

Neuroglobina: nuevo miembro de la familia de las globinas

Neuroglobin: a novel member of the globin family

MSc. Mariela Forrellat Barrios,¹ Prof. Dr. C. Porfirio Hernández Ramírez¹

¹ Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Durante mucho tiempo se asumió que la hemoglobina y la mioglobina eran las únicas globinas de los vertebrados. En el año 2000 se descubrió un tercer tipo de globina, que sobre la base de su ubicación preferencial en el sistema nervioso fue denominada neuroglobina. Aunque aún se desconoce su función específica, se han planteado varias hipótesis entre las que se destaca la que sugiere que puede detoxificar las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. Otros estudios proponen que es parte de una cadena de transducción de señales que transmite el estado redox de la célula o que inhibe la apoptosis. Aunque algunas funciones son más probables que otras, aún no se ha establecido definitivamente cuál es la función fisiológica de la neuroglobina en los vertebrados. No obstante, no hay dudas de que esta globina tiene una función esencial, conservada y que es beneficiosa para las neuronas.

Palabras clave: neuroglobina, globinas, neuroprotección.

ABSTRACT

For a long time, it was taken for granted that hemoglobin and mioglobin were the only vertebrate globins. In 2000, a third type of globins was discovered on the basis of its preferential location in the nervous system and it was called neuroglobin. Although its specific function is still unknown, a number of hypotheses has been put forward, mainly the one suggesting that it may detoxify the reactive oxygen species and the nitrogen. On the other hand, other studies state that neuroglobin is part of a signal transduction chain that transmits the redox state of the cell or inhibits apoptosis. Though some functions are more probable than

others, the real physiological function of neuroglobin in vertebrae has not been finally established. Nevertheless, this globin has undoubtedly an essential preserved function that is useful for neurons.

Key words: neuroglobin, globins, neuroprotection.

INTRODUCCIÓN

El mantenimiento de la producción aerobia de trifosfato de adenosina (ATP) en la cadena respiratoria de la mitocondria es esencial para la vida. Este proceso demanda gran cantidad de oxígeno (O_2) que llega a las células gracias a la intervención de las globinas, pequeñas proteínas globulares que tienen la habilidad de captar el O_2 y suministrarlo a las células.

Los vertebrados poseen 4 tipos de globinas que difieren en términos de estructura, distribución tisular y función. La hemoglobina (Hb), constituida por 4 cadenas polipeptídicas, que se encarga del transporte de O_2 en la sangre. La mioglobina, proteína monomérica que se encuentra en el músculo estriado y cardíaco, que actúa como una reserva temporal de O_2 y puede facilitar su difusión. También está involucrada en la destoxificación del óxido nítrico.¹

Por su alta concentración en el organismo estas son las globinas de vertebrados más estudiadas en términos de estructura, función y evolución. Recientemente se han adicionado 2 nuevos miembros a esta familia de proteínas: la citoglobina, también llamada histoglobina, presente en casi todos los tejidos, especialmente en el conectivo y la retina,² y la neuroglobina (Ngb), expresada sobre todo en células nerviosas.³ Se plantea que ambas están implicadas en la neuroprotección.

NEUROGLOBINA: LA GLOBINA DEL SISTEMA NERVIOSO

La Ngb fue descubierta en 2000 y recibió su nombre por su localización preferencial en el sistema nervioso, en especial en áreas del cerebro que se han adaptado al estrés fisiológico, como son las neuronas de la corteza cerebral, el hipocampo, el tálamo, el hipotálamo, el cerebelo y la retina. También se encuentra en el sistema nervioso periférico y en el páncreas, en los islotes de Langerhans. Desde entonces, se han identificado Ngb en diferentes mamíferos, aves, reptiles anfibios y especies de peces.⁴

Su estructura es muy semejante a la Mb: es un monómero de 150 aminoácidos con una masa molecular de 17 kDa y rasgos típicos del plegamiento de las globinas. Esta proteína une varios ligandos gaseosos como O_2 , monóxido de carbono y óxido nítrico. Sin embargo, en ausencia de un ligando externo hay diferencias estructurales significativas de la Hb y la Mb con la Ngb. Las 2 primeras son conocidas como globinas pentacoordinadas pues el hierro (Fe^{2+}) es unido por los 4 átomos de nitrógeno del anillo porfirina y la histidina proximal de la hélice F (HisF8). Mientras la Ngb es una globina hexacoordinada, o sea, en el estado desoxi, la histidina distal de la hélice E (HisE7) está unida a la sexta posición de coordinación del Fe^{2+} . Luego, cualquier ligando externo tiene que competir con la HisE7 para la unión del Fe^{2+} . La hexacoordinación es un rasgo de varias globinas de plantas, bacterias, invertebrados vertebrados, pero su significado funcional aún no es bien conocido.⁵

En el sistema nervioso central (SNC) todas o casi todas las neuronas expresan Ngb; sin embargo existen diferencias cuantitativas entre las diferentes poblaciones neuronales. Mientras que en ratones la concentración total de la proteína en el cerebro es baja (menos de 1 $\mu\text{mol/L}$) el nivel en las neuronas de la retina, que requieren grandes cantidades de O_2 , es entre 50 y 100 veces mayor.⁴ La presencia de esta globina como proteína respiratoria en el SNC y otros tejidos nerviosos puede tener importantes implicaciones médicas y fisiológicas.

POSIBLES FUNCIONES DE LA NEUROGLOBINA

Hasta hace muy poco era aceptado que cualquier globina intracelular tiene una función semejante a la Mb, almacenar O_2 para la fase hipóxica o facilitar la difusión del O_2 de los capilares a la cadena respiratoria en la mitocondria. Sin embargo, en los últimos 10 años se ha hecho evidente que ciertas globinas pueden desempeñar otras funciones diferentes.

Aunque la Ngb ha sido ampliamente estudiada, su función fisiológica exacta aún no se conoce, pero el hecho de ser una proteína muy conservada, con una tasa de evolución 3 veces menor que la Mb y la Hb, indica que tiene una función fisiológica muy importante. Tiene entre 21 y 25 % de homología de secuencia con la Mb y la Hb, y en su estructura los residuos de aminoácidos clave para la funcionalidad de estas proteínas están conservados.³ Las funciones de la Ngb todavía no están bien establecidas, pero se plantea que deben estar relacionadas con la respuesta a la hipoxia e isquemia cerebral. Además, se ha sugerido que los cambios en los niveles de Ngb en suero podrían ser utilizados para monitorear la extensión del daño cerebral en las lesiones isquémicas cerebrales.^{6,7}

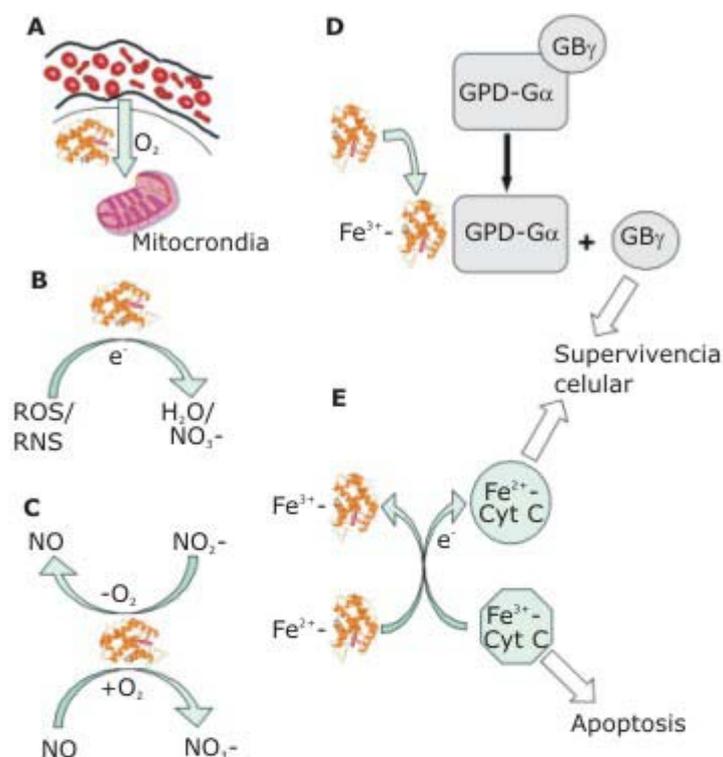
A diferencia de la Hb o la Mb, la función primaria de la Ngb no parece involucrar el transporte de O_2 , sino que es más probable que produzca óxido nítrico para garantizar la supervivencia de las neuronas y la recuperación en áreas donde la disponibilidad de O_2 está reducida. Ello sugiere su participación en la respuesta del cerebro a la privación de oxígeno y como elemento protector contra el daño cerebral. Además, se ha planteado que puede actuar como sensor de respuesta al estrés para la transducción de señales en el cerebro, mediado por un cambio conformacional de la propia proteína.^{8,9}

La expresión de Ngb parece estar elevada en regiones cerebrales que muestran un metabolismo celular más intenso y, por ende, tienen un mayor consumo de O_2 . Este fenómeno, en conjunto con su localización subcelular cercana a la mitocondria, sugiere que podría intervenir en la homeostasis del O_2 , destoxificando radicales libres de este procedentes de la mitocondria o incluso participando en una ruta metabólica aún desconocida, posiblemente relacionada con la producción de energía.¹⁰

En resumen, hasta el momento se han propuesto las funciones para la Ngb siguientes:⁴

- Como la Mb, favorecer el suministro de O_2 a la mitocondria de las neuronas metabólicamente más activas (Fig. 1-A).
- Eliminación de especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno, que se generan por la cadena respiratoria (Fig. 1-B).
- Eliminación del exceso dañino de óxido nítrico en normoxia o su producción, a partir del nitrito (NO_2) en la hipoxia para el control de la presión sanguínea (Fig. 1-C).
- Parte de una vía de transducción de señales al inhibir la disociación del GDP de la proteína G a (Fig. 1-D).

- Participar en procesos redox que son instrumentados en la prevención de la apoptosis a través de la reducción del citocromo c (Fig. 1-E).



A: garantizar el suministro de oxígeno (O_2) a la cadena de transporte electrónico mitocondrial; B: detoxificar las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno (ROS/RNS); C: convertir el óxido nítrico (NO) en nitrato (NO_3^-) en estado de normoxia, y de nitrito (NO_2^-) a óxido nítrico en la hipoxia; D: como proteína de señal por inhibir la disociación de GDP del G; E: prevenir hipoxia e inducir apoptosis vía reducción del citocromo c (Cyt c, del inglés).

Fig. Posibles funciones de la neuroglobina (Tomado y modificado de Burmester T, Hankeln T. J Exp Biol. 2009;212:1423-8).

NEUROGLOBINA Y ENFERMEDAD

Entre los candidatos potencialmente implicados en el incremento del riesgo de una persona de desarrollar el tipo más común de enfermedad de Alzheimer, el gen que produce la Ngb sigue atrayendo la atención de los investigadores.

La importancia de la Ngb para la salud del cerebro que envejece es cada vez más evidente por su participación en la homeostasis del O_2 celular y en la protección de las células del cerebro en casos de hipoxia o isquemia. Recientemente se ha reportado que los individuos con variaciones genéticas que implican menor producción de Ngb tienen un mayor riesgo de Alzheimer.¹¹

En un estudio reciente se encontró que los niveles de Ngb disminuyen con el avance de la edad, lo cual coincide con el aumento del riesgo de Alzheimer con la edad avanzada. También se encontró que los niveles de Ngb son más bajos en mujeres que en hombres, esto concuerda porque en las mujeres el riesgo de esta enfermedad es ligeramente mayor. Sin embargo, contrario a lo esperado se hallaron altos niveles de Ngb en el cerebro, con lesiones por enfermedad de Alzheimer. Este hallazgo, contradictorio a primera vista, en realidad tiene sentido si se tiene en cuenta la función protectora de la Ngb en respuesta al estrés, evidenciada en el incremento de la producción de la proteína en el cerebro de ratones en condiciones de hipoxia. Así, la producción de Ngb también aumentaría como consecuencia del ataque al cerebro que supone la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, esta enfermedad, de manera hipotética, se desarrollaría en aquellas personas que, aun logrando incrementar la expresión de la proteína, no son capaces de producir la cantidad suficiente como para proteger al cerebro de la agresión.¹¹

Por otra parte, se ha planteado que en el accidente cerebrovascular isquémico hay un aumento de la expresión de Ngb en la corteza cerebral periinfarto, en comparación con el tejido cerebral adyacente normal y el sitio isquémico. La observación de que la expresión de Ngb es inducida por la hipoxia y la isquemia, es consistente con la participación en la respuesta neurocelular de estos resultados.¹²

El significado del aumento de la expresión de Ngb en el infarto clínico no está claro, pero en roedores, su sobreexpresión se asocia con la reducción del tamaño del infarto y con su resolución clínica. En concordancia, la Ngb podría tener una función neuroprotectora similar en los humanos.¹³ Aunque la evidencia clínica directa es poca, se ha demostrado asociación entre el polimorfismo de la Ngb y la susceptibilidad al infarto en la población Han del sur de China.¹⁴

La Ngb puede ser detectada en el líquido cefalorraquídeo de humanos;¹⁵ ello facilitaría futuros estudios clínicos sobre la relación entre los niveles de Ngb y la severidad del infarto y sus consecuencias. Dado el efecto neuroprotector de la Ngb demostrado en modelos animales de infarto^{12,13} y otras enfermedades neurológicas,¹⁶ las drogas que estimulen la expresión de Ngb serían de gran utilidad en estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burmester T, Hankeln T. Neuroglobin: A respiratory protein of the nervous system. *Physiology*. 2004;19(3):110-3. doi: 10.1152/nips.01513.2003.
2. Schmidt M, Gerlach F, Avivi A, Laufs T, Wystub S, Simpson JC, et al. Cytoglobin is a respiratory protein expressed in connective tissue and neurons that is up-regulated by hypoxia. *J Biol Chem*. 2004;279(9):8063-9. PMID: 14660570.
3. Burmester T, Weich B, Reinhardt S, Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature*. 2000;407(6803):520-3. PMID 11029004.
4. Burmester T, Hankeln T. What is the function of neuroglobin? *J Exp Biol*. 2009;212:1423-8. doi: 10.1242/jeb.000729.
5. Dewilde S, Kiger L, Burmester T, Hankeln T, Baudin-Creuzat V, Aerts T, et al. Biochemical characterization and ligand binding properties of neuroglobin, a novel member of the globin family. *J Biol Chem*. 2001;276(42):38949-55. PMID: 1147312

6. Sun Y, Jin K, Mao XO, Zhu Y, Greenberg DA. Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(26):15306-11.
7. Sun Y, Jin K, Peel A, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Neuroglobin protects the brain from experimental stroke in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(6):3497-500.
8. Brunori M, Giuffrè A, Nienhaus K, Nienhaus GU, Scandurra FM, Vallone B. Neuroglobin, nitric oxide, and oxygen: Functional pathways and conformational changes. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(24):8483-8. doi: 10.1073/pnas.0408766102.
9. Giuffrè A, Moschetti T, Vallone B, Brunori M. Is neuroglobin a signal transducer? *IUBMB Life*. 2008;60(6):410-3. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iub.88/full>
10. Hankeln T, Wystub S, Laufs T, Schmidt M, Gerlach F, Saaler-Reinhardt S, et al. The cellular and subcellular localization of neuroglobin and cytoglobin-a clue to their function? *IUBMB Life*. 2004;56(11-12):671-9.
11. Szymansky M, Wang R, Fallin MD, Bassett SS, Avramopoulos D. Neuroglobin and Alzheimer's dementia: Genetic association and gene expression changes. *Neurobiol Aging*. 2010;31(1):1835-42.
12. Jin K, Mao Y, Mao X, Xie L, Greenberg GA. Neuroglobin expression in ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41:557-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.567149.
13. Wang X, Liu J, Zhu H, Tejima E, Tsuji K, Murata Y, et al. Effects of neuroglobin overexpression on acute brain injury and long-term outcomes after focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2008;39(6):1869-74.
14. Lin Y, Fang L, Xue XH, Murong SX, Wang N, Wu ZY. Association between Ngb polymorphisms and ischemic stroke in the Southern Chinese Han population. *BMC Med Genet*. 2008;9:110.
15. Casado B, Pannell LK, Whalen G, Clauw DJ, Baraniuk JN. Human neuroglobin protein in cerebrospinal fluid. *Proteome Sci*. 2005;3(1):2.
16. Khan AA, Mao XO, Banwait S, Jin K, Greenberg DA. Neuroglobin attenuates beta-amyloid neurotoxicity in vitro and transgenic Alzheimer phenotype in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(48):19114-9.

Recibido: 10 de marzo de 2011.

Aprobado: 20 de abril de 2011.

Mariela Forrellat Barrios. Instituto de Hematología e Inmunología. AP 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Teléf.: (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu