

Receptorii membranei celulare si captarea colesterolului prin endocitoza mediata de receptori

Receptorii sunt dispozitive moleculare specializate asezate pe fata externa a membranei celulare cu ajutorul carora se intercepteaza semnale sau mesaje venite pe cale nervoasa sau pe cale umorala.

Receptorii sunt proteine care au functia de a lega specific si cu mare afinitate substante denumite liganzi. Legatura dintre liganzi si receptorii specifici declanseaza raspunsuri celulare caracteristice. Astfel se produc in organismul viu foarte multe interactiuni intre celulele ce secreta liganzi si celulele "tinta".

Tipurile de receptori de membrana sunt:

1. receptori pentru substante endogene: a) pentru neurotransmitatori (situati in membrana postsinaptica a celulelor nervoase sau musculare exemplu acetilcolina, noradrenalina, GABA-acid gamma aminobutiric care, modifica permeabilitatea pentru ioni a membranelor asigurand functionarea sinapselor; b) receptori angajati in reactiile imunitare sau de aparare a organismului impotriva infectiilor; acestia recepteaza anticorpi, antigene provenite din propriul organism, iar acesti receptori pentru anticorpi au afinitate la anticorpii de pe suprafata globulelor albe-leucocite; unii sunt implicati in raspunsul imun al organismului fata de boli prin leucocitele T; alti receptori din aceasta categorie sunt specializati pentru glico-proteine cu densitate mica etc.; c) receptori pentru hormoni proteici (polipeptidici) hidrosolubili exemplu, pentru insulina unde sunt cate 10000 de receptori pe celula, pentru hormonul glandei paratiroide si pentru hormoni secretati de neuroni din hipotalamus etc.

2. receptori pentru substante exogene: exemplu antigene straine de organism, toxini ale bacteriilor parazite producatoare de boli, virusuri, receptori pentru medicamente.

Legarea liganzilor de receptori se face prin forte slabe (hidrofobe sau legaturi de hidrogen), intr-o zona anumita a receptorilor.

Legatura ligant-receptor modifica membrana celulara si se produc apoi efecte in interiorul celulei. Datorita curgerii sau fluiditatii lipidice a membranei, receptorii legati de liganzi se aduna in anumite zone ale membranei, iar zonele acestea se aduna apoi la pol al celulei intr-o cupola sau "bereta". Legaturile ligant-receptor sunt schimbatoare si dependenta de concentratia hormonala si concentratia mediului extracelular. Prin agregarea receptorilor intr-un pol al celulei, intr-o cupola sau bereta, se formeaza acolo niste vezicule care intra in celula.

Legatura ligant-receptor de membrana, activeaza enzime ale membranei exemplu legatura hormonilor polipeptidici hidrosolubili cu receptorii. Complexul hormon-receptor interactioneaza cu o proteina din membrana, numita proteina G si aceasta la randul ei legata guanozintrifosfatul (GTP).

Proteina G activeaza enzima membranei, numita adelinat cicloza care catalizeaza formarea din ATP a unui adenozinmonofosfat ciclic (c AMP).

In citosol (solutia citoplasmei) c AMP produce activarea a foarte multe enzime numite proteinkinaze (enzime ce fosforileaza proteinele). Adenilatciclaza este o enzima larg raspandita in celule.

Proteinele fosforilate de proteinkinazele activate de (c AMP)-adenozinmonofosfat ciclic, devin active si se declanseaza: sinteza glicogenului prin stimularea glicogensintetazei, glicogenoliza prin activarea fosforilazei etc.

In aceste cazuri hormonul este mesagerul de ordinul I al unei celule dintr-o glanda endocrina (c AMP)- Acidul adenozinmonofosforic ciclic este mesagerul de ordinul II al celulelor endocrine, fiind degradat de catre o fosfodiesteraza, care-l transforma in AMP (adenozinmonofosfat) si astfel se opresc efectele descrise.

In conditii de boala, toxina vibriunii holerice, ce este o proteina, activeaza in mod ireversibil adenilat ciclaza din membrana celulelor mucoasei intestinale. Se va produce in aceste celule o cantitate foarte mare de (cAMP)-acid adenozinmonofosforic ciclic care mobilizeaza transportul sodiului prin mucoasa in cavitatea intestinului. Ionii de sodiu iesiti din celulele mucoasei intestinale, in intestin, atrag dupa ei apa si se ajunge la diareea severa din timpul holerei.

Un alt exemplu de efect al legaturii liganzilor de receptorii din plasmalema (membrana celulara) este cresterea concentratie intracelulare a Ca²⁺, prin deschiderea unor canale pentru Ca²⁺ din membrana celulara sau prin eliberarea Ca²⁺ din reticulul endoplasmic. In citosol (solutia citoplasmei) Ca²⁺ se leaga de proteine specifice, dintre care cea mai importanta este calmodulina-o proteina universala, ce exista in toate celulele plantelor si animalelor. Calmodulina are 148 aminoacizi si prezinta 4 locuri de atasare a Ca²⁺ cu mare afinitate. Se formeaza un complex Ca²⁺-calmodulina care produce o activare a foarte multe proteine si enzime din citosol. Reglarea activitatilor celulare se face de catre Ca²⁺ si c AMP-acid adenozinmonofosfat ciclic si se suprapun in mare masura astfel ca activitatea Ca²⁺, adica ionul de Ca²⁺ este socotit mesager de ordinul II; mesagerul de ordinul I fiind Ca²⁺-calmodulina.

Mesagerii de ordinul II traduc un semnal venit din afara celulei (legarea ligandului de receptor) in semnale intracelulare (in interiorul celulei) si odata cu aceasta traducere se face o amplificare foarte mare a semnalului initial.

In concluzie pentru fiecare ligand ce se leaga de un receptor de membrana, se activeaza mai multe molecule de proteina G si respectiv mai multe molecule de adenilatciclaza. La randul ei adenilatciclaza transforma mai multe molecule de ATP (adenozintrifosfat) in c AMP-acid adenozinmonofosforic ciclic. Asadar o singura molecula de ligand produce "o avalansa enzimatica". Daca 1% din proteinele membranei celulare sunt receptori, restul de 99% proteinele membranei nefiind receptori, aceasta face ca o membrana celulara sa aiba o activare foarte eficienta a foarte multe procese chimice din interiorul celulei.

Aglomerarea receptorilor de membrana care au captat colesterolul produce o pungea la suprafata celulei si apoi o vezicula care va fi inghitita de celula prin procesul numit endocitoza.

Colesterolul este prezent in cea mai mare parte din tesuturile si **umarile** organismului, mai ale in grasimile animale, fiere, sange, tesut cerebral, ficat, rinichi, suprarenale. Colesterolul e un component de baza a membranelor celulare. Colesterolul poate fi de origine alimentara sau e produs de ficat. Colesterolul e folosit la formarea hormonilor sexuali, carticosteroidilor si acizilor biliari, intra in compunerea lipoproteinelor din sange sub forma libera sau esterificata. Depunerea colesterolului in artere provoaca

ateromatoza. In sange colesterolul e transportat sub forma unor particule sferice acoperite de o membrana simpla. Aceste particule numite lipoproteine cu densitate mica (low-density lipoproteins)-LDL se leaga de receptori pentru LDL din membrana celulara numiti receptori pentru LDL si prin endocitoza ajung in celula. In vezicula de endocitoza receptorii se ingramadesc la un pol al acesteia. Apoi aceasta parte se desprinde si e recirculata la plasmalema producandu-se astfel reciclarea receptorilor. Restul endozomului fuzioneaza cu un lizozom si colesterolul eliberat din endozom trece in citosol unde blocheaza sinteza colesterolului si sinteza receptorilor pentru LDL. Acest mecanism este foarte important in reglarea cantitatii de colesterol produse de celulele animale si umane. Unii oameni au o boala genetica in care se produc receptori anormali pentru LDL si atunci nu se produce endocitoza LDL si atunci sinteza colesterolului in celula este continua. Se produce o concentratie enorma a colesterolului in sange si apoi apar la varsta frageda placi kipidice in peretele vaselor (ateroseleroza prematura), iar bolnavii mor din copilarie sau in tineretea timpurie prin complicatii ale ateroselerozei exemplu infarctul miocardic.