

PEROXISOMAS: ORGANELOS POLIFACÉTICOS*

Rocío Salceda Sacanelles

RESUMEN

Los peroxisomas son organelos derivados del retículo endoplásmico que llevan a cabo una gama de actividades metabólicas en respuesta a cambios ambientales y demanda celular. Alteraciones en la biogénesis de los peroxisomas, son la causa de diversos padecimientos en el ser humano que llevan a la muerte durante la infancia. Los cambios en el contenido de enzimas y en el número de peroxisomas se mantienen a través de una dinámica y compleja maquinaria de proteínas. Esta revisión presenta las diversas funciones de estos organelos, así como los recientes progresos en su biogénesis, proliferación, degradación y su relación con las mitocondrias.

PALABRAS CLAVE: peroxisomas, biogénesis, peroxinas, transporte de proteínas, glioxisoma, glucosoma, ubiquitinación, beta-oxidation, mitocondria.

ABSTRACT

Peroxisomes are endoplasmic reticulum-derived organelles in eukaryotic cells, which have diverse metabolic roles in response to environmental changes and cellular demands. The functional importance of peroxisomes in humans is highlighted by peroxisome biogenesis disorders. The accompany changes in enzyme content or abundance of peroxisomes are accomplished by dynamically operating membrane- and matrix-protein transport machineries. This review addresses recent progress in understanding peroxisomal biogenesis, proliferation, degradation, as well as its relation with mitochondria.

KEY WORDS: peroxisome biogenesis, peroxin, protein transport import, ubiquitination, glycolysis, glyoxalate, beta-oxidation, mitochondria.

INTRODUCCIÓN

Las células eucariontes se caracterizan por separar sus diferentes vías metabólicas en compartimientos discretos aislados por membranas, denominados organelos. Los peroxisomas son organelos de una sola membrana, se observan como vesículas circulares u ovoides con diámetro de 0.1 a 1.0 μm . Se caracterizan por inclusiones cristalinas derivadas de una enorme concentración de enzimas que llevan a cabo una variedad de reacciones metabólicas, cuyas actividades se ajustan de acuerdo a las necesidades, estados de desarrollo y tipos celulares.

TIPOS DE PEROXISOMAS Y FUNCIÓN

Desde su primera descripción, hecha

por Rhodin en 1954, así como su caracterización bioquímica, llevada a cabo por de Duve en 1966, se identificó la existencia de distintos tipos de peroxisomas, llamados en conjunto microcuerpos (1); dentro de éstos se han caracterizado los glucosomas, glioxisomas y los peroxisomas propiamente dichos.

Los glucosomas son característicos de cinetoplástidos (como el tripanosoma), pueden verse como una rama de los peroxisomas con funciones adicionales, específicamente la glucólisis y reutilización de purinas. La presencia de enzimas glucolíticas para la conversión de glucosa en 3-fosfoglicerato es lo que distingue a los glucosomas. No existe síntesis neta de ATP en el glucosoma, pero el 3-fosfoglicerato es metabolizado

posteriormente en el citoplasma generando ATP por fosforilación a nivel de sustrato. La regeneración de equivalentes reductores necesarios para la glucólisis se obtiene por una lanzadera entre el glucosoma y la mitocondria (2).

Por su parte, los glioxisomas se caracterizan por la presencia de una serie de enzimas que llevan a cabo el ciclo del glioxilato, se encuentran principalmente en plantas, particularmente en las semillas oleaginosas, en las que juegan un papel fundamental en la utilización de las reservas para iniciar la germinación (3). En esencia, el ciclo del glioxilato es una forma modificada del ciclo de Krebs, que ocurre en la mitocondria, el cual se salta los pasos de descarboxilación permitiendo la

*Recibido: 17 de junio de 2008 Aceptado: 9 de septiembre de 2008

Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular y Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F., México. Correo E: rsalceda@ifc.unam.mx

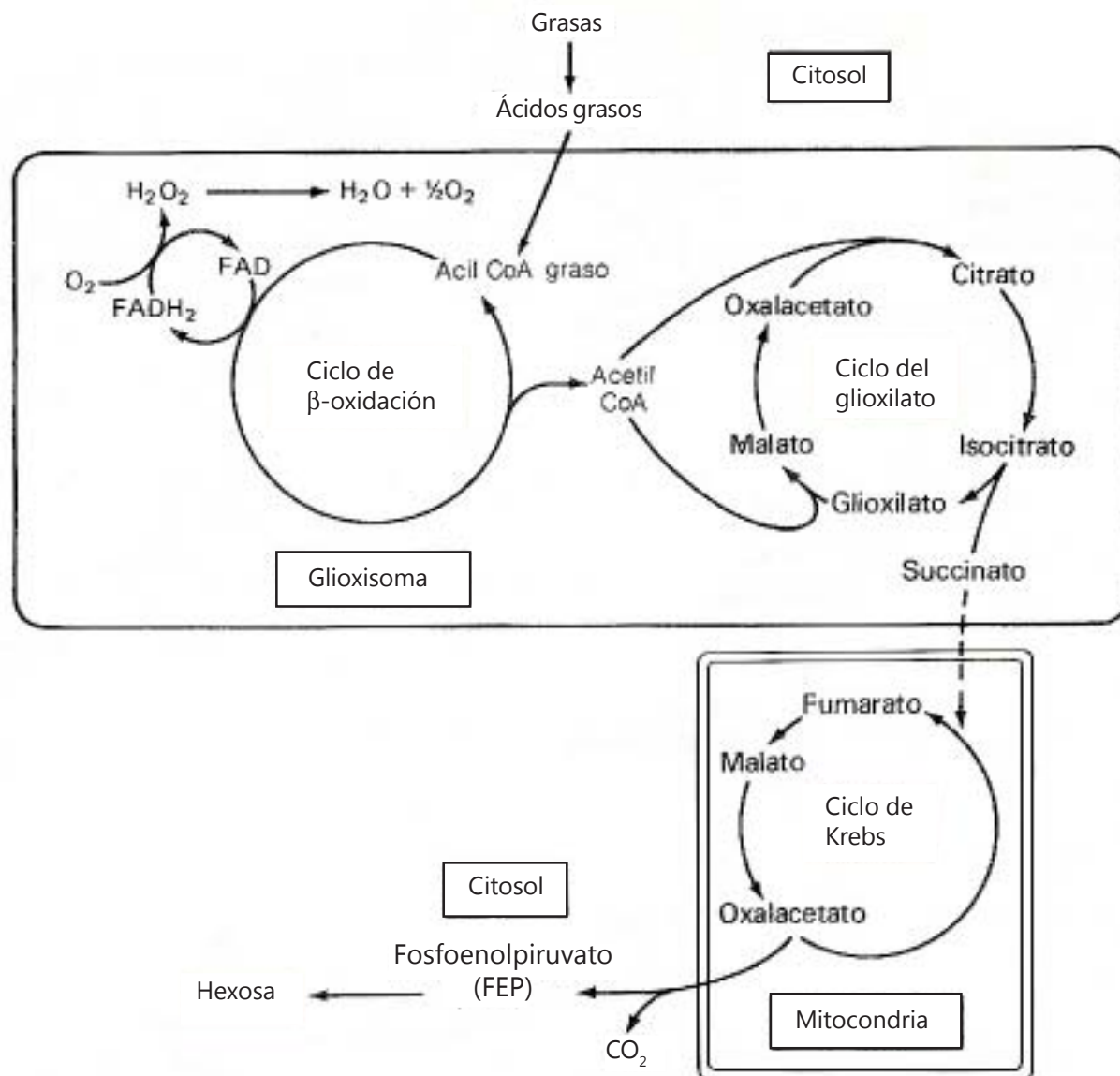


Figura 1. Conversión gluconeogénica de grasas en azúcares durante la germinación y crecimiento de las semillas. Los ácidos grasos entran al glioxisoma y son convertidos a acetil CoA la cual entra al ciclo del glioxilato, el succinato producido en este ciclo es transferido a la mitocondria, en donde es convertido a oxaloacetato en el ciclo de Krebs. El oxaloacetato sale al citoplasma, donde se convierte en azúcares. Notese que las reacciones asociadas a la beta-oxidación llevan a la producción de H₂O₂ que es eliminado por la actividad de la catalasa.

producción neta de esqueletos de carbono y no la pérdida como CO₂, participando así en la gluconeogénesis (Fig. 1).

La matriz de los peroxisomas contiene más de 50 enzimas diferentes relacionadas con distintas vías metabólicas (Tabla 1) (4). Dos vías altamente conservadas en los peroxisomas son la beta-oxidación de los ácidos grasos y el metabolismo del peróxido de hidrógeno (H₂O₂). En la

mayoría de los organismos los peroxisomas contienen un número de oxidasas (como la urato oxidasa requerida en el catabolismo de purinas) que reducen el oxígeno a través de oxidar a una variedad de substratos (lactato, glicolato, D-aminoácidos, ácido úrico, etc.).

Además, participan en la alfa-oxidación de ácidos grasos específicos, catabolismo de poliaminas, prostaglandinas, eicosanoides y en la biosíntesis

de esteroides y plasmalógenos (que contribuyen a más del 80% del contenido de fosfolípidos en la materia blanca del cerebro). También están implicados en el metabolismo de radicales libres de oxígeno y óxido nítrico, así como en la señalización intra e intercelular (como el factor de transcripción de tipo receptor nuclear que participa en la proliferación peroxisomal, PPAR). Asimismo, estos organelos participan en los pasos

TABLA 1
Enzimas y vías metabólicas en diferentes tipos de microcuerpos.*

	Mamíferos	Levadura	Semilla	Tripanosoma
Beta-oxidación de ácidos grasos	+	+	+	+
Catalasa	+	+	+	+
Síntesis de éter-fosfolípidos	+	--	--	+
Glucólisis	--	--	--	+
Ciclo del glioxilato	--	+	+	--
Síntesis de isoprenoides	+	--	?	?
Reutilización de Purinas	--	--	--	+

* Actividad enzimática presente (+), ausente (--), se desconoce (?).

finales en la síntesis de penicilina y reacciones de foto respiración en las hojas de las plantas.

En las células de mamíferos los peroxisomas se mueven continuamente en el citoplasma a través de microtúbulos y proteínas motoras: dineinas y kinesinas; se desconoce si los filamentos de actina participan en su desplazamiento.

BIOGÉNESIS

Formación de vesículas.

El origen de los peroxisomas ha sido controversial, aunque se consideran organelos autónomos que resultan de la herencia materna. Estudios bioquímicos recientes en los que se ha utilizado microscopía de fluorescencia, proporcionaron evidencia de que el retículo endoplásmico (RE) es la fuente de membranas durante la formación de novo de los peroxisomas. La proteína Pex3 se observó que se concentra en distintos puntos del RE, formando un subcompartimiento dinámico: el retículo preperoxisoma. Múltiples observaciones demuestran que proteínas de la membrana peroxisomal son dirigidas al RE, secretadas en

sitios especializados e incorporados a vesículas que se separan del RE generando precursores de peroxisomas (preperoxisomas), las peroxinas se fusionan con estas vesículas permitiendo su crecimiento y maduración (Fig. 2), (5).

La introducción de un gen de síntesis de membrana peroxisomal en mutantes de levadura y células de mamífero, induce la formación de novo del organelo, por lo que ahora se consideran como entidades semi autónomas que constituyen parte de la vía secretora.

La preservación de las funciones peroxisomales se debe a que las células desarrollan mecanismos moleculares que permiten mantener la población de estos organelos durante la división celular. El número de peroxisomas es regulado por varios procesos: formación a partir del RE, fusión de peroxisomas (aunque no se conoce el mecanismo), fisión que lleva a la formación de dos peroxisomas y pexofagia (degradación específica de peroxisomas), que ocurre cuando la célula se libera de condiciones que llevan a la proliferación de éstos.

La división del peroxisoma ocurre por elongación o crecimiento de éste, constricción de la membrana y fisión. Varias proteínas participan en la

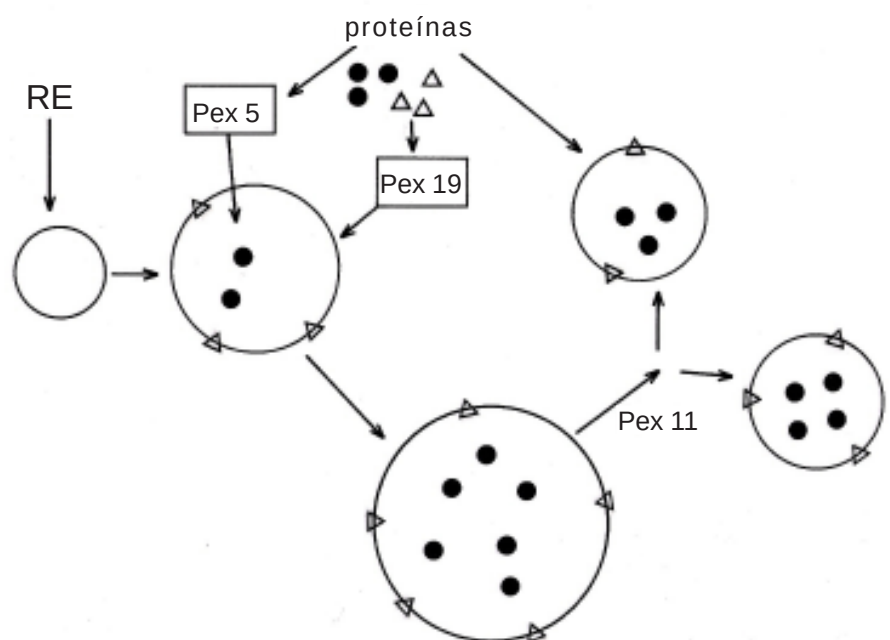


Figura 2. Biogénesis de peroxisomas. Vesículas peroxisomales se originan en regiones especializadas del retículo endoplásmico (RE). El crecimiento de estas vesículas ocurre por fusión con otras vesículas preperoxisomales, con la participación de Pex11, y a través de la incorporación de proteínas a la membrana y matriz del organelo.

biogénesis de este organelo a las que en general se les llama peroxinas (Pex) (5). La saturación de las proteínas de la matriz, promueve que la Pex16 inicie la biosíntesis y movimiento de lípidos de la membrana que permite su crecimiento.

La proteína Pex11 participa en la elongación y proteínas relacionadas a la dinamina (GTPasa grande que participa en muchas reacciones de escisión de vesículas) catalizan la fisión. Además, la Pex11 participa en el eficiente proceso de transporte a través de la membrana y la importación de proteínas a la matriz del peroxisoma. La GTPasa Rho1 participa en la organización de actina en la membrana peroxisomal, que permite la elongación y posterior fisión del mismo; el evento de fisión se asocia a proteínas relacionadas a la dinamina, Vps1 y Dnm1, que también participan en la fisión mitocondrial.

Otras peroxinas están implicadas en la regulación del tamaño y número de peroxisomas (Pex30, Pex31, Pex32), la carencia de Pex30 lleva a un aumento en el número, mientras que la ausencia de Pex31 o Pex32, lleva a un aumento en el tamaño, aunque el mecanismo se desconoce.

PROLIFERACIÓN

Una característica de los peroxisomas es su capacidad de proliferar y multiplicarse, o ser degradados en respuesta a estímulos nutricionales o ambiente extracelular. Así, en las células de mamífero, su número y tamaño incrementan notablemente cuando se añaden activadores del receptor PPAR α , que pertenece a la familia de factores de transcripción nuclear, el cual se activa por ligandos lipídicos y regula la expresión de genes asociados al metabolismo de lípidos y la diferenciación de adipocitos (6). La proliferación de peroxisomas también se induce por la exposición de ciertos xenobióticos que

activan la transcripción de genes que participan en la función del organelo.

HERENCIA

Los peroxisomas son organelos altamente dinámicos que presentan cambios en su forma y tamaño. La distribución de estos organelos, particularmente durante la división celular, requiere de su movimiento a lo largo del citoesqueleto, el cual se efectúa por proteínas motoras. En levaduras, cuando la yema se hace visible los peroxisomas se reúnen en la corteza de la célula madre y son rápidamente transportados a la yema, esto ocurre a través de filamentos de actina y la fuerza motriz se realiza por una miosina de tipo V, Myo2; la mitad de los peroxisomas se transportan a la célula hija y el resto permanecen fijos a la superficie de la célula madre. Las proteínas Inp1 e Inp2 participan en la retención y movilidad de los peroxisomas, respectivamente. La Inp1 es una proteína periférica de la membrana del peroxisoma que se une a la membrana plasmática y permite la retención del organelo a la célula madre. La Inp2 es una proteína integral de la membrana que funciona como un receptor de peroxinas que reclutan a la miosina (5).

IMPORTACIÓN DE PROTEÍNAS AL PEROXISOMA

Debido a que los peroxisomas no contienen DNA, todas las proteínas de la membrana del peroxisoma son codificadas en el núcleo, sintetizadas en ribosomas libres en el citoplasma y transportadas al interior del peroxisoma totalmente plegadas y aún en forma oligomérica.

Existen al menos dos tipos de señal para dirigir a las proteínas al peroxisoma, las proteínas de membrana de clase I y II; las primeras requieren de Pex19, que funciona como chaperona y receptor para la importación de estas proteínas. Las

proteínas de clase II no se dirigen directamente al peroxisoma, viajan al RE por una ruta desconocida y después se insertan en la membrana.

Las proteínas de la matriz son transportadas a través de cuatro etapas: son identificadas por un receptor citoplásmico que las guía a un sitio de anclaje en la membrana peroxisomal, después de su traslocación, el complejo se separa y el receptor regresa al citoplasma (7).

La mayoría de las proteínas de la matriz presentan un tipo de señal (PTS1) en el C-terminal que consiste de un tripéptido (ser/ala, lis/arg/his, leu), secuencia que es reconocida por el receptor soluble, Pex5. El otro tipo de señal (PTS2) corresponde a un nonapéptido con una secuencia consenso (arg/gln, leu/val/ile)-X5, (his/gln), (leu/ala) cercana al N-terminal de la proteína, que es reconocida por Pex7. Alternativamente, un número pequeño de proteínas puede importarse independientemente de estas dos PTS.

El receptor soluble, Pex5, de la señal PTS1 es el principal factor de reconocimiento de esta señal destinada a los peroxisomas. El ciclo de este receptor involucra reconocimiento de la molécula cargo en el citosol, anclaje del complejo receptor-cargo a la membrana, la liberación del cargo en la matriz y translocación del receptor hacia el citosol (Fig. 3).

El complejo de anclaje de la maquinaria de importación en la membrana peroxisomal consiste de tres peroxinas: Pex13, Pex14 y Pex17; que se piensa forman un poro transitorio en la membrana en el que Pex14 es el sitio de entrada del receptor al complejo.

El mecanismo de translocación se desconoce, una vez que la proteína se libera en la matriz, Pex5 es translocado al citoplasma. Estudios en sistemas libres de células y utilizando células silvestres y mutantes, demostraron que Pex5 es importado y exportado por

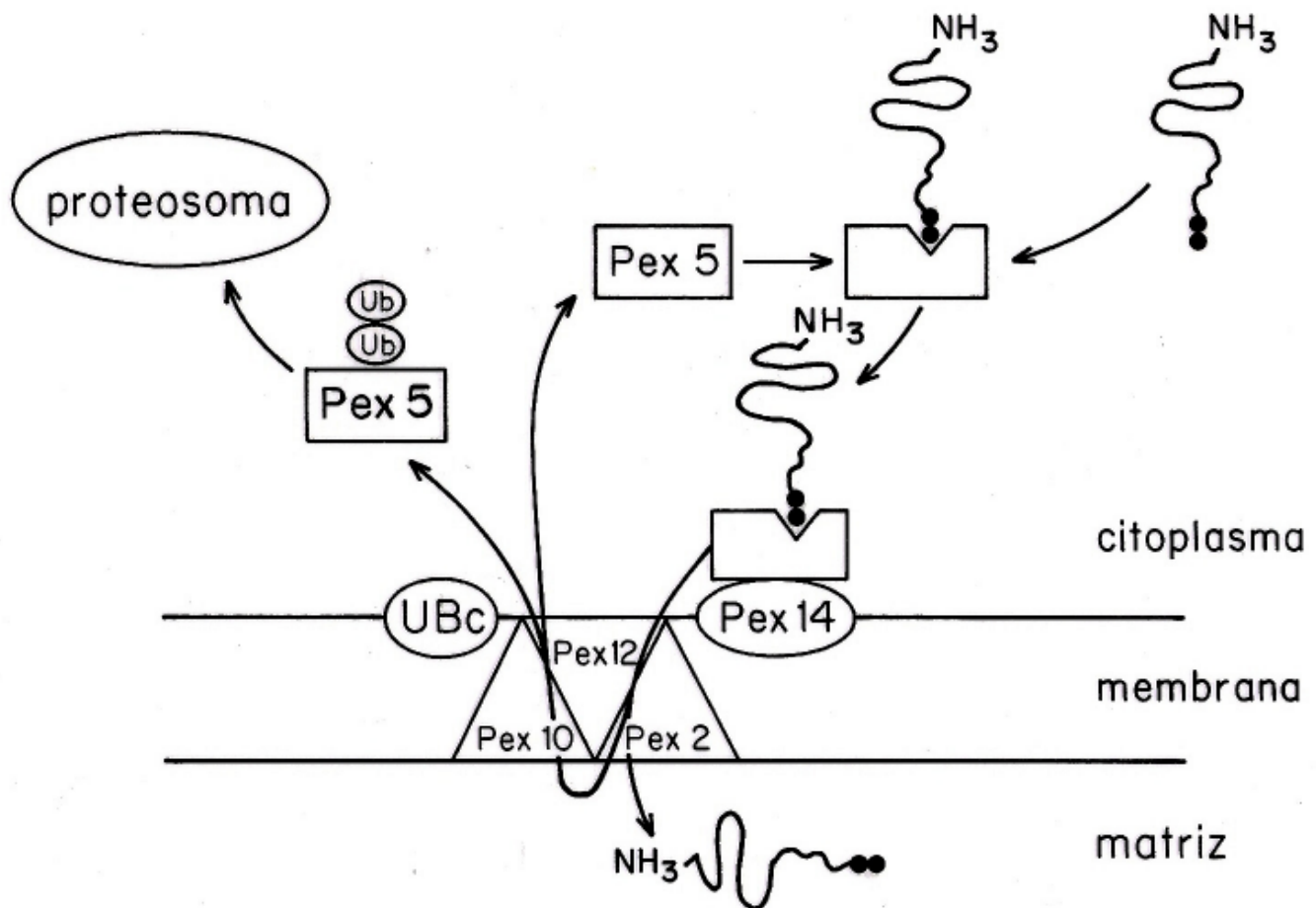


Figura 3. Importación de proteínas a la matriz del peroxisoma. El receptor Pex5 reconoce y asocia a las proteínas con la señal PTS, el complejo se ancla a varias proteínas, entre ellas Pex14 y se liberan las proteínas PTS en la matriz del peroxisoma. Pex5 puede monoubiquitinarse y ser exportado nuevamente al citoplasma por un mecanismo dependiente de ATP, mediado por Pex1 y Pex6. Adicionalmente, Pex5 puede poliubiquitinarse en la membrana siendo así etiquetado para su degradación en el proteosoma.

múltiples ciclos en el peroxisoma, lo que ocurre de manera independiente de ATP pero dependiente de temperatura. Por el contrario, la liberación de Pex5 al citoplasma requiere de ATP, y Pex1 y Pex6 son las proteínas motoras de esta translocación (8). Pex1 y Pex6 son miembros de una gran familia de ATPasas asociadas con varias actividades celulares (AAA) que incluyen el transporte vesicular, reparación de ADN y localización de la GTPasa Rho1. Se piensa que el pegado e hidrólisis de ATP inducen cambios conformacionales en las peroxinas AAA que generan la fuerza motriz que empuja a Pex5 hacia fuera del peroxisoma.

Más interesante aún, los receptores de PTS, Pex5, Pex18 y Pex20 son ubiquitinados. Pex5 puede modificarse por mono ubiquitinación, la cual constituye una señal de exportación hacia el citoplasma. La ubiquitina se activa de forma dependiente de ATP y la hidrólisis de otro ATP por Pex1 y Pex6 se requiere para la separación del receptor ubiquitinado de la membrana. Alternativamente, Pex5 puede poliubiquitinarse, lo que ocurre exclusivamente en la membrana peroxisomal; la poliubiquitinación requiere la actividad de las enzimas Ubc4p, Ubc5 y Ubc1 y marca al receptor para su degradación en el proteosoma (Fig. 3) (7).

PEXOFAGIA

La degradación selectiva de peroxisomas ocurre vía un proceso relacionado con la autofagia llamado pexofagia que se ha estudiado ampliamente en levaduras. Existen dos formas de pexofagia: macro y micropexofagia (9). La primera ocurre únicamente en peroxisomas maduros. Los peroxisomas marcados para degradación son secuestrados por varias capas de membranas, de origen desconocido, que constituyen el pexofagosoma que se fusiona con la vacuola, en levaduras, y es degradado por las enzimas hidrolasas.

En la micropexofagia, la membrana vacuolar desarrolla profusiones en su membrana cercana

a los peroxisomas y los engloba. Este mecanismo parece requerir de más de 14 proteínas, muchas de las cuales participan también en la macropexofagia.

INTERRELACIÓN CON LA MITOCONDRIA

Bajo condiciones en que la biogénesis de peroxisomas es defectuosa, se han observado alteraciones funcionales y estructurales de la mitocondria; por ello, se piensa que cambios en la relación entre estos organelos puede estar asociada a la degeneración celular y enfermedades en el ser humano.

Los peroxisomas y mitocondrias son organelos de diferente origen evolutivo. La mitocondria, adicional a su función en la conversión de energía, participa en el control del estado redox de la célula, la homeostasis del calcio y en la apoptosis (10). A pesar de las claras diferencias entre estos organelos, diversos estudios indican que comparten ciertas similitudes morfológicas y funcionales: ambos organelos adoptan una variedad de formas y comparten componentes de su maquinaria de división.

Mientras que la mitocondria realiza funciones específicas (producción de ATP), los peroxisomas, se considera, tienen múltiples funciones. La homeostasis de los lípidos en la célula se mantiene por la oxidación de ácidos grasos y acumulación de triglicéridos en la que participan ambos organelos.

En la mitocondria, el primer paso de la beta-oxidación de ácidos grasos es catalizada por varias deshidrogenasas unidas a FAD, las cuales donan sus electrones a la cadena respiratoria. La beta-oxidación en los peroxisomas no participa en la formación de ATP, la energía se disipa como calor y por tanto contribuye a la termogénesis; por su parte donan los electrones directamente al oxígeno molecular

formando H_2O_2 , que se rompe en O_2 y agua por la actividad de la catalasa. Más aún, una gran interacción metabólica existe entre los peroxisomas, mitocondrias y cloroplastos en las hojas de las plantas en donde los peroxisomas convierten el glicolato, formado en la fotosíntesis, en glicina y serina lo que se conoce como foto respiración (11).

En células animales los peroxisomas y las mitocondrias presentan sistemas de beta-oxidación de lípidos, los cuales tienen diferente especificidad de sustratos. Los peroxisomas oxidan ácidos grasos de cadena muy larga, ácidos dicarboxílicos de cadena larga, precursores de ácidos biliares, prostaglandinas, leucotrienos y ácidos grasos poli insaturados; mientras que la mitocondria cataliza la beta-oxidación de ácidos grasos de cadena menor como: el palmitato, oleato y linoleato.

La cadena respiratoria de la mitocondria es el sitio principal de producción de radicales libres. La formación de radicales superóxido ocurre en el complejo I (NADH- coQ reductasa) así como en el complejo III (citocromo c oxidasa) de la cadena respiratoria. El superóxido puede rápidamente convertirse en especies reactivas de oxígeno (ERO) más potentes (H_2O_2 , radicales hidroxilo, peroxinitrito), los cuales pueden actuar sobre diferentes moléculas llevando a la inactivación de proteínas, lípidos y DNA en la mitocondria u otras regiones de la célula.

La mitocondria contiene moléculas antioxidantes (glutación, NADH, tio-redoxina) y enzimas que minimizan el daño oxidativo a partir de la descomposición de ERO (superóxido dismutasa dependiente de manganeso (Mn-SOD), glutación reductasa, peroxidasa).

En los peroxisomas, las numerosas oxidasas, junto con el citocromo B5 y un citocromo P-450, producen ERO

(H_2O_2 , radicales superóxido, radicales hidroxilo y óxido nítrico) (12). Se estima que cerca del 35% del H_2O_2 producido en el hígado de la rata se genera por las oxidasas de peroxisomas, constituyendo 20% del total del consumo de oxígeno. Estos organelos también tienen múltiples enzimas antioxidantes (catalasa, Cu-Zn-SOD, glutación peroxidasa).

Mitocondrias y peroxisomas comparten distintas vías metabólicas y la maquinaria de fisión; además, recientes estudios demostraron que una proteína unida a la membrana externa mitocondrial se incorpora en pequeñas vesículas que fusionan su contenido a los peroxisomas, indicando nuevas rutas de comunicación entre ellos (13).

Por lo anterior, resulta relevante el hecho de que la mitocondria pueda iniciar la apoptosis celular. En este sentido, recientemente se han descubierto nuevas funciones de los peroxisomas en el desarrollo, diferenciación y morfogénesis (10, 12) y defectos en este organelo están conectados con carcinogénesis, neurodegeneración y envejecimiento (10).

PATOLOGÍAS

La importancia de los peroxisomas resalta por los desordenes en su biogénesis que llevan a alteraciones en humanos que incluyen el síndrome de Zellweger, enfermedad infantil de Refsum y adrenoleucodistrofia neonatal. Se conocen al menos 20 enfermedades peroxisomales de origen genético con manifestaciones clínicas y bioquímicas heterogéneas, las que se caracterizan por defectos en la biogénesis o deficiencia en alguna enzima, como el caso de la urato oxidasa que causa la gota. Ambos tipos presentan defectos similares, la mayoría presentan daño neurológico y llevan a la muerte a temprana edad (14).

Trece grupos complementarios de heterogeneidad genética se han identificado en los desordenes de la biogénesis de peroxisomas, en la que más de 30 peroxinas se requieren. Análisis de estos grupos complementarios reveló que la causa más común de desórdenes en la biogénesis peroxisomal son mutaciones en Pex1.

EVOLUCIÓN

Para los peroxisomas, se ha propuesto un origen endosimbiótico; mas, estudios recientes sugieren que se derivaron de la membrana plasmática, de manera semejante al RE (15). Se ha especulado que, inicialmente, los peroxisomas pudieron llevar a cabo una función protectora de destoxificación de oxígeno y que fueron previos a la mitocondria. Conforme a lo anterior, las enzimas de la beta-oxidación de ácidos grasos son completamente peroxisomales en plantas y hongos.

Análisis del genoma del parásito *Plasmodium falciparum* no ha revelado la presencia de genes PEX, sugiriendo que no existen peroxisomas en este protozoario. En contraste, varios

genes PEX se han identificado en tripanosomátidos (16). Verdaderos homólogos de proteínas semejantes a la dinamina se desconocen en *Saccharomyces*. Proteínas que participan en los procesos de endocitosis no tienen parecido alguno a la dinamina; es posible que los eucariontes evolucionaran construyendo la dinamina a través de reclutar dominios de una proteína primitiva semejante a ésta. Puede especularse que por duplicación y divergencia de genes, estas proteínas evolucionaron en distintos grupos con distintas funciones en diversos procesos celulares.

CONCLUSIONES

Si bien en los últimos 20 años se han realizado grandes avances en el estudio de los peroxisomas, uno de los retos que se presentan es dilucidar los mecanismos moleculares de inserción de proteínas de membrana del organelo; de particular interés es conocer los mecanismos de gemación de peroxisomas a partir del RE y la fisión del peroxisoma maduro, así como la identificación de nuevos componentes de la pexofagia, lo que

permitirá entender la homeostasis de peroxisomas.

La presencia de diversas vías metabólicas en glucosomas y glioxisomas ofrece la oportunidad de estudiar los genes participantes y señales que los regulan, así como su biogénesis.

Asimismo, el proceso que mantiene la comunicación con otros organelos, en particular la mitocondria y el cloroplasto, está lejos de ser comprendido. La mitocondria y el peroxisoma están unidos metabólicamente, lo que requiere una coordinación entre la biogénesis, recambio y herencia, que puede estar asociada a la degeneración celular observada en distintas enfermedades. El estudio de la interrelación de estos dos organelos y su implicación funcional ampliará el conocimiento de la dinámica celular y permitirá avances en aspectos clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Apoyado parcialmente por PAPIME / UNAM EN217504.

REFERENCIAS

1. de Duve C (1996) The birth of complex cells. *Sci Am* 274: 50-57.
2. Opperdoes FR (1987) Compartmentation of carbohydrate metabolism in trypanosomes. *Annu Rev Microbiol* 41: 128-151.
3. Eastmond PJ, Graham A (2001) Re-examining the role of the glyoxylate cycle in oilseeds. *Trends Plant Sci* 6: 72-77.
4. Wanders RJA, Waterham HR (2006) Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited. *Annu Rev Biochem* 75: 295-332.
5. Fagarasanu A, Fagarasanu M, Rachubinski RA (2007) Maintaining peroxisome populations: A story of division and inheritance. *Ann Rev Cell Dev Biol* 23: 321-344.
6. Kliever SA, Umesono K, Noonan DJ, Heyman RA, Evans RM (1992) Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferators signalling pathways through heteromeric formation of their receptors. *Nature* 358: 771-774.
7. Platta HW, Erdman R (2007) Peroxisomal dynamics. *Trends Cell Biol* 17: 474-484 (3).
8. Gouveia AM, Guimaraes CP, Oliveira ME, Reguenga C, Sa-Miranda, Azevedo JE (2002) Characterization of the peroxisomal cycling receptor Pex5p, using a cell-free in vitro import system. *J Biol Chem* 278: 226-232.
9. Sakai Y, Oku M, van der Klei IJ, Kiel JA (2006) Pexophagy: Autophagic degradation of peroxisomes. *Biochem Biophys Acta* 1763: 1767-1775.

10. Schrader M, Yoon Y (2007) Mitochondria and peroxisomes: are the "big brother" and the "little sister" closer than assumed? *BioEssays* 29: 1105-1114.
11. Reumann S, Weber AP (2006) Plant peroxisomes respire in the light: some gaps of photorespiratory C (2) cycle have become filled-others remain. *Bichim Biophys Acta* 1763: 1496-1510. (30 de 4).
12. Schrader M, Fahimi HD (2006) Peroxisomes and oxidative stress. *Bichim Biophys Acta* 1763: 1755-1766.
13. Neuspiel M, Schauss AC, Braschi E, Zunino R, Rippstein P, Rachubinski RA, Andrade-Navarro MA, McBride HM (2008) Cargo-selected transport from the mitochondria to peroxisomes is mediated by vesicular carriers. *Curr Biol* 18: 102-108.
14. Wanders RJ (2004) Metabolic and molecular basis of peroxisomal disorders: a review *Am J Med Genet* 126A: 355-375.
15. Schluter A, Ripp R, Fourcade S, Mandel JL, Poch O, Pujol A (2006) The evolutionary origin of peroxisomes: An ER-peroxisome connection. *Mol Biol Evol* 23: 838-854.
16. Flaspohler JA, Rickoll WL, Beverley SM, Parsons M (1997) Functional identification of a *Leishmania* gene related to the *peroxin2* gene reveals common ancestry of glycosomes and peroxisomes. *Mol Cell Biol* 17: 1093-1101.