

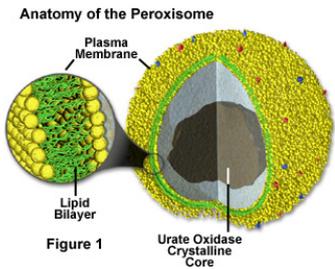
**Perossisomi**  
(«microbodies»: microcorpi)

Biotec

<http://micro.magnet.fsu.edu/cells/peroxisomes/peroxisomes.html>

## CHIARIMENTO

- ✦ La funzione specializzata dei perossisomi **NON E'** quella di **produrre il perossido di idrogeno** (acqua ossigenata,  $H_2O_2$ ).
- ✦ Sono piuttosto organelli in cui si svolgono diversi **processi ossidativi**, che hanno come **prodotto finale** il  $H_2O_2$  che è un pericoloso agente ossidante.
- ✦ Proprio per questo contengono **ANCHE** l'enzima **catalasi** che **detossifica** il  $H_2O_2$ .



**Anatomy of the Peroxisome**

Plasma Membrane

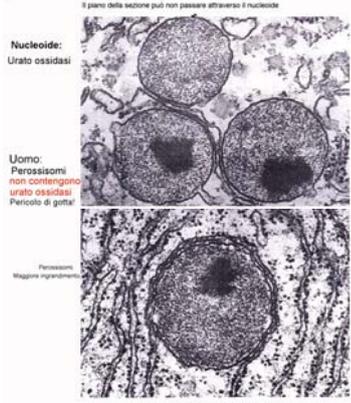
Lipid Bilayer

Urate Oxidase Crystalline Core

Figure 1

Questo schema descrive un tipico perossisoma con cristalloide di un enzima della via degradativa delle purine, la urato ossidasi. Nell'uomo tale enzima **non** è presente creando il rischio di gotta dovuto ad accumulo di cristalli di acido urico.

<http://micro.magnet.fsu.edu/cells/peroxisomes/peroxisomes.html>



Il piano della sezione può non passare attraverso il nucleoside

Nucleoside:  
Urate ossidasi

Uomo:  
Peroxisomi non contengono urato ossidasi.  
Pericolo di gotta!

Peroxisomi.  
Maggiore ingrandimento.

Fegato di ratto: perossisomi

Seminar

## Origine dei perossisomi

- Come i mitocondri, i **perossisomi sono siti molto importanti di utilizzo dell'ossigeno**.
- Un'ipotesi è che i perossisomi siano un vestigio di un antico organello che svolgeva tutto il metabolismo dell'ossigeno negli antenati ancestrale delle cellule eucariotiche.
- Quando l'ossigeno prodotto da batteri fotosintetici ha iniziato ad accumularsi nell'atmosfera, potrebbe essere stato tossico alla maggior parte delle cellule.
- I perossisomi potrebbero essere serviti ad abbassare la concentrazione intracellulare di ossigeno, mentre allo stesso tempo sfrutterebbero la sua reattività chimica per svolgere reazioni ossidative. In accordo con questa ipotesi, lo sviluppo ulteriore dei mitocondri avrebbe reso i perossisomi in gran parte obsoleti perché molte delle stesse reazioni – che prima erano state svolte nei perossisomi senza produrre energia - erano ora accoppiate alla formazione di ATP mediante la fosforilazione ossidativa nei mitocondri.
- Le reazioni ossidative svolte dai perossisomi nelle cellule attuali sarebbero quindi quelle che hanno funzioni importanti non passate ai mitocondri.

## Perossisomi (1)

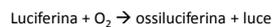
- Ulteriore tipo di **organello specializzato per l'utilizzo dell'ossigeno**, presente in praticamente tutti i tipi di cellule eucariotiche.
- Noti anche come **microcorpi**, sono organelli con diametro 0,1-1,0 µm che **spesso** contengono un nucleotide denso, cristallino, di enzimi ossidativi molto concentrati.
- Sono coinvolti nel **catabolismo** degli **acidi grassi a catena molto lunga** ("Very Long Chain Fatty Acids", VLCFA; C<sub>24</sub>-C<sub>26</sub>), degli **acidi grassi a catena ramificata**, degli **D-amminoacidi** e delle **poliammine** (composti organici con diversi gruppi amminici, importanti per la proliferazione cellulare e metabolismo del cervello) ma anche nella **biosintesi** dei **plasmalogeni** (eterofosfolipidi essenziali per la normale funzione del cervello e dei polmoni dei mammiferi).
- Si chiamano **perossisomi** in quanto sono il **sito non solo di produzione ma anche di degradazione del perossido di idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**, un agente ossidante tossico ed altamente reattivo.

## Perossisomi (2)

- Contengono inoltre circa il 20% dell'attività totale di due **enzimi della via del pentoso fosfato** (essenziale per la sintesi di NADPH e/o dei pentosi come il ribosio o il desossiribosio).
- Anche la **luciferasi**, l'enzima che produce la luce emessa dalle lucciole, è un enzima perossisomiale.



Nelle reazioni di luminescenza, la luce è prodotta mediante ossidazione della luciferina (un pigmento):

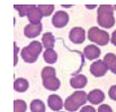


<http://en.wikipedia.org/wiki/Luciferase>

## Perossisomi (3)

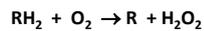
- Altre funzioni perossisomiali includono inoltre, nelle piante, il **ciclo del gliossilato** nei semi germoglianti ("gliossisomi") e la **fotorespirazione** nelle foglie, la **glicolisi** nei **tripsanosomi** ("glicosomi") e l'**ossidazione e assimilazione del metanolo** e/o **ammine** in alcuni lieviti.

[Tripanosomi: protozoi flagellati responsabili di diverse patologie quali la malattia del sonno]



### Metabolismo del perossido di idrogeno - 1

- Le ossidasi che generano  $\text{H}_2\text{O}_2$  nei perossisomo trasferiscono elettroni e ioni idrogeno (atomi di idrogeno) dai loro substrati all'ossigeno molecolare ( $\text{O}_2$ ), riducendolo ad acqua ossigenata ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ):

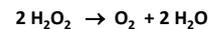


( $\text{RH}_2$ : substrato ossidabile)

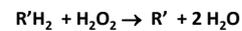
- La  $\text{H}_2\text{O}_2$  può, a sua volta, ossidare altri substrati ( $\text{R}'\text{H}_2$ ) venendo ridotta a  $\text{H}_2\text{O}$ .

### Metabolismo del perossido di idrogeno - 2

- La catalasi può decomporre il  $\text{H}_2\text{O}_2$  in due modi:
- Quando la concentrazione di  $\text{H}_2\text{O}_2$  è molto abbondante, la catalasi può detossificare due molecole di  $\text{H}_2\text{O}_2$  contemporaneamente, in una reazione di dismutazione (una viene ossidata a ossigeno e l'altra ridotta ad acqua):



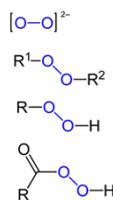
- In alternativa, la catalasi può funzionare come una perossidasi, catalizzando una reazione in cui gli elettroni derivati da una sostanza organica sono usati per ridurre il perossido di idrogeno ad acqua:



Seminario

### Perossido

- Composto che contiene un legame singolo ossigeno-ossigeno o l'anione perossido ( $\text{O}_2^{2-}$ ).
- Il gruppo **O-O** è chiamato **gruppo perossido**.
- In contrasto con gli ioni ossido, gli atomi di ossigeno del perossido hanno uno stato di ossidazione di -1.



<http://en.wikipedia.org/wiki/Peroxide>

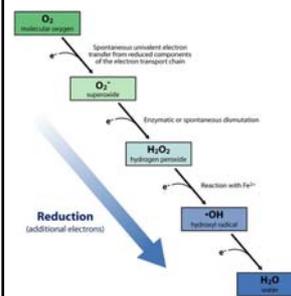
### Metabolismo del perossido di idrogeno - 3

- Mediante l'attività della catalasi, il perossido di idrogeno, estremamente tossico, viene degradato *in loco*.

### Detossificazione di composti nocivi - 1

- ⚡ Molte **sostanze tossiche** (metanolo, etanolo, acido formico, formaldeide, nitriti, fenoli, ecc) possono agire come donatori di elettroni ( $R'H_2$ ).
- ⚡ Dato che questi composti sono nocivi, la **detossificazione** può essere considerata una delle funzioni più importanti dei perossisomi.
- ⚡ Probabilmente i numerosi perossisomi del **fegato** e del **rene** sono coinvolti in questa funzione.

### Detossificazione di composti nocivi - 2



- ⚡ **Detossificazione di specie reattive derivate dall'ossigeno (ROS)** (es. anione superossido,  $O_2^-$ ; radicale idrossilico,  $OH^\bullet$ ;  $\cdot$ : elettrone spaiato, altamente reattivo).
- ⚡ Si formano come **sotto-prodotti del metabolismo cellulare**.
- ⚡ Se si accumulano producono **stress ossidativo**.
- ⚡ I perossisomi contengono **enzimi** (SuperOssido Dismutasi, catalasi, perossidasi) che **detossificano i ROS**, prevenendo il loro accumulo e conseguente **danno ossidativo** ai componenti cellulari.

### Ossidazione degli acidi grassi - 1

- ⚡ **Beta-ossidazione degli acidi grassi** che fornisce energia alle cellule.
- ⚡ Tessuti animali: 25-50% ossidazione acidi grassi nei perossisomi, il resto nei mitocondri.
- ⚡ Piante, lieviti: 100% ossidazione nei perossisomi.
- ⚡ Cellule animali: ossidazione perossisomiale di **acidi grassi a catena lunga** ( $C_{16}$ - $C_{22}$ ), **molto lunga** ( $C_{24}$ - $C_{26}$ ) e di acidi grassi **ramificati**.
- ⚡ **Acetil-CoA** formato: trasferito nel citosol dove entra nella via biosintetica oppure nei mitocondri per partecipare al ciclo di Krebs.
- ⚡ Ossidazione nei perossisomi con accorciamento di un gruppo acetilico alla volta (che si collegherà al CoA), fino al raggiungimento di acidi grassi di lunghezza minore di 16 atomi di carbonio la cui ossidazione proseguirà nei mitocondri.

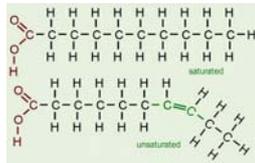
Seminario

### BETA-OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI NEI MITOCONDRI

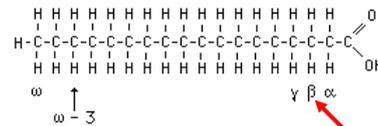
### Acidi grassi (1)

- Sono le principali fonti di energia per alcuni tessuti (es. muscolo cardiaco).
- Si genera molta più energia dall'ossidazione degli acidi grassi che dall'ossidazione del glucosio.
- Questo perchè sono immagazzinati sotto forma anidra e soprattutto **sono molto più ridotti** (hanno più legami carbonio-idrogeno) rispetto ai carboidrati.

Seminario



### Seminario



#### Use of Greek letters to designate carbons

The carbon next to the -COOH group is designated α; the next one is β, and so forth. The most distant carbon is designated ω. Sometimes carbon atoms close to the ω carbon are designated in relation to it. *E.g.*, the third from the end is ω - 3 (omega minus 3).

[http://library.med.utah.edu/NetBiochem/FattyAcids/4\\_1d.html](http://library.med.utah.edu/NetBiochem/FattyAcids/4_1d.html)

Seminario

### Acidi grassi (2)

- L'ossidazione degli acidi grassi si svolge nei mitocondri e nei perossisomi.
- Gli acidi grassi a **catena corta** («short-chain», SCFAs; C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) e **catena media** («medium-chain»; MCFAs; C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) sono **ossidati esclusivamente nei mitocondri**.
- Gli acidi grassi a **catena lunga** («long-chain», LCFAs; C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>) sono ossidati sia nei perossisomi che nei mitocondri; i perossisomi preferiscono le catene di C<sub>14</sub> o più lunghe).
- Gli acidi grassi a **catene molto lunghe** («very-long chain», VLCFAs; C<sub>17</sub>-C<sub>26</sub>) sono **ossidati preferenzialmente nei perossisomi**.

<http://themedicalbiochemistrypage.org/fatty-acid-oxidation.php>

### Beta-ossidazione degli acidi grassi

- Gli enzimi che ossidano gli **acidi grassi**, derivati dai trigliceridi, producono **acetil CoA**.
- Ogni molecola di **acido grasso**, **attivata mediante legame con CoA formando acil CoA**, viene **ossidata** completamente mediante un **ciclo di reazioni che scinde due carboni alla volta a partire dall'estremità carbossilica, generando una molecola di acetil CoA ad ogni giro del ciclo**.
- In questo processo sono prodotte una molecola di **NADH** e una molecola di **FADH<sub>2</sub>**.

Seminario

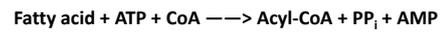
### Attivazione degli acidi grassi prima dell'ossidazione e trasporto nella matrice mitocondriale (1)

- ⚡ Gli acidi grassi debbono essere **trasportati nella matrice mitocondriale per l'ossidazione**.
- ⚡ Dato che **la membrana mitocondriale interna è impermeabile agli acidi grassi a catena lunga e agli acil-CoA**, interviene un **sistema di trasporto specifico**.
- ⚡ Questo sistema di trasporto lavora in stretta collaborazione con l'attivazione metabolica necessaria per iniziare la  $\beta$ -ossidazione (ossidazione del carbonio  $\beta$ ; il carbonio  $\alpha$  è quello immediatamente dopo il carbonio che porta il gruppo acido).

Seminario

### Attivazione degli acidi grassi prima dell'ossidazione e trasporto nella matrice mitocondriale (2)

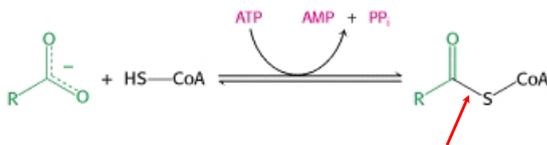
- ⚡ Una serie di «**fatty acyl – CoA ligasi**, o sintetasi, specifiche per le varie classi dei acidi grassi, **catalizza la formazione di un prodotto di coniugazione con l'acetyl-CoA**:



- ⚡ La **ligasi specifica per gli acidi grassi a catena lunga** si trova sulla membrana **mitocondriale esterna** (quelle per catene più corte si trovano predominantemente nella matrice).
- ⚡ Il **legame tioester**, ricco di energia, del fatty acyl-CoA è identico a quello presente nell'acetyl-CoA.

Seminario

Seminario

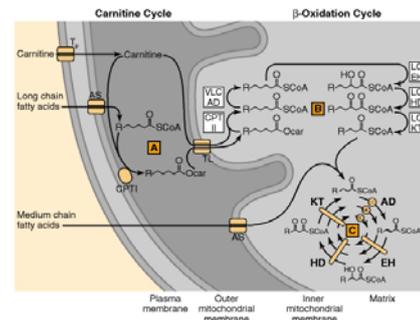


Legame tioestere ad alta energia (la formazione richiede energia; la rottura rilascia energia)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22581/>

Seminario

### Schema dell'ossidazione degli acidi grassi



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28177/figure/A2964/>

**Seminario**

### Ciclo di ossidazione degli acidi grassi

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26882/figure/A302/?report=objectonly>

**Seminario**

### Attivazione degli acidi grassi prima dell'ossidazione e trasporto nella matrice mitocondriale (3)

- I «fatty acyl CoA» sono formati nella **membrana mitocondriale esterna** e **debbono attraversare la membrana interna per venire ossidati**.
- Questo movimento coinvolge il **trasferimento della porzione acilica dell'acido grasso ad un trasportatore** chiamato **carnitina**.
- La reazione è catalizzata dalla **carnitina aciltrasferasi I** che si trova nella membrana mitocondriale esterna e produce un **prodotto**, la «fatty acil-carnitina» che è **in grado di attraversare la membrana mitocondriale interna**.
- L'enzima **carnitina aciltrasferasi II**, localizzato nel versante rivolto verso la matrice della membrana mitocondriale interna completa il processo di trasferimento, scambiando la fatty acilcarnitina con la carnitina e producendo fatty acyl CoA nella matrice.

**Seminario**

### Acil Carnitina Traslocasi

L'entrata della acilcarnitina nella matrice mitocondriale è mediata da una traslocasi. La carnitina ritorna al lato citosolico della membrana mitocondriale interna mediante scambio con l'acil carnitina.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22581/figure/A3055/?report=objectonly>

**Seminario**

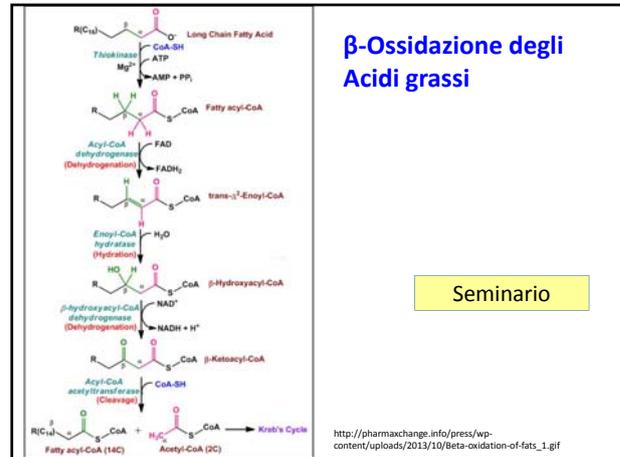
### Trasporto dell'Acil-CoA dal citosol alla matrice mitocondriale

[http://en.wikipedia.org/wiki/Carnitine-acylcarnitine\\_translocase](http://en.wikipedia.org/wiki/Carnitine-acylcarnitine_translocase)

## Beta ossidazione (1)

- Ogni molecola di fatty acyl CoA che entra nella matrice subisce una serie ciclica di 4 reazioni in cui **tutti gli atomi di carbonio sono convertiti**, due alla volta, in **acetil CoA** generando **FADH<sub>2</sub>** e **NADH**.
- In seguito, ciascuno di questi **acetil CoA** entra nel ciclo di Krebs e viene ossidato a CO<sub>2</sub>.
- Nei mitocondri **gli elettroni ad alta energia trasportati da NADH e dal FADH<sub>2</sub>** verranno trasferiti alla **catena di trasporto degli elettroni** nella membrana mitocondriale interna, generando una forza proton-motrice che sarà sfruttata per dare l'energia necessaria per la sintesi dell'ATP.

Seminario



## β-Ossidazione degli Acidi grassi

Seminario

Seminario

## BETA-OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI NEI PEROSSIMI

Seminario

### Perossisomi e degradazione degli acidi grassi

- Diversamente dall'ossidazione degli acidi grassi nei mitocondri, che produce CO<sub>2</sub> ed è accoppiata alla generazione di ATP, l'ossidazione perossisomiale degli acidi grassi produce gruppi acilici e non è legata alla formazione di ATP. L'energia rilasciata durante l'ossidazione nei perossisomi è convertita in calore, e i gruppi acilici sono trasportati verso il citosol, dove vengono utilizzati per la sintesi del colesterolo e di altri metaboliti.
- Nella maggior parte delle cellule eucariotiche il perossisoma è il principale organello dove gli acidi grassi vengono ossidati, generando precursori per importanti vie biosintetiche:
  - Gli acidi grassi a catena molto lunga ("Very Long Chain Fatty A"; VLCFA), con più di 20 gruppi CH<sub>2</sub> sono degradati soltanto nei perossisomi; nelle cellule dei mammiferi, gli acidi grassi a catena media, contenenti 10 – 20 gruppi CH<sub>2</sub> possono essere degradati sia nei mitocondri che nei perossisomi.

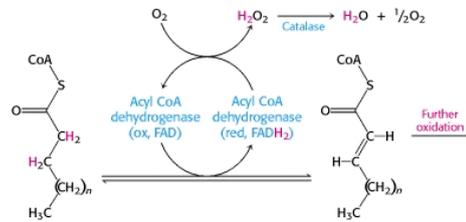
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21624/AA4362>

Seminario

### Gli acidi grassi sono anche ossidati nei perossisomi

- Nonostante la maggior parte dell'ossidazione degli acidi grassi si svolga nei mitocondri, una certa quantità di ossidazione si svolge nei perossisomi.
- L'ossidazione degli acidi grassi nei perossisomi, che si ferma al octanilCoA, può servire per accorciare le catene lunghe in modo da renderle migliori substrati per la  $\beta$  ossidazione nei mitocondri.
- L'ossidazione nei perossisomi differisce dalla  $\beta$  ossidazione nella reazione iniziale di deidrogenazione.
- Nei perossisomi, una flavoproteina deidrogenasi trasferisce gli elettroni all' $O_2$  per dare  $H_2O_2$  invece di catturare gli elettroni ad alta energia come  $FADH_2$ , come avviene nella  $\beta$  ossidazione mitocondriale.
- La catalasi è richiesta per convertire il perossido di idrogeno prodotto nella reazione iniziale in acqua e ossigeno [reazione di dismutazione].
- I passi successivi sono identici ai processi che si svolgono nei mitocondri, nonostante siano svolti da isoforme diverse degli enzimi.

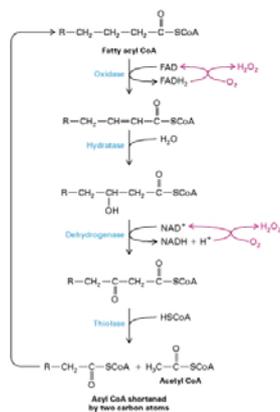
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22387/>



### Inizio della degradazione degli acidi grassi nei perossisomi

La prima disidratazione nella degradazione degli acidi grassi nei perossisomi richiede una flavoproteina deidrogenasi che trasferisce gli elettroni all' $O_2$  per produrre  $H_2O_2$ .

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22387/figure/A3074/?report=objectonly>



### Ossidazione degli acidi grassi nei perossisomi

I perossisomi degradano acidi grassi con più di 12 atomi di carbonio mediante una serie di reazioni simili a quelle usate dai mitocondri del fegato.

Tuttavia nei perossisomi gli elettroni trasferiti al FAD durante le reazioni di ossidazione sono in seguito trasferiti all'ossigeno formando  $H_2O_2$ .

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21624/figure/A4363/?report=objectonly>

### Adrenoleucodistrofia (ALD)

[nota anche come Siemerling-Creutzfeldt Disease o Addison-Schilder's disease]

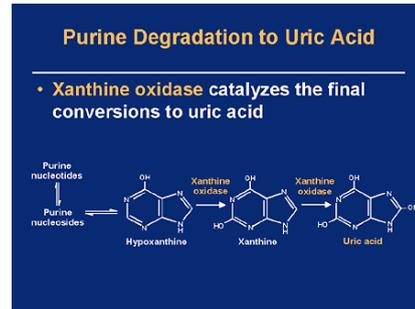


- Nella grave e letale malattia genetica adrenoleucodistrofia legata al cromosoma X (ALD), l'ossidazione nei perossisomi di acidi grassi a catena molto lunga è difettosa.
- Il gene ALD codifica per la proteina della membrana dei perossisomi che trasporta verso i perossisomi un enzima necessario per l'ossidazione di questi acidi grassi.
- Gli individui affetti hanno gravi disfunzioni neurologiche.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Adrenoleukodystrophy>

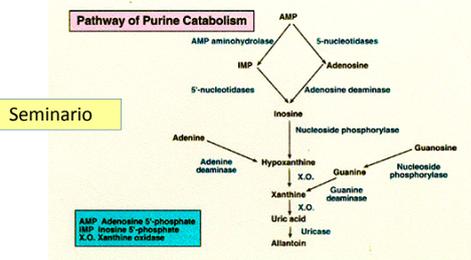
### Metabolismo dei composti azotati - 1

- Ad eccezione dei Primati, la maggior parte degli animali richiede l'urato ossidasi per ossidare l'urato (purina che si forma durante il catabolismo degli acidi nucleici e di alcune proteine).
- L'urato ossidasi catalizza il trasferimento diretto di atomi di idrogeno dal substrato all'ossigeno molecolare, formando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:
 
$$\text{Urato} + \text{O}_2 \rightarrow \text{allantoina} + \text{H}_2\text{O}_2$$
- L' H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> viene degradata dalla catalasi.
- L'allantoina viene ulteriormente metabolizzata ed escreta dall'organismo sotto forma di acido allantoico, o, nel caso dei crostacei, pesci, anfibi, di urea.



<http://img.medscape.com/slide/migrated/editorial/cmecircle/2004/3689/images/schumacher/slide006.gif>

Prodotto finale della degradazione delle purine	
Uomo (e altri primati)	urato
Ratto	allantoina
Pollo	urato
Pesci	urea



**Seminario**

**Excreted by:**

- Uric acid: Primates, birds, reptiles, insects
- Allantoin: Other vertebrates
- Allantate: Teleost fishes
- Urea: Amphibians, cartilaginous fishes
- 4NH<sub>4</sub><sup>+</sup>: Marine invertebrates

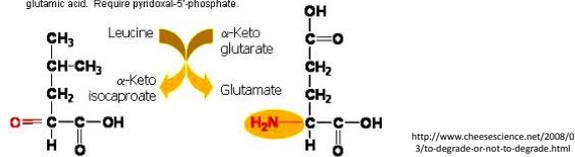
<https://ftp.kdlis.edu.cn/211-xkxj-36/doc/%B7%D6%D7%D3%9%FA%CE%EF%D1%A7%B8%AD%85%E4%CA%E9%BC%AE/%C9%FA%CE%EF%BB%AF%4D1%A7/Lehninger%20Principles%20of%20Biochemistry%20e202e/Chapt21/Sim8.htm>

### Metabolismo dei composti azotati - 2

Amminotrasferasi (transaminasi): catalizzano il trasferimento di gruppi amminici (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) dagli aminoacidi agli α-cetoacidi; processo importante nella **sintesi e degradazione degli aminoacidi**:

#### Aminotrasferase

Catalyse the transfer of amino group from amino acid to α-keto acid (usually α-keto glutarate) forming new α-keto acid and (usually) glutamic acid. Require pyridoxal-5-phosphate.

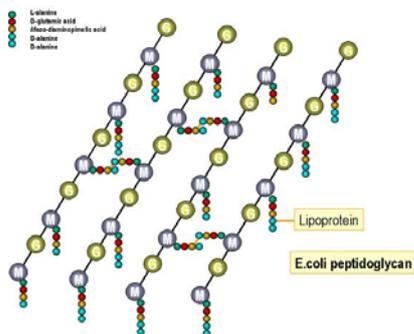


### Catabolismo di sostanze insolite

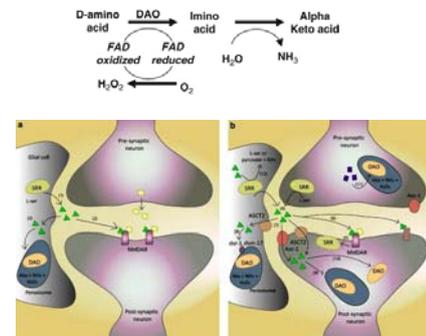
Alcuni dei substrati delle ossidasi perossisomiali sono composti per i quali la cellula non possiede altre vie di degradazione:

- D-amminoacidi** (ad es. della parete cellulare batterica non riconosciuti dagli enzimi che possono degradare gli L-amminoacidi).
- Xenobiotici** (composti estranei agli organismi biologici): idrocarburi derivati dal petrolio.

### Parete cellulare Battere



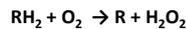
**FROM:**  
The neurobiology of D-amino acid oxidase and its involvement in schizophrenia  
L Verrall, P W J Burnet, J F Betts and P J Harrison



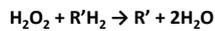
[http://www.nature.com/mp/journal/v15/n2/fig\\_tab/mp200999f2.html#figure-title](http://www.nature.com/mp/journal/v15/n2/fig_tab/mp200999f2.html#figure-title)

### Riassumendo: I PEROSSISOMI USANO L'OSSIGENO MOLECOLARE E IL PEROSSIDO DI IDROGENO PER SVOLGERE REAZIONI OSSIDATIVE

- I perossisomi sono così chiamati perché **contengono** di solito **uno o più enzimi che usano l'ossigeno molecolare per rimuovere atomi di idrogeno da substrati organici specifici** (sotto designati per R) in una reazione di tipo ossidativo che produce perossido di idrogeno ( $H_2O_2$ ):



- L'enzima **catalasi** utilizza il  $H_2O_2$  generato da altri enzimi presenti nell'organello per ossidare una grande diversità di altri substrati – incluso fenoli, acido formico, formaldeide e alcool – mediante una reazione detta “perossidativa”:



### Perossisomi nel fegato - 1

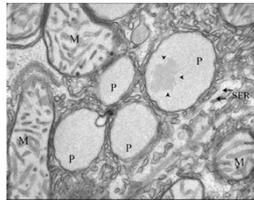
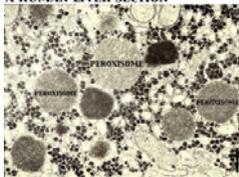
- Nel fegato una importante funzione dei perossisomi è la **detossificazione**, mediante ossidazione di sostanze potenzialmente pericolose quali:

- Alcool - cerca la metà dell'etanolo che si beve viene convertito in acetaldeide mediante ossidazione
- Fenoli
- Acido formico
- Formaldeide

(N.B. La **detossificazione dei farmaci, droghe ed altre sostanze esogene ha luogo nel reticolo endoplasmatico liscio**. I perossisomi sono coinvolti in processi di detossificazione complementari a questi).

### Perossisomi nel fegato

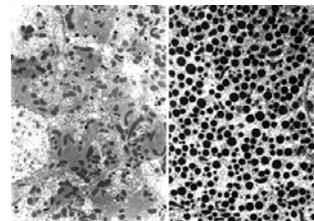
PEROXISOMES AS SEEN IN A HUMAN LIVER SECTION



Microscopia elettronica di fegato di ratto.

Ultrastruttura di **perossisomi** (P), mitocondri (M) e reticolo endoplasmico liscio (“smooth”) (SER). Il nucleo dei perossisomi, composto di urato ossidasi cristallina, è indicato da teste di freccia.

- L'**ossidazione a livello dei perossisomi** è indotta da una **dieta ricca di grassi** e dalla somministrazione di **farmaci ipolipidemici** quali il clorofibrato.



- Aumento di perossisomi nel fegato di ratto trattato con clorofibrato.

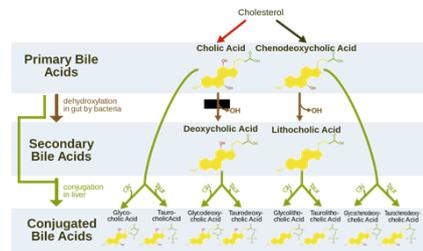
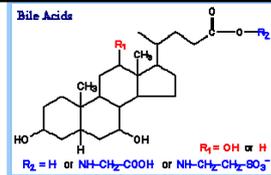
[https://en.wikipedia.org/wiki/Beta\\_oxidation](https://en.wikipedia.org/wiki/Beta_oxidation)  
<http://ajp.amjpathol.org/cms/attachment/2006218387/2028099322/gr2.jpg>

Seminario

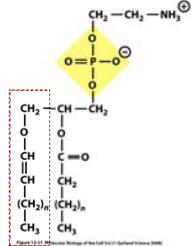
### Perossisomi del fegato Formazione dei Sali biliari - 1

- I **sali biliari** sono sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo e successivamente vengono secreti nella bile.
- Fungono da **detergenti** per mantenere i composti solubili nei grassi in soluzione acquosa, per l'escrezione di tossine e prodotti di scarto nelle feci e promuovono l'assorbimento efficace di vitamine liposolubili nell'intestino.
- Recentemente sono stati riconosciuti anche come importanti **molecole di segnalamento** che regolano la trascrizione di geni mediante l'attivazione di recettori nucleari.
- Possono anche **modulare vie di segnalamento** coinvolte nei processi di proliferazione e di morte cellulare programmata.

Seminario



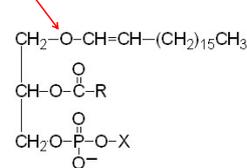
### Perossisomi e sintesi dei plasmalogeni



I **plasmalogeni** sono molto **abbondanti nei rivestimenti di mielina che isolano gli assoni delle cellule nervose**. Essi possono costituire fino al 80-90% dei fosfolipidi della membrana di mielina. Oltre ad una testa di tipo etanolamina e ad una lunga catena di acido grasso legato alla stessa impalcatura di glicerolo fosfato usato per i fosfolipidi, **i plasmalogeni contengono un alcool grasso poco comune che è legato mediante un legame di tipo etere** (in basso a sinistra).

- Una funzione biosintetica essenziale dei perossisomi delle cellule animali è la catalisi delle reazioni iniziali della **formazione di plasmalogeni**, che sono la **più abbondante classe di fosfolipidi della mielina**.
- La carenza di plasmalogeni provoca anomalie pronunciate della mielinizzazione delle cellule nervose, ragione per cui **molte disfunzioni dei perossisomi portano a malattie neurologiche**.

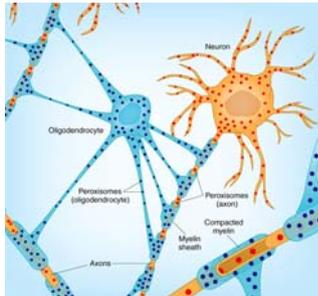
### Plasmalogeni



- I **plasmalogeni** sono lipidi complessi che somigliano ai fosfolipidi, soprattutto alla fosfatidilcolina.
- La principale differenza è che l'atomo C-1 (sn1) del glicerolo è collegato ad un gruppo **O-alchilico (-O-CH2-)** oppure ad un gruppo **O-alchenil eter (-O-CH=CH-)**.
- E' illustrato una specie base di O-alchenil eteri in cui in -X si possono trovare gruppi sostituenti simili a quelli che si trovano nei fosfolipidi.

<http://themedicalbiochemistrypage.org/lipids.html>

### Sostanza bianca - Mielina



La figura illustra schematicamente una cellula di sostegno del sistema nervoso detta oligodendrocita che avvolge simultaneamente diversi assoni con uno strato di mielina. Sono anche evidenziati i nodi di Ranvier, che sono piccole regioni degli assoni non mielinizzate.

**I perossisomi sono presenti negli strati di mielina che circondano gli assoni e sono inoltre presenti negli assoni.**

Patrick Aubourg: Axons need glial peroxisomes. Nature Genetics 39, 936 - 938 (2007)

### Perossisomi, diversità morfologica e funzionale

- ✚ **I perossisomi sono organelli insolitamente diversificati ed anche in cellule diverse di un singolo organismo essi possono contenere diversi insiemi di enzimi.**
- ✚ Possono anche **adattarsi** in modo notevole **a condizioni mutevoli**.
  - Le cellule di lieviti che vengono fatte crescere in zucchero, ad esempio, hanno perossisomi piccoli.
  - Ma quando alcune cellule di lieviti sono fatte crescere in metanolo, essi sviluppano perossisomi di grandi dimensioni che ossidano il metanolo; e quando sono fatte crescere con acidi grassi, esse sviluppano grandi perossisomi in grado di degradare gli acidi grassi ad acetyl CoA mediante  $\beta$ -ossidazione.

Alberts

### Sindrome di Zellweger

- ✚ Deriva dall'assenza di perossisomi funzionali.
- ✚ E' caratterizzato da anomalie a livello di fegato, rene e muscolo di solito provoca la morte all'età di 6 anni.
- ✚ La sindrome è provocata da un **difetto nel processo di importazione degli enzimi verso i perossisomi**.
- ✚ Le proteine di nuova sintesi rimangono nel citosol dove sono alla fine degradate.
- ✚ Un notevole aspetto della sindrome è che le cellule contengono perossisomi vuoti ma che tuttavia contengono una dotazione normale delle proteine di membrana perossisomali.
- ✚ Ciò dimostra che i pazienti con la sindrome hanno **carezza nella captazione delle proteine della matrice** ma non delle proteine della membrana.
- ✚ Perciò le mutazioni Zellweger provocano difetti in un recettore perossisomale o in proteine di trasporto per le proteine della matrice perossisomale ma non per le proteine di membrana.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21520/>

Table 1  
Enzymes in peroxisomes that generate ROS

Enzyme	Substrate	ROS
(1) Acyl-CoA oxidases		
(a) Palmitoyl-CoA oxidase	Long chain fatty acids	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
(b) Pristanoyl-CoA oxidase	Methyl branched chain fatty acids	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
(c) Trihydroxycoprostanoyl-CoA oxidase	Bile acid intermediates	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
(2) Urate oxidase	Uric acid	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
(3) Xanthine oxidase	Xanthine	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> <sup>-</sup>
(4) D-amino acid oxidase	D-Proline	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
(5) Pipecolic acid oxidase	L-pipecolic acid	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
(6) D-aspartate oxidase	D-aspartate, N-methyl-D-aspartate	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
(7) Sarcosine oxidase	Sarcosine, pipecolate	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
(8) L-alpha-hydroxy acid oxidase	Glycolate, lactate	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
(9) Poly amine oxidase	N-Acetyl spermine/ spermidine	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
(10) Nitric oxide synthase	L-Arginine	*NO
(11) Plant sulfite oxidase [165]	Sulfite	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. Biochim Biophys Acta. 1763:1755-1766, 2006.

Table 2  
Enzymes in peroxisomes that degrade ROS

Enzyme	Substrate	Enzyme is also present in
(1) Catalase	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cytoplasm (e. g., erythrocytes) and nucleus, mitochondria (rat heart only)
(2) Glutathione peroxidase	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	All cell compartments
(3) Mn SOD	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Mitochondria
(4) Cu, Zn SOD	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Cytoplasm
(5) Epoxide hydrolase	Epoxides	ER and cytoplasm
(6) Peroxiredoxin 1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cytoplasm, nucleus, mitochondria
(7) PMP 20	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peroxisomes
(8) Plant ascorbate-glutathione cycle	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peroxisomes, chloroplasts, cytoplasm, root nodule mitochondria (plants only) [27]

Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*. 1763:1755-1766, 2006.

Table 1 Disorders related to peroxisomes

Peroxisomal disease	Onset	Defect	Genes involved
<b>Peroxisome biogenesis disorders</b>			
Zellweger syndrome (ZS) (neonatal hypotonia, craniofacial dysmorphism, hepatomegaly, renal cysts, adrenal atrophy, neurological abnormalities, such as dys- or demyelination and neuronal migration defects)	Prenatal, lethal within 1 year of age	Peroxisome biogenesis	Different PEX genes
Neonatal ALD (NALD)	1 year, lethal between 1 and 5 years of age	Peroxisome biogenesis	Different PEX genes
Infantile Refsum's disease (IRD)	<1 year, lethal after 10–30 years of age; older patients are known	Peroxisome biogenesis	Different PEX genes
Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1 (RCDP type 1)	Prenatal, lethal within 1 year or the first decade; older patients are known	PTS2 matrix protein import	PEX7

Single enzyme deficiencies			
Peroxisomal disease	Onset	Enzyme and pathway affected	Genes involved
X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) (accumulation of VLCFA, progressive demyelination/neurodegeneration in the CNS, adrenal insufficiency) "Lorenzo Oil"	3–10 years for childhood ALD, 20–40 years for adult AMN, lethal	ALDP, $\beta$ -oxidation of VLCFA	ABCD1
Contiguous ABCD1/DX1357E deletion syndrome	Prenatal	ABC transporters, $\beta$ -oxidation	ABCD1, BCAP3
Pseudo-neonatal ALD (acyl-CoA oxidase deficiency)	Prenatal, lethal within the first decade	ACOX1, $\beta$ -oxidation	ACOX1
<i>n</i> -bifunctional protein deficiency/multifunctional protein 2 deficiency	Prenatal	DBP, $\beta$ -oxidation	HSD17B4
Adult-onset sensory motor neuropathy ( <i>s</i> -methylacyl-CoA racemase deficiency)	Childhood and adult	AMACR, $\beta$ -oxidation of branched chain fatty acids, including pristanic acid and bile acid intermediates; $\beta$ -oxidation of VLCFA is normal	AMACR
Refsum's disease (phytanol-CoA hydroxylase deficiency)	10–20 years	PHYH/PAHX, $\alpha$ -oxidation	PHYH/PAHX
Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 2 (DHAPAT deficiency)	<1 year	DHAPAT, ether phospho-lipid synthesis	GNPAT
Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 3 (alkyl-DHAP synthase deficiency)	Prenatal	ADHAPS, $\beta$ -oxidation	AGPS
Sterol carrier protein X deficiency	1 patient	SCPx, $\beta$ -oxidation of branched chain fatty acids only	SCP2
Hyperoxaluria type 1 (alanine glyoxylate aminotransferase deficiency)	<5 years, lethal	AGT, glyoxylate detoxification	AGXT
Acatalaemia	Adult	CAT, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -metabolism	CAT

Potential other single enzyme deficiencies			
(Peroxisomal) disease	Onset	Enzyme and pathway affected	Genes involved
Mental retardation X-linked 63, MRX63	?	Long-chain acyl-CoA synthetase 4, fatty acid activation	FACT4
Malonic aciduria (MCD localizes to mitochondria, the cytosol and peroxisomes)	Early childhood (5 years)	Malonyl-CoA decarboxylase, fatty acid oxidation, but no peroxisomal abnormalities detected so far	MLYCD
Spjergren-Larsson syndrome	At birth or soon after	Aldehyde dehydrogenase, phytanic acid metabolism/microsomal detoxification system	ALDH3A2
Glutaryl-CoA oxidase deficiency (glutaric aciduria type 3)	1 year	Glutaryl-CoA oxidase	?
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS1)	Variable (19–46 years)	Cu/Zn-superoxide dismutase 1	SOD1

Perossisomi

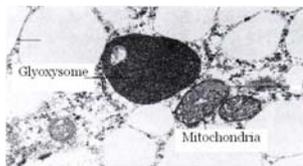
## PIANTE (INFO UTILI PER BIOLOGIA DELLA CELLULA ANIMALE)

### Perossisomi nelle piante

- ✚ I perossisomi hanno inoltre ruoli molto importanti nelle **piante**. Sono stati studiati approfonditamente due tipi diversi.
  - Un tipo è presente nelle **foglie**, dove **catalizza l'ossidazione di un sotto-prodotto della reazione cruciale che fissa il CO<sub>2</sub> in carboidrato**. Questo processo è detto **fotorespirazione** perché esso usa l'O<sub>2</sub> e rilascia CO<sub>2</sub>.
  - L'altro tipo di perossisoma è presente nei **semi in germinazione**, dove gioca un ruolo fondamentale per convertire gli acidi grassi immagazzinati nei grassi dei semi in zuccheri necessari per la crescita del germoglio di pianta. Poiché questa conversione di grassi in zuccheri richiede una serie di reazioni nota come **ciclo del gliossilato**, questi perossisomi sono anche chiamati **gliossisomi**. **Nel ciclo del gliossilato, due molecole di acetil CoA prodotte dalla degradazione degli acidi grassi nei perossisomi sono utilizzate per sintetizzare acido succinico, che esce dal perossisoma e viene convertito in glucosio**. Il ciclo del gliossilato **non** ha luogo nelle cellule animali, e quindi **gli animali non sono in grado di convertire acidi grassi dei grassi in carboidrati**.

### Gliossisomi

- ✚ I **Gliossisomi** sono organelli simili ai perossisomi che si trovano nei semi delle piante e che ossidano i lipidi come sorgente di carbonio e di energia per la crescita. Essi contengono molti degli enzimi dei perossisomi oltre a che ad ulteriori **enzimi utilizzati per convertire gli acidi grassi in precursori del glucosio**.



<http://www.biochem.arizona.edu/classes/bioc462/462bh2008/462bhonorsprojects/462bhonors2003/maishk/Glyoxysome.JPG>

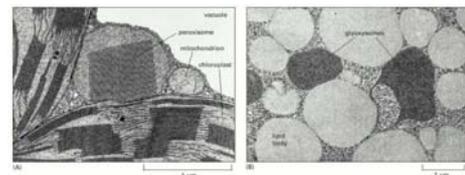


Foto al microscopio elettronico di due tipi di perossisomi che si trovano nella cellule vegetali

- (A) Un perossisoma con un centro paracristallino in una cellula del mesofilo di una foglia di tabacco. Si ritiene che la sua stretta associazione con il cloroplasto faciliti lo scambio di materiali fra questi organelli durante la fotorespirazione.
- (B) Perossisomi in una cellula di cotiledone immagazzinatrice di grasso di un seme di pomodoro 4 giorni dopo la germinazione. In questo caso i perossisomi (gliossisomi) sono associate ai corpi lipidici dove il grasso è immagazzinato, riflettendo il loro ruolo chiave nella mobilizzazione del grasso e gluconeogenesi [sintesi del glucosio a partire dai grassi; accade solo nelle piante] durante la germinazione del seme.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26858/figure/A2198/>