



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2014
<b>Local</b>	Porto Alegre
<b>Título</b>	Origem evolutiva da rede humana de interação gênica do RAGE
<b>Autor</b>	MARIEL BARBACHAN E SILVA
<b>Orientador</b>	DANIEL PENS GELAIN

O receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) é um receptor da super família das imunoglobulinas que é capaz de se ligar a produtos avançados de glicação, que são majoritariamente glicoproteínas cujas glicanas foram adicionadas de maneira não enzimática. O RAGE está diretamente envolvido com a patofisiologia de doenças relacionadas com um ambiente pró-inflamatório, como por exemplo diabetes mellitus, aterosclerose e doenças neurodegenerativas, como Alzheimer. O RAGE é capaz de converter uma resposta pró-inflamatória transitória em uma disfunção celular sustentada (*i.e.* inflamação crônica) através de uma alça de retroalimentação positiva que envolve o fator de transcrição NFκB. Apesar de ter o seu papel bem descrito em contexto patológico, pouco se sabe sobre o envolvimento do RAGE em um contexto fisiológico. Neste trabalho, analisamos a rede regulatória do RAGE do ponto de vista evolutivo, com o objetivo de entender seu contexto de surgimento e, assim, melhor interpretar a sua função fisiológica. Esta ideia é baseada no fato de que cada componente de uma rede de interação gênica nos organismos vivos atuais tem sua origem em algum momento da evolução. Assim, o cenário dá que origem à rede atual pode ser melhor entendido descobrindo a raiz de cada componente na árvore de espécies. Para isso, procuramos a rede regulatória do RAGE na base de dados *NetPath*, e, a partir desta rede, buscamos os dados de ortologia para cada um dos seus componentes utilizando a base de dados *STRING*. Para a inferência da raiz evolutiva de cada grupo de ortólogos, utilizamos o pacote *geneplast* para a linguagem *R statistical computing*. As análises da rede do RAGE foram feitas em três níveis: i) a rede como um todo (90 proteínas); ii) o núcleo da rede, ou seja, aqueles genes que codificam proteínas que interagem diretamente com o RAGE (4 proteínas); e iii) os alvos da rede, ou seja, genes que não necessariamente pertencem à rede, mas tem sua atividade influenciada por ela (36 proteínas). Nossas análises demonstraram que a rede como um todo apresenta 26 genes com surgimento relativamente recente, na base dos metazoários, enquanto os outros 64 genes apresentam um surgimento mais antigo, na base dos eucariotos, incluindo o núcleo da rede (*IRAK4*, *SRC*, *DIAPH1*, *RHOA*) e o próprio *RAGE*. A análise dos alvos da rede demonstrou que 16 membros da rede têm seu surgimento na base dos metazoários, enquanto 20 genes surgiram na base dos eucariotos. Curiosamente, encontramos um único membro (*PLA2G4A.1*) pertencente a rede, cujo surgimento ocorre na base dos vertebrados. Nossos resultados sugerem que o RAGE e sua rede apresentam um importante papel fisiológico por dois motivos. Primeiro, o fato que seu surgimento ocorreu em pontos muito antigos da história da vida. Segundo, que esses organismos eram seres unicelulares, cuja existência não está sujeita aos contextos patológicos pelo quais esta rede foi descrita, sugerindo fortemente uma função fisiológica ainda desconhecida.