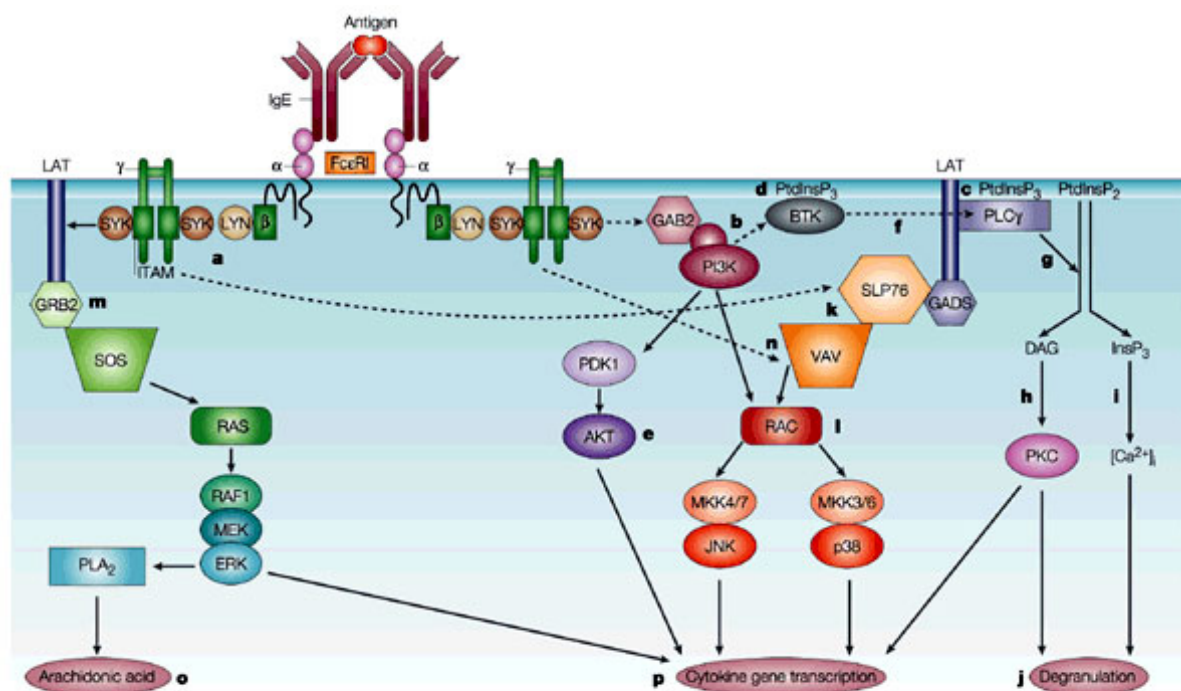


# Asma Brônquica

## Inflamação Alérgica

### Vias de Ativação dos Mastócitos Mediadas pelo FcεRI

Os mastócitos são ativados pelo acoplamento do antígeno (ligação cruzada) aos receptores IgE da superfície de sua membrana celular, resultando em agregação dos receptores de alta afinidade FcεRI e a secreção de substâncias que podem ter ações efetoras, imunoreguladoras ou autócrinas. Na **Figura 3** a seqüência da ativação do mastócito pode ser vista em detalhes.



Nature Reviews | Immunology

No mastócito, o receptor FcεRI é composto por uma cadeia α, uma cadeia β que transpõe a membrana plasmática quatro vezes e duas cadeias γ (homodímeros). A cadeia α é a responsável pela ligação à IgE.

**a)** Após o acoplamento do antígeno (ligação cruzada) aos receptores IgE da superfície da membrana celular, ocorre a agregação dos receptores FcεRI. A LYN, proteína tirosino quinase da família Src está constitutivamente associada com a cadeia β do complexo FcεRI. A subunidade-β associada ao LYN (*signal-propagating kinase*) é ativada e fosforila os ITAMs (*intracellular immunoreceptor tyrosine-based activation motif*), encontrados nos prolongamentos citoplasmáticos das subunidades-β e -γ do FcεRI. A fosforilação da cadeia β recruta mais LYN, a qual pode se associar por seu domínio SH2. A dupla fosforilação das cadeias γ, proporciona um sítio de ligação para a tirosino quinase SYK. A LYN pode então fosforilar e ativar SYK. LYN e SYK (família- Src) são recrutados até o receptor, são ativados e posteriormente fosforilam (seta interrompidas) várias proteínas de sinalização. A SYK pode fosforilar e ativar PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*).

**b)** Após a ativação, a PI3K catalisa a síntese do PtdInsP<sub>3</sub> (*phosphatidylinositol-3,4,5-trifosphate*) e *phosphatidylinositol 3,4,-biphosphate* em um GAB2 (*GRB2-associated binding protein 2*)).

- c) Pela interação com domínios PH (*Pleckstrin-homology*), o PtdInsp<sub>3</sub> recruta a PLC $\gamma$  (*fosfolipase C $\gamma$* )...
- d) Recruta a BTK (*Bruton's tyrosine kinase*) e a AKT (*agammaglobulinaemia tyrosine kinase*) (não visualizada na figura) para a membrana plasmática.
- e) A AKT recrutada da membrana é ativada por dupla fosforilação e tem um papel muito importante na sobrevivência da célula e na regulação dos genes de transcrição das citocinas.
- f) O PtdInsp<sub>3</sub> (*phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*) ligado a BTK torna-se ativado através da fosforilação pela LYN e pela SYK e subsequente autofosforilação. Através de interações com a proteína LAT (*linker for activation of Tcells*) e o PtdInsp<sub>3</sub>, a PLC $\gamma$  torna-se o alvo da btk.
- g) A PLC $\gamma$  fosforilada gera o DAG (*diacylglycerol*) e o Insp 3 (*inositol-1,4,5-trisphosphate*) a partir do PtdInsp<sub>2</sub> (*phosphatidylinositol-4,5-biphosphate*).
- h) A DAG ativa várias isoformas da PKC (*protein kinase C*) e...
- i) O Insp<sub>3</sub> (*Inositol 1,4,5,-tris-phosphate*) determina um aumento nos níveis de Ca<sup>2+</sup> intracelular.
- j) As respostas do Ca<sup>2+</sup> celular consistem na liberação inicial do Ca<sup>2+</sup> pelo retículo endoplasmático e o influxo sustentado dependente BTK, o qual promove a degranulação e liberação dos mediadores.
- k) A proteína ligante (aquela que tem a habilidade de unir-se simultaneamente a duas proteínas via domínios de interação específica e modular proteína-proteína) SLP-76 (*SH2-containing leukocyte-specific protein of 76 kDa*) pode interagir com...
- l) O VAV, um fator de troca guanina nucleotídeo para RAC GTPase, ...
- m) Através GRB2 (*growth factor receptor bound protein 2*) ou GADS (*Grb2-like adaptor downstream of Shc*). Desta forma, a SYK ativada através da fosforilação dos substratos como LAT, SLP-76 (k) e o ...
- n) VAV, ativam as vias que resultam na degranulação (j), ...
- o) Na síntese e liberação de mediadores lipídicos a partir do ácido araquidônico e ...
- p) Síntese e secreção de citocinas.

ERK (*extracellular-signal-regulated kinase*), MEK (*mitogen-activated protein kinase*), PLA<sub>2</sub> (*fosfolipase A<sub>2</sub>*), SOS (*son-of-sevenless*).

Receptores de inibição, como o Fc $\gamma$ RII e gp49B1, PIRB (*paired immunoglobulin-like receptor*) e MAFA (*mast-cell function-associated antigen*) inibem a ativação do mastócito, utilizando seus ITIMs, para recrutar proteínas contendo *SH2-domain-containing protein tyrosine phosphatases* (SHP1) e SHP2, ou *SH2-domain-containing-inositol polyphosphate 5'phosphatase 1* (SHIP1) e SHIP2.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

Design by Walter  
Serralheiro

[Anterior << Inflamação Alérgica](#)