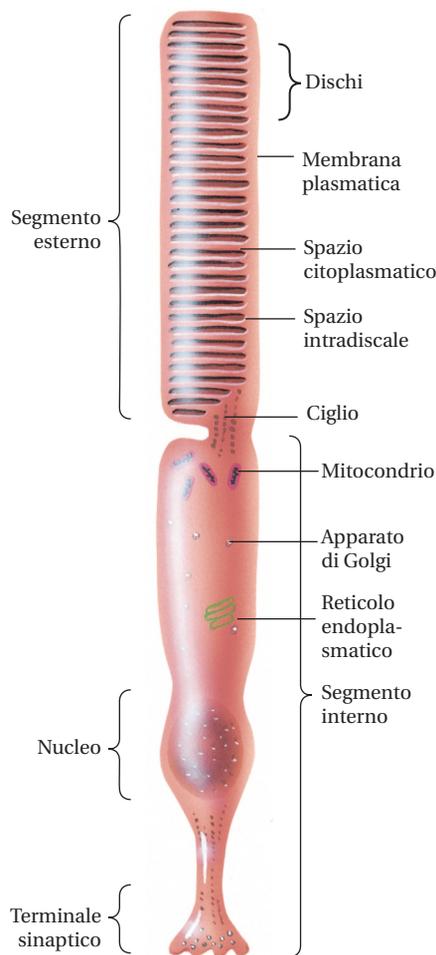


La vitamina A partecipa al meccanismo molecolare della visione

La visione ha inizio in un tessuto nervoso specializzato, la **retina**, presente nella parte posteriore della cavità del globo oculare. Dallo strato cellulare più profondo della retina nascono prolungamenti citoplasmatici che danno origine al *nervo ottico*, lungo il quale corrono gli impulsi generati in conseguenza degli eventi molecolari che si verificano nelle cellule fotorecetttrici presenti nello strato più superficiale del tessuto ed elaborati dalle cellule presenti negli strati intermedi. Tali impulsi, convenientemente integrati nei centri nervosi encefalici di destinazione, permettono la ricostruzione dell'immagine con le sue qualità di colore, profondità, tridimensionalità, ecc., nonché il suo riconoscimento.

Le cellule fotorecetttrici della retina sono di due tipi: *coni* e *bastoncelli*, così detti per la loro forma. I coni differiscono dai bastoncelli per la soglia di eccitabilità (minore nei bastoncelli, che sono pertanto più sensibili) e per la capacità di discriminare i colori grazie alla presenza di tre diversi pigmenti visivi (*iodopsine*) e di tre diverse opsine strettamente correlate alla rodopsina dei bastoncelli. Inoltre, i due tipi di cellule hanno diversa abbondanza nella retina, in cui sono presenti circa 10^9 bastoncelli contro circa 3 milioni di coni.

Coni e bastoncelli sono costituiti da due porzioni, il *segmento esterno*, un sottile filamento contenente una pila di decine di dischi membranosi in continuazione con la membrana cellulare, su cui sono presenti le molecole fotorecetttrici e quelle che partecipano ai primi eventi molecolari della visione, e il *segmento interno*, in cui si trovano il nucleo e i vari organelli cellulari (vedi figura a fianco). La **rodopsina** è la principale molecola fotorecetttrice presente in migliaia di unità sulla membrana di ogni singolo disco, che ne è attraversata da una parte all'altra, sporgendo sia sul lato citosolico sia su quello intradiscale. La rodopsina è una proteina coniugata costituita da una parte proteica, l'*opsina*, legata a una molecola organica derivata dalla vitamina A, l'**11-**



Disegno schematico della struttura di un bastoncello

cis-retinale, che viene così a giacere nel mezzo del doppio strato fosfolipidico della membrana discale (figura 1 a pagina seguente). La partecipazione di questo derivato della vitamina A al processo della visione ad opera dei bastoncelli spiega uno dei sintomi della carenza di questa vitamina, l'*emeralopia*. Questa condizione consiste nella ridotta capacità di visione notturna e di adattamento all'oscurità provenendo da ambienti illuminati, due funzioni rea-

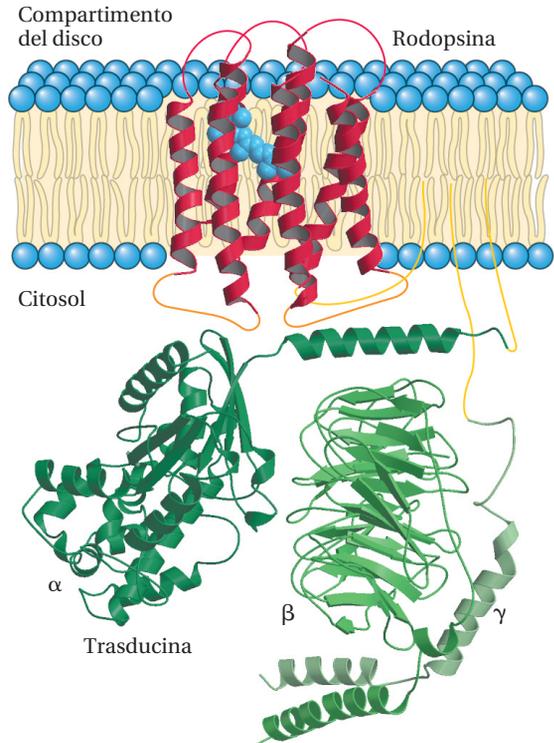
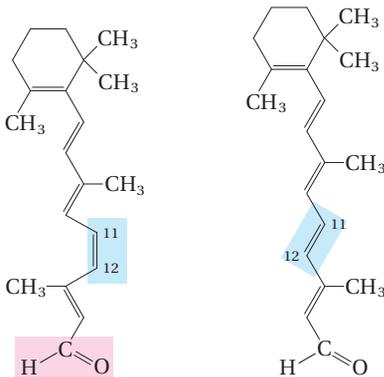


Figura 1 Il complesso della rodopsina all'interno della membrana di un disco membranoso di un bastoncello.

lizzate esclusivamente dai bastoncelli, data la loro bassa soglia di eccitabilità.



11-*cis*-Retinale

11-*trans*-Retinale

L'interazione di un fotone con la rodopsina

ne attiva la parte proteica innescando una cascata di reazioni che porta alla genesi dell'impulso nervoso. In particolare, quando assorbe un fotone l'11-*cis* retinale legato all'opsina, va incontro a una modificazione fotochimica trasformandosi nell'isomero tutto-*trans*; ciò causa una modificazione conformazionale della rodopsina, che diviene capace di interagire con un'altra proteina presente sulla membrana dei dischi: la **trasducina**. La trasducina, presente sul lato citosolico della membrana discale, è un componente essenziale del complesso molecolare che porta alla genesi dell'impulso nervoso; essa è un complesso di tre subunità (α, β e γ) di cui la subunità α è una proteina legante il GTP o il GDP, a seconda delle condizioni, e come tale fa parte della famiglia delle proteine trimeriche leganti il

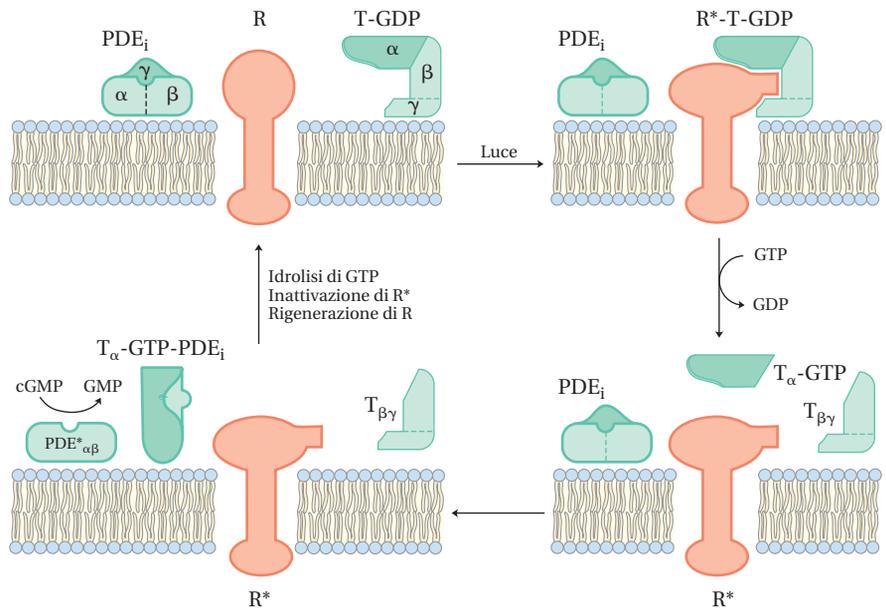


Figura 2 Rappresentazione schematica degli eventi molecolari alla base del processo della visione.

GTP, cui appartengono anche le proteine associate all'adenilato ciclici.

L'attivazione della rodopsina porta dunque all'interazione di questa con la trasduccina, che per effetto di ciò modifica l'affinità per la coppia GDP/GTP, con la conseguente sostituzione del GDP legato alla subunità α con il GTP. Il complesso α -GTP così prodotto si stacca dalle subunità $\beta\gamma$ e lega la subunità inibitrice di un'altra proteina di membrana, una *fosfodiesterasi* che catalizza una reazione analoga a quella che inattiva l'AMP ciclico (figura 2). Pertanto l'interazione di un fotone con la rodopsina ha come effetto l'attivazione di una fosfodiesterasi di membrana (normalmente inattiva al buio). In che modo l'azione di questa fosfodiesterasi determina la genesi di una corrente ionica lungo il bastoncello che si trasforma successivamente in impulso nervoso?

La membrana esterna del bastoncello in condizioni di riposo è parzialmente permeabile agli ioni Na^+ , i cui canali restano parzialmente aperti; pertanto sulla superficie interna della membrana, in condizio-

ni di riposo, esiste un potenziale di 30–40 mV, negativo rispetto a quella esterna (*potenziale di riposo*), un valore inferiore a quello presente su una tipica cellula neuronale (–70 mV). Tale potenziale diminuisce, passando a –80 mV (*iperpolarizzazione*) per effetto di una diminuzione della permeabilità della membrana esterna agli ioni sodio prodotta dall'assorbimento di fotoni che attiva un impulso nervoso. Quale è dunque la sostanza responsabile di questa diminuzione di permeabilità e quale il mediatore chimico che porta il segnale dell'eccitazione luminosa?

È stato dimostrato che i due agenti sono la medesima molecola, il **GMP ciclico** (cGMP), un analogo dell'AMP ciclico, il secondo messaggero di numerosi ormoni, in cui al posto della base azotata adenina è presente la guanina. Mantenendo aperti i canali del sodio dei bastoncelli, il cGMP è responsabile del potenziale di riposo della cellula. Come abbiamo visto, l'assorbimento di un fotone porta indirettamente all'attivazione della fosfodiesterasi, che catalizza l'idrolisi del cGMP a GMP, un nucleotide

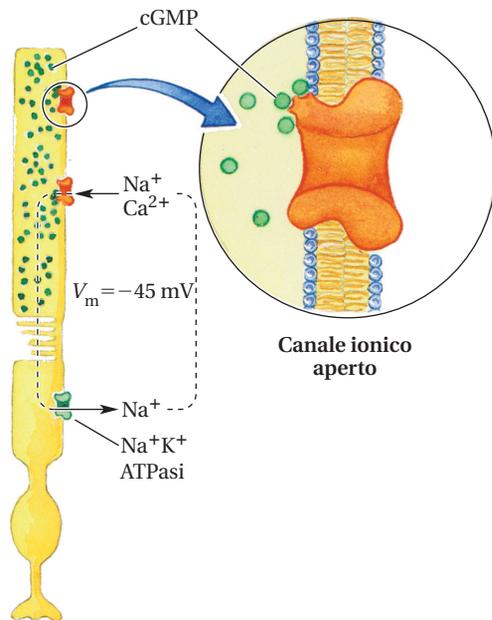


Figura 3 L'iperpolarizzazione indotta dalla luce dei bastoncelli richiede l'intervento del cGMP che controlla lo stato di apertura dei canali ionici per il Na^+ .

inattivo sui canali del sodio; così questi tendono a chiudersi, la permeabilità della membrana a questo ione si riduce e si instaura una condizione di iperpolarizzazione (figura 3).

Ovviamente l'organismo deve poter utilizzare i processi visivi ripetutamente, quindi il meccanismo descritto deve poter essere interrotto molto rapidamente in qualsiasi momento e il sistema riportato rapidamente alle condizioni iniziali in assenza di stimoli visivi. La trasducina ha un ruolo fondamentale anche nella disattivazione del sistema. Infatti, come nel caso delle altre proteine G, la sua subunità α possiede una intrinseca attività GTPasica; ne risulta che il complesso α -GTP idrolizza spontaneamente il GTP a GDP e il complesso α -GDP che ne risulta non è più capace di legare la subunità γ della fosfodiesterasi. Così tale subunità può legarsi di nuovo alla fosfodiesterasi, inattivandola e bloccando l'idrolisi del cGMP, i cui livelli intracellulari si riportano rapidamente ai valori che determinano l'apertura dei canali del sodio grazie all'azione della *guanilato ciclasi* sul GTP. L'azione di questo enzima è inibito dalle elevate con-

centrazioni intracellulari di ioni Ca^{2+} presenti in assenza di stimoli luminosi per la parziale apertura dei canali del sodio e che diminuiscono considerevolmente durante l'illuminazione, quando il numero di tali canali aperti diminuisce. Si instaura pertanto un nuovo potenziale di riposo di membrana mentre la subunità α può ricombinarsi con le altre subunità della trasducina. Il processo di ripristino delle condizioni iniziali prevede anche la disattivazione della rodopsina ad opera dell'**arrestina**; questa proteina destabilizza il complesso rodopsina-trasducina combinandosi con la forma fosforilata della rodopsina attivata dalla luce prodotta dall'azione di una *rodopsina cinasasi*. Il ripristino della rodopsina attraverso un'altra serie di reazioni che comportano anche il distacco del retinale tutto-*trans* e la sua rigenerazione nella forma 11-*cis* riporta il sistema nelle condizioni idonee per dare inizio a un nuovo ciclo visivo.

Quelli descritti sono gli eventi molecolari fondamentali attivi nei bastoncelli, tuttavia una via di trasduzione sensoriale sostanzialmente identica si ritrova anche nel funzionamento dei tre tipi di coni.