

EL PEROXISOMA

Quin n'és l'origen evolutiu?

Els peroxisomes es van identificar com a orgànuls cel·lulars i els va caracteritzar bioquímicament Christian de Duve, Premi Nobel en Fisiologia o Medicina l'any 1966. Aquest orgànu té un paper clau en el metabolisme lipídic i la detoxicació de radicals lliures. Realitza funcions essencials, tal com es fa palès en les malalties causades per mutacions que inactiven gens essencials per a la biogènesi de l'orgànu, les peroxines codificades pels gens *pex*, les quals són incompatibles amb la vida, com la síndrome de Zellweger.

Origen endosimbiòtic?

Des que es va identificar el peroxisoma, s'ha comparat sempre amb els altres germans orgànuls: el mitocondri i el cloroplast. Els tres orgànuls tenen la capacitat de dividir-se autònomament, els seus enzims se sintetitzen en poliribosomes lliures i importen les proteïnes a través d'un sistema complex de reconeixement de seqüències senyal. Per aquestes similituds, s'havia cregut que l'origen del peroxisoma era endosimbiòtic, malgrat l'absència de genoma i el fet de tenir només una sola membrana, a diferència del mitocondri i del cloroplast. Resultats experimentals realitzats en el llevat del pa (*Saccharomyces cerevisiae*) suggerien, però, mecanismes evolutius diferents. Llevats mutants per una peroxina i, per tant, sense peroxisoma eren capaços de formar un nou peroxisoma si hom els introduïa el gen salvatge de la peroxina en qüestió. Per tant, almenys en aquestes circumstàncies, el peroxisoma no procedia d'un altre peroxisoma! La teoria endosimbiòtica quedava totalment qüestionada i es plantejava la necessitat d'abordar l'origen evolutiu del peroxisoma per mitjà d'un estudi exhaustiu de l'origen del proteoma peroxisomal utilitzant eines modernes de genòmica

comparada i filogènia molecular que es basen en la comparació de seqüències.

Així, mitjançant l'anàlisi dels genomes complets humà i de llevat vam recopilar cent tres proteïnes diferents que conformen el proteoma peroxisomal. Mitjançant algorismes de cerca d'homologia remota de seqüència (PSI-BLAST) vam identificar vint-i-cinc proteïnes que no presentaven cap homologia amb procarïotes. Totes corresponien a proteïnes essencials de membrana, fet que indica que l'origen de la membrana peroxisomal és indiscutiblement eucariota.

La clau de l'origen: el sistema d'importació de proteïnes

Com assenyalava Günter Blobel, Premi Nobel en Fisiologia o Medicina l'any 1999, «Omnis membrana e membrana», o tota membrana procedeix d'una altra preexistent; no es pot generar del no-res. Si la membrana peroxisomal no es va originar d'un simbiot, aleshores quin compartiment cel·lular en pot ser el donant? Un estudi de comparació funcional de seqüències, o dominis, ens va facilitar la clau: el sistema d'importació de proteïnes a la matriu peroxisomal s'assembla fortament al sistema retrògrad de degra-

dació de proteïnes del reticle endoplasmàtic (RE), el procés ERAD (*endoplasmic reticulum associated degradation*). Els dos sistemes es basen en el marcatge amb ubiquitina per poder efectuar la translocació de proteïnes cap al citosol. L'ERAD s'encarrega de detectar proteïnes mal plegades del lumen i expulsar-les de manera dirigida cap al proteosoma, on són eliminades. El peroxisoma importa les proteïnes a la matriu mitjançant el reciclatge dels receptors específics Pex5 i Pex7, que reconeixen proteïnes amb senyals de redireccionament al peroxisoma (*peroxisomal targeting signal*, PTS).

En conclusió, vam deduir que el sistema d'endomembranes de l'eucariota ancestral que contenia el complex E2/E3/AAA-ATPasa (**fig. 1**) va donar origen al RE, a partir del qual deriva el peroxisoma actual. Des del punt de vista ontogènic, avui sabem que les peroxines Pex3 i Pex19, essencials per a la biogènesi, tenen una localització en el RE abans de formar part de peroxisomes madurs, fet que fa coincidir els orígens filogenètics i ontogènics. Elucidar l'origen evolutiu de cada una de les diferents rutes metabòliques que avui conformen el peroxisoma és un important repte científic que abordem amb el suport de la gran potència computacional del supercomputador Marenostrum, que ens permet un examen més exhaustiu, inclouent-hi els nous genomes i les eines més sofisticades de la filogènia molecular. |

a) Sistema d'importació de proteïnes del peroxisoma

b) Procés ERAD

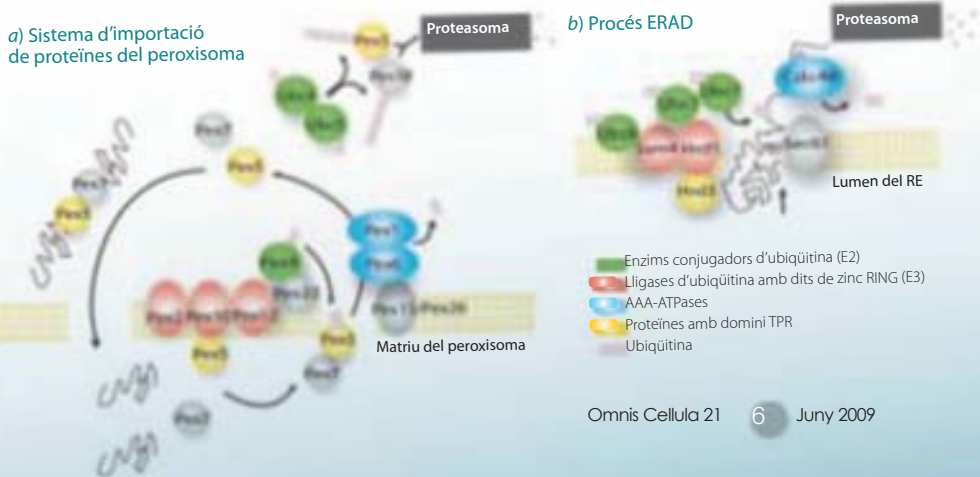


Figura 1. Similituds quant a mecanisme i seqüència entre el peroxisoma i el reticle endoplasmàtic (RE). Tots dos utilitzen un sistema similar de marcatge amb ubiquitina per al reciclatge de receptors peroxisomals i exportació de proteïnes mal plegades al citosol, respectivament. **a)** Els components més importants del sistema d'importació del peroxisoma. **b)** Sistema retrògrad de degradació de proteïnes del RE (ERAD).