

LOS PEROXISOMAS Y SU IMPORTANCIA BIOMÉDICA: UN TEMA MAL ENTENDIDO Y MUY MISTIFICADO

GARCÍA, G. A.

Docente Experto Genética, Bioquímica, Biología Celular y Molecular Humana. Docente Experto Farmacología y Toxicología Humana. Facultad de Medicina. Fundación Universitaria Sanitas. Grupo Medicina Transaccional. Instituto de Investigación. Fundación Universitaria Sanitas. Docente. Especialización Laboratorio Inmunología Clínica. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana.

RESUMEN

Los peroxisomas son organelos membranosos subcelulares misteriosos. Hasta ahora se han identificado 50 enzimas peroxisomales, las cuales contribuyen a varios procesos metabólicos cruciales, tales como el metabolismo de lípidos y la detoxificación del peróxido de hidrógeno. En el mundo médico, los facultativos están desinformados o no tienen información de las características clínicas resultantes de los desórdenes genéticos originados en esta estructura. Esta revisión se dirige a los recientes descubrimientos sobre la biogénesis, formación, función y degradación de los peroxisomas.

Palabras clave: Ácido fitánico, Adrenoleucodistrofia, Bioquímica, Enfermedad de Refsum, Enfermedad de Zellweger, Peroxisoma, Síndrome Autoinflamatorio.

THE PEROXISOME AND ITS BIOMEDICAL IMPORTANCE: A VERY MISUNDERSTOOD AND MYSTIFIED

ABSTRACT

The peroxisomes are ubiquitous subcellular mysterious membranous organelles. So far 50 peroxisomal enzymes have been identified, which contribute to several crucial metabolic processes, such as lipid metabolism and hydrogen peroxide detoxification. In the medical world, physicians are uninformed or haven't information of clinical characteristic resulting from genetic disorders arising therefrom. This review addresses recent discoveries on the biogenesis, formation, function and degradation of peroxisomes.

Key words: Adrenoleucodistrophy, Autoinflammatory Syndrome, Biochemistry, Peroxisome, Phytanic acid, Refsum Disease, Zellweger Disease.

• Correspondencia: jupiterodgregoryalfonso@hotmail.com
Fecha de recepción: 15 de marzo de 2009 - Fecha de aceptación: 1 de junio 2009

INTRODUCCIÓN Y MARCO CONTEXTUAL

Existen aún misterios en biología, y lo que nos sigue mostrando la investigación de punta en campos áridos del conocimiento humano es que en definitiva en las pequeñas cosas están las grandes explicaciones de nuestro mundo real. Uno de esos casos es el peroxisoma, o también denominado microcuerpo (ver foto 1-microcopia electrónica), un organelo membranoso bien complicado aparentemente (1,2), con una evolución compleja, donde incluso se ha postulado el papel de la teoría endosimbiótica en su génesis (3,4,5). Están presentes en casi todas las células eucariotas, tanto animales como en las células vegetales de las hojas, y existe un organelo modificado en células vegetales de las semillas, denominado glioxisoma (6,7). En los parásitos intracelulares del tipo tripanosomas, existen unos peroxisomas modificados llamados glicosomas, en los cuales muchas de las enzimas de las rutas glicolíticas se ubican en este organelo, y curiosamente la enzima sello del peroxisoma, que es la catalasa, no está presente en los glicosomas (6,8,9). Otra curiosidad es que la biosíntesis de la penicilina en los hongos del género *Penicillium* sucede en el peroxisoma (10).

Se han desarrollado varias técnicas citoquímicas, inmunohistoquímicas y microscópicas para entender mejor este organelo. Eso ha permitido encontrar que en células de mamíferos su presencia es variable en cantidad, desde cientos hasta más de mil por célula. Su tamaño es también bastante variable, desde 0.1-1µm de diámetro, con una forma esférica. Es especialmente abundante en células del sistema nervioso, el hígado y el riñón. También es un organelo fundamental en células de piel, en el mantenimiento de la barrera

grasa cutánea, tanto la dependiente como la no dependiente, de las glándulas sebáceas. Sus membranas son ricas primariamente en los fosfolípidos fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina. Un rasgo estructural interesante es la densidad de su matriz granular, tanto así que por microscopía electrónica se detectan cristales que son el producto de cristalización de componentes proteicos (enzimáticos o no), cristalización dada por la alta densidad proteica, que investigacionalmente se ha estimado en 200-300µg/mL (1,2,11). Este organelo tiene auto-capacidad replicativa, pero por otra parte se origina también del retículo endoplásmico liso (12,13,14,15,16,17,18). Se recambia por medio del fenómeno llamado autofagia, llamados más específicamente “Pexofagia” (19). A la fecha se ha encontrado 85 genes en el genoma humano que codifican para proteína peroxisomales, de las cuales vieja data más de 50 enzimas se han identificado como componentes enzimáticos, y la proteómica, genómica y genética actual, no han desvirtuado esta información (20,21). Los algo más de 30 genes restantes codifican unas proteínas o componentes de sistemas transportadores de membranas, algunos son sistemas transportadores de solutos (ejemplo: los ácidos grasos) (22,23,24), muchos de estos son sistemas activos ATP-dependientes (25), y otros muchos se les llama en conjunto como PEROXINAS, las cuales forman sistemas de reconocimiento, reclutamiento y transporte transmembranal, para los componentes enzimáticos peroxisomales que son sintetizados por ribosomas libres citosólicos (20,21,26,27,28,29,30). Hoy es consistente que varias enfermedades peroxisomales se deben a defectos en las peroxinas, lo cual hace que la biogénesis *per se* del organelo sea frustra (31).

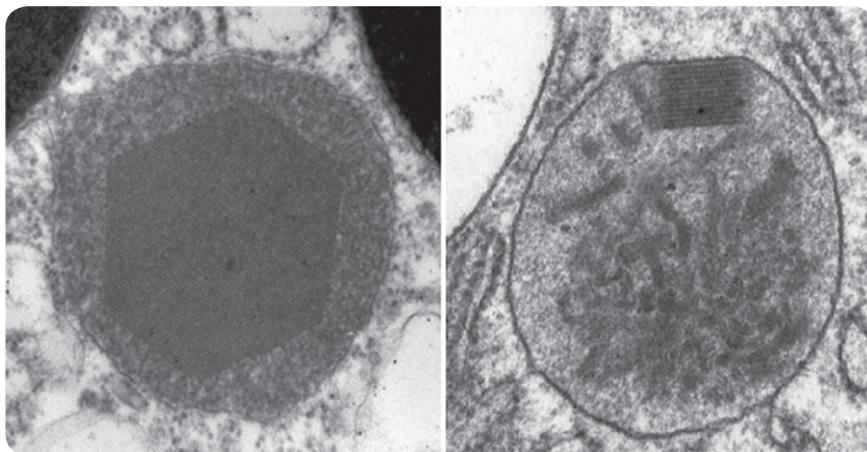
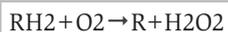


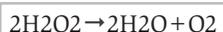
Foto 1. Tomadas de:
<http://bioinfo.cipf.es/tgabaldon/peroxisome.jpg>
<http://www.daviddarling.info/images/peroxisome.jpg>

¿Por qué se le llama peroxisoma?

El visor inicial de este organelo fue el doctor Rodin en su tesis doctoral, y publicó 2 artículos posteriores clásicos (32,33,34). Luego su descubrimiento está ligado íntimamente a un gran científico belga, el doctor Christian Duve. Duve descubrió este organelo en la década de 1950, y dado que encontró que generaba peróxido de hidrógeno (H₂O₂) pero también lo degradaba, lo bautizó como "Peroxisoma". El doctor Duve publicó soberbios artículos de investigación bioquímica sobre esta estructura, y que tienen verdadero carácter histórico (35,36,37,38,39,40,41,42,43,44). Duve compartió el nobel de medicina y fisiología en 1974, con el también belga Albert Claude y el estadounidense George E. Palade, por los avances hechos en la organización funcional y estructural de la célula (45). Su funcionalidad deriva de la capacidad de remover hidrógenos a partir de substratos específicos, con la consecuente producción de H₂O₂(peróxido de hidrógeno).



Esto le confiere capacidad de degradar casi toda molécula orgánica, en forma termogénica, puesto que como no hay una cadena electrónica respiratoria, este gradiente energético no se canaliza a la formación de ATP. Igualmente la otra diferencia sustancial con la mitocondria es que el aceptor final que es el oxígeno no se cataliza hacia agua sino hacia la especie reactiva H₂O₂. Este H₂O₂ no es un radical libre como tal, es una especie reactiva inestable pareada en sus últimos niveles de energía, pero igualmente dañina en exceso, por lo cual se neutraliza por una reacción mediada por la ferro-enzima denominada catalasa (46,47).



METODOLOGÍA Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La revisión que se presenta a continuación es del tipo revisión secundaria narrativo-descriptiva y es producto de investigación formativa. La metodología utilizada para llevar a cabo esta revisión consistió en consultar y revisar la literatura científica médico humana, efectuando una búsqueda bibliográfica electrónica en la mayor base de bibliografía científica norteamericana PUBMEDLINE (National Library of Medicine database) (48), y su análoga europea EMBASE (Excerpta Medica data BASE) (49). Para tal fin se aplicó la

matriz de búsqueda "human peroxisome review". Los límites temporales de la información a seleccionar fueron amplios (1998-presente), dado que las referencias pertinentes a la temática general y subtemáticas del tópico tratado en este escrito fueron relativamente escasas. Se tomaron también algunas referencias previas, por su importancia histórica. Se consultó y revisó también el Banco de Genética y Genómica Humana MIM (Mendelian Inheritance McKusick) (50) y el HUGO (Human Genome Organization) (51), y se utilizará en este texto la codificación y nomenclatura asignada en estas bases para genes, proteínas y enfermedades.

El ácido fitánico, ¿qué es?

Es curioso que se hable tanto de alimentos, sus componentes nutricionales, los aspectos bromatológicos, pero en realidad rara vez se habla de esto. El ácido fitánico es un ácido graso metilado, correspondiendo al 3,7,11,15-tetrametil-hexadecanoico. Tal metilación sucede en el tercer átomo de carbono. El ácido fitánico es un tipo de ácido graso (-acil) unido a la clorofila, de tal forma que la clorofila de la dieta viene con esto. Como rasgo importante, por el cual no sufre beta-oxidación como el resto de ácidos grasos conocidos, es porque posee un grupo metilo unido a su carbono beta. Mediante 4 pasos enzimáticos es llevado hacia ácido pristánico, el cual es un ácido graso ramificado, y éste puede sufrir beta-oxidación. El problema no sólo se concreta a los alimentos vegetales. El problema también radica en que se acumula en grasa de rumiantes, productos lácteos, carne y pescado. La oxidación del ácido fitánico es por obvias razones una ganancia evolutiva dado que permitió la evolución de la vida heterofágica. Esto involucró la generación paulatina de una ruta con 3 pasos enzimáticos: hidroxilación, corte y deshidrogenación (52,53,54,55).

¿Existen defectos en el metabolismo del ácido fitánico en la especie humana?

Existen raros trastornos genéticos que afectan el peroxisoma. Hoy gracias al avance de la genética, la genómica y la proteómica, claramente si partía del hecho de la existencia más de 50 enzimas, con defectos en muchas de esas enzimas y en proteínas transportadoras membranales han sido detectados. Sin embargo, si uno habla del catabolismo oxidativo del ácido fitánico, involucra ciertos trastornos específicos. Las enzimas conocidas del proceso llamado alfa-oxidación son:

- *Las Acil-CoA-Sintasas Peroxisomales*: que activan el ácido fitánico para la oxidación, uniéndole covalentemente la coenzima A, la cual proviene del ácido pantoténico (o Vitamina B5). Probablemente las 2 proteínas implicadas en tal proceso corresponden a ACSBG1 (*del inglés acyl-CoA synthetase bubblegum family member 1*-) y ACSBG2.
- *Fitanoil-CoA-Hidroxilasa*: enzima que necesita de la presencia de alfa-ceto-glutarato, vitamina C o glutatión, y hierro ferroso.
- *2-Fitanoil-CoA-Liasa*: enzima dependiente de la tiamina-pirofosfato (o Vitamina B1)
- *Pristanal-Deshidrogenasa* (Aldehído-Deshidrogenasa Microsomal), la cual libera el ácido pristánico.

Este ácido pristánico debe volver a ser activado. La activación de sustratos para la β -oxidación peroxisomal implica inicialmente la activación con coenzima A, identificándose 2 grandes grupos de enzimas, las acil-CoA sintetasa, para ácidos grasos de cadenas muy largas lineales, y las acil-CoA sintetasa, para ácidos grasos de cadenas muy largas ramificados. Estas enzimas se ubican en la cara citosólica de la membrana peroxisomal, y parece probable nuevamente que sean ACSBG1 y ACSBG2. Posterior a ello, estos deben entrar a la luminal peroxisomal, lo cual se hace por medio de 2 transportadores de membrana: la proteína ALDP (proteína codificada por el gen mutado en la adrenoleucodistrofia) y PMP70. En la beta-oxidación peroxisomal existe una secuencia cíclica de 4 pasos:

- *Deshidrogenación mediada por las acil-CoA oxidasa (ACOX)*: de cadena lineal (ACOX1), de cadena ramificada (ACOX2), y enzima específica para el ácido pristánico (ACOX3).
- *Hidratación y deshidrogenación*, mediada por la proteína D-bifuncional (DBP) o la proteína L-bifuncional (LBP).
- *Corte tiolítico mediada por la tiolasa clásica ACAA1*, y en el caso de los ácidos grasos ramificados parece estar mediada por la proteína SCP2 (25,52,53,54,55,56,57,58, 59,60).

En la Tabla No. 1 se resumen la genética y genómica de estas enzimas y proteínas involucradas en el proceso. En la Figura 1 se esquematiza la dinámica del proceso. Tomando lo anterior y analizando los reportes, se tienen algo así como 8 enfermedades en las cuales resulta claro que el metabolismo de lípidos como el ácido fitánico se ve

a todas luces dañado o interrumpido, y donde finalmente la acumulación de estas sustancias y lípidos del tipo ácidos grasos de cadena muy larga y obviamente del ácido fitánico conllevan a:

- Toxicidad organelar, celular y tisular de estas sustancias.
- Perversión del metabolismo peroxisomal, lo cual lleva al daño de otras rutas bioquímicas (ver más abajo) que suceden en este organelo.
- Daño preferencial del sistema nervioso, hígado y riñón, por lo cual clásicamente se habla del Síndrome Cerebro-Hepato-Renal de Zellweger.
- Estas sustancias pueden llevar a la generación o en otros casos falta de señales regulatorias morfogénicas y de mantenimiento para las células, los tejidos y los órganos. En el Síndrome de Zellweger clásico están presentes dismorfias cráneo-faciales, tales como frente alta, fontanela anterior muy amplia, hipoplasia de puentes supraorbitales, epicanto y deformidad de los lóbulos de la oreja. En este mismo síndrome se detectan displasias corticales, defectos en la migración neuronal y desmielinización.
- Acidemia y aciduria orgánica.

Los trastornos peroxisomales tienen una clínica particular con varios estigmas semiológicos -signos y síntomas- que permiten determinar el cuadro causal y fisiopatológico.

En la Enfermedad de Refsum, donde es más característico el déficit de metabolismo primario de ácido fitánico, el rasgo cardinal es la retinitis pigmentosa, la polineuropatía crónica y signos de degeneración cerebelar, y en muchos casos hay cambios electrocardiográficos, sordera y/o ceguera neurosensorial, ictiosis, y displasia múltiple epifisiaria.

Un caso muy particular de displasia múltiple epifisiaria es la Condrosplasia Punctata Tarda, en la cual hay presencia de rizomelia (antebrazos cortos), dismorfias faciales, cataratas, retraso psicomotor, fisuras coronales en los cuerpos vertebrales y calcificaciones en forma punteada en las epífisis óseas en los primeros años del crecimiento, las cuales tienden a desaparecer hacia el segundo año de vida. El rasgo de calcificación punteada está presente dentro del complejo mórbido del Zellweger. Otro cuadro llamativo es el Síndrome de Sjogren-Larsson, caracterizado por eritrodermia ictiosiforme con cuadriplejía espástica, oligofrenia, degeneración pigmentaria de la retina (50% de los casos). Uno debe concluir y es claro que en estas personas el consumo de ácido fitánico, es decir vegetales verdes, empeora el

Tabla 1. Genes y Enfermedades del metabolismo del ácido fitánico y lípidos especializados.

ENZIMA	SIGLA	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	CÓDIGO MIM	ENFERMEDAD ASOCIADA
Acil-CoA-Sintasa de ácidos grasos de cadena muy larga	ACSBG1 (del inglés- acyl-CoA synthetase bubblegum family member 1-), Lipidosin	15q24-q25	No definido aún	No detectada ni descrita aún
Acil-CoA-Sintasa de ácidos grasos de cadena muy larga	ACSBG2 (del inglés- acyl-CoA synthetase bubblegum family member 2-)-testículo específica	19p13.3	No definido aún	No detectada ni descrita aún
ALDP (proteína mutante en la Adrenoleucodistrofia)	ABCD1 (del inglés-ATP-binding cassette, subfamily d, member 1-)	Xq28	300371	Adrenoleucodistrofia (MIM300100)
PMP70 (proteína peroxisomal de 70KD)	ABCD3 (del inglés-ATP-binding cassette, subfamily d, member 3-)	1p22-p21	170995	Síndrome de Zellweger 2 (no código MIM asignado aún)
ACOX1 (Acil-CoA-Oxidasa 1)	Palmitoil-ACOX	17q25	609751	Deficiencia (MIM264470)
ACOX2 (Acil-CoA-Oxidasa 2)	BRCACOX	3p14.3	601641	No detectada ni descrita aún
ACOX3 (Acil-CoA-Oxidasa 3)	Pristanoil-ACOX	4p15.3	603402	No detectada ni descrita aún
Proteína D-bifuncional (DBP)	HSD17B4(17-@BETA-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa IV)	5q2	601860	Deficiencia (MIM 261515)
Proteína L-bifuncional (LBP)	EHHADH (ENOIL-CoA HIDRATASA/ 3-HIDROXIACIL-CoA DEHYDROGENASA)	3q27	607037	No detectada ni descrita aún
ACAA1		3p23-22	604054	Síndrome Pseudo-Zellweger (MIM261515)
SCP2 (proteína Carrier de Esteroles 2)	SCPx	1p32	184755	Leucoencefalopatía con distonía y neuropatía motora (MIM184755)
Fitanoil-CoA-Hidroxilasa	PHYH	10pter-p11.2	602026	Enfermedad de Refsum (MIM266500)
2-Fitanoil-CoA-Liasa	HPCL2	3p24.3	604300	Síndrome de Sjogren-Larsson (MIM270200)
Alcohol-Deshidrogenasa Familia 3 miembro A2	ALDH3A2	17p11.2	609523	No detectada ni descrita aún

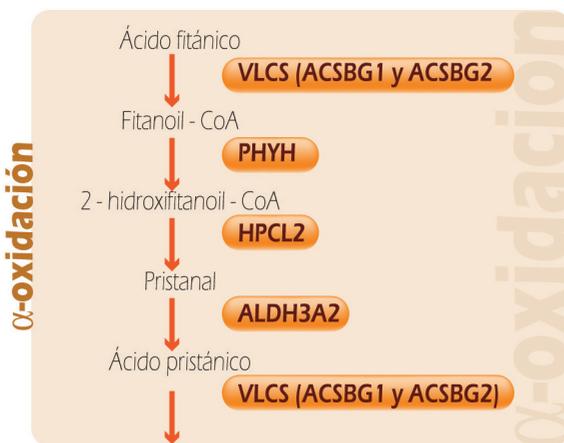
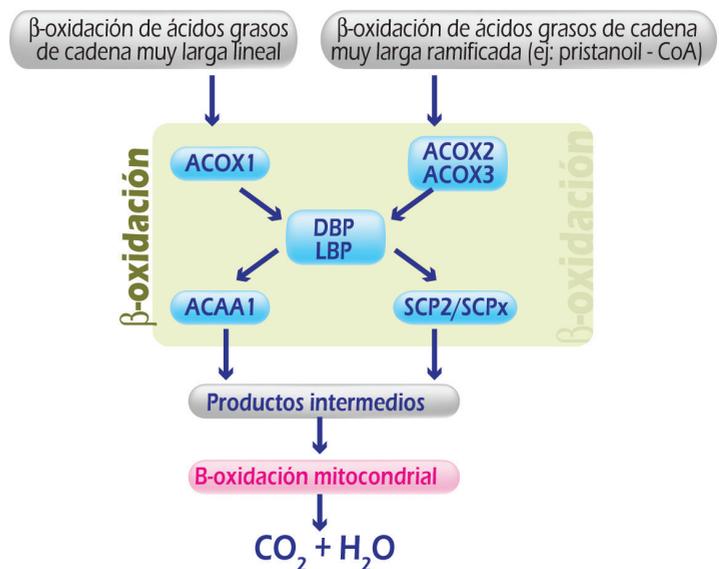


Figura 1.



cuadro. Colateralmente, muchos lípidos dietarios y ciertas moléculas fármaco-tóxicas eventualmente también empeorarían el cuadro (52,53,54,55,61,62,63,64,65,66,67,68).

Otras funciones del peroxisoma

- Oxidación de lípidos

Este organelo participa en la beta-oxidación de diversos lípidos, tales como:

- Ácidos dicarboxílicos.
- Ácidos grasos de cadenas muy largas (de más de 24 carbonos) tanto saturados como insaturados (mono- y poli-insaturados).
- El ácido pristánico derivado de la alfa-oxidación del ácido fitánico.
- Eicosanodes autocoides: prostanglandinas, leucotrienes, tromboxanos.
- De metabolitos intermediarios del catabolismo del colesterol, es decir del ácido trihidroxi-colestánico (THCA) y el ácido di-hidroxi-colestánico (DHTCA).

Tan pronto como son beta-oxidados hasta ácidos grasos C8 (de 8 carbonos) mono- o dicarboxílicos, estos últimos son transportados a la mitocondria para que culmine el proceso en ese organelo. Otro producto final de la beta-oxidación peroxisomal es el 4,8-dimetil-nonaol-CoA, el cual también es transportador hacia la mitocondria. La beta-oxidación final mitocondrial produce CO₂ y agua metabólica (52,53,54,55,56, 57,58,59,60). En la Tabla 1 se resumen la genética y genómica de estas enzimas y proteínas involucradas en el proceso. En la Figura 1 se esquematiza la dinámica del proceso.

Oxidación de D-amino-ácidos

Los cuales se obtienen de las bacterias intestinales y de algunos componentes de la dieta. Las 2 enzimas peroxisomales involucradas en este proceso son la D-amino-oxidasa (DAO) y la D-aspartato-oxidasa (DDO), las cuales son flavo-enzimas. Se ha encontrado que alteraciones genéticas en el gen DAO pueden ser asociadas con las alteraciones genéticas encontradas con Esquizofrenia, lo cual permite teorizar que ciertos individuos son susceptibles a xenobióticos del tipo d-amino-ácidos y moléculas similares, y esto causaría toxicidad neural durante el desarrollo. Es claro que D-Serina es un potente activador del receptor NMDA para glutamato, y esto condicionaría apoptosis neuronal por neuroexcitotoxicidad (62,63,64,65,66,67,69,70,71).

Oxidación de poliaminas

Las poliaminas (espermina, espermidina, putrescina, cadaverina) por la flavo-enzima denominada poliamina-oxidasa. Las poliaminas son sustancias de funcionalidad compleja, con roles en especial en supervivencia celular frente a situaciones de estrés de diversa índole, incluyendo el oxidativo (72).

Biosíntesis de plasmalógenos

Los vinil-eter-glicerofosfolípidos denominados plasmalógenos son fosfolípidos altamente complejos y especializados. Son de dos tipos: etanolamina-plasmalógenos y colina-plasmalógenos. Ellos son el 20% del total de los fosfoglicéridos presentes en un organismo humano, es así que son componentes de la mielina (80-90%), al igual que las membranas celulares de las células musculares cardiacas (cerca del 50% del total de fosfolípidos membranales). Son antioxidantes y son importantes para la actividad de la glándula tiroidea (62,63,64,65,66,67,73,74,75,76,77,78,79).

Oxidación del etanol y detoxificación de otras sustancias

Hasta el 25% del etanol consumido es metabolizado hacia acetaldehído, en hígado y riñón. La enzima que juega aquí es la catalasa, una enzima tetramérica (tiene 4 subunidades idénticas), cada una conteniendo en su centro un grupo prostético HEMO y una coenzima NADPH.

La catalasa se dice que es una enzima paradójica, por cuanto se comporta de una u otra forma dependiendo de las concentraciones de H₂O₂. Si la concentración de H₂O₂ es alta, la catalasa actúa catalíticamente y produce H₂O y O₂. Sin embargo, si la concentración es baja, remueve este H₂O₂ utilizando para oxidar a una molécula donadora de hidrógeno, tal como el etanol, el metanol, fenol y otros alcoholes.

Los peroxisomas son 1-2% del volumen hepático, y el 40% del total de proteína de éstos es catalasa. Esto indica que hay un alto metabolismo oxidativo detoxificante de sustancias endógenas y exógena, en especial xenobióticos de cadenas alifáticas laterales, por los mecanismos mencionados (62,63,64,65,66,67,80,81,82).

Biosíntesis de moléculas isoprenoides

Los isoprenoides son moléculas lipídicas muy particulares en su estructura y su comportamiento, y en el caso de las células humanas, dos moléculas sintetizadas peroxi-

somalmente son el colesterol endógeno y el dolicol. Existe un defecto genético detectado en esta ruta, la deficiencia de mevalonato-quinasa que se asocia a un profundo retraso en el desarrollo, dismorfias faciales y cataratas. También cursa con aciduria mevalónica (MIM 610377), y un cuadro sindrómico peculiar de esta deficiencia enzimática es la hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (MIM260920), cuadro que hoy ha sido reclasificado dentro del grupo de enfermedades denominado como Síndrome Autoinflamatorio (o Síndrome de Fiebre Periódica Hereditaria), donde incluso está la Fiebre Mediterránea (62,63,64,65,66,67,83,84,85).

Sin embargo, es interesante que haya enfermedades peroxisomales donde hay falla biosintética esteroidea a nivel de la corteza adrenal y gónadas, lo que se llama junto con alteraciones del sistema nervioso que afectan la mielina, como Adrenoleucodistrofia (62,63,64,65,66,67,86,87,88). En la Figura 2 se esquematiza la dinámica del proceso.

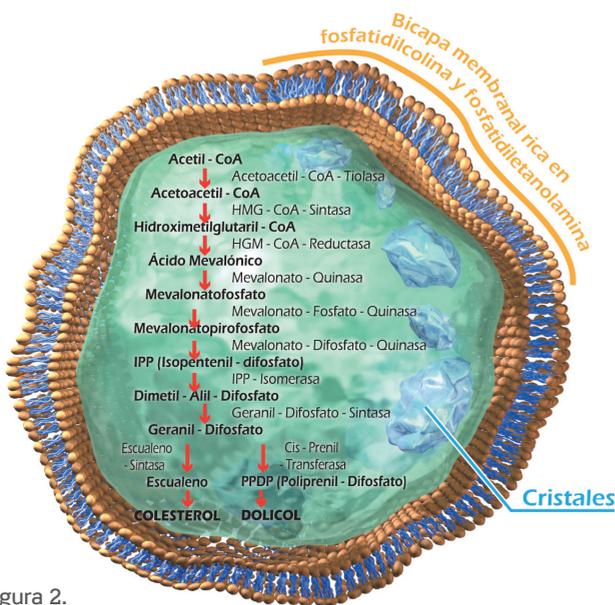


Figura 2.

Metabolismo de la lisina y el ácido pipercolico

El ácido pipercolico es un intermediario del metabolismo oxidativo de la lisina. La lisina sufre dos grandes tipos de catabolismo, uno llamado de la sacaropina, y el otro del ácido L-pipercolico. La ruta del ácido L-pipercolico es la principal ruta a nivel del sistema nervioso. Defectos en esta ruta llevan a una enfermedad llamada Acidemia Pipercolica (MIM239400) (62,63,64,65,66,67).

Metabolismo de ácidos y sales biliares

Rol esencial en la biosíntesis de ácidos biliares: taurocolato/quenodeoxicolato (89,90).

Metabolismo del glicolato y el glioxilato de plantas a humanos

En plantas, el peroxisoma participa en dos ciclos metabólicos:

- Foto-respiración y la vía del glicolato, para la producción de aminoácidos (glicina y serina) para la síntesis proteica, y de ácido oxálico, que es almacenado como cristales en ciertos cactus, la acedera, la espinaca, el ruibarbo, y otras especies vegetales.
- Ciclo del ácido glioxílico, es una variable del ciclo de los ácidos tricarboxílicos de Krebs, el cual se encarga de transformar ácidos grasos en glúcidos.

Sin embargo, en nosotros los humanos una herencia queda de ello y consiste en la presencia de una enzima peroxisomal llamada alanine: glioxilato- aminotransferasa (AGT), la cual cataliza la transaminación del metabolito intermediario glioxilato hacia glicina, en una forma dependiente de piridoxal-fosfato. La deficiencia de esta enzima explica el cuadro denominado Hiperoxaluria tipo 1(MIM259900), en el cual la ausencia de esta enzima permite que el glioxilato sea degradado hacia oxalato, llevando a la nefrourolitiasis oxálica. El defecto es curioso por cuanto la enzima es peroxisomal pero por una mutación especial es mal dirigida hacia la mitocondria, donde no funciona adecuadamente (62,63,64,65,66,67,91,92).

Ciclo oxidante-antioxidante

La catalasa es una enzima antioxidante fundamental y esencial como defensa antioxidante, y al parecer no sólo toma papel en la degradación del H2O2 endógeno peroxisomal, sino también extraperoxisomal. Un defecto específico de esta ruta es la Acatalasemia (MIM115500) (62,63,64, 65,66,67,93).

Dado que el envejecimiento cursa con cambios en la balanza oxidante-antioxidante, se han investigado los cambios peroxisomales con la edad, y son positivos los hallazgos a favor de una falla de este organelo, e incluso esto se ha relacionado con el mayor potencial oxidativo y mutágeno, que podría explicar la proclividad a la neoplasia maligna (94,95).

Urato oxidasa

En otras especies, pero no la humana, se encuentra una enzima denominada urato-oxidasa, la cual degrada el ácido úrico. Nosotros somos uricotélicos y ureotélicos, porque eliminamos tanto la úrea como el ácido úrico, y no tenemos sistemas enzimáticos para catabolizarlos (96).

Termogénesis

Finalmente, dado que como se mencionó el gradiente electrónico no es llevado a ATP, hay una fuerte actividad termogénica que podría desempeñar un rol en la evolución y la regulación de la temperatura en animales homotermos (97).

Origen y destino final de los componentes estructurales y catalíticos peroxisomales

Las proteínas estructurales de los peroxisomas son decodificadas a partir de genes nucleares. Las proteínas sintetizadas por ribosomas libres, presentan motivos amino- y carboxi-terminales, de localización subcelular. El proceso de importe es dependiente de un total de 23 proteínas denominadas como peroxinas. Los complejos proteicos formados por las peroxinas se denominan "iportomeros".

Existe en el citosol, una proteína captadora PTS1R (Pex5), la cual atrapa la proteína al reconocer las secuencias de localización y, posteriormente, este complejo es reconocido por el receptor Pex14, presente en la membrana del peroxisoma. PTS1R (Pex5) reconoce la secuencia SKL (serina-lisina-leucina) carboxiterminal. Existe otro receptor de tráfico, el PTS2R (Pex7), el cual reconoce secuencias aminoterminales en otras proteínas. Tras este reconocimiento se recluta al conducto permeasa formado por las proteínas Pex2, Pex10 y Pex12.

Las enfermedades caracterizadas por defectos en estas proteínas conllevan el desarrollo de defectos en la biogénesis peroxisomal (MIM601539) (20,21,26,27,28,29,30,31).

Los PPAR (*del inglés - peroxisome proliferators - activated receptor* - receptores nucleares inductores génicos de peroxisomas-, y fármaco-terapéutica humana)

Existen ciertos fármacos que se llaman "inductores peroxisomales", los cuáles hacen que haya una hiperplasia y/o hipertrofia de este organelo-esto es, que la célula multiplique su cantidad y calidad de peroxisomas-. Muchos de estos fármacos (tiazolinedionas y glitazonas) se utilizan en el manejo de transtornos de lípidos, es decir las dislipidemias. Esto aclara en parte el papel salvador de los peroxisomas

y su inducción suprafisiológica como medida farmacológica frente a las dislipidemias, la aterosclerosis, la diabetes mellitus y el complejo mórbido del Síndrome Metabólico.

Hoy es claro que muchas de estas moléculas farmacológicas son ligandos exógenos que se unen a los PPAR y condicionan la producción de enzimas peroxisomales oxidativas y en sí, de peroxisomas, y también se ha encontrado que condicionan la producción de componentes mitocondriales y del retículo endoplásmico liso.

Muchos lípidos y sus intermediarios metabólicos son ligandos endógenos para estos receptores, generando un sistema cerrado de retrocontrol positivo (98,99,100,101,102, 103,104,105,106,107).

Aún bizarra es la información sobre la asociación de los PPAR y peroxisomas con carcinogénesis, sin embargo alteraciones en los genes codificantes de los PPAR han sido asociados con cáncer (108,109).

CONCLUSIÓN

Los peroxisomas son organelos membranosos de las células eucariotas (incluyendo las células humanas), los cuales siguen mostrando roles de fondo en bioquímica funcional celular, y con un parangón complejo en genética clínica, y en aspectos de nutrición y dietética, muchos de los cuales eran insospechados.

En la Figura 3 se resumen las grandes funciones bioquímicas de las cuales se ha discutido a lo largo de este artículo.



Figura 3.

REFERENCIAS

1. Titorenko VI, Rachubinski RA. The peroxisome: orchestrating important developmental decisions from inside the cell. *J Cell Biol* 2004;164:641-5.
2. Schrader M, Fahimi HD. The peroxisome: still a mysterious organelle. *Histochem Cell Biol* 2008; 129:421-40.
3. Latruffe N, Vamecq J. Evolutionary aspects of peroxisomes as cell organelles, and of genes encoding peroxisomal proteins. *Biol Cell* 2000; 92:389-95.
4. Kutschera U, Niklas KJ. Endosymbiosis, cell evolution, and speciation. *Theory Biosci* 2005;124: 1-24.
5. Poole AM, Penny D. Evaluating hypotheses for the origin of eukaryotes. *Bioessays* 2007;29: 74-84.
6. Michels PA, Moyersoen J, Krazy H et al. Peroxisomes, glyoxysomes and glycosomes (review). *Mol Membr Biol* 2005;22:133-45.
7. Reumann S, Weber AP. Plant peroxisomes respire in the light: some gaps of the photorespiratory C2 cycle have become filled--others remain. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1496-510.
8. Moyersoen J, Choe J, Fan E et al. Biogenesis of peroxisomes and glycosomes: trypanosomatid glycosome assembly is a promising new drug target. *FEMS Microbiol Rev* 2004;28:603-43.
9. Waller RF, McConville MJ, McFadden GI. More plastids in human parasites? *Trends Parasitol* 2004;20:54-7.
10. Spröte P, Brakhage AA, Hynes MJ. Contribution of peroxisomes to penicillin biosynthesis in *Aspergillus nidulans*. *Eukaryot Cell* 2009;8: 421-3.
11. Fahimi HD, Baumgart E. Current cytochemical techniques for the investigation of peroxisomes. A review. *J Histochem Cytochem* 1999;47: 1219-32.
12. Fujiki Y, Okumoto K, Otera H et al. Peroxisome biogenesis and molecular defects in peroxisome assembly disorders. *Cell Biochem Biophys* 2000; 32 Spring:155-64.
13. Titorenko VI, Rachubinski RA. The life cycle of the peroxisome. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:357-68.
14. Tabak HF, Murk JL, Braakman I et al. Peroxisomes start their life in the endoplasmic reticulum. *Traffic* 2003;4:512-8.
15. Purdue PE, Lazarow PB. Peroxisome biogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:701-52.
16. Schekman R. Peroxisomes: another branch of the secretory pathway? *Cell* 2005;122:1-2.
17. Yan M, Rayapuram N, Subramani S. The control of peroxisome number and size during division and proliferation. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17:376-83.
18. Fagarasanu A, Fagarasanu M, Rachubinski RA. Maintaining peroxisome populations: a story of division and inheritance. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:321-44.
19. Dunn WA Jr, Cregg JM, Kiel JA et al. Pexophagy: the selective autophagy of peroxisomes. *Autophagy* 2005;1:75-83.
20. Taylor SW, Fahy E, Ghosh SS. Global organellar proteomics. *Trends Biotechnol* 2003;21:82-8.
21. Saleem RA, Smith JJ, Aitchison JD. Proteomics of the peroxisome. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1541-51.
22. Distel B, Braakman I, Elgersma Y et al. Transactions at the peroxisomal membrane. *Subcell Biochem* 2000;34:303-22.
23. Hettema EH, Tabak HF. Transport of fatty acids and metabolites across the peroxisomal membrane. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486:18-27.
24. Antonenkov VD, Hiltunen JK. Peroxisomal membrane permeability and solute transfer. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1697-706.
25. Wanders RJ, Visser WF, van Roermund CW et al. The peroxisomal ABC transporter family. *Pflugers Arch* 2007;453:719-34.
26. Smith MD, Schnell DJ. Peroxisomal protein import: the paradigm shifts. *Cell* 2001;105:293-6.
27. Gould SJ, Collins CS. Opinion: peroxisomal-protein import: is it really that complex? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:382-9.
28. Rayapuram N, Subramani S. The importomer--a peroxisomal membrane complex involved in protein translocation into the peroxisome matrix. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1613-9.
29. Rottensteiner H, Theodoulou FL. The ins and outs of peroxisomes: co-ordination of membrane transport and peroxisomal metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1527-40.
30. Van Ael E, Fransen M. Targeting signals in peroxisomal membrane proteins. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1629-38.
31. Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV et al. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1733-48.
32. Rhodin J. Correlation of ultrastructural organization and function in normal experimentally changed convoluted tubule cells of the mouse kidney. Ph.D. thesis. Stockholm, Aktiebolaget Godvil. 1954.
33. Rhodin J. Electron microscopy of the kidney. *Am J Med* 1958;24:661-75.
34. Rhodin J. Electron microscopy of the kidney. *Brux Med* 1959;39:409-26.
35. Baudhuin P, Beaufay H, Rahman-Li Y et al. Tissue fractionation studies. 17. Intracellular distribution of monoamine oxidase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, D-amino acid oxidase and catalase in rat-liver tissue. *Biochem J* 1964;92:179-84.
36. Beaufay H, Jacques P, Baudhuin P et al. Tissue fractionation studies. 18. Resolution of mitochondrial fractions from rat liver into three distinct populations of cytoplasmic particles by means of density equilibration in various gradients. *Biochem J* 1964;92:184-205.
37. De Duve C. Principles of tissue fractionation. *J Theor Biol* 1964;6:33-59.
38. Baudhuin P, Beaufay H, De Duve C. Combined biochemical and morphological study of particulate fractions from rat liver. Analysis of preparations enriched in lysosomes or in particles containing urate oxidase, D-amino acid oxidase, and catalase. *J Cell Biol* 1965;26:219-43.
39. De Duve C. The separation and characterization of subcellular particles. *Harvey Lect* 1965;59:49-87.
40. De Duve C, Baudhuin P. Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol Rev* 1966;46: 323-57.
41. De Duve C. Evolution of the peroxisome. *Ann N Y Acad Sci* 1969;168:369-81.
42. De Duve C. The peroxisome: a new cytoplasmic organelle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1969;173:71-83.

43. Leighton F, Poole B, Lazarow PB, et al. The synthesis and turnover of rat liver peroxisomes. I. Fractionation of peroxisome proteins. *J Cell Biol* 1969;41:521-35.
44. Poole B, Leighton F, De Duve C. The synthesis and turnover of rat liver peroxisomes. II. Turnover of peroxisome proteins. *J Cell Biol* 1969;41:536-46.
45. Nobel Prize [base de datos en Internet]. Estocolmo: The Nobel Foundation; 1995-[fecha de acceso 20 de abril del 2009]. Disponible en: http://nobelprize.org/nobel_prizes/
46. Dansen TB, Wirtz KW. The peroxisome in oxidative stress. *IUBMB Life* 2001;51:223-30.
47. Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1755-66.
48. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966-[fecha de acceso 20 de abril del 2009]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
49. EMBASE [base de datos en Internet]. Holanda: Excerpta Medica-Elsevier; 1974-[fecha de acceso 20 de abril del 2009]. Disponible en: <http://www.embase.com>
50. OMIM [base de datos en Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 1966- [fecha de acceso 20 de abril del 2009]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim>
51. HUGO [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine and others(exp.: Celera Genomics and the Sanger Center); 1989- [fecha de acceso 20 de abril del 2009]. Disponible en: <http://www.hugo-international.org/index.html>
52. Wanders RJ, Jansen GA, Skjeldal OH. Refsum disease, peroxisomes and phytanic acid oxidation: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:1021-31.
53. Wierzbicki AS, Lloyd MD, Schofield CJ et al. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid alpha-oxidation. *J Neurochem* 2002;80:727-35.
54. Wanders RJ, Komen JC. Peroxisomes, Refsum's disease and the alpha-and omega-oxidation of phytanic acid. *Biochem Soc Trans* 2007;35 (Pt 5):865-9.
55. Wierzbicki AS. Peroxisomal disorders affecting phytanic acid alpha-oxidation: a review. *Biochem Soc Trans* 2007;35(Pt 5):881-6.
56. Clayton PT. Clinical consequences of defects in peroxisomal beta-oxidation. *Biochem Soc Trans* 2001;29(Pt 2):298-305.
57. Poirier Y, Antonenkov VD, Glumoff T et al. Peroxisomal beta-oxidation--a metabolic pathway with multiple functions *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1413-26.
58. Hashimoto T. Peroxisomal beta-oxidation enzymes. *Cell Biochem Biophys.* 2000;32 Spring:63-72.
59. Wanders RJ. Peroxisomes, lipid metabolism, and human disease. *Cell Biochem Biophys* 2000;32 Spring:89-106.
60. Hunt MC, Alexson SE. Novel functions of acyl-CoA thioesterases and acyltransferases as auxiliary enzymes in peroxisomal lipid metabolism. *Prog Lipid Res* 2008;47:405-21.
61. Brosius U, Gärtner J. Cellular and molecular aspects of Zellweger syndrome and other peroxisome biogenesis disorders. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:1058-69.
62. Jiménez-Sánchez G, Silva-Zolezzi I. Bases bioquímicas y fisiopatológicas de las Enfermedades Peroxisomales. *Mensaje Bioquímico (UNAM)* 2003; 27: 1-23.
63. Mandel H, Korman SH. Phenotypic variability (heterogeneity) of peroxisomal disorders. *Adv Exp Med Biol* 2003;544:9-30.
64. Wanders RJ, Waterham HR. Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Genet* 2005;67:107-33.
65. Gressens P. Pathogenesis of migration disorders. *Curr Opin Neurol* 2006;19:135-40.
66. Wanders RJ, Waterham HR. Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited. *Annu Rev Biochem* 2006;75:295-332.
67. Wanders RJ, Waterham HR. Peroxisomal disorder

- ders: the single peroxisomal enzyme deficiencies. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1707-20.
68. Shimozawa N. Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:193-7.
69. Fuchs SA, Berger R, Klomp LW et al. D-amino acids in the central nervous system in health and disease. *Mol Genet Metab* 2005;85:168-80.
70. Kawazoe T, Park HK, Iwana S et al. Human D-amino acid oxidase: an update and review. *Chem Rec* 2007;7:305-15.
71. Pollegioni L, Piubelli L, Sacchi S et al. Physiological functions of D-amino acid oxidases: from yeast to humans. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:1373-94.
72. Seiler N. Catabolism of polyamines. *Amino Acids* 2004;26:217-33.
73. Brosche T, Platt D. The biological significance of plasmalogens in defense against oxidative damage. *Exp Gerontol* 1998;33:363-9.
74. Lee TC. Biosynthesis and possible biological functions of plasmalogens. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1394:129-45.
75. Farooqui AA, Horrocks LA. Plasmalogens: workhorse lipids of membranes in normal and injured neurons and glia. *Neuroscientist* 2001;7:232-45.
76. Farooqui AA, Horrocks LA. Plasmalogens, phospholipase A2, and docosahexaenoic acid turnover in brain tissue. *J Mol Neurosci* 2001;16:263-72.
77. Murphy RC. Free-radical-induced oxidation of arachidonoyl plasmalogen phospholipids: antioxidant mechanism and precursor pathway for bioactive eicosanoids. *Chem Res Toxicol* 2001;14:463-72.
78. Nagan N, Zoeller RA. Plasmalogens: biosynthesis and functions. *Prog Lipid Res* 2001;40:199-229.
79. Brites P, Waterham HR, Wanders RJ. Functions and biosynthesis of plasmalogens in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2004;1636:219-31.
80. Youssef J, Badr M. Biology of senescent liver peroxisomes: role in hepatocellular aging and disease. *Environ Health Perspect* 1999;107:791-7.
81. Clarke CJ, Haselden JN. Metabolic profiling as a tool for understanding mechanisms of toxicity. *Toxicol Pathol* 2008;36:140-7.
82. Purohit V, Gao B, Song BJ. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:191-205.
83. Ryan JG, Kastner DL. Fevers, genes, and innate immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 321:169-84.
84. Touitou I, Koné-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:811-29.
85. Yao Q, Furst DE. Autoinflammatory diseases: an update of clinical and genetic aspects. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:946-51.
86. Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:403-11.
87. Kemp S, Wanders RJ. X-linked adrenoleukodystrophy: very long-chain fatty acid metabolism, ABC half-transporters and the complicated route to treatment. *Mol Genet Metab* 2007;90:268-76.
88. Ferraz-de-Souza B, Achermann JC. Disorders of adrenal development. *Endocr Dev* 2008;13:19-32.
89. Ferdinandusse S, Houten SM. Peroxisomes and bile acid biosynthesis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763:1427-40.
90. Ferdinandusse S, Denis S, Faust PL et al. Bile acids: Role of peroxisomes. *J Lipid Res*. 2009 Apr 8. [Epub ahead of print]
91. Danpure CJ, Rumsby G. Molecular aetiology of primary hyperoxaluria and its implications for clinical management. *Expert Rev Mol Med* 2004;6:1-16.
92. Danpure CJ. Primary hyperoxaluria type 1: AGT mistargeting highlights the fundamental differences between the peroxisomal and mitochondrial protein import pathways. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1776-84.
93. Ogata M, Wang DH, Ogino K. Mammalian acatalasemia: the perspectives of bioinformatics and genetic toxicology. *Acta Med Okayama* 2008;62:345-61.
94. Périchon R, Bourre JM, Kelly JF et al. The role of peroxisomes in aging. *Cell Mol Life Sci* 1998;54:641-52.
95. Terlecky SR, Koepke JI, Walton PA. Peroxisomes and aging. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1749-54.
96. Hayashi S, Fujiwara S, Noguchi T. Evolution of urate-degrading enzymes in animal peroxisomes. *Cell Biochem Biophys* 2000;32 Spring:123-9.
97. Storey KB. Mammalian hibernation. Transcriptional and translational controls. *Adv Exp Med Biol* 2003; 543:21-38.
98. Francis GA, Fayard E, Picard F et al. Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annu Rev Physiol* 2003;65:261-311.
99. Latruffe N, Nicolas-Francès V, Clemencet MC et al. Gene regulation of peroxisomal enzymes by nutrients, hormones and nuclear signalling factors in animal and human species. *Adv Exp Med Biol* 2003;544:225-36.
100. Latruffe N, Vamecq J, Cherkaoui Malki M. Genetic dependency of peroxisomal cell functions - emerging aspects. *J Cell Mol Med* 2003;7:238-48.
101. Michalik L, Auwerx J, Berger JP et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev* 2006;58:726-41.
102. Semple RK, Chatterjee VK, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006;116:581-9.
103. Erol A. The Functions of PPARs in Aging and Longevity. *PPAR Res* 2007;2007:39654.
104. Kuusisto J, Andrulionyte L, Laakso M. Atherosclerosis and cardiovascular risk reduction with PPAR agonists. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:274-80.
105. Bragt MC, Popeijus HE. Peroxisome proliferator-activated receptors and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2008;94:187-97.
106. Chung JH, Seo AY, Chung SW et al. Molecular mechanism of PPAR in the regulation of age-related inflammation. *Ageing Res Rev* 2008;7:126-36.
107. Itoh T, Yamamoto K. Peroxisome proliferator activated receptor gamma and oxidized docosahexaenoic acids as new class of ligand. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008;377:541-7.
108. Suga T. Hepatocarcinogenesis by peroxisome proliferators. *J Toxicol Sci* 2004;29:1-12.
109. Youssef JA, Badr MZ. Aging and enhanced hepatocarcinogenicity by peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists. *Ageing Res Rev* 2005;4:103-18