

## Introdução

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.

## Objetivo

Analisar 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.

## Metodologia

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, o mesmo pacote foi utilizado na análise do índice de plasticidade evolutiva (EPI). As análises da rede do RAGE foram feitas em três níveis:

1. A rede como um todo (90 proteínas);
2. O núcleo da rede, ou seja, aqueles genes que codificam proteínas que interagem diretamente com o RAGE (4 proteínas);
3. Os alvos da rede, ou seja, genes que não necessariamente pertencem à rede, mas tem sua atividade influenciada por ela (36 proteínas).

## Resultados

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. (Figura 1) Curiosamente, encontramos um único membro (PLA2G4A.1) pertencente a rede, cujo surgimento ocorre na base dos vertebrados. A análise do EPI demonstrou que o núcleo da rede é mais plástico do que a rede e do que os alvos dela (Figura 2).

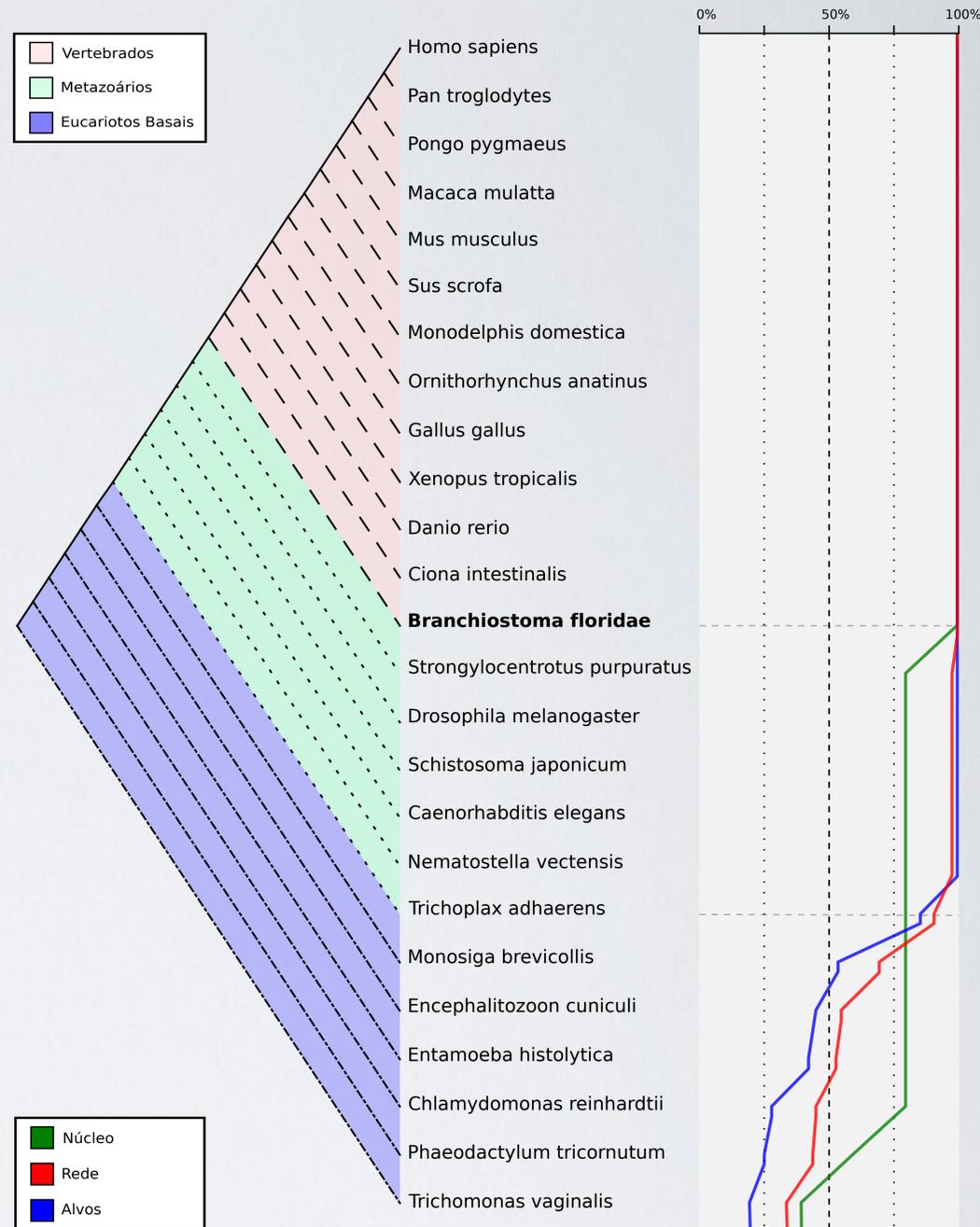


Figura 1: Origem da rede RAGE na árvore filogenética dos eucariotos. O gráfico vertical representa o surgimento cumulativo dos diferentes componentes da rede nos ancestrais comuns de H. Sapiens com os principais clados, representados por uma única espécie nesta versão simplificada da árvore. Em negrito, o clado de maior probabilidade de surgimento do RAGE.

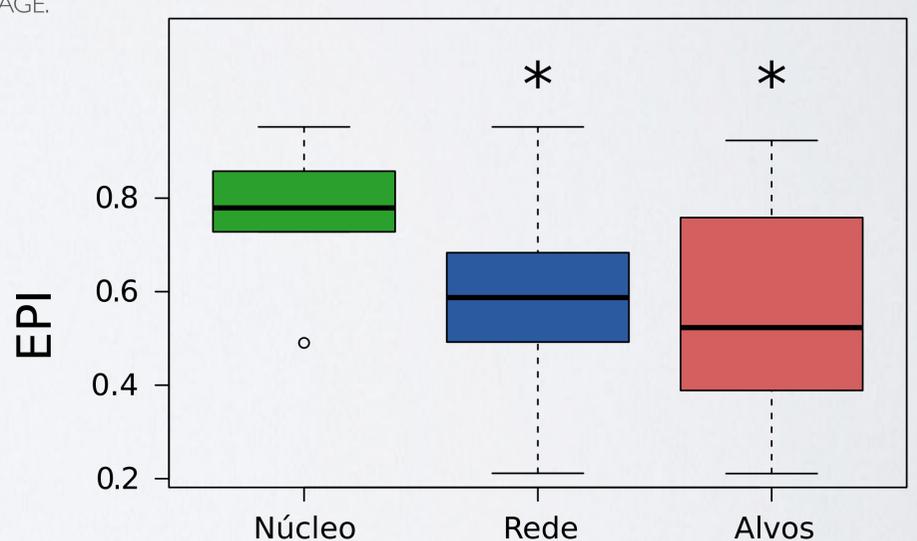


Figura 2: Índice de Plasticidade Evolutiva da rede do RAGE. Os whiskers representam a distância interquartil e os asteriscos representam dados significativamente diferentes ( $p < 0.05$ , teste-t pareado com correção BH)

## Conclusões

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.