

BIOSINTESIS DE TIROGLOBULINA

J. J. Balatti

En las células foliculares tiroideas la mayor parte de los sistemas sintetizadores de proteínas están relacionados con la formación de tiroglobulina (Tg).

La Tg desde el punto de vista funcional interviene en la síntesis y almacenamiento de las hormonas tiroideas.

Desde el punto de vista físico-químico es una glucoproteína soluble yodada. Tiene un peso molecular de 660.000, un coeficiente de sedimentación de 19 S, un contenido de carbohidratos que varía de un 8 a 10% distribuido en 25 tipos de oligosacáridos. Estos a su vez pueden ser agrupados en 2 tipos. El tipo 1 o pequeños, formado fundamentalmente por manosa y acetilglucosamina y el tipo 2 o grande, que está formado por un corazón o núcleo interno de N-acetilglucosamina al cual se le van agregando de manera ramificada galactosa, fucosa y ácido siálico. La presencia al final de esta cadena del ácido siálico, que es un ácido cargado negativamente, puede tener importancia en la carga de superficie de la molécula de Tg.

El contenido de yodo se encuentra unido a aminoácidos de los cuales un tercio del contenido total se encuentra bajo la forma de T₄, escasa cantidad como T₃, y el resto como MIT-DIT.

Para aclarar un poco la terminología llamaremos Tg a la glucoproteína compleja con un coeficiente de sedimentación de 17 a 19 S, que puede estar o no yodinada. Llamaremos Tg yodinada a esa Tg que ha incorporado yodo a su molécula y llamaremos precursores de la Tg, pre-Tg o Tg inmadura a las moléculas incompletamente glucosidadas que pueden formar Tg.

La correlación entre la ultraestructura de las células foliculares estudiadas por técnicas de microscopía electrónica y radioautografías y su correlación con la biosíntesis proteica estudiada tanto "in vivo" como "in vitro" mediante el empleo de técnicas de gradientes por ultracentrifugación han permitido aclarar algunos aspectos de la síntesis de Tg.

Un esquema de una célula tiroidea nos permite describir: un polo apical, uno basal, el capilar y representar las estructuras membranosas vinculadas con la síntesis y transporte de la Tg. Esta comprendería, al retículo plasmático, el aparato de Golgi y las vesículas apicales.

En el esquema que se muestra tenemos interrelacionados estos sistemas membranosos.

La biosíntesis de Tg es un proceso que se realiza por etapas donde podemos distinguir: una primera etapa que es la formación de la cadena polipeptídica, una segunda de aditamento de los residuos glucosídicos y una última etapa que es la yodinación de la molécula previamente sintetizada.

Cuando nosotros administramos compuestos marcados al cabo de cierto tiempo, aproximadamente 4 horas, aparece en el coloide Tg marcada. Ha transcurrido cierto tiempo, durante el cual se han producido cambios. Vamos a tratar de establecer de qué manera se realizan esos cambios.

A nivel del retículo endoplásmico rugoso comienza la primera etapa o sea la formación de la cadena polipeptídica, a nivel de los polirribosomas. La molécula total se formaría a partir de subunidades. Estas subunidades serían: una primera con un coeficiente de 3-8 S, una segunda subunidad con un coeficiente de sedimentación de 12 S y una tercera con un coeficiente de 17-19 S. Esta última se formaría a partir de la unión de 2 unidades de 12 S.

A nivel de los polirribosomas la relación de precursores de 12 S a 17-19 S se ha establecido como una relación precursor-producto, no así la relación de 3-8 S con 12 S.

Una vez formada la fracción S tiene 2 caminos, o quedar libre en el citoplasma, o penetrar dentro de la cisterna del retículo endoplásmico y comenzar a recorrerlo. A través del cual la molécula sufre una serie de acoples. Lo primero que se le acopla son las moléculas de manosa y N-acetilglucosamina y en pequeña proporción galactosamina. Esta última incorporación terminaría de realizarse en el aparato de Golgi, donde además se incorporaría fucosa y ácido siálico. Proceso que se conoce como maduración de la Tg.

Una vez madura la Tg queda envuelta en una vesícula apical que se dirige al coloide donde libera su contenido.

El tercer y último paso o sea la yodinación presenta una serie de dificultades. Hay 2 teorías con respecto del lugar de la yodinación. Una sería en el coloide y la otra a nivel apical intracelular.

De cualquier manera hay algunos datos que ya están bastante bien establecidos. La yodinación no es necesaria para la formación de las etapas previas o sea las etapas de formación de la cadena polipeptídica y su posterior glucosidación.

Si utilizamos algún inhibidor de la síntesis proteica, por ejemplo la puromicina, no se forma la cadena polipeptídica. Pero sí se va a realizar la yodinación. En cambio si administramos FTU, la yodinación no se realiza pero sí se van a incorporar aminoácidos a la cadena polipeptídica.

En nuestro laboratorio hemos realizado estudios de marcación de proteínas tiroideas empleando I 125 y I 131, a distintos tiempos en tiroides de ratas y en tiroides humanas. Las proteínas así marcadas fueron

analizadas por medio de gradientes de ultracentrifugación para determinar los distintos coeficientes de sedimentación.

El perfil de gradiente de sacarosa mostró la aparición de un pico de una proteína doblemente marcada con un valor de 19 S.

En todas las experiencias que hemos realizado no hemos visto ningún precursor o fracciones más livianas marcadas con I. Además, independientemente del tiempo empleado en la marcación, siempre se encontró un pico de Tg con la cual podemos confirmar que el proceso de yodinación de la Tg se realiza rápidamente y una vez madura la Tg.

Cuando realizamos gradientes de fracciones lisosomales, a las cuales previamente habíamos ultrasonicado para romper la membrana, observamos que cuando prolongábamos más de un minuto el tiempo de sonication el pico de Tg no mostraba el clásico perfil.

Pensamos que la prolongación del tiempo de sonication produciría alguna modificación de la estructura de la Tg.

El esquema que nos sirvió para correlacionar la ultraestructura de las células tiroideas y la biosíntesis, también nos sirve para hacernos algunas preguntas:

Una de las preguntas que podemos formular es dónde se realiza la yodinación de la Tg.

Otra sería si además de transportar Tg las vesículas pueden, fisiológicamente o patológicamente, liberar hormonas al torrente circulatorio sin necesidad de ser almacenadas previamente en el coloide.

Otras de las preguntas es de qué manera las subunidades se acoplan para formar la Tg. En este sentido estamos estudiando el proceso de sulfatación de la cadena polipeptídica.

Por último pensamos también que la biosíntesis proteica puede estar alterada en ciertas condiciones patológicas.