

Peroxisomen ezaugarri funtzionalak eta garrantzi toxikologikoa

*Arantza Ibabe
Ibon Cancio
Miren P. Cajaraville*

Zitologia eta Histologia Laborategia
Zoologia eta Animalia Zelulen Dinamika Saila
Euskal Herriko Unibertsitatea
644 P.K., 48080 BILBO

Laburpena: lan honen helburua, peroxisomak zer diren eta betetzen dituzten funtzioak aztertzea da. Gaur egun, bestalde, inguruneko poluitzaile organikoen biomarkatzaile modura balio ote duten ikertzen ari da. Peroxisomak duten jardura oxidatiboaren ondorioz, hidrogeno peroxidoaren homeostasian funtzio garrantzitsua betetzen dutenez, zenbait poluitzaile ez genotoxikoek (hots, genoman eragin zuzenik gabekoek) sortzen dituzten minbizien eragiletzat jotzen dira. Gizakiaren jardueren ondorioz poluitzaile hauek ugartu egin dira itsasoan, eta itsas-animaliek peroxisomak ugartuz erantzuten dutenez, peroxisomen proliferazioa poluitzaile organikoen biomarkatzaile ona izan daiteke.

1. PEROXISOMEN DEFINIZIOA ETA HAIEN AURKIKUNTZAREN HISTORIA LABURRA

Peroxisomak organulu zitoplasmatikoak dira, mintz bakunez inguratuak, matrize fin eta bikortsua dutenak, eta ia zelula-mota eukariotiko guztietan ageri direnak. 1954an arratoiaren giltzurrun-hodietako epitelioan aurkitu ziren, eta gorputz esferiko obal modura deskribatu ziren; funtzio bat egotzi ezinean, «mikrogorputz» izena eman zitzaion [1, 2].

1960ko hamarkadan, Biologia Zelularren sortzaileetariko bat den, eta Nobel saria irabazitakoa den Christian de Duve ikertzaile belgiarrak, organulu berri bat aurkitu eta karakterizatu zuen frakzionamendu zelularren bidez. Hidrogeno peroxidoa ekoizten zuten flabina oxidasak eta molekula bera erreduzitzen zuten katalasa entzima gordetzen zituen organulua zela egiaztatu zuen. Hidrogeno peroxidoaren metabolismoan zeukaten garrantzia zela eta, «peroxisoma» terminoaz izendatu zituen [1, 2, 3]. Peroxisoma aurkitu berriak eta lehenago mikroskopistek deskribaturiko mikrogorputzak organulu berari dagozkion bi izen besterik ez dira.

1968an zenbait ikertzailek metodo histokimiko bat garatu zuten mikroskopioaren bitartez peroxisomen markatzaile modura erabiltzen den katalasa entzimaren jarduera erakusteko [2]. Peroxisomen behaketa selektiboa baimentzen duen metodo honi esker peroxisomen presentzia eta egitura deskribatu zen ia zelula-mota eukariotiko guztietan. Peroxisomen forma eta tamaina espeziearen eta organoaren arabera dira. Orokorrean, metabolismo lipidikoan aktiboak diren ehunetan agertzen dira ugarien, hala nola, gibelean, segoguruinetan edota gantz arrear [2, 4, 5]. Adibidez, ugaztunen gibelean oso ugariak dira, zelularen proteina kantitatearen %2a osatuz gutxi gorabehera.

Arratoi eta saguaren gibelesko zelula parenkimatikoetan (baina ez beste zenbait espezieetan) peroxisomek urato oxidasaz osaturiko gorputz kristaloideoa agertzen dute. Saguaren eta beste zenbait ugaztunen giltzurrunetako peroxisomek ere, egitura kristaloideoak agertzen dituzte matrizean. Kristaloide hauek, peroxisomaren mintzaren azpian kokaturiko «xingola marginal» modura agertzen dira eta L- α -hidroxiazido oxidasaren B-isozimaz osaturik daude. Bestalde, giltzurruneko peroxisoma hauek bestelako egitura politubular proteikoak erakusten dituzte matrizean zehar barreiatuak [1, 3].

2. PEROXISOMEN FUNTZIOAK ETA KONPOSIZIO ENTZIMATIKOA

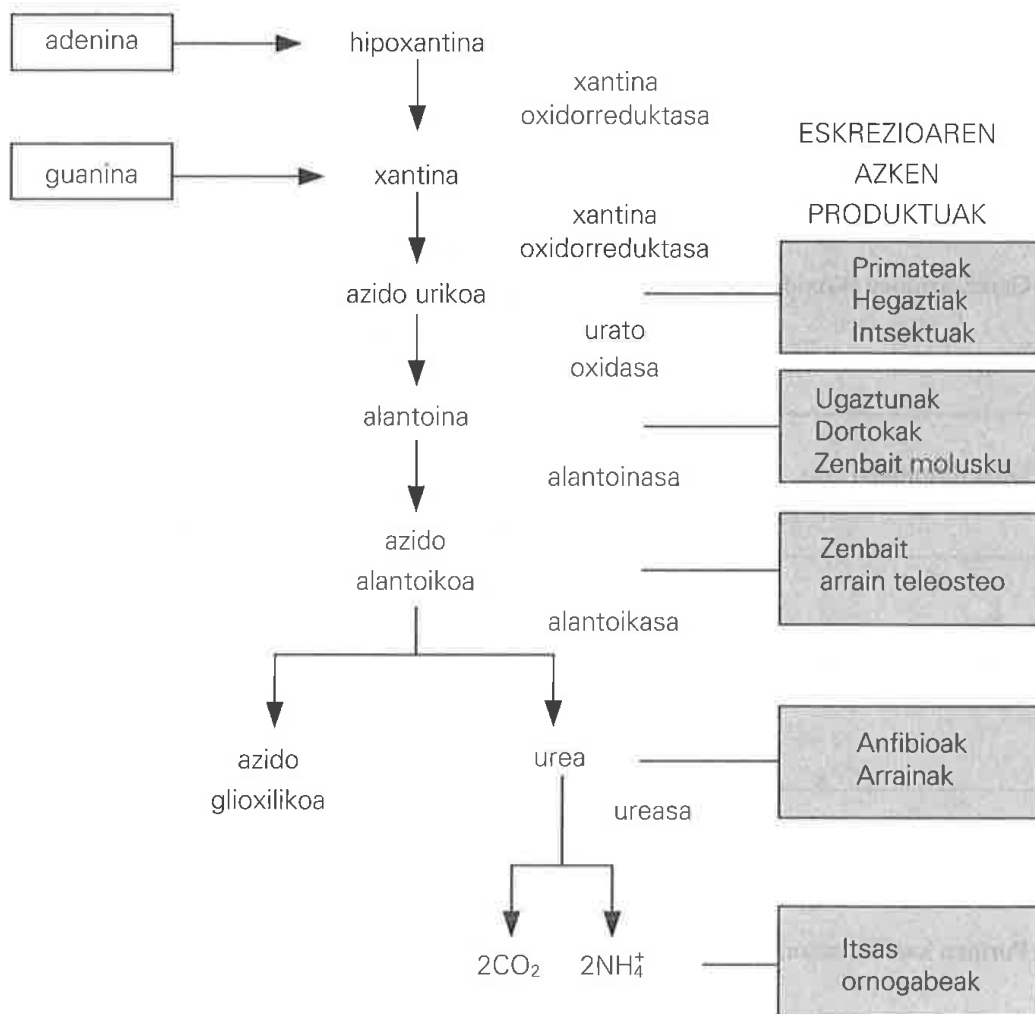
Peroxisomen zenbait proteinak espezieetik espeziera eta ehunetik ehunera desberdinak dira. Katalasa, ordea, peroxisoma guztietan ageri da [3, 5] nahiz katalasa extraperoxisomikoak ere, hala nola, nuklearra eta zitoplasmatikoa (ardi, Rhesus tximino, akuri eta anelidoetan) aurkitu diren [3, 5]. Azken 35 urteotan 55 entzima baino gehiago aurkitu dira peroxisometan, betetzen dituzten funtzioen arabera, honela sailka genitzakeenak (3, 4, 5; entzima hauek I taulan daude bilduta):

- Lipidoen homeostasirako beharrezkoak diren entzimak (batetik, gantz-azidoen β -oxidaziorako eta bestetik, zenbait lipidoen sintesirako entzimak).
- Purinen katabolismorako entzimak.
- Oxigenoaren metabolismorako eta oxigenotik eratorritako erradikal askeen (ur peroxidoa, hidroxiloa, superoxidoa) desagerrarazteko entzimak.
- Glioxilatoaren eta aminoazidoen metabolismorako entzimak.
- Bestelakoak.

De Duve eta laguntzaileek aurkitutako lehen funtzio peroxisomikoa arnasketa peroxisomikoa izan zen. Arnasketa mota hau hidrogeno peroxidoan oinarritzen da, hainbat substratu oxidatzeko O_2 erabiltzen duten zenbait oxidasek H_2O_2 -a sorrarazten baitute eta ondoren katalasak hidrogeno peroxido hori deskonposatu egiten baitu [1]. Oxidasa hauek I taulan agertzen dira.

I. taula. Peroxisometan deskribatu diren entzima-mota desberdinak, funtzioen arabera sailkatuak.

Funtzioak	Entzimak
Gantz-azidoen β -oxidaziorako	Kate luze eta oso luzeko azil-CoA sintetasa Azil-CoA oxidasa Proteina multifuntzionala 3-zetoazil-CoA tiolasa Δ^3, Δ^2 -enoil-CoA isomerasa 2,4-dienoil-CoA erreduktasa D-3-hidroxi-azil-CoA deshidratasa Karnitin aziltransferasa
Glizerolipidoen edo plasmalogenoen sintesirako	Dihidroxiacetona fosfato aziltransferasa Azil-CoA erreduktasa Alkildihidroxiacetona fosfato sintetasa Azil/alkil dihidroxiacetona fosfato erreduktasa
Kolesterolaren eta dolikolaren sintesirako	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA erreduktasa Mebalonato kinasa Dihidroxiolanosterol oxidasa Esteroiden 14-erreduktasa Esteroiden 8-erreduktasa Esteroiden 3-keto erreduktasa SCP-2 (Sterol Carrier Protein-2)
Azido biliarren sintesirako	Kolesterol 7 α -hidroxilasa Azil-CoA biliarra:aminoazido-N-aziltransferasa
Purinen katabolismorako	Xantina oxidasa Urato oxidasa Alantoinasa Alantoikasa
Oxigenoaren metabolismorako eta oxigenoaren espezie erreaktiboak desagerrarazteko	Katalasa Cu, Zn-superoxido dismutasa Glutation peroxidasa Epoxido hidrolasa
Glioxilatoaren eta aminoazidoen metabolismorako	Alanina—glioxilato aminotransferasa L- α -hidroxi-azido oxidasa (A eta B motak) D-aminoazido oxidasa D-aspartato oxidasa L-pipekolato oxidasa Glutaril-CoA oxidasa
Bestelakoak	Azetil-CoA hidroxilasa Azil-CoA hidroxilasa 2-enoil-CoA erreduktasa Poliamina oxidasa ATPasa P-glikoproteinarekin erlazionatutako ATP lotzen duen proteina GTP-rekin lotzen den proteina txikia

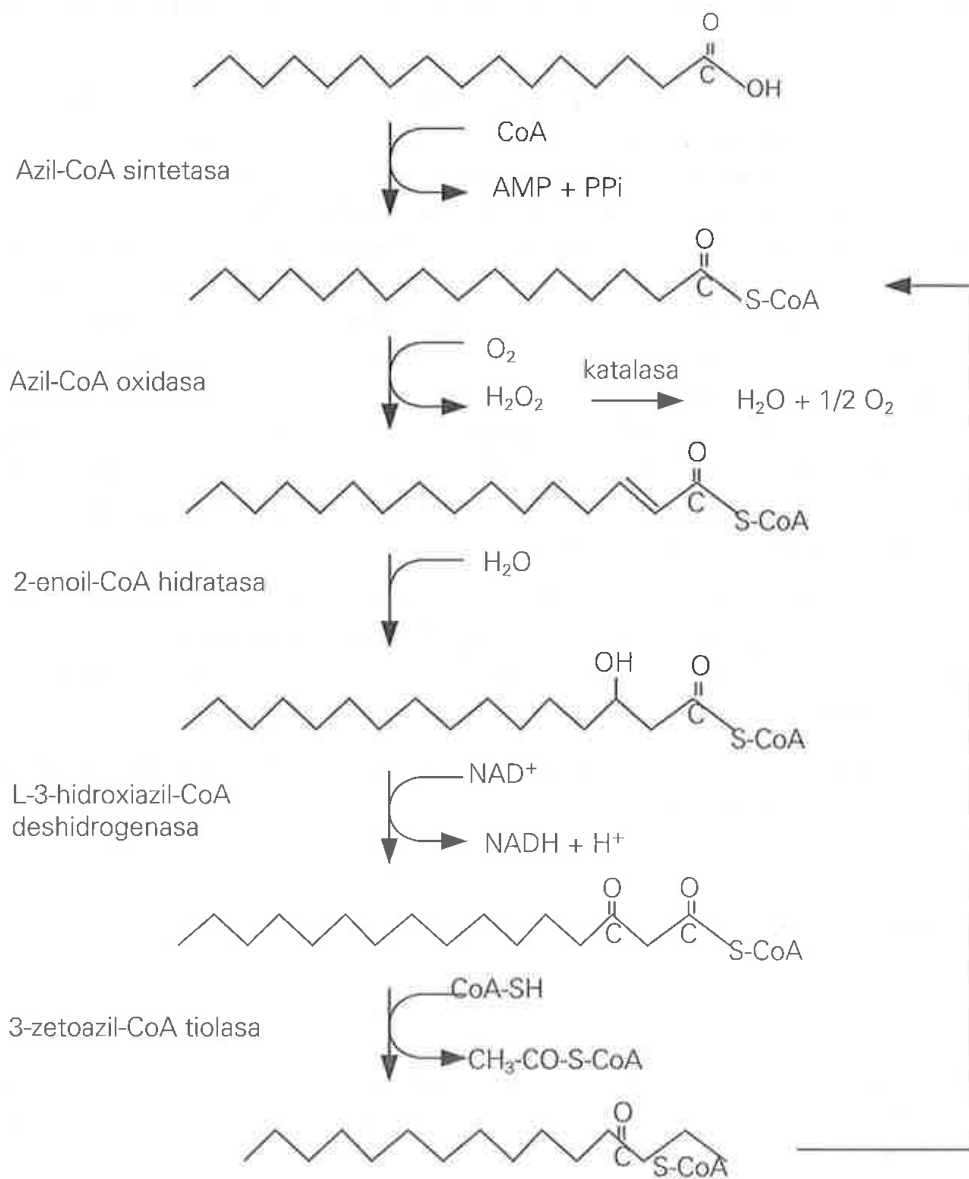


1. irudia. Animalia ezberdinen purinen degradazioaren bidean peroxisomerek betetzen dituzten funtzioak.

Lehenago aipatu den modura, purinen katabolismoaren zati bat peroxisometan ere burutzen da. Animalia guztietan purinen katabolismoko ekoizkin komuna azido urikoa da (ikus 1. irudia). Azido urikorako oxidazio honetan xantina oxidorreduktasak hartzen du parte, hain zuzen gibelako peroxisometan kokatua izan den entzimak [1, 3]. Uratoaren degradazioa ez doa areago zenbait animaliatan. Aitzitik, ugaztun gehienak azido urikotik alantoinarako erreakzioa katalizatzeke gai dira (ikus 1. irudia), urato oxidasari esker. Hau zenbait ugaztunen peroxisometako entzima tipikoa da, peroxisomen gorputz kristaloidea osatzen duena zenbait espezieren gibelan. Gizakion kasuan urato oxidasari ez da ekoizten, entzima hau kodetzen duen geneak mutazio puntual bi jasan baititu, eta ondorioz, azido urikoak metatzeko joera du, itoia delako gaitz mingarria sortuz.

Zenbait espeziek (adibidez, hainbat arrainek) berriz, alantoina anderatu dezakete, peroxisometan barneraturik dituzten alantoinasa eta alantoikasari esker urea ekoitiziz.

Peroxisomen funtzio garrantzitsuenetakoa gantz-azidoen eta bestelako substratuen β -oxidazioa burutzea da (ikus 2. irudia). Peroxisomak gai dira substratu mota ugari β -oxidatzeko: kate ertain, luze eta oso luzeko gantz-azidoen CoA esterrak, kate ertain eta oso luzeko azido dikarboxilikoak, 2-metil adarkatutako isoprenoideen eratorriak diren gantz-azidoak,



2. irudia: β -oxidazioaren erreakzioak ugaztunen peroxisometan [1, 2, 4].

prostaglandinak eta bestelako eikosanoideak, azido biliarren bitartekarien azido di- eta trihidroxikoprostanikoen kate karboxilo lateralak eta zenbait xenobiotiko [4]. Ondorioz, β -oxidazio peroxisomikoak sorrarazten dituen kate laburragoko gantz-azidoak mitokondrioetara garraiatzen dira non β -oxidazio mitokondrialak areago oxidatuko dituen [4]. β -oxidazio ez-mitokondrialak mitokondrialak baino hedatuagoa dago, azken hau animalietara murriztua dago eta. β -oxidazio peroxisomiko eta mitokondrialaren artean zenbait desberdintasun daude, hala nola, parte hartzen duten entzimak, substratu-espezifikitatea, eta batik bat β -oxidazio peroxisomikoaren jarduerak ez duela inolako etekin energetikorik ematen, beroa ez bada [1, 2, 4]. Beroa sorrarazten duenez, β -oxidazio peroxisomikoak termogenesian zeregina baduela uste izan da [12].

β -oxidaziorako, gantz-azidoak aktibatu egiten dira CoA gehituz [4]. β -oxidazio peroxisomikoaren lehen entzima den azil-CoA oxidasak azil-CoA esterrak oxidatzen ditu (ikus 2. irudia). Ugaztunetan, gibeledako peroxisomek 3 azil-CoA oxidasak mota dituzte, beste ehunetakoek, aldiz, bi, substratu-espezifikitate desberdinekin [4]. β -oxidazio peroxisomikoaren hurrengo bi erreakzioak proteina multifuntzionalak katalizatzen ditu (ikus 2. irudia), zeinak enoil-CoA hidratasa eta L-3-hidroxi-azil-CoA deshidrogenasa jardueraz gain, Δ^3 -cis- Δ^2 -trans-enoil-CoA isomerasa jardueraz ere baduen. β -oxidazio peroxisomikoaren azken erreakzioa lakainketa tioklastikoa da, 3-zetoazil-CoA tiolasa entzimaren bidezkoa [4, 5]. Peroxisomek kate ertaineko karnitin-transferasak dituzte, β -oxidazio peroxisomikoak laburturiko azil-CoA eratorrien peroxisometatik mitokondrioetarako garraioarekin erlazionatuta leudekeenak [1, 4].

Horrez gain, peroxisomek kolesterolaren sintesi eta katabolismoan parte hartzen dute [4]. Aipatzekoa da ere kolesterola hormona esteroideen aitzindaria dela eta peroxisometan aurkitu izan direla zenbait hormona esteroide sexualen gain jardun dezaketentzen entzimak [3, 4].

Datu guzti hauekin esan dezakegu peroxisomek lipidoen homeostasian paper garrantzitsua dutela.

3. PEROXISOMEN BIOGENESIA

Eukariotoen berezitasuna organuluak agertzea da, beraien baitan jardueraz metaboliko bereziak metatzen dituztenak eta horretarako kofaktore, lipido eta proteina bereziz horniturik daudenak. Organuluen kopuru eta izaera asko aldatzen da zelulen beharren arabera, eta horretarako, organulu bakoitzak dagozkion makromolekulak bereganatzeko mekanismoak garatu behar ditu. Egoera honetan deigarria da peroxisomek erakusten duten plasmatikotasuna.

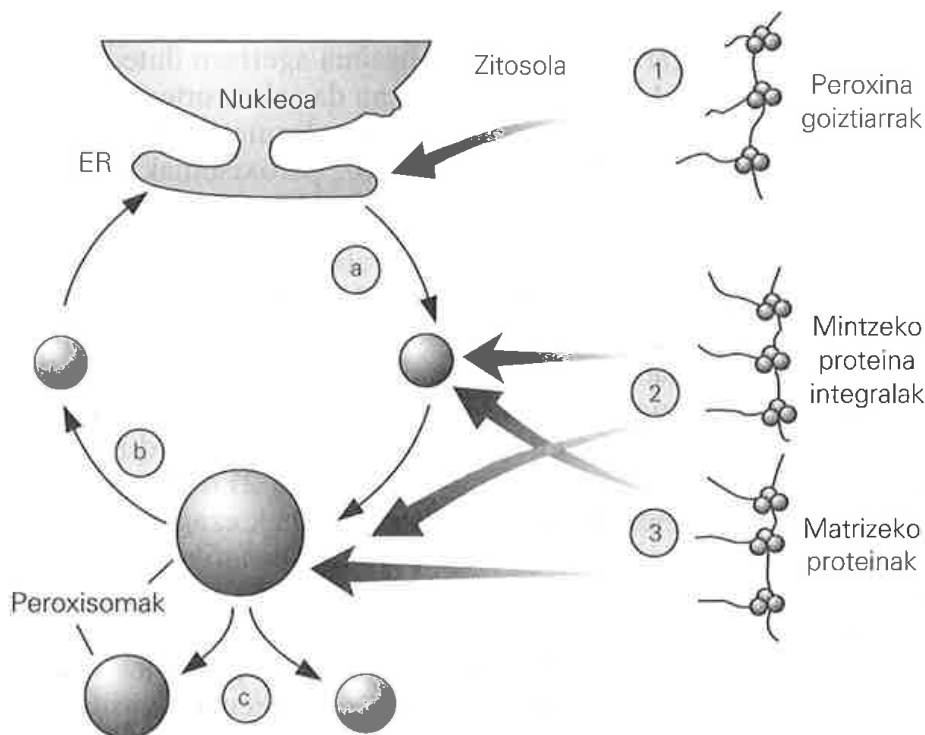
Zenbait animali espezieetako peroxisomek hainbat estres egoeraren pean beraien kopurua ikaragarri handitzeko gaitasuna agertzen dute. Peroxisoma berri hauen jatorria ikerketa askoren gaia izan da azken urteotan. Hasierako behaketetan, peroxisomak eta erretikulu endoplasmatico leunaren arteko lotura fisikoa zegoela behatu zen eta ondorioz, peroxisomak erretikulu endoplasmaticotik eratortzen zirela proposatu zen [1].

Gaur egun onartuta dagoen teoriaren arabera, peroxisoma berriak aurretik zelulan dauden peroxisoma helduetatik fusio eta fisio bidez eratorzen dira. Proteina peroxisomikoak polisoma askeetan sintetizatzen dira eta itzulpenaren ondoren jada badiren peroxisometan sartzen [6, 7]. Proteina horiek seinale-sekuentzia bat daramate, peroxisometan barneratzekoak direla adierazten duena. Gaur egun bi seinale-sekuentzia dira ezagunak, PTS1 eta PTS2 (peroxisomal targeting signal 1 eta 2) deitutakoak, eta peroxisomek, hartzaile bereziei esker, sekuentzia hauek ezagutu eta proteinak barneratzen dituzte. Proteinak erretikulu endoplasmaticoa, mitokondrioa edo kloroplastoaren moduko organuluaren mintzetan zehar barneratzeko, txaperoi deritzen proteinen laguntzaz destolestea beharrezkoa izaten da. Peroxisometan, aitzitik, ez da horrelakorik gertatzen proteinek mintz peroxisomikoa zeharkatu behar dutenean tolestuta, eta zenbait kasuetan oligomero moduan ere, sartzen direlarik [6].

Peroxisometara proteinak destolestu gabe sartzen direla eta, bi mekanismo posible proposatu dira horren molekula handiak peroxisomen mintza zeharkatzeko [6], momentuz ezeinen aldeko frogarik topatu ez den arren:

1. Proteinak operkuludun kanal batean zehar sartuko lirатеke.
2. Proteina hauek mintz peroxisomikoaren inbaginazioz barneratuak izango lirатеke.

Azkenik, eta gaur egun ditugun datuekin [7] peroxisomen biogenesirako hipotesi berrienen arabera, peroxisomen mintzak, osagai lipidikoei eta zenbait mintz-proteinei dagokienez, erretikulu endoplasmatico leunetik eratorriko lirатеke besikulazioz (ikus 3. irudia). Beraz, peroxisomen mintzeko lipidoak eta beste zenbait proteina erretikulu endoplasmaticotik sortuko lirатеke. Mintzeko proteina hauek mintz esparru bereziak sortuko lituzkete erretikulu endoplasmaticoaren besikulazioa ahalbidetzeko, eta besikula horietan ainguraturiko proteinak peroxisomen biogenesi goiztiarrean behar-beharrezkoak lirатеke. Beraien laguntzaz bai peroxisomen matrize eta bai mintzeko PTS-dun proteinen inportazioa burutuko litzateke peroxisoma helduak sortuz. Peroxisomen heldu prozesu honetan, besikulak beraien artean eta peroxisoma helduekin fusionatuko lirатеke. Biogenesirako hipotesi honek ez du defenditzen peroxisomak erretikulu endoplasmaticotik sortzen direnik. Erretikulutik sorturiko besikulak ez lirатеke peroxisoma helduak, peroxisoma bihurtzeko gaitasuna duten besikulak baino.



3. irudia. Kunau & Erdmann-en peroxisomen biogenesiaren eredua (7). Peroxisomen mintzak erretikulu endoplasmatiko leunetik eratorriko lirateke besikulazioz (a). Hortaz, peroxisomen mintzeko lipidoak erretikulu endoplasmatikotik sortuko lirateke, peroxisomen mintzeko zenbait proteinarekin batera (1). Ondoren, sortutako besikula hauek, bai matrize eta bai mintzeko PTS-dun proteinen inportaziorako gai izanik (2 eta 3), peroxisoma helduak bilakatuko lirateke. Peroxisomen heltze prozesu honetan besikulen arteko eta besikula-peroxisomen arteko fusio prozesuek parte hartuko lukete (c).

Gaur egun, peroxisomen biogenesirako behar-beharrezkoak diren 23 gene ezagunak dira. Gene horiek ekoizten dituzten proteinek peroxina izena hartu dute, eta beraz 23 pex proteina aurki ditzakegu literaturan [7]. Horien artean garraiatzaile zitosolikoak (hala nola, PTS bien hartzaileak), zein peroxisometako mintzetako proteinak (PTS-dun proteinen hartzaileak ezagutzen dituztenak, ATP-asa jarduera duten mintz-proteinak...) sartzen dira. Mutazio baten ondorioz honelako edozein proteina falta denean peroxisomen biogenesisian akatsak sortzen dira, gaixotasun larriak sortuz. Mota honetako 17 bat gaixotasun identifikatu dira gizakian. Zenbaitetan peroxisoma normalen ordez hauen mintzak soilik agertzen dira (peroxisomen «mamuak» deitzen diren egiturak). Honelako gaixotasunak hilgarriak dira, adibidez, Zellweger sindromea, Rhexsum-en gaixotasuna edo adrenoleukodistrofia, azken hau Nick Nolte eta Susan Sarandonen «Lorenzo's oil» pelikula ospetsuaren ardatza delarik. Badaude eritasunak zeinetan peroxisomen entzima

talde oso bat falta den. Hauen erantzulea PTS1-dun edo PTS2-dun proteinen hartzaileen falta izango da. Beste zenbait gaixotasunetan, peroxisomek entzima bakar baten falta dute, batzuetan beraien PTS sekuentzia ez delako proteinan agertzen. Eritasun mota honen adibidea akatalasemia da, zeinetan ez den katalasa aktiborik aurkitzen.

4. PEROXISOMEN PROLIFERAZIOA

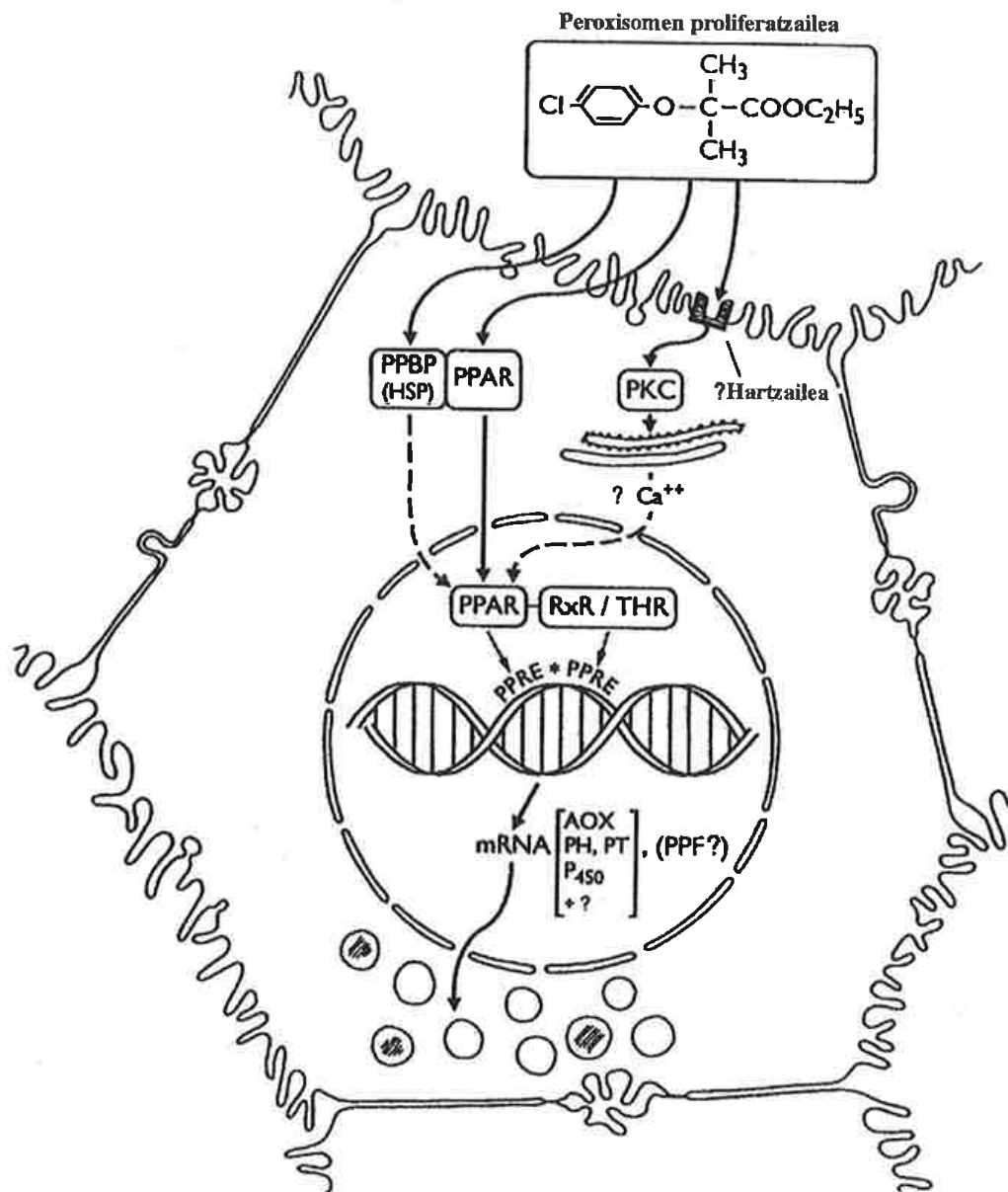
Ugatzun batzuen gibelego peroxisomak asko ugaritzen dira zenbait xenobiotikoren aurrean, hala nola, droga hipolipidemiko, plastifikatzaile industrial, lubrifikatzaile, intsektizida eta beste [4, 8, 9]. Honekin batera peroxisometako zenbait entzimen indukzioa gertatzen da, batik bat lipidoen homeostasian parte hartzen dutenena. Erantzun honi, organuluaren kopuruaren emendioa eta entzima berezien indukzioa batzen dituen erantzunari, peroxisomen proliferazioa deritzo. Xenobiotikoez gain badaude bestelako faktore batzuk, esaterako, gantz kopuru altuko dietak, hotzerako adaptazioa, E bitaminaren urritasuna, erriboflabinaren urritasuna, loditasun genetikoa, diabetesa edota gosetea, zenbait espezie sentikorren kasuan peroxisomen proliferazioa eragiten dutenak [9].

Peroxisomen proliferazioa asko aldatzen da espezie, ehun eta zelularen arabera. Adibidez, arratoiaren gibelean altua den bitartean, akurian ez da inolako aldaketarik behatzen [8]. Halaber, substantzia eragile bakoitzaren erantzuna oso desberdina izan daiteke organoaren arabera. Eragile askok ez du arratoiaren zenbait ehunetan proliferaziorik bultzatzen, ez eta beste zenbait espezieen gibeletan ere.

Proliferazioa gertatzen denean peroxisomek okupatutako azalera %2-7 emendatzen da, eta haien zenbait proteinen aktibitatea 2-100 aldiz, bereziki β -oxidazioko entzimei dagokienez [1, 4]. Entzima peroxisomikoen jarduerara kuantifikatzerakoan, katalasak eta urato oxidasak gehipen txikia erakusten dute eta β -oxidazioko 3 entzimek oso altua. Jardueraren gehipen hau, entzimen transkribapenaren emendioagatik gertatzen dela frogatu izan da azil-CoA oxidasak eta entzima multifuntzionalaren kasuan.

Peroxisomen proliferatzeko mekanismo molekularra orain gutxi arte ezezaguna izan da. 1990.ean zenbait hormona nuklearren hartzaileak ikeritzen ari zirela, hartzaile hauen familiako osagai berriak aurkitu ziren. Huetako bat peroxisomen proliferazioa aktiba zezaketen substantzia berberetik aktiba zezaketela ikusi zuten, eta arrazoi honexegatik «peroxisomen proliferatzaileek aktibaturiko hartzailea» (PPAR) izena jarri zioten [10]. Peroxisomen proliferatzaileek gene zehatzen transkripzioa PPAR aktibatuz eragingo lukete (ikus 4. irudia). PPARa PPRE («peroxisomen proliferatzaileekiko elementu erantzuleak») deritzen DNA motibo labur espezifikoetara ba-

tzean, motibo horien eramaile diren geneak aktibatuko lituzkete. PPRE hauek, adibidez, palmitoil-CoA oxidasa eta proteina multifuntzionala kodetzen dituzten geneetan aurkituak izan dira, beste batzuen artean [8]. PPAR hau ornodunetan baino ez da deskribatu orain arte, ugaztunetan (saguan, arratoian, gizakian), anfibiotan (*Xenopus laevis* espeziean) eta arrainetan (*Salmo salar* izokinean eta *Pleuronectes platessa* platuxan) hain zuzen ere.



4. irudia. Peroxisomen proliferaziorako proposatutako mekanismo molekularra (8).

5. PEROXISOMEN PROLIFERAZIOA MOLUSKUETAN

Bizi garen gizaldi berriko ongizatearen gizarte honek konposatu poluitzaile asko jaurtitzen ditu ingurunera. Historikoki, hiri handiak itsasadarren inguruan ezarri dira, ingurune hauen gainean ezartzen den poluitzaileen presioa oso bortitza izanik. Askotan, poluzio kronikoa ez da modu errazean detektatzen, eta nahiz eta poluitzaileen kontzentrazioak neurgarriak ez izan, bertan bizi diren animaliak kaltetuak suerta daitezke. Bestalde, poluitzaileak ingurunean kontzentrazio neurgarrietan agertzeak ez du ziurtatzen dauden egoeran izakientzako eskuragarriak direnik, eta beraz, ekosistemarako kaltegarriak. Horregatik aspaldian erabiltzen dira moluskuak itsasadarren poluzioa jarraitzeko programetan, eta bereziki muskuiluak, hauek poluitzaileak metatzen baitituzte [3]. Animalia hauen peroxisomek, konposatu organikoen aurrean proliferatzeko ahalmena balute, zenbait ugaztunetan bezala, proliferazioa poluzioaren biomarkatzaile baliagarria suerta zitekeen.

Hipotesi hori frogatzeko, lehenik eta behin beharrezkoa da peroxisomak animalia osasuntsuetan nolakoak diren eta nolako funtzioak betetzen dituzten jakitea. Itsasadarretako animaliei dagokienez, muskuiluen liseri-epitelioko peroxisomak ikertu dira, batik bat. Molusku hauen liseri-guruina poluzioaren biojarraipen-programetan maiz erabili den organoa da, uretan disolbatuta dauden poluitzaile eskuragarriak metatzeko eta kontzentratzeko edota metabolizatzekeo gai baita.

Mytilus galloprovincialis muskuiluen liseri-guruineko zeluletako peroxisomak sakonki karakterizatu dira [3, 11]. Hauen izaera eta funtzioak ugaztunen peroxisomen antzekoak direla frogatu da, katalasa eta gantz azidoen β -oxidaziorako beharrezkoak diren proteinak baitituzte [3]. Badituzte, hala ere, desberdintasunak, eta hauen artean, muskuiluen peroxisomek xantina oxidasa eta urato oxidasa jarduerarik ez dutela agertzen. Frogatu izan da era berean, peroxisoma hauek sasoiaren menpeko aldaketa nabariak jasaten dituztela, dirudienez, ugal-zikloari loturiko aldaketa hormonalei eta elikagaien eskuragarritasunari lotuta.

Laborategian egindako esperimientuetan, muskuiluak zenbait poluitzaile organikoren aurrean jartzean peroxisomen proliferazioa gertatzen dela frogatu da. *M. galloprovincialis* muskuiluak bi petrolio mota desberdin eta lubrifikatzaile batera esposatzean, katalasaren jarduera peroxidatikoaren emendio esangarria eta peroxisomen proliferazio bortitza gertatzen da liseri-guruinean [11, 12, 13]. Horrela, petrolio gordinen eta olio lubrifikatzaileetara esposatzean, peroxisomen bolumen-dentsitate, azalera-dentsitate eta dentsitate numerikoaren gehipen esanguratsua detektatzen da muskuiluen liseri-epitelioan. Olio lubrifikatzaileak erakutsi zuen proliferaziorako gaitasun maximoa [13].

Era beretsuan, *Mytilus edulis* espezieko muskuiluak PCB (Polychlorinated Biphenyls), fenantreno, fluoranteno edo PAH (Polycyclic Aromatic Hydrocarbon) bezalako substantzietara esposatzean peroxisomen katalasa aktibitateareagotzen dela ikusi da [14]. Peroxisomen egiturari dagokionez, PAH-en kasuan ere, peroxisomen tamaina eta kopuruaren emendioa gertatzen da.

Cancio eta laguntzaileak 1998an peroxisomen proliferazioa bere osotasunean ikertzen saiatu ziren, bai peroxisomen egitura eta bai β -oxidazioko entzimen jarduerak ere kontuan hartuz [15]. Horretarako, zenbait konposatu organikoek muskuiluetan izan dezaketen eragina aztertu zen, konposatuak muskuiluetan injektatuz edota uretan disolbatuz. Konposatu horien artean ugaztunetan peroxisomen proliferatzaile tipikoak diren klorofibrato, sendagai hipolipidemikoa, eta dioktil ftalato, plastifikatzailea erabili ziren. Era berean itsas-ingurunean maiz agertzen diren benzo(a)pireno PAH-a eta olio lubrifikatzaile komertzial bat erabili ziren. Zazpigarren egunaren ondoren aldaketa nabariak neurtu ziren. AOX (Azyl-COA Oxidasa) entzimaren kasuan, jardueraren igoera behatu ahal izan zen. D-aminoazido oxidasaren kasuan benzo(a)pirenoak soilik eragin zuen AOX-en pareko igoerarik. Peroxisomen egiturari dagokionez, injekzio bidez klorofibratoarekin edo WAF-arekin (Water Accommodated Fraction/Urari Egokituriko Frakzioa) tratatutako animaliek besteek baino peroxisomen bolumen-dentsitate eta dentsitate numeriko esanguratsuki altuagoak agertu zituzten.

Beste ikerketa-bide bat itsasadar ezberdinetatik (poluituak eta «garbiak») eratorritako animalien peroxisomak konparatzea izan da. Horrela, korrelazio positiboa aurkitu da muskuiluen liseri-guruinean metatutako PAH, PCB eta DDT-aren kontzentrazio eta peroxisomen proliferazioaren artean [16]. Bizkaiko Golkoko Abra eta Plentziako itsasadarretan jasotako muskuiluetan, peroxisomen bolumen-dentsitate eta dentsitate numeriko eta katalasa jarduera altuagoak behatzen dira, udan PAH kontzentrazio altuena duen estuarioan lagindutako muskuiluen liseri-guruinetan [17].

Laburbilduz, laborategi- eta zelai-ikerketa hauetatik ondoriozta daiteke petrolioetatik eratorritako hidrokarburoek eta, orokorrean PAH-ek eta PCB-ek muskuiluen liseri-guruinean peroxisomen proliferatzaile modura jokatzen dutela.

7. ONDORIOAK

Artikulu honetan azaldu dugunaren arabera, peroxisomak plastikotasun handia duten organuluak dira, eta lipidoen homeostasian ezinbestekoak direla esan dezakegu. Espezie eta ehun batetik bestera formaz, tamainaz eta konposizio entzimatikoz aldakorrak dira, eta hainbat eragile direla eta, hala nola metabolismo aldaketak edota zenbait konposatu organikoekiko esposaketak, denbora laburrean tamainaz eta kopuruz alda daitezke. Peroxisomek, hainbat

xenobiotikoren aurrean proliferatzeko gaitasuna agertzen dute, zenbait entzi-maren jarduera ere induzigarria izanik. Azken urteotan poluitzaile organikoetara esposaturiko moluskuen liseri-guruinetan hau ere gertatzen dela behatu ahal izan da. Hori dela eta, peroxisomen proliferazioa inguruneke poluzioaren jarraipen-programetarako erabiltzea proposatu da. Itsasadar batetako muskuiluen populazioan peroxisomen proliferazioa aurkituko balitz, populazio hori poluitzaile organikoetara esposatuta dagoelako adierazle gisa har zitezkeen. Orain arte, gobernuetako ingurunearen kalitatearen ikerketa-programetan, muskuiluak beren baitan metatzen dituzten konposatuen analisi kimiko soilerako erabiltzen dituzte. Peroxisomen proliferazioaren moduko biomarkatzaileek, konposatu horiek ingurunean agertu edota izaki biziduntan metatzen diren behatzeaz gain, poluitzaileek izaki horietan ondorio biologikorik sorraz dezaketen eta ondorio horiek populazioaren bideragarritasunerako arriskugarriak izan daitezkeen neurtzea ahalbidetuko lukete.

BIBLIOGRAFIA

- [1] SINGH, I. 1997. «Biochemistry of peroxisomes in health and disease». *Mol. Cell. Biochem.* **167**, 1-29.
- [2] MANNAERTS, G.P. eta VAN VELDHoven, P.P. 1993. «Metabolic role of mammalian peroxisomes». *Peroxisomes: Biology and Importance in Toxicology and Medicine* liburuan. Ed.: G. Gibson & B. Lake. Taylor & Francis, London. oit.: 19-62.
- [3] CANCIO, I. eta CAJARAVILLE, M.P. (2000). «Cell biology of peroxisomes and their characteristics in aquatic organisms». *Int. Rev. Cytol.* (prentsan).
- [4] REDDY, J.K. eta MANNAERTS, G.P. 1994. «Peroxisomal lipid metabolism». *Annu. Rev. Nutr.* **14**, 343-370.
- [5] VAN DEN BOSCH, H.; SCHUTGENS, R.B.H.; WANDERS, R.J.A. eta TAGER, J.M. 1992. «Biochemistry of peroxisomes». *Annu. Rev. Biochem.* **61**, 157-197.
- [6] SUBRAMANI, S. 1996. «Convergence of model systems for peroxisome biogenesis». *Curr. Opin. Cell Biol.* **8**, 513-518.
- [7] KUNAU, W.H. eta ERDMANN, R. 1998. «Peroxisome biogenesis: back to the endoplasmic reticulum?». *Curr. Biol.* **8**, R299-R302.
- [8] FAHIMI, H.D. eta CAJARAVILLE, M.P. 1995. «Induction of peroxisome proliferation by some environmental pollutants and chemicals in animal tissues». *Cell Biology in Environmental Toxicology* liburuan. Ed.: M.P. Cajaraville. University of the Basque Country Press Service, Bilbo. oit.: 221-255.
- [9] BENTLEY, P.; CALDER, I.; ELCOMBE, C.; GRASSO, P.; STRINGER, D. eta WIEGAND, H.J. 1993. «Hepatic peroxisome proliferation in rodents and its significance for humans». *Food Chem. Toxicol.* **31**, 857-907.
- [10] ISSEMAN, I. eta GREEN, S. 1990. «Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators». *Nature.* **347**, 645-650.
- [11] CAJARAVILLE, M.P.; VÖLKL, A. eta FAHIMI, H.D. 1992. «Peroxisomes in digestive gland cells of the mussel *Mytilus galloprovincialis* Lmk. Biochemical, ultrastructural and immunocytochemical characterization». *Eur. J. Cell Biol.* **59**, 255-264.

- [12] CAJARAVILLE, M.P.; URANGA, J.A.; MARIGÓMEZ, I. eta ANGULO, E. 1990. «Effects of petroleum hydrocarbons on the oxidative metabolism of digestive gland cells of mussels». *Cell Biol. Int. Rep.* **14**, 260.
- [13] CAJARAVILLE, M.P.; ORBEA, A.; MARIGÓMEZ, I. eta CANCIO, I. 1997. «Peroxisome proliferation in the digestive epithelium of mussels exposed to the water accommodated fraction of three oils». *Comp. Biochem. Physiol.* **117C**, 233-242.
- [14] KRISHNAKUMAR, P.K.; CASILLAS, E. eta VARANASI, U. 1997. «Cytochemical responses in the digestive tissue of *Mytilus edulis* complex exposed to microencapsulated PAHs and PCBs». *Comp. Biochem. Physiol.* **118C**, 11-18.
- [15] CANCIO, I.; ORBEA, A.; VÖLKL, A.; FAHIMI, H.D. eta CAJARAVILLE, M.P. 1998. «Induction of peroxisomal oxidases in mussels: comparison of effects of lubricant oil and benzo(a)pyrene with two typical peroxisome proliferators on peroxisome structure and function» in *Mytilus galloprovincialis*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **149**, 64-72.
- [16] KRISHNAKUMAR, P.K.; CASILLAS, E. eta VARANASI, U. 1995. «Effects of chemical contaminants on the health of *Mytilus edulis* from Puget Sound, Washington. II. Cytochemical detection of subcellular changes in digestive cells». *Mar. Biol.* **124**, 251-259.
- [17] ORBEA, A.; MARIGÓMEZ, I.; FERNÁNDEZ, C.; TARAZONA, J.V.; CANCIO, I. eta CAJARAVILLE, M.P. 1999. «Structure of peroxisomes and activity of the marker enzyme catalase in digestive epithelial cells in relation to PAH content of mussels from two Basque estuaries (Bay of Biscay): seasonal and site-specific variations». *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **36**, 158-166.