

65

CAPÍTULO

Aspectos bioquímicos de la visión

El ojo es un órgano altamente especializado. A diferencia de otros exteroceptores, los receptores de la visión se localizan, desde el punto de vista anatómico, junto a otras estructuras y conforman un órgano par: los ojos.

El interés bioquímico se centra, por una parte, en la composición química y en el metabolismo peculiar de sus diferentes estructuras, y por otra, en el fenómeno de la fotoquímica de la visión. En esta función nerviosa diferenciada se manifiestan reacciones químicas muy especiales, que se hallan en el centro de la conversión de un estímulo luminoso en un impulso nervioso, susceptible de ser integrado en la sensación visual.

Los aspectos que acabamos de mencionar serán objeto de atención en este capítulo, es decir, la composición química de las principales estructuras del ojo: la córnea, el cristalino, el humor acuoso, el humor vítreo y la retina, así como los fundamentos bioquímicos de la función del ojo humano, tal y como se han podido establecer hasta el momento.

Córnea

La córnea se compone de varias capas; su constitución es predominantemente de proteína colágena. En ella el estroma es transparente, ya que las fibras de colágeno son finas y están distribuidas de manera uniforme. Por el contrario, las fibrillas de la esclerótica, que son mayores, varían en diámetro y no se encuentran dispuestas en una forma regular, lo cual le confiere opacidad.

Entre las fibras se disponen las moléculas de los glicosaminoglicanos, principalmente el queratosulfato I (capítulos 10 y 68). La unidad repetitiva del queratosulfato es un disacárido formado por galactosa y N-acetilglucosamina sulfatada. En el tipo I, el heteropolisacárido se une a la proteína a través de una asparagina ligada a la N-acetilglucosamina.

El ordenamiento en la disposición de las fibrillas del estroma se mantiene por la fuerza expansiva de los glicosaminoglicanos diseminados entre ellas.

La cara interna de la córnea, una capa simple de células, posee un dispositivo de transporte activo de agua del estroma hacia el exterior. La manera en que esta bomba actúa no se conoce del todo, pero parece que el ion bicarbonato está involucrado en el flujo.

El epitelio que cubre la superficie externa es múltiple, impermeable y constituye una barrera a la entrada de lágrimas en la córnea. Su abundante inervación parece ser

fundamentalmente colinérgica, por la alta actividad de acetilcolinesterasa y colina acetiltransferasa que posee.

La característica más sobresaliente del metabolismo en la córnea es que aproximadamente el 50 % de la glucosa sigue la vía de oxidación directa. El consumo de O₂ es alto, de manera que el metabolismo corneal es bastante activo. El humor acuoso es la fuente que suministra los nutrientes en general, pero el oxígeno, además, puede provenir directamente del aire, dado que por su solubilidad en los lípidos es capaz de atravesar el epitelio o capa externa de la córnea.

Cristalino

El cristalino está constituido por un epitelio simple, dispuesto en la superficie anterior, cuyas células se han diferenciado. En la medida en que el órgano se va desarrollando, las células fibrosas más antiguas se desplazan hacia el interior; es así como se forma el núcleo del cristalino del adulto.

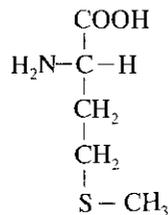
El cristalino carece de irrigación sanguínea y de inervación. Se nutre por difusión a partir del humor acuoso y se halla envuelto en una cápsula constituida por colágeno, particularmente rico en residuos de hidroxilisina glicosilada. Del cristalino se han aislado 3 proteínas solubles en agua: cristalina alfa, beta y gamma, que constituyen el 90 % del total de proteínas; son exclusivas de este tejido y han sido bien caracterizadas.

La actina (capítulo 66) constituye del 1 al 2 % de las proteínas. Se supone que participe en el proceso de acomodación, en virtud del cual la curvatura del cristalino se modifica para enfocar los objetos cercanos.

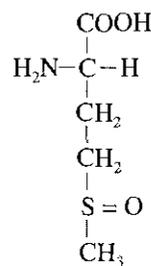
El metabolismo del cristalino es más bien reducido. Tiene lugar la glucólisis, así como la vía oxidativa del fosfogluconato. En este tejido existen sistemas de transporte activo de aminoácidos, glucosa y algunos iones.

En las zonas superficiales del cristalino se halla el ATP, mientras que en la parte central prevalece la fosfocreatina y relativamente poco ATP, lo cual es comprensible dado que el núcleo está distante de la glucosa y del oxígeno provenientes del humor acuoso, y en consecuencia requiere de una forma "almacenable" de compuesto rico en energía, como lo es la fosfocreatina. Esto no es necesario en la parte superficial.

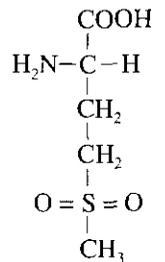
El cristalino es rico especialmente en agentes reductores. Contiene un aproximado de 30 mg de ácido ascórbico por 100 g de tejido, casi 20 veces la concentración plasmática. Es también una fuente abundante de glutatión (600 mg·g⁻¹ tejido). En relación con lo anterior, se ha observado que en las proteínas del cristalino se manifiesta un incremento en la oxidación de residuos de cisteína y metionina, asociado a las cataratas del anciano. La oxidación de la metionina por medio del peróxido de hidrógeno conduce a la formación del sulfóxido y la sulfona correspondientes:



Metionina



Sulfóxido



Sulfona

Las cataratas son la expresión fundamental de trastornos bioquímicos del cristalino. En él se acumulan fructosa y sorbitol, si existe diabetes mellitus; la concentración de ATP disminuye, así como la síntesis de proteínas. Es de suponer que esto responde al compromiso del metabolismo glucídico, propio de esta enfermedad.

En la galactosemia (capítulo 76) se acumula dulcitol (galactitol), el producto de la reducción del monosacárido galactosa. La concentración elevada de dulcitol (en la galactosemia) y de sorbitol (en la diabetes mellitus) incrementa la osmolaridad del cristalino y esto conduce a la distorsión de su estructura fibrosa.

Humor acuoso

El humor acuoso llena la cámara anterior del ojo, mantiene la tensión intraocular necesaria para la visión y nutre la córnea y el cristalino, que son avasculares. El volumen en el ser humano es de unos 0,25 mL y la concentración de proteínas es baja (alrededor de 0,05 g·dL⁻¹). La concentración de los principales iones no difiere marcadamente de la del plasma. El pH es también similar, como se puede observar en la tabla 65.1.

Tabla 65.1. Algunos datos comparativos de la composición del plasma y el humor acuoso (las sustancias difusibles se expresan en mEq/L)

	pH	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HO ₃ C ⁻	Proteínas
Humor acuoso	7,4	140	4,7	3,5	108	28	50 mg/dL
Plasma	7,35-7,45	144	4,5	5,0	103	28	6,8 g/dL

Humor vítreo

La cámara posterior del ojo está llena de humor vítreo, el cual contiene un gel (cuerpo vítreo) de ácido hialurónico, dentro de una armazón de colágeno. El intercambio de solutos tiene lugar con la sangre a través de la retina, aunque existe también un intercambio más limitado con el humor acuoso.

Retina

La retina es la parte fotosensible del ojo y es, además, un tejido singular desde el punto de vista metabólico: el consumo más alto de O₂ por peso seco de tejido en todo el cuerpo es el que tiene lugar en la retina. La glucólisis aerobia y la vía de oxidación directa de la glucosa son muy activas. De hecho, la glucólisis parece ser esencial para la función de las células retinianas. La administración sistémica de iodoacetato (inhibidor de la glucólisis) ejerce un efecto tóxico específico en la retina.

Existen 2 tipos de células fotorreceptoras en la retina humana: los conos y los bastones. Los conos son funcionales a la luz intensa y brillante, mientras que los bastones lo son a la luz tenue y a la penumbra. Animales como la lechuza poseen solamente receptores tipo bastones en su retina. En la especie humana, la mayor concentración de conos se encuentra en la porción central de la retina, mientras que en la zona periférica predominan los bastones. Las 9 capas de la retina son transparentes; el epitelio pigmentado subyacente le confiere un fondo oscuro.

Fotoquímica de la visión

La esencia de este fenómeno es la transformación de la luz que llega a la retina en otra forma de energía. Una función clave en este proceso la desempeña una proteína

termolábil: la rodopsina, con un peso molecular de 35×10^3 D. Esta proteína tiene un amplio rango de absorción en la región visible del espectro, con un máximo a 500 nm, lo que concuerda con los estimados de la curva de sensibilidad de la visión humana en la luz brillante.

Bajo la acción de la luz, la rodopsina se disocia en la proteína opsina y retinal, un compuesto carotenoide, que es el aldehído de la vitamina A.

El retinal, con múltiples dobles enlaces, puede adoptar diferentes configuraciones. El isómero todo-trans y el 11-cis son pertinentes en esta discusión.

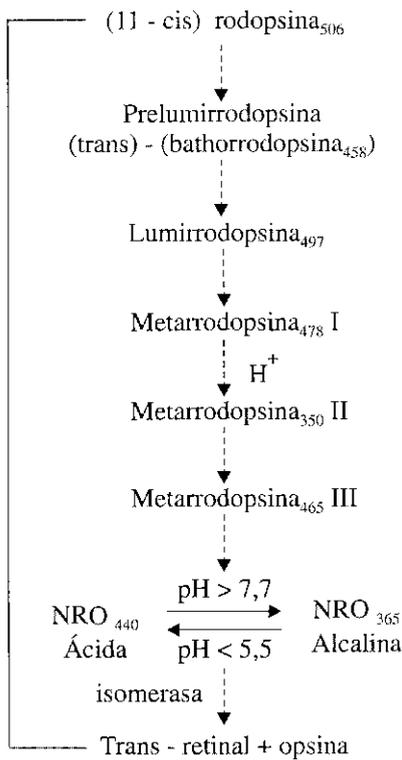
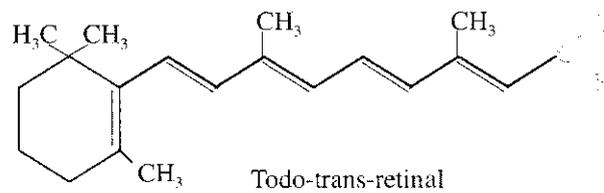
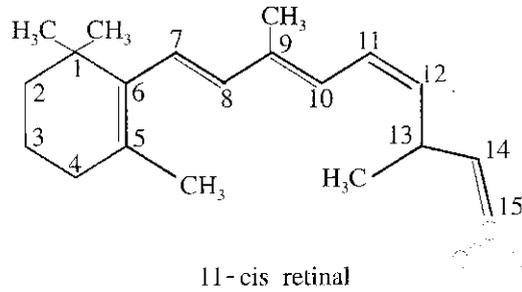


Fig. 65.1. Etapas en la reacción de la rodopsina. Los subíndices indican el pico de máxima absorción de luz por cada intermediario. El primero, prelumirrodopsina o bathorrodopsina₄₅₈, contiene trans-retinal. NRO: retinilopsina, es el intermediario en el cual el enlace retinal-opsina es una base de Schiff, cambia de color con variaciones del pH y se hidroliza espontáneamente en opsina y trans-retinal.

La rodopsina es el complejo formado por la proteína opsina, unida covalentemente al 11-cis retinol. Cuando la luz impresiona en la retina, el complejo se rompe y rinde opsina y trans retinal, el cual es incapaz de mantenerse unido a la proteína. Este último, por ser el compuesto que responde a la luz, con un cambio en la disposición espacial de sus átomos (cis-trans), es el grupo absorbente de luz, denominado **cromóforo**.

Las transformaciones que experimenta la rodopsina tras la absorción de un haz luminoso se han podido estudiar por observaciones a baja temperatura. Se describen varios intermediarios de la rodopsina, con diferentes máximos de absorción, antes de que se formen los 2 productos de su disociación; este es un proceso endergónico. El fotón absorbido suministra la energía necesaria. En los 20 picosegundos posteriores a la absorción del fotón se forma prelumirrodopsina, el primer intermediario, por isomerización de un doble enlace. Los pasos que le siguen tienen lugar espontáneamente (Fig. 65.1).

La diferencia entre opsina y rodopsina no es únicamente la presencia del cis retinol en la segunda. Existen evidencias de que la conformación de la proteína es diferente cuando está libre, que cuando está formando el complejo.

La rodopsina es una proteína intrínseca de la membrana de los discos del segmento externo de los bastones (Fig. 65.2). Ella representa más de la mitad del total de las proteínas presentes en una columna de 1 000 a 2 000 discos apilados, a lo largo del eje mayor del segmento externo.

Cada disco es un saco cerrado en miniatura. Las moléculas de rodopsina se localizan en la membrana, perpendicularmente al vector de la luz incidente. Los lípidos son, en su mayoría, fosfoglicéridos, con un alto contenido de ácidos grasos insaturados.

La velocidad y magnitud del cambio de potencial e intensidad de la corriente se determinan por el número de fotones absorbidos por bastón. Alrededor de 30 fotones por bastón provocan una respuesta semimáxima y alrededor de 100 producirían la respuesta máxima. Está claro que estos fenómenos eléctricos son ocasionados por el cambio conformacional de la rodopsina activada.

En los bastones la transducción del estímulo luminoso en un impulso nervioso requiere la participación de 7 proteínas principales:

1. Rodopsina.
2. Proteína del canal activado por Na^+ .
3. Transducina.
4. Fosfodiesterasa del GMPc.
5. Guanil ciclasa.
6. Recuperina.
7. Arrestina.

Transducción de la señal desde la rodopsina hasta la membrana plasmática

La membrana plasmática que rodea al segmento externo, donde se encuentran los discos, contiene una proteína que constituye un canal de Na^+ activado por GMPc. En la penumbra estos canales de sodio se mantienen abiertos por la unión a ellos de moléculas de ese nucleótido, así que el estado de polarización de la membrana tiene una relación directa con la concentración de GMPc. La activación de la rodopsina cierra los canales de sodio en la membrana plasmática.

Los discos de los bastones están separados completamente de la membrana plasmática, de modo que la señal generada como resultado de la activación de la rodopsina por la luz debe viajar a través del citoplasma hacia la membrana plasmática para efectuar la hiperpolarización. ¿Cómo lo hace?

La opsina activada por la luz se une a la transducina (T). Se trata de un heterotrímero ($\alpha \beta \gamma$) de la familia de las proteínas G (capítulo 59). En la oscuridad, la transducina tiene unido GDP a la subunidad α ; cuando el complejo (T)-GDP se une a la opsina activada (Oa) se produce una reacción de intercambio con GTP para dar Oa-(T)-GTP. La unión de la opsina provoca la disociación de la subunidad α , que entonces activa a una fosfodiesterasa de GMPc (FDE), la cual hidroliza al GMPc, con lo que disminuye la concentración de éste en el citosol (Fig. 65.3).

Como consecuencia del descenso en la concentración del GMPc, el nucleótido se disocia de la proteína de los canales de Na^+ en la membrana, lo que hace que éstos se cierren. Es así que la señal pasa desde la membrana de los discos hasta la membrana plasmática, y la señal luminosa se convierte en impulso nervioso.

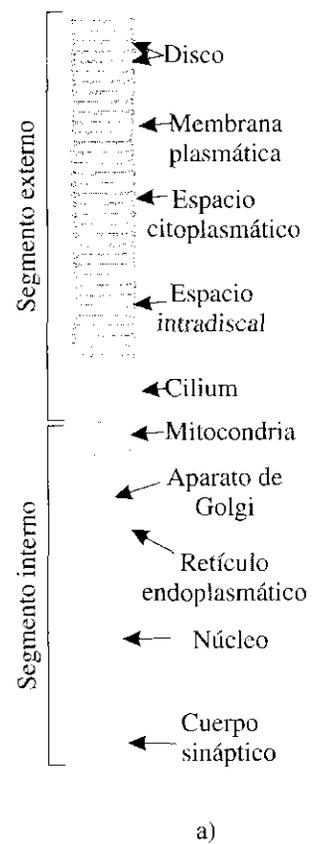
La señal puede ser graduada en intensidad. El efecto neto de la luz es reducir la velocidad de apertura de los canales de sodio. Si esta velocidad disminuye momentáneamente, la concentración de Na^+ dentro de los bastones se reduce, lo que conduce a la hiperpolarización.

Recuperación del estado inicial

Los canales de Na^+ también son permeables al Ca^{2+} , de modo que cuando se cierran, se inhibe la entrada normal de calcio. La caída en la concentración citoplasmática del Ca^{2+} estimula la guanil ciclasa, que revierte los niveles de GMPc a la situación inicial, antes de que el estímulo luminoso se produzca.

En la activación de la guanil ciclasa por el descenso del Ca^{2+} intracelular interviene la proteína **recuperina** que, a diferencia de la calmodulina, se inactiva cuando tiene Ca^{2+} unido y se activa cuando está libre de Ca^{2+} , de modo que la recuperina estimula la ciclasa cuando los niveles de calcio bajan, después de la respuesta a la luz.

Existen otros procesos que llevan al cese de la cascada excitatoria. La subunidad α de la transducina (αT) tiene actividad de GTPasa, que hidroliza a GDP el GTP unido a ella. De esta forma se separa (αT) de la fosfodiesterasa y se inactiva esta última. La subunidad α puede reasociarse con el complejo restante de la transducina ($\beta \gamma$) para recuperar la forma íntegra de la proteína ($\alpha \beta \gamma$).



Fuente: Stryer L.: Biochemistry. 4ta. edición, W.H. Freeman and Company, 1995.

Fig. 65.2. Diagrama esquemático de una célula fotosensible de la retina: a) en la figura se señalan las distintas partes de la conformación especial de estas células; b) micrografía electrónica del segmento externo que muestra el apilamiento de los discos.

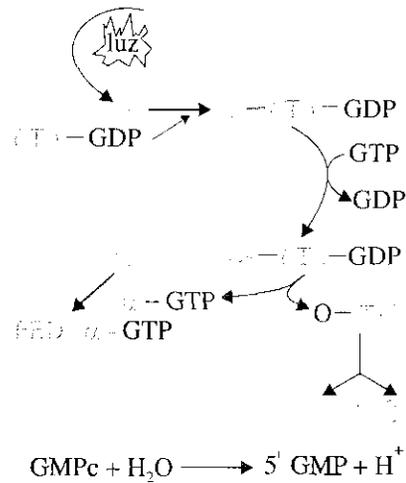


Fig. 65.3. Activación de la fosfodiesterasa del GMPc en los bastones de la retina. Se representan los pasos de las interacciones proteínicas que culminan en la activación de la fosfodiesterasa. T (transducina); R (rodopsina); Oa (opsina activada); FDE (fosfodiesterasa).

Por otra parte, la opsina activada es sustrato de una quinasa de rodopsina y la arrestina, una proteína soluble de 48 000 D, se une a la rodopsina fosforilada e inhibe su capacidad de seguir activando a la transducina y por medio de ésta a la fosfodiesterasa.

En síntesis, los niveles de GMPc se restablecen por la acción de la recuperina, que estimula a la guanil ciclasa, y por la inactivación de la rodopsina, por acción combinada de la quinasa y arrestina.

En los conos tiene lugar la visión de los colores y para dar una explicación de ello se supuso que, por lo menos, debían existir 3 pigmentos diferentes en éstos. Ésta es la teoría tricromática de Young-Helmholtz, basada en que para obtener la gama cromática que percibe el ojo humano se requiere una mezcla de luz monocromática de, por lo menos, 3 longitudes de onda: azul, verde y rojo.

Las medidas del espectro en conos humanos, antes y después de exponerlos a la luz, revelaron que existen efectivamente 3 pigmentos diferentes, cada uno presente en conos individuales. Los máximos de absorción para cada pigmento son de 430 nm (azul), 540 nm (verde) y 575 nm (rojo). Estos hallazgos concuerdan con la teoría tricromática. Los pigmentos ya iluminados se regeneran, si se incuban con 11-cis retinol en la oscuridad, de modo que diferentes opsinas se combinan con el mismo retinol en los 3 pigmentos fotosensibles.

La ceguera a los colores (daltonismo) es una enfermedad hereditaria, en la cual se carece de sensibilidad para uno de los colores primarios. Como consecuencia, se trata de una enfermedad molecular, en la que el compuesto afectado es una de las 3 opsinas, normalmente presente en los conos. Las opsinas del rojo y el verde se codifican por genes localizados en el cromosoma X, mientras que el de la opsina para el azul se halla en un autosoma.

Resumen

La córnea está constituida principalmente por fibras de la proteína colágena; entre ellas se disponen moléculas de glicosaminoglicanos. El epitelio que cubre su superficie externa, con abundante inervación, es impermeable a las lágrimas. El 50 % del metabolismo glucídico ocurre por la vía de oxidación directa de la glucosa. El humor acuoso es la fuente que le suministra los nutrientes.

El cristalino, un epitelio simple de células diferenciadas en la superficie exterior, carece de inervación e irrigación. Las cristalinas alfa, beta y gamma son 3 proteínas

aisladas exclusivamente de este tejido. A pesar de que su metabolismo es reducido, cuenta con sistemas de transporte activo para aminoácidos, glucosa e iones. Es rico en agentes reductores como el ácido ascórbico y el glutatión. Las cataratas son la expresión fundamental de los trastornos bioquímicos del cristalino.

La cámara anterior del ojo está ocupada por el humor acuoso, del cual se nutren el cristalino y la córnea. En la cámara posterior se halla el humor vítreo, el cual intercambia solutos con la sangre, a través de la retina. El ácido hialurónico, en una armazón de colágeno, es el componente fundamental de este fluido viscoso.

La retina es el tejido de más alto consumo de O_2 por peso seco en el cuerpo humano. Tanto la glucólisis aerobia, como la vía de oxidación directa, son muy activas. Existen 2 tipos de células fotorreceptoras en la retina humana: los conos y los bastones, que funcionan a la luz intensa y brillante, y a la luz tenue, respectivamente.

La esencia del fenómeno de la visión es la conversión de energía luminosa en impulso nervioso. Un cromóforo, el 11-cis retinol, se combina con una proteína. El primero cambia de cis a trans cuando un fotón lo impresiona y ello fuerza cambios conformacionales en la proteína de la membrana de los discos. Estos cambios le permiten unirse a la proteína transducina que activa a la fosfodiesterasa del GMPc.

La caída en los niveles del GMPc provoca el cierre de los canales de Na^+ , activados por el GMPc de la membrana plasmática. Como consecuencia tiene lugar un cambio en la permeabilidad de la membrana, que trae consigo la alteración del potencial de reposo y se origina así el impulso nervioso.

La visión en colores se fundamenta por la presencia en los conos de 3 tipos de opsina diferentes, con máximos de absorción para el rojo, el verde y el azul. El daltonismo se produce como consecuencia de la falta o disminución de una de estas 3 proteínas.

Ejercicios

1. Si la córnea y el cristalino son estructuras avasculares ¿cómo le llegan los nutrientes requeridos para su metabolismo?
2. Tanto la córnea como la esclerótica poseen un estroma constituido por colágeno. ¿Cómo se explica que la primera sea transparente y la esclerótica no?
3. Normalmente, el cristalino es rico en ácido ascórbico y glutatión. ¿Cómo puede usted relacionar esto con las cataratas del anciano?
4. Explique la función que se le asigna al Ca^{2+} en la fotoquímica de la visión.
5. La transducina pertenece a la familia de proteínas G como las que participan en la acción de hormonas que actúan por medio del AMPc. Haga un paralelo de esos sistemas con la fotoquímica de la visión. ¿Cuál es la proteína de los bastones que hace la función del receptor hormonal en aquellos sistemas?
6. ¿La diferencia entre opsina y rodopsina radica únicamente en que esta última se halla ligada al 11-cis retinol o existe otra diferencia?
7. Relacione 3 proteínas con sus respectivas funciones que participan en la recuperación del estado inicial en los bastones, después de la respuesta al estímulo luminoso.
8. Si el cromóforo detectado en conos y bastones es el mismo, ¿cómo se concilia esto con la teoría tricromática de Young-Helmholtz?