

Fosforilação de resíduos de tirosina do canal de potássio Kir3 pela p38 MAP quinase causa dessensibilização heteróloga

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

A fosforilação da tirosina-12 no domínio citoplasmático da proteína G acoplada ao canal de potássio retificador de influxo Kir3.1 (permite a passagem de carga mais facilmente para dentro da célula) facilita a desativação destes canais, aumentando a atividade GTPase intrínseca do canal. Usando anticorpos seletivos para o resíduo de tirosina fosforilado (pY12) e o modelo de ligação parcial do nervo ciático foi possível mostrar um aumento na imunorreatividade para pY12-Kir3.1 no corno dorsal ipsilateral de camundongos normais, mas não em camundongos geneticamente modificados, sem os genes para os receptores kappa opioides (KOR) ou os da quinase do receptor acoplado a proteína G3 (GRK3). O tratamento de células AtT-20 expressando estavelmente GFP-KOR com um agonista seletivo KOR: U50.488 aumentaram tanto os níveis de imunorreatividade para a p38 fosforilada quanto para a pY12-Kir3.1. O aumento induzido pelo agonista U50.488 na imunorreatividade para pY12-Kir3.1 foi bloqueada pelo inibidor de p38, SB203580. Células que expressam KOR (S369A)-GFP não sofrem aumento na imunorreatividade tanto de fosfo-p38 ou pY12-Kir3.1 após tratamento com U50.488. Voltage clamp em células AtT-20 que expressam KOR-GFP demonstraram que a ativação de p38 por U50.488 reduz as correntes Kir3.1 evocadas por somatostatina. Essa dessensibilização heteróloga foi bloqueada por SB203580 e não foi evidente em células que expressam KOR(S369A)-GFP. Dessensibilização de receptores é um processo causado por

agonistas após a exposição prolongada, onde o receptor é desacoplado da sua cascata de sinalização e, portanto, o efeito biológico da ativação do receptor é atenuado. A dessensibilização heteróloga atua sobre vários receptores ou sobre uma via que é comum a muitos receptores. A fosforilação de tirosinas dos canais Kir3.1 provavelmente é mediada pela quinase p38 MAP, que leva à ativação de quinases Src (da família de proteína-tirosina quinases): U50.488 também aumentou a imunorreatividade a (pY418) SRC e esse aumento foi bloqueado por SB203580 e não foi evidente para células KOR(S369A)-AtT20 expressando GFP; o inibidor de Src, PP2, bloqueou aumento da imunorreatividade para pY12-Kir3.1 induzida por U50.488 e a dessensibilização heteróloga de correntes Kir3 foi bloqueada por PP2. Estes resultados sugerem que o receptor kappa-opioide leva a fosforilação do resíduo Y12 do canal Kir3.1 e inibição destes canais através de um mecanismo dependente de GRK3, p38 MAPK e Src. A menor corrente retificadora de íons potássio após ligadura de nervo poderia aumentar a excitabilidade de neurônios do corno dorsal, contribuindo para a resposta da dor neuropática. Referência: Clayton CC, Xu M, Chavkin C. Tyrosine phosphorylation of Kir3 following kappa-opioid receptor activation of p38 MAPK causes heterologous desensitization. J Biol Chem. 2009 Nov 13;284(46).

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/fosforilacao-de-residuos-de-tirosina-do-canal-de-potassio-kir3-pela-p38-map-quinase-causa-dessensibilizacao-heterologa · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.