com o bloco gênico humano de referência. A presença e a ausência dos ortólogos humanos nos blocos gênicos dos modelos animais foram os componentes para gerar tais EVs, bem como a ocorrência de duplicações, inserções e realocações. A partir do alinhamento pareado das sequências de nucleotídeos obtidas em bancos de dados, nós obtivemos as identidades gênicas (IGs) do *set* de seis genes candidatos nas espécies estudadas. As IGs foram multiplicadas pelos respectivos EVs objetivando normalizá-los pela filogenia e considerar as diferenças na sequência de nucleotídeos, gerando um *escore identidade-vizinhança* final (EIV) que foi utilizado como parâmetro para uma análise de *cluster K-means* ao aplicarmos uma matriz de distância euclidiana.

Uma média do EIV de cada espécie foi obtida: coelho (0,736), porquinho da Índia (0,716), cachorro (0,715), macaco rhesus (0,703), sagui (0,689), camundongo (0,688), rato (0,631), porco (0,59), galinha (0,528) e peixe zebra (0,021 e 0,017). Esses resultados indicam que o coelho tem a maior *identidade-vizinhança* com os humanos, indicando seu potencial como espécie modelo para futuras pesquisas experimentais para TDM.