

Identificação de estabilizadores ativos na estrutura do receptor Kappa-

opioide Os receptores kappa-opioide (KOP) pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) os quais são ativados por peptídeos endógenos, tais como: dinorfinas, endorfinas e encefalinas. O KOP foi originalmente identificad

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

opioide

Os receptores kappa-opioide (KOP) pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) os quais são ativados por peptídeos endógenos, tais como: dinorfinas, endorfinas e encefalinas. O KOP foi originalmente identificado como um receptor para alucinógenos sintéticos, tendo na verdade como função primordial um alvo molecular alternativo para a criação de analgésicos mais seguros, visando a diminuição dos efeitos colaterais associados ao uso de agonistas opióides. Dentre estes efeitos adversos destacam-se depressão respiratória, tolerância, dependência e constipação.

Che Tao e colaboradores publicaram recentemente na revista Cell a identificação estrutural dos KOP estabilizado por nanocorpos no estado ativo, fornecendo assim

maiores detalhes moleculares sobre a capacidade na ativação do receptor, seletividade e sinalização dos KOP. No desenvolvimento desse estudo foi utilizado uma combinação de análises estruturais, docking molecular, estudos de ligação e funcionais. As análises tiveram como objetivo a identificação de novos resíduos importantes presentes na estrutura dos KOP. Assim, foi demonstrado que a

substituição do resíduo Y7.35 de ligação pelo W7.35 transforma o equilíbrio do agonista para os KOP. Essa constatação na modificação do resíduo estrutural dos receptores confere padrões de sinalização diferencial resultando em diferentes atividade entre os receptores da classe dos opioides.

O resultado desse estudo explora a concepção que os estudos futuros com novos alvos farmacológicos podem ser personalizados para cada alvo, investigando isoladamente a atividade intrínseca de cada ligante. Em conjunto, esses achados visam a preocupação no desenvolvimento de medicamentos opioides mais seguros, investindo principalmente no design de novos ligantes específicos para os KOP através da análise das estruturas conservadas.

Referência: Che T, Majumdar S, Zaidi SA, Ondachi P, McCorvy JD, Wang S, Mosier PD, Uprety R, Vardy E, Krumm BE, Han G W, Lee M-Y, Pardon E, Steyaert J, Huang X-P, Strachan RT, Tribo AR, Pasternak GW, Carroll IF, Stevens RC, et al. Structure of the Nanobody-Stabilized Active State of the Kappa Opioid Receptor . Cell. 2018 Jan 11; 172(1-2):55-67.e15. <https://www.painresearchforum.org/news/93114-kaj-joid-receptor-takes-shape>

Alerta submetido em 05/03/2018 e aceito em 10/04/2018.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/identificacao-de-estabilizadores-ativos-na-estrutura-do-receptor-kappa · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line. Reprodução permitida mediante citação da fonte.