

Envolvimento de tirosina quinases extracelulares na dor via receptor

EphB2 e NMDAR A fosforilação é uma das formas mais bem conhecidas de modular a atividade de enzimas, canais e receptores. Embora a existência de fosforilação de proteínas extracelulares ter sido sugerida em meados do ano de 1800, quando se

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

EphB2 e NMDAR

A fosforilação é uma das formas mais bem conhecidas de modular a atividade de enzimas, canais e receptores. Embora a existência de fosforilação de proteínas extracelulares ter sido sugerida em meados do ano de 1800, quando se demonstrou que a grânulos fosfato ligados a caseína, este processo tem sido muito melhor caracterizado em proteínas intracelulares, mesmo em receptores, a qual ocorre em sua porção intracelular, e pouco se conhece sobre os efeitos causados pela fosforilação de proteínas extracelulares. No entanto, um publicado por Kenji Hanamura et al. liderado pelo Matthew Dalva, os autores demonstraram que o processo de fosforilação extracelular de proteínas também ocorre na porção extracelular de uma proteína transmembranar chamada EphB2, localizada na superfície dos neurônios da medula espinhal. Esta proteína pode ser fosforilada após ligação de seu ligante, o qual também se encontra localizada na membrana dos mesmos neurônios, a ephrin-B. A fosforilação extracelular do receptor EphB2 aumenta a expressão sináptica do receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR) e a sua excitabilidade. Em ratos, os pesquisadores mostram que a fosforilação do resíduo Y504 na porção extracelular do EphB2

aumenta durante a dor crônica, e a redução fosforilação de EphB2 pela administração intratecal do K252b, um inibidor de quinase impermeável a membrana, diminui a dor. Maiores detalhes podem ser encontrados na figura 1. Esta função recentemente identificada para a fosforilação extracelular poderia servir como alvo potencial para futuras terapias de dor.

Subunidade GluN2B

[e , Ca²⁺ car

ca²⁺

car ca

+ Recrutamento do NMDAR para os sítios sinápticos.

* Aumento da atividade. excitabilidade do NMDAR.

e Reduz a internalização de NMDAR

Figura 1. A ligação da Ephrin-B2 a porção extracelular do EphB2 habilita a fosforilação da porção extracelular do receptor EphB por tirosina quinases extracelulares. O receptor EphB2 fosforilado interage com a subunidade GluN2B do NMDAR, promovendo os efeitos descritos na figura, os quais resultam no aumento da hiperalgesia

Figura 1: fosforilação extracelular

Referência: Hanamura K, Washburn HR, Sheffler-Collins SI, Xia NL, Henderson N, Tillu DV, et al. (2017) Extracellular phosphorylation of a receptor tyrosine kinase controls synaptic localization of NMDA receptors and regulates pathological pain. PLoS Biol 15(7): e2002457. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2002457>

Alerta submetido em 27/09/2017 e aceito em 27/09/2017.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/envolvimento-de-tirosina-quinases-extracelulares-na-dor-via-receptor · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.