

Peroksisomi

Mrkonja, Magdalena

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:815716>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Magdalena Mrkonja

Peroksisomi

Završni rad

Zagreb, 2024.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Magdalena Mrkonja

Peroxisomes

Bachelor thesis

Zagreb, 2024.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Molekularna biologija na Zavodu za molekularnu biologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Maje Matulić

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek
Završni rad

Peroksisomi

Magdalena Mrkonja

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Peroksisomi su kuglasti organeli prisutni u gotovo svim eukariotskim stanicama. Obavijeni su jednoslojnom membranom, nemaju vlastiti genetički materijal i osnovna im funkcija je oksidacija različitih supstrata. Glavne metaboličke uloge peroksisoma su β -oksidacija, detoksikacija reaktivnih kisikovih vrsta te glioksilatni ciklus i fotorespiracija u biljnim stanicama. Nastaju diobom postojećih peroksisoma, mehanizmom nalik mitohondrijskom ili *de novo* pupanjem vezikula s endoplazmatskog retikuluma. Za nastanak peroksisoma važni su proteini peroksini. Proteini peroksisoma sintetiziraju se na slobodnim ribosomima u stanici i unose se posttranslacijski kao smotani ili oligomerni proteini u matriks peroksisoma kroz privremenu poru koja nastaje na njihovoj membrani. Peroksini Pex5 i Pex7 služe kao topljivi receptori za unos proteina matriksa, a Pex19 služi kao receptor za ugradnju proteina membrane peroksisoma. Broj peroksisoma u stanici je reguliran i postoje mehanizmi koji kontroliraju nasljeđivanje peroksisoma. Peroxisomi se većinom degradiraju procesom peksosofagije koja je regulirana ubikvitinacijom. Bolesti vezane u peroksisome mogu biti uzrokovane nedostatkom pojedinog enzima, primjerice X-vezana adrenoleukodistrofija ili nedostatkom funkcionalnih peroksisoma, primjerice Zellwegerov sindrom.

Ključne riječi: peroksini, nastanak peroksisoma, peksosofagija, katalaza, β -oksidacija (22 stranica, 5 slika, 0 tablica, 34 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Maja Matulić

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology
thesis

Bachelor

Peroxisomes

Magdalena Mrkonja

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Peroxisomes are spherical organelles present in almost all eukaryotic cells. They are enclosed in a single membrane, they do not have their own genetic material and their primary function is oxidation of different substrates. Key metabolic roles of peroxisomes are β -oxidation, detoxification of reactive oxygen species, and glyoxylate cycle and photorespiration in plant cells. Peroxisomes arise by division of existing peroxisomes by mechanism like that of mitochondria or by *de novo* biogenesis by budding of vesicles from endoplasmic reticulum. Peroxisins are proteins important for peroxisomal biogenesis. Peroxisomal proteins are synthesized on free ribosomes in cells and are posttranslationally imported in folded or oligomeric shape through transient pore on peroxisomal membrane. Peroxisins Pex5 and Pex7 are soluble receptors for matrix protein import and Pex19 is a receptor for import of peroxisomal membrane proteins. Number of peroxisomes in cells is regulated and there are mechanisms that direct inheritance of peroxisomes during cell division. Peroxisomes are mostly degraded by pexophagy which is mostly regulated by ubiquitination. Peroxisome disorders can be caused by a single enzyme deficiency, such as in X-linked adrenoleukodystrophy, or by absence of functional peroxisomes, such as in Zellweger syndrome.

Keywords: peroxins, peroxisome biogenesis, pexophagy, catalase, β -oxidation
(22 pages, 5 figures, 0 tables, 34 references, original in: Croatian)
Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Maja Matulić

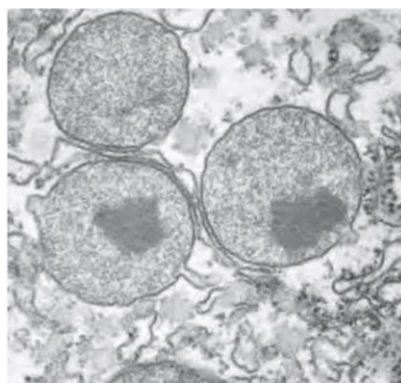
Sadržaj

1. Uvod	1
2. Život peroksisoma	2
2.1. Nastanak peroksisoma	2
2.1.1. Rast i dioba postojećih peroksisoma	2
2.1.2. Nastanak peroksisoma de novo	3
2.1.3. Regulacija proliferacije peroksisoma	3
2.2. Unos proteina u peroksisome	4
2.2.1. Unos proteina u matriks peroksisoma	4
2.2.2. Unos proteina u membranu peroksisoma	7
2.2.2.1. Izravna ugradnja PMP-ova.....	7
2.2.2.2. Ugradnja PMP-ova posredstvom ER	7
2.3. Nasljeđivanje peroksisoma u diobi stanice.....	7
2.4. Degradacija peroksisoma	9
2.5. Kontakt s drugim organelima	10
2.5.1. Endoplazmatski retikulum.....	11
2.5.2. Mitohondriji.....	11
2.5.3. Lizosomi	11
2.5.4. Lipidne kapljice	11
3. Uloge peroksisoma	11
3.1. Metabolizam vodikovog peroksida	11
3.2. Kataboličke reakcije	12
3.2.1. β -oksidacija	12
3.2.2. α -oksidacija	13
3.2.3. Fotorespiracija	13
3.3. Anaboličke reakcije	14
3.3.1. Sintaza eterskih lipida	14
3.3.2. Glioksilatni ciklus.....	15
3.4. Ostale uloge peroksisoma.....	16

4. Evolucija peroksisoma	17
5. Bolesti vezane uz peroksisome.....	18
5.1. Poremećaji nastanka peroksisoma.....	18
5.2. Bolesti vezane uz pojedine enzime.....	19
6. Zaključak	20
7. Literatura	20
Životopis.....	22

1. Uvod

Peroksisomi su organeli prisutni u gotovo svim eukariotskim stanicama. Peroxisomi su kuglastog oblika i imaju promjer 0,2-1,0 μm (Lodish i sur. 2003). Obavijeni su jednostrukom membranom, nemaju vlastiti genetički materijal niti ribosome. Osnovna uloga peroksisoma je oksidacija u kojoj se elektroni prenose na kisik i nastaje vodikov peroksid kojeg razgrađuje enzim katalaza. Glavne uloge peroksisoma u metabolizmu stanica sisavaca su β -oksidacija masnih kiselina vrlo dugih lanaca, sinteza plazmalogena i razgradnja reaktivnih vrsta kisika čime štite stanicu od oksidativnih oštećenja. U biljnim stanicama peroksisomi imaju važne uloge u fotorespiraciji i glioksilatnom ciklusu. Stanice ljudi imaju oko 500 peroksisoma (Cooper i Hausman 2007). Peroxisomi su poliautonorni organeli koji mogu nastati rastom i diobom postojećih peroksisoma, ali mogu nastati i *de novo* pupanjem vezikula s endoplazmatskog retikuluma. Membrana peroksisoma je propusna za tvari male molekulske mase (Wanders i sur. 2023). Peroxisomski proteini kodirani su genima na kromosomima i unose se u peroksisome posttranslacijski zahvaljujući specifičnim signalnim sekvencama za unos u matriks ili ugradnju u membranu peroksisoma i peroksinima, molekulama koje sudjeluju u njihovom unosu. Broj peroksisoma može ovisiti o okolišnim uvjetima i višak ili oštećeni peroksisomi se najčešće uklanjaju procesom pefagije. Peroxisomi imaju jako raznolike metaboličke uloge i različit sastav enzima u različitim tkivima i organizmima, ali zajednički im je mehanizam nastanka. Kod sisavaca postoji 50-ak enzima u peroksisomima (Cooper i Hausman 2007). Zbog raznolikih uloga u metabolizmu, peroksisomi stupaju u kontakte s drugim organelima. Velik utjecaj na funkciju i život peroksisoma imaju mitohondriji i endoplazmatski retikulum. Nefunkcionalni enzimi peroksisoma ili nefunkcionalni peroksini koji sudjeluju u nastanku peroksisoma uzrokuju bolesti poput Zellwegerovog sindroma, X-vezane adrenoleukodistrofije i Refsumove bolesti, te istraživanje peroksisoma može pomoći u liječenju i razumijevanju tih bolesti.



Slika 1. Peroxisomi u stanicama jetre štakora. Preuzeto iz (Alberts i sur. 2015).

2. Život peroksisoma

2.1. Nastanak peroksisoma

U nastanak peroksisoma uključeni su proteini peroksini (Pex). U peroksine pripadaju proteini za unos proteina membrane peroksisoma i proteina matriksa peroksisoma te proteini uključeni u njihovu diobu. Poznato je 39 peroksina, od kojih je 14 prisutno kod ljudi (Kumar i sur. 2024). Novi se peroksini mogu identificirati u genomskim sekvencama zahvaljujući očuvanim peroksisomskim signalnim sekvencama. Međutim, ponekad je detekcija otežana jer neke signalne sekvence mogu biti skrivene u nativnoj konformaciji ili nedostaju nekim proteinima (Schrader i Fahimi 2008).

Postoje dva osnovna modela nastanka peroksisoma. Peroksisomi mogu nastati rastom i diobom peroksisoma ili pupanjem vezikula s endoplazmatskog retikuluma (ER), *de novo* (Farré i sur. 2019). Nastanak diobom je važniji i zastupljeniji u stanicama. Peroksisomi nastaju *de novo* samo ako nema već postojećih peroksisoma u stanici (Schrader i Fahimi 2008).

2.1.1. Rast i dioba postojećih peroksisoma

Postojeći peroksisomi mogu rasti ako unose sve više membranskih proteina i proteina u svoj matriks. Kada dosegnu određenu veličinu, peroksisomi se podijele, a dioba se odvija u tri koraka (Farré i sur. 2019).

Prvi je korak elongacija membrane peroksisoma koju pokreće Pex11. Pex11 je protein membrane peroksisoma (PMP) koji savija membranu peroksisoma zahvaljujući amfipatskoj zavojnici na amino kraju proteina (Islinger i sur. 2012). Kod ljudi postoje tri različita proteina PEX11 (PEX11 α , PEX11 β i PEX11 γ) kodirana različitim genima. PEX11 α ima ulogu u kontroli proliferacije i broja peroksisoma, PEX11 β ima glavnu ulogu u elongaciji i konstrikciji peroksisoma tijekom fisije, a PEX11 γ ima ulogu u unosu proteina u matriks peroksisoma (Wanders i sur. 2023). Kod kvasca *Saccharomyces cerevisiae* i sisavaca, elongaciju može potaknuti i citoskelet. U stanicama sisavaca diobu pokreću proteini Ras i MIRO1 koji povezuju peroksisome i mikrotubule. Elongacija peroksisoma pokrenuta proteinom PEX11 β ili citoskeletom je neovisna, ali koordinirana u stanicama (Farré i sur. 2019).

Drugi korak je konstrikcija, odnosno sužavanje membrane između dva buduća peroksisoma. (Farré i sur. 2019).

Treći je korak konačna fisija, odnosno razdvajanje peroksisoma. Pex11 β dovodi proteine Fis1 (*fission protein*) i Mff (*mitochondrial fission factor*) na izduženu membranu peroksisoma. Oni služe kao adaptorske molekule za protein Dlp1 (*dynammin-like protein*). Dlp1 oligomerizira u prsten oko membrane peroksisoma i hidrolizira GTP što uzrokuje presijecanje membrane i razdvajanje peroksisoma i (Farré i sur. 2019; Wanders i sur. 2023). Pex11 β aktivira GTP-aznu aktivnost proteina Dlp1 (Islinger i sur. 2018).

2.1.2. Nastanak peroksisoma de novo

U stanicama u kojima nema prethodno postojećih peroksisoma, jer su izgubljeni u diobi ili su mutirani geni za nastanak peroksisoma, uočeno je da oni mogu nastati *de novo*. Tri su peroksina nužna za nastanak peroksisoma *de novo*, Pex3, Pex16 i Pex19. Ako su geni za te peroksine mutirani, stanica nema peroksisome, ali oni mogu nastati ako se u stanicu unesu divlji tipovi tih gena (Ma i Subramani 2009). Pex3, Pex16 i Pex19 su uključeni i u unos PMP-ova u membranu peroksisoma.

Nastanak peroksisoma *de novo* odvija se u nekoliko koraka. Prvi korak nastanka peroksisoma *de novo* je unos PMP-ova u membranu ER. U ER kod sisavaca se prvo kotranslacijski umeće PEX16 i taj je prijenos ovisan o kompleksu SRP (*signal recognition particle*) i translokonu Sec61 (Farré i sur. 2019). PEX16 je potreban za ugradnju PEX3 u ER, a PEX3 dovodi PEX19 u membranu ER (Agrawal i Subramani 2016).

Drugi je korak sortiranje PMP-ova u pER, tj. u dijelu ER s kojeg će pupati preperoksisomske vezikule. Sortiranje PMP-ova može biti neovisno o prethodno ugrađenim proteinima Pex3 i Pex19 i tako se sortiraju proteini Pex3, Pex13, Pex14 i Pex17 ili ovisno o ugrađenim proteinima Pex3 i Pex19 i tako se sortiraju Pex2, Pex10, Pex11 i Pex12. Protein Pex16 dovodi ciljne proteine u ER neovisno o Pex19 (Farré i sur. 2019).

U trećem koraku dijelovi membrane ER pupaju kao preperoksisomske vezikule. Postoji više različitih vrsta vezikula koje sadrže različite PMP-ove kako se ne bi prerano formirali pravi peroksisomi sposobni za unos proteina. U kvascu jedan tip vezikula sadrži proteine Pex13, Pex14 i Pex17 koji sudjeluju u usidranju receptora Pex5, a drugi tip vezikula sadrži proteine Pex2, Pex10 i Pex12 koji ubikvitiniraju Pex5. Nekoliko proteina je važno za pupanje preperoksisomskih vezikula s ER. Nužan je protein Pex19, tj. njegova središnja domena s veznim mjestima za Pex11 i Pex25. Kod sisavaca je za izlaz PEX3 i PEX16 i formiranje preperoksisomske vezikule važan protein SEC16B, a važni su i proteini koji utječu na savijanje membrane (Farré i sur. 2019).

Četvrti korak nastanka peroksisoma je fuzija različitih preperoksisomskih vezikula čime nastaju peroksisomi koji mogu unositi ostale proteine u matriks i membranu. Moguće je da u tome imaju ulogu AAA-ATPaze Pex1 i Pex6 eksprimirane na različitim vezikulama. Također, novonastale vezikule mogu fuzionirati s postojećim peroksisomima i tako doprinijeti njihovom rastu (Farré i sur. 2019). Kod sisavaca i mitohondriji mogu doprinijeti nastanku peroksisoma. Neki se PMP-ovi mogu smještati na membranu mitohondrija ako nema funkcionalnih peroksisoma. Vezikule pupaju s mitohondrija slično kao s ER i onda međusobno fuzioniraju i stvaraju peroksisome (Farré i sur. 2019).

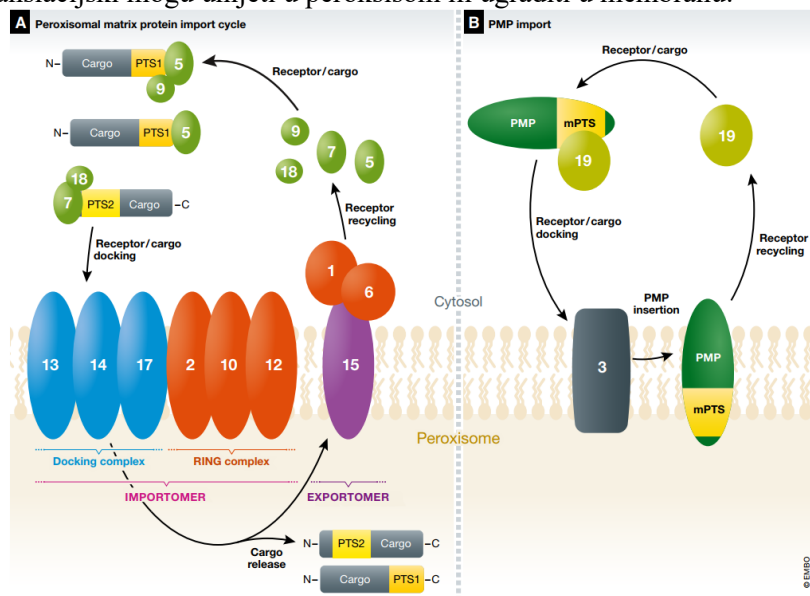
2.1.3. Regulacija proliferacije peroksisoma

Proliferaciju peroksisoma kontroliraju jezgrini receptori PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*). Postoje tri receptora PPAR koji se eksprimirani u različitim tkivima. PPAR α je

ekspimiran u jetri, bubrežima, mišićima i smeđem masnom tkivu. PPAR β/δ je ekspimiran u gotovo svim tkivima. PPAR γ je većinom ekspimiran u masnom tkivu (Schrader i sur. 2016). Tijekom signalizacije receptorima PPAR, vezanje liganda uzrokuje konformacijsku promjenu receptora i kompleks receptora i liganda se premješta u jezgru. U jezgri receptor PPAR dimerizira s receptorom RXR (*retinoid-X-receptor*) i zajedno se vežu za regiju DNA koja se zove PPER (*peroxisome proliferator response element*) i potiču transkripciju gena (Schrader i sur. 2016). Glavnu ulogu u regulaciji broja peroksisoma ima PPAR α koji regulira gene za β -oksidaciju i gene za diobu peroksisoma (Schrader i sur. 2012). Kod kvasaca na proliferaciju peroksisoma utječe i fosforilacija proteina Pex11 (Schrader i sur. 2016).

2.2. Unos proteina u peroksisome

Peroksisomi nemaju vlastiti genetički materijal i njihovi su proteini (peroksini, proteini matriksa i PMP-ovi) kodirani genima na kromosomima i sintetizirani većinom na slobodnim poliribosomima u citoplazmi. Proteini matriksa i membrane peroksisoma imaju različite signalne sekvence zahvaljujući kojima se posttranslacijski mogu unijeti u peroksisom ili ugraditi u membranu.



Slika 2. Unos proteina u A) matriks i B) membranu peroksisoma. Proteini sa specifičnim signalnim sekvencama reagiraju s topljivim receptorima koji ih vode u peroksisome. Preuzeto iz (Farré i sur. 2019).

Posebnost unosa proteina u peroksisome je što se mogu unositi potpuno smotani i oligomerni proteini. Oligomerizacija ciljnog proteina može povećati učinkovitost prijenosa jer su takvi proteini smješteni bliže porama za unos proteina na peroksisomima (Smith i Aitchison 2013).

2.2.1. Unos proteina u matriks peroksisoma

Kada peroksisomi nastanu *de novo*, prazni su, ali imaju peroksine potrebne za unos ostalih proteina matriksa. Pomoću tih peroksina, peroksisomi tijekom sazrijevanja i rasta unose ostale enzime i proteine.

Proteini koji trebaju biti uneseni u matriks peroksisoma imaju dvije vrste peroksisomskih signalnih sekvenci (*peroxisomal targeting sequence*, PTS). PTS1 je očuvana sekvenca na karboksilnom kraju proteina i sastoji se od tri aminokiseline. Nužan signalni tripeptid ima sekvencu Ser-Lys-Leu (SKL), a konsenzus sekvenca PTS1 glasi Ser/Ala/Cys-Lys/Arg/His-Leu/Met (Kim i Hettema 2015). Općenito se PTS1 sastoji od tri aminokiseline sa specifičnim kemijskim svojstvima, prva ima maleni postrani lanac, druga bazični, a treća hidrofobni. Osim te tri aminokiseline (SKL), važne su aminokiseline koje im prethode na karboksilnom kraju (Baker i sur. 2016). PTS2 je očuvana sekvenca na amino kraju proteina koju ima manji broj peroksisomskih proteina. Konsenzus sekvenca PTS2 glasi Arg/Lys-Leu/Val/Ile/Gln-X-X-Leu/Val/Ile/His/Gln-Leu/Ser/Gly/Ala/Lys-X-His/Gln-Leu/Ala/Phe (Ma i Subramani 2009). Nakon unosa proteina u peroksisom, PTS1 ostaje kao dio proteina, a PTS2 se uklanja (Wanders i sur. 2023). Postoje proteini bez signalne sekvence koji se unose u peroksisom zajedno s proteinom koji ima signalnu sekvencu PTS1 ili PTS2 („*piggy-back*“) (Ma i Subramani 2009). Budući da signalne sekvence mogu odstupati od konsenzusne sekvence, neki se proteini unose sporije ili trebaju pomoćnu signalnu sekvencu. Također, slabije eksprimirani proteini imaju jaču signalnu sekvencu koja im omogućava učinkovitiji unos u peroksisome (Baker i sur. 2016).

Prvi korak unosa proteina u matriks peroksisoma je vezanje receptora i proteina u citoplazmi. Topljivi receptori u citoplazmi stanice prepoznaju ciljni protein sa signalnom sekvencom, vežu ga i vode prema peroksisomu. Pex5 je receptor za proteine sa signalnom sekvencom PTS1. Za interakciju Pex5 s ciljnim proteinom važna je domena na karboksilnom kraju Pex5. Sastoji se od sedam ponavljanja 34 aminokiseline (TPR, domena *tetratricopeptide*) koje tvore zavojnice i šupljinu za vezanje PTS1. U interakciji proteina i Pex5 sudjeluju aminokiseline Pex5, Asn, Lys i Leu. Vezanje proteina na Pex5 štiti Pex5 od denaturacije i proteolize te uzrokuje konformacijsku promjenu (Baker i sur. 2016). Vezanje tereta na Pex5 uzrokuje njegovu oligomerizaciju i tako nastaje dinamična pora za prolaz proteina (Ma i Subramani 2009). Receptor za proteine s PTS2 je Pex7. Pex7 ne može samostalno prenijeti ciljni protein i potreban mu je koreceptor. PEX5 kod ljudi ima dva oblika koji nastaju alternativnim prekrajanjem, PEX5S koji samostalno prenosi protein sa signalnom sekvencom PTS1 i PEX5L koji je koreceptor za PEX7 i ima dodatni ekson za vezanje s PEX7 (Kim i Hettema 2015). Umjesto PEX5L, koji postoji kod sisavaca i biljaka, kod kvasaca ulogu koreceptora imaju Pex20 ili njemu slični proteini Pex18 i Pex21 (Ma i Subramani 2009).

Drugi korak unosa je vezanje receptora i ciljnog proteina na proteine za sidrenje na membrani peroksisoma. Kompleks za sidrenje se sastoji od proteina Pex13 i Pex14. Receptor Pex5 s ciljnim proteinom (s PTS1 signalnom sekvencom) se veže prvo za Pex14, a onda na Pex13 (Kim i Hettema 2015). Jedna molekula Pex5 veže 4-6 molekula Pex14 na njihovim amino krajevima. Motivi važni za interakciju sastoje se od sekvence Trp-X₃-Phe/Tyr na proteinu Pex5 i sekvence Ala-X₂-Phe-Leu-X₇-Ser-Pro-X₆-Phe-Leu-Lys-Gly-Lys-Gly-Leu/Val na proteinima Pex14 (Ma i Subramani 2009). Vezanjem Pex14 i Pex5 mijenjaju se njihovi afiniteti vezanja, međusobno i s drugim proteinima. Pex14 ima veći

afinitet za Pex5 vezan s ciljnim proteinom. Nakon vezanja Pex14 i Pex5, smanjuje se afinitet Pex5 za njegov ciljni protein, koji se onda otpušta, a Pex14 ima manji afinitet za samostalan Pex5. S druge strane, Pex13 ima veći afinitet za samostalan Pex5 te se nakon otpuštanja ciljnog proteina Pex5 veže s Pex13 (Ma i Subramani 2009). Receptor PEX7 s koreceptorom PEX5L i ciljnim proteinom (s PTS2 signalnom sekvencom) se također prvo veže na Pex14, za što PEX5L jest potreban, a onda na Pex13, za što PEX5L nije više potreban (Kim i Hettema 2015).

Treći korak unosa uključuje translokaciju ciljnog proteina kroz membranu peroksisoma i otpuštanje u matriks peroksisoma. Mehanizam i proteini koji sudjeluju u tom koraku nisu do kraja definirani (Terlecky i Fransen 2000). Ciljni protein vezan za receptor prolazi kroz poru koja privremeno nastaje na membrani peroksisoma i nakon prijenosa se ponovno rastavlja (Kim i Hettema 2015). Poru za prijenos proteina stvaraju proteini za sidrenje i receptorski proteini, ali njezina struktura se još istražuje (Kim i Hettema 2015). Kada Pex5 ima vezan ciljni protein, ugrađuje se u membranu peroksisoma i s proteinom Pex14 gradi minimalni translokon na membrani peroksisoma (Kim i Hettema 2015). Kada ciljni protein prođe kroz poru, nekoliko je čimbenika važno za samo otpuštanje proteina s receptora. Vezanje Pex5 s Pex14 smanjuje afinitet vezanja Pex5 i ciljnog proteina, protein Pex8 u matriksu peroksisoma stupa u interakciju s receptorima Pex5 i Pex20 i utječe na otpuštanje ciljnog proteina i moguće zbog blago kiselog pH unutar peroksisoma (Ma i Subramani 2009).

Četvrti i posljednji korak unosa je recikliranje receptora, koji uključuje njegovu ubikvitinaciju, oslobađanje receptora iz membrane i njegovo otpuštanje natrag u citosol. Taj je korak ovisan je o ATP-u. Receptor Pex5 se monoubikvitinira na konzerviranom cisteinu blizu amino kraja proteina. Ubikvitinaciju Pex5 katalizira Pex4 ili slični proteini za ligaciju ubikvitina UBC5a–UBC5c kod sisavaca, a potrebne su i ubikvitin ligaze RING E3, Pex2, Pex10 i Pex12 (Kim i Hettema 2015). U izvlačenju Pex5 iz membrane sudjeluju AAA ATP-aze Pex1 i Pex6. One tvore heksamerni kompleks s po tri podjedinice Pex1 i Pex6 koji je usidren na membranu peroksisoma preko proteina PEX26 kod ljudi ili Pex15 kod kvasaca. Kompleks Pex1 i Pex6 prepoznaje monoubikvitinirani Pex5 moguće uz pomoć veznog proteina za ubikvitin Awp1 (Kim i Hettema 2015). Hidroliza ATP-a daje energiju za povlačenje Pex5 iz membrane i oslobađanje u citosolu (Ma i Subramani 2009). Pex5 se u citosolu deubikvitinira djelovanjem ubikvitin hidrolaze USP9X kod sisavaca ili Ubp15 kod kvasaca (Kim i Hettema 2015). Alternativno, Pex15 može biti poliubikvitiniran na nekoliko lizina na amino kraju za što su odgovorni isti enzimi. Takav Pex5 se u citosolu degradira u proteasomu putem degradacije RADAR (*receptor accumulation and degradation in the absence of recycling*) (Kumar i sur. 2024).

Unos proteina preko membrane je proces za koji je potrebna energija. Kod unosa proteina u peroksisome, interakcije između proteina koje vode do unosa ciljnog proteina su termodinamički povoljne i energija nije potrebna na početku procesa. Ubikvitinacija i izvlačenje receptora iz peroksisoma su ovisni o hidrolizi ATP-a. O izvoru energije ovisi recikliranje receptora potrebno za

kontinuiranost unosa proteina. Takav model unosa proteina naziva se unos (proteina) sparen s izvozom (receptora) (engl. *export coupled import*) (Kim i Hettema 2015).

2.2.2. Unos proteina u membranu peroksisoma

Proteini membrane peroksisoma također se unose posttranslacijski i imaju posebnu signalnu sekvencu, mPTS (*membrane peroxisomal targeting signal*). Ti proteini mogu imati više redundantnih mPTS (Baker i sur. 2016). Sekvenca mPTS sastoji se od pozitivno nabijenih aminokiselina, a ponekad uključuje i hidrofobne aminokiseline. Postoje dvije vrste signalnih sekvenci mPTS i dva puta ugradnje PMP-ova u membranu peroksisoma. Izravnim putem se ugrađuju proteini razreda I s mPTS1, a neizravnim putem se ugrađuju proteini razreda II s mPTS2. Kod sisavaca su tri proteina, PEX3, PEX16 i PEX19, nužna za ugradnju PMP-ova u membranu peroksisoma i ako su oni mutirani, stanica nema peroksisome (Kim i Hettema 2015).

2.2.2.1. Izravna ugradnja PMP-ova

PMP-ove sa signalnom sekvencom mPTS1 prepoznaje topljivi citosolni receptor Pex19 i tijekom unosa proteina u membranu peroksisoma sličan je unosu proteina u matriks peroksisoma.

Citosolni receptor Pex19 veže ciljni protein domenom na karboksilnom kraju i djeluje kao receptor i šaperon jer održava protein topljivim i stabilnim. Proteini s više transmembranskih domena imaju više veznih mjesta za Pex19. Pex19 s ciljnim proteinom se veže za protein za sidrenje Pex3. Protein Pex3 je usidren u membranu svojom amino terminalnom domenom, a ostatak je izložen u citosolu i veže Pex19 na njegovom amino kraju. Hidrofobna domena Pex3 deformira membranu peroksisoma što omogućava ugradnju ciljnog proteina u membranu (Kim i Hettema 2015).

2.2.2.2. Ugradnja PMP-ova posredstvom ER

Neki PMP-ovi imaju signalnu sekvencu mPTS2 koju receptor Pex19 ne prepoznaje. Oni se prvo ugrađuju u ER, pupaju u vezikule i tek se onda sortiraju u peroksisome. Tako se unose proteini askorbat peroksidaza i Pex16 u biljkama, PEX3 i PEX16 u sisavcima i Pex3, Pex15 i Pex22 u kvascu *Saccharomyces cerevisiae*. Takav je način unosa proteina otkriven na glikoziliranim proteinima Pex2 i Pex16 u kvascu *Yarrowia lipolytica* (Kim i Hettema 2015).

2.3. Nasljeđivanje peroksisoma u diobi stanice

Iako preroksisomi mogu nastati *de novo*, za stanicu je takvo stvaranje peroksisoma manje energetski povoljno, pa je važno da se peroksisomi (i drugi organeli) tijekom diobe pravilno raspodijele u stanice majke i kćeri (Fagarasanu i sur. 2010). Glavni model za proučavanje nasljeđivanja organela tijekom diobe je kvasac *Saccharomyces cerevisiae* koji se razmnožava vegetativno pupanjem i peroksisomi se moraju kontrolirano premjestiti u pup, ali i zadržati u majčinskoj stanici (Fagarasanu i sur. 2010).

Tijekom staničnog ciklusa kvasca peroksisomi su usidreni na staničnom korteksu interakcijom proteina Inp1 i Pex3. Ne postoje posebna mjesta usidranja, nego peroksisomi mogu biti usidreni bilo na kojem dijelu staničnog korteksa. Inp1 (*inheritance of peroxisomes protein 1*) je periferni PMP i ima nekoliko uloga. Važan je za sidrenje peroksisoma tijekom staničnog ciklusa kvasca, za zadržavanje dijela peroksisoma u majčinskoj stanici tijekom diobe stanice i za diobu peroksisoma. Tijekom diobe peroksisoma, Inp1 reagira s proteinima sličnim dinaminu koji sudjeluju u diobi peroksisoma, npr. Pex25 (protein sličan proteinu PEX11 kod kvasca) i Vps1 (*vacuolar protein sorting-associated protein 1*) (Fagarasanu i sur. 2010).

Kada počne pupanje, pup se stvara na mjestu određenom u prethodnom staničnom ciklusu koje je označeno forminima koji pomažu slaganje aktinskog citoskeleta (Fagarasanu i sur. 2010). Dio populacije svih organela, tako i peroksisoma se odvaja i počne kretati prema budućoj stanici kćeri, tj. prema pupu. Kretanje organela po aktinskom citoskeletu odvija se pomoću dva miozina razreda V, Myo4 koji pokreće kortikalni ER i mRNA i Myo2 koji pokreće Golgijevo tijelo, mitohondrije, vakuolu, peroksisome i sekretorne vezikule (Fagarasanu i sur. 2010). Različiti organeli imaju eksprimirane različite vrste receptora za Myo2. Ekspresija receptora je precizno regulirana i organeli međusobno kompetiraju za vezanje za globularni rep na karboksilnom kraju Myo2 što određuje vremensku specifičnost kretanja organela. Primjerice, peroksisomi se premještaju prije mitohondrija (Knoblauch i Rachubinski 2016). Peroksisomski receptor za Myo2 je protein Inp2 koji veže Myo2 preko svog globularnog repa (Fagarasanu i sur. 2010). Kada je dio peroksisoma prenesen u pup, važno je i da budu zadržani u pupu i ne vrate se u majčinsku stanicu. Kod kvasca je odvajanje dijela populacije peroksisoma vezano i uz njihovu diobu. Inp1 reagira s proteinima koji sudjeluju u elongaciji i fisiji peroksisoma kod kvasca, Pex25, Pex30 i Vps1. Za diobu peroksisoma kvasca važno je povlačenje peroksisoma proteinima Inp2 i Myo2 s jedne strane i usidranje druge strane peroksisoma na korteks stanice proteinima Inp1 i Pex3 (Knoblauch i Rachubinski 2016). Peroksisomi se zadržavaju u pupu usidranjem na druge organele poput mitohondrija i kortikalnog ER. U usidranju i zadržavanju peroksisoma na ER također sudjeluje protein Inp1. Inp1 ima dva vezna mjesta za Pex3, a Pex3 je prisutan na peroksisomima i ER-u i Inp1 ih tako povezuje (Knoblauch i Rachubinski 2016).

Za nasljeđivanje peroksisoma važna je ravnoteža između premještenih i zadržanih peroksisoma i time upravljaju gradijenti proteina Inp1 i Inp2 na peroksisomima. Inp1 je prisutan na strani izduženog peroksisoma u diobi koja ostaje u majčinskoj stanici jer je ta strana vezana za ER, a Inp2 je prisutan na strani peroksisoma koja odlazi u pup (Knoblauch i Rachubinski 2016). Također, količina Inp2 varira ovisno o staničnom ciklusu kvasca. Na početku pupanja količina Inp2 je niska, najviše ga ima kada je pup srednje veličine i kada su peroksisomi premješteni u pup, Inp2 se razgrađuje i količina mu se smanjuje. Peroksisomi koji će prijeći u pup imaju veću količinu Inp2. Svi peroksisomi mogu akumulirati Inp2, ali akumulacija ovisi o položaju peroksisoma i samo neki budu preneseni u pup. Peroksisomi s Inp2 u pupu započinju mehanizam negativne povratne sprege koji razgrađuje Inp2 u majčinskoj stanici

i pupu, vjerojatno u proteasomu (Fagarasanu i sur. 2010). Posttranslacijske modifikacije isto utječu na aktivnosti proteina Inp1 i Inp2. Peroxisomi su tijekom staničnog ciklusa usidreni na korteks stanice, a otpuštanje vjerojatno ovisi o modifikaciji proteina Inp1 ili sidra za koje je Inp1 vezan. Inp2 se fosforilira na početku i na kraju staničnog ciklusa i fosforilacija je ovisna o progresiji kroz stanični ciklus, a ne položaju peroksisoma kao što je to razgradnja (Fagarasanu i sur. 2010).

Nasljeđivanje peroksisoma u stanicama sisavaca je drukčije. Peroxisomi u stanicama sisavaca su pokretljivi i pokretljivost ovisi o mikrotubularnom citoskeletu te dineinima i kinezinima (Knoblauch i Rachubinski 2016). Peroxisomski proteini se na motorne proteine ili mikrotubule mogu vezati izravno ili preko adaptornih molekula (Neuhaus i sur. 2016). Za interakciju peroksisoma i mikrotubularnog citoskeleta služi nekoliko proteina. Membranski adaptor za kinezin na peroksisomima je MIRO1. MIRO1 je Rho GTP-aza i eksprimiran je na mitohondrijima i peroksisomima. Protein sličan kinezinu KifC3 veže se za PEX1 na membrani peroksisoma i usmjerava kretanje peroksisoma, a PEX14 se veže za tubulin i povezuje peroksisome s citoskeletom (Neuhaus i sur. 2016). Dioba peroksisoma ne ovisi nužno o mikrotubulima, ali povlačenje membrane mikrotubularnim citoskeletom može pomoći u elongaciji membrane (Islinger i sur. 2018). Tijekom staničnog ciklusa peroksisomi su raspršeni po citoplazmi. Tijekom diobe kretanje peroksisoma je regulirano i peroksisomi se skupljaju oko polova diobenog vretena kako bi se pravilno naslijedili (Knoblauch i Rachubinski 2016).

Zanimljivo je da u crvenoj algi *Cyanidioschyzon merolae* peroksisomi nemaju vlastiti mehanizam pokretanja, nego se premještaju u pup zahvaljujući interakciji s mitohondrijima (Fagarasanu i sur. 2010).

2.4. Degradacija peroksisoma

Postoje tri načina kontrole kvalitete i razgradnje peroksisoma u stanicama. Proteaza Lon 2 razgrađuje krivo smotane ili oštećene proteina matriksa peroksisoma. Autolizom se mogu razgraditi cijeli peroksisomi. Prilikom autolize 15-lipoksigenaza-1 narušava membranu oštećenih peroksisoma, proteini izlaze iz peroksisoma i razgrađuju se u citoplazmi. Cijeli peroksisomi se mogu razgraditi i peksofagijom koja je specifičan proces autofagije peroksisoma (Germain i Kim 2020). U stanicama sisavaca peksofagija je najvažnija za kontrolu kvalitete peroksisoma i njome se uklanja 70-80% peroksisoma te je njihov poluživot 1,5-2 dana (Germain i Kim 2020).

Autofagija je konzervirani proces razgradnje unutarstaničnih komponenti. Može biti nespecifična, ako je uzrokovana gladovanjem radi dobivanja energije ili specifična, ako služi za uklanjanje oštećenih organela, agregiranih proteina i unutarstaničnih bakterija (Honsho i sur. 2016). Postoje tri vrste autofagije: autofagija posredovana šaperonima kojom se određeni proteini razgrađuju u lizosomima, mikroautofagija u kojoj vakuola obavlja i razgrađuje stanične komponente i makroautofagija u kojoj se stanične komponente odvajaju u vezikule (autofagosome) pa razgrađuju u vakuoli ili lizosomima (Germain i Kim 2020). Tijekom makroautofagije specifičnost se postiže

različitim adapterskim proteinima, oko stanične komponente se stvara izolacijska membrana, nastaje autofagosom, on fuzionira s lizosomom gdje se događa razgradnja (Honsho i sur. 2016). Postoji više puteva peksofagije u stanicama sisavaca.

Peksofagija ovisna o ubikvitinu temelji se na prepoznavanju ubikvitiniranih peroksisomskih proteina specifičnim receptorima. Receptori sadrže domene UBD (*ubiquitin-binding domain*) i LIR (*LCR-interacting region*) kojima se vežu na ubikvitinirane proteine i vode peroksisome u autofagosom. Ulogu receptora imaju proteini p62 i NBR1 (*neighbour of BRCA1 gene 1*), ali p62 nije esencijalan. Proteini čija ubikvitinacija potiče peksofagiju su PMP14, PMP70 i PEX5 (Li i Wang 2021). Proteine peroksisoma ubikvitinira kompleks ubikvitin ligaze RING E3 koji se sastoji od proteina PEX2, PEX10 i PEX12. Za deubikvitinaciju je odgovoran enzim USP30 (*ubiquitin specific peptidase 30*) koji je prisutan na mitohondrijima i peroksisomima (Li i Wang 2021).

Peksofagija neovisna o ubikvitinu temelji se na drugim proteinskim interakcijama i signalizaciji. Protein LC3-II prisutan je na autofagosomu i važan je u kontroli kvalitete peroksisoma. On kompetira s proteinom PEX5 za vezanje na PEX14 i ako se veže za PEX14, pokreće peksofagiju u uvjetima gladovanja. Protein Pejvakin također potiče peksofagiju vezanjem za proteine LC3 tijekom oksidativnog stresa. Pejvakin ima ulogu senzora količine reaktivnih kisikovih vrsta zahvaljujući dva cisteina čija oksidacija omogućuje vezanje Pejvakina na druge proteine. Proteini tankiraze TNKS1 i TNKS2 (*tankyrase 1 i 2*) također reagiraju s proteinom PEX14 i posreduju u peksofagiji zbog interakcije s proteinom ATG9 (Li i Wang 2021).

Peksofagija se u stanici događa tijekom normalnog staničnog ciklusa i za bazalnu peksofagiju su važni receptori p62 i NBR1 i E3 kompleks ligaze PEX2, PEX10 i PEX12. Peksofagija može biti inducirana zbog više razloga. Mogu ju pokrenuti poremećaji peroksisoma zbog nefunkcionalnih peroksina, gubitka proteina AAA iz membrane ili povećana ekspresija PEX3 i PEX14 u membrani. Oksidativni stres aktivira kinazu ATM (*ataxia-telangiectasia mutated*) koja fosforilira PEX5 što potiče monoubikvitinaciju PEX5 i prepoznavanje pomoću receptora NBR1. Tijekom hipoksije aktivira se transkripcijski faktor HIF-2 α (*hypoxia induced factor*) koji aktivira peksofagiju preko receptora p62 i NBR1. Nedostatak aminokiselina aktivira peksofagiju inhibicijom signalizacije pomoću proteina mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) jer aktivira PEX2 i inaktivira USP30 što vodi do ubikvitinacije PEX5 i peksofagije (Li i Wang 2021).

2.5. Kontakt s drugim organelima

Peroksisomi stupaju u kontakt s drugim organelima što je često važno za njihovu funkciju. Kontakt se događa na membranskim kontaktnim mjestima (MSC, *membrane contact site*). MSC se mogu proučavati elektronskom mikroskopijom ili proteinima označenim fluorescentnom bojom, a istražuju se sastav i regulacija kontaktnih mjesta (Kumar i sur. 2024).

2.5.1. Endoplazmatski retikulum

Kontakt peroksisoma i ER ostvaruje se preko proteina ACDB (*Acyl-CoA binding domain-containing*) na peroksisomima i VAPB (*vesicle-associated membrane protein*) na ER (Kumar i sur. 2024). Protein VAPB pripada u skupinu proteina VAP (VAMP (*vesicle-associated membrane protein-associated protein*)) koji su usidreni u ER pomoću repa na amino kraju i reagiraju s motivom FFAT u proteinima ACDB koji su PMP-ovi na peroksisomima (Farré i sur. 2019). Oni omogućavaju protok lipida iz ER u peroksisome koji je potreban za rast membrane peroksisoma. Postoje i drugi proteini koji reguliraju kontakt peroksisoma i ER, a kontakt može biti važan za prijenos kolesterola u ER te održanje broja, nasljeđivanje i usidravanje peroksisoma (Kumar i sur. 2024). Osim toga ER je važan za nastanak peroksisoma i unos PMP-ova u peroksisome.

2.5.2. Mitohondriji

Mitohondriji i peroksisomi dijele neka zajednička obilježja i imaju nadopunjujuće metaboličke funkcije. Imaju zajednički mehanizam diobe i ako on nije funkcionalan, nastaju izduženi peroksisomi i mitohondriji u stanici. Suraduju u razgradnji masnih kiselina i održanju homeostaze ROS-ova, a mogu sudjelovati i u staničnoj signalizaciji (Kumar i sur. 2024). Na MSC-u u peroksisomima kvasca zastupljen je protein Pex34 koji sudjeluje i u prijenosu intermedijera između peroksisoma i mitohondrija (Farré i sur. 2019).

2.5.3. Lizosomi

Kontakt peroksisoma i lizosoma važan je za prijenos kolesterola. Ti su organeli povezani interakcijom proteina SYT7 (*synaptotagmin VII*) na lizosomima i fosfatidil-inozitol-4, 5-bisfosfata na peroksisomima (Farré i sur. 2019).

2.5.4. Lipidne kapljice

Protein ABCD1 na peroksisomima i protein spastin M1 na lipidnim kapljicama omogućuju njihov kontakt. ABCD1 je prijenosnik masnih kiselina, a M1 dovlači proteine za oblikovanje membrane. Taj je kontakt važan za prijenos masnih kiselina u peroksisome radi β -oksidacije (Kumar i sur. 2024).

3. Uloge peroksisoma

3.1. Metabolizam vodikovog peroksida

Posebnost peroksisoma je što u metaboličkim reakcijama koriste molekularni kisik za oksidaciju supstrata čime nastaje vodikov peroksid u općenitoj reakciji $\text{RH}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{R} + \text{H}_2\text{O}_2$.

Enzim katalaza uklanja vodikov peroksid na dva načina. Može koristiti vodikov peroksid u reakciji peroksidacije: $2 \text{H}_2\text{O}_2 + \text{R}'\text{H}_2 \rightarrow \text{R}' + 2 \text{H}_2\text{O}$ ili ga može samo razgraditi: $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$. Reakcija peroksidacije važna je za detoksikaciju tvari u bubrezima i jetri (Alberts i sur. 2015).

3.2. Kataboličke reakcije

3.2.1. β -oksidacija

U peroksisomima se događa β -oksidacija masnih kiselina. Kod biljaka i kvasaca β -oksidacija se događa samo u peroksisomima. Kod sisavaca se β -oksidacija događa primarno u mitohondrijima, a u peroksisomima se razgrađuju masne kiseline vrlo dugih lanaca (VLCFA, *very long chain fatty acid*), s >22 atoma ugljika. One se u peroksisomima samo skraćuju i onda prenose u mitohondrije za nastavak razgradnje (Voet i Voet 2011).

Masne kiseline ulaze u peroksisom pomoću PMP-ova ABCD1, ABCD2 i ABCD3 koji su proteini ABC (*ATP binding cassette*). Proteini ABCD unose estere masnih kiselina i koenzima A i za njihov prijenos u peroksisome nije potreban karnitin kao u mitohondrijima (Wanders i sur. 2023).

β -oksidacija u peroksisomima se odvija u četiri koraka kao mitohondrijska β -oksidacija, ali u peroksisomima su prisutni drugi enzimi. Acil-CoA oksidaza uvodi dvostruku vezu na masnu kiselinu. U toj reakciji, acil-CoA oksidaza koristi FAD kao kofaktor, ali se elektroni prenose na kisik i nastaje vodikov peroksid. Enoil-CoA hidrataza katalizira adiciju vode na dvostruku vezu pri čemu nastaje 3-L-hidroksiacyl-CoA. 3-L-hidroksiacyl-CoA dehidrogenaza oksidira 3-L-hidroksiacyl-CoA u β -ketoacyl-CoA. Tiolaza cijepa β -ketoacyl-CoA čime nastaje acetyl-CoA i acil-CoA kraći za dva atoma ugljika (Voet i Voet 2011).

U peroksisomima su enoil-CoA hidrataza i 3-L-hidroksiacyl-CoA dehidrogenaza dio jednog polipeptidnog lanca. Peroksisomska tiolaza prestaje s aktivnošću kada acil-CoA ima manje od osam atoma ugljika i on se tada prenosi u mitohondrij za nastavak razgradnje (Voet i Voet 2011).

U peroksisomima postoje dvije karnitin acil-transferaze koje se razlikuju po specifičnosti za duljinu lanca acil-CoA. CRAT (*carnitine acetyltransferase*) je specifična za acil-CoA s kratkim lancima, a CROT (*carnitine octanoyltransferase*) je specifična za acil-CoA s malo duljim lancima. Zahvaljujući tim enzimima, produkti peroksisomske β -oksidacije, acil-CoA, mogu se prenijeti u mitohondrije (Wanders i sur. 2023).

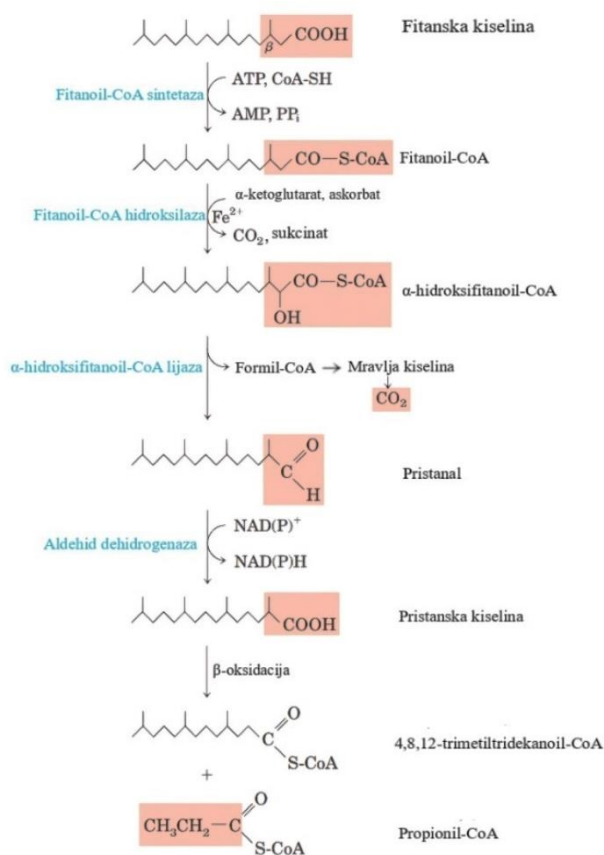
Oksidacija masnih kiselina u peroksisomima nije sparena s nastankom ATP-a i energija koja se otpušta tijekom oksidacije pretvara se u toplinu, a acetyl-CoA se prenosi u citosol i služi kao prekursor u sintezi drugih spojeva (Lodish i sur. 2003).

Tijekom β -oksidacije kao kofaktor se koristi NAD^+ i nastaje NADH i on se mora regenerirati u NAD^+ peroksisomima jer membrana peroksisoma nije propusna za NAD^+ i NADH. Reoksidaciju kod sisavaca kataliziraju laktat dehidrogenaza i malat dehidrogenaza. Ti su enzimi kodirani istim genima kao i citosolni oblici, a signalni slijed za unos u peroksisome nastaje translacijskim proklizavanjem i sintezom duljih transkriptata (Wanders i sur. 2023)

3.2.2. α -oksidacija

α -oksidacijom se u peroksisomima razgrađuju razgranate masne kiseline jer metilna skupina na β -ugljkovom atomu masne kiseline onemogućava β -oksidaciju u mitohondrijima. Tako se primjerice razgrađuje fitanska kiselina.

Fitanoil-CoA sintetaza dodaje CoA na fitansku kiselinu i aktivira ju za razgradnju te nastaje fitanoil-CoA. Fitanoil-CoA hidroksilaza oksidira fitanoil-CoA na α -ugljkovom atomu pomoću O_2 i stvara α -hidroksifitanoil-CoA. α -hidroksifitanoil-CoA lijaza dekarboksilira α -hidroksifitanoil-CoA pri čemu nastaje aldehyd formil-CoA i pristanal. Pristanal je aldehyd kraći za jedan ugljikov atom. Aldehyd dehidrogenaza oksidira pristanal u pristansku kiselinu nema metilnu skupinu na β -ugljkovom atomu i može se razgraditi β -oksidacijom (Nelson i Cox 2013).

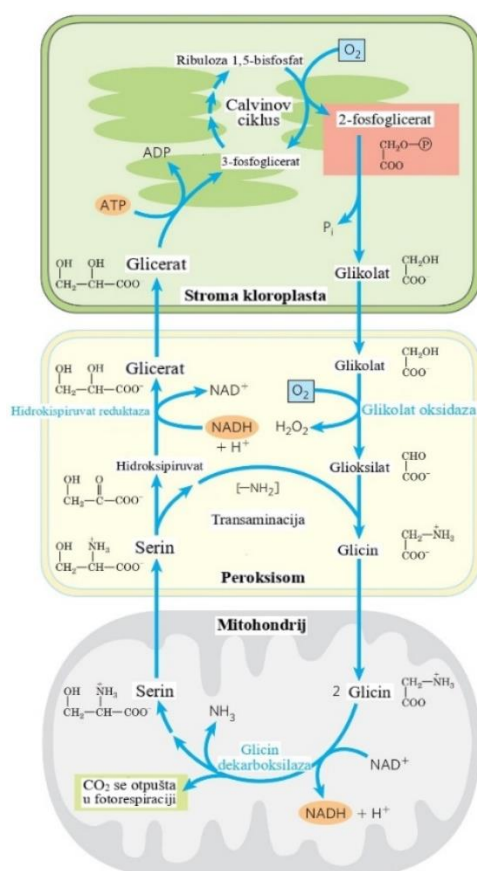


Slika 3. α -oksidacija fitanske kiseline. Preuzeto iz (Nelson i Cox 2013).

3.2.3. Fotorespiracija

Enzim Rubisco u kloroplastima može fiksirati CO_2 i O_2 , odnosno ima karboksilaznu i oksigenaznu aktivnost. Tijekom fotosinteze Rubisco karboksilaznom aktivnošću fiksira CO_2 i iz ribuloze-1, 5-difosfata sintetizira 3-fosfoglicerat. No, u fotorespiraciji O_2 kompetira s CO_2 za vezanje na Rubisco koji iz ribuloze-1, 5-difosfata i O_2 sintetizira 3-fosfoglicerat i 2-fosfoglikolat koji nije iskoristiv za dobivanje energije. Interakcijom kloroplasta, peroksisoma i mitohondrija iz dvije molekule 2-fosfoglikolata se u glikolatom putu sintetizira serin i oslobađa CO_2 (Nelson i Cox 2013)

Prvo u kloroplastima fosfoglikolat-fosfataza hidrolizira 2-fosfoglikolat u glikolat. Glikolat se zatim prenosi u peroksisom. Glikolat oksidaza oksidira glikolat u gliksilat čime se troši kisik i nastaje vodikov peroksid. Gliksilat-glutamat-aminotransferaza transaminira gliksilat u glicin. Glicin se prenosi u mitohondrij. Glicin dekarboksilaza oksidira glicin na CO_2 i NH_3 pri čemu nastaju NADH i tetrahidrofolat. Hidroksimetiltransferaza prenosi metilnu skupinu s tetrahidrofolata na drugu molekulu glicina i tako sintetizira serin. Serin se prenosi u peroksisom. Serin-aminotransferaza transaminira serin u hidroksipiruvat. Hidroksipiruvat reduktaza reducira hidroksipiruvat u glicerat uz NADH kao kofaktor. Glicerat se prenosi u kloroplast. U kloroplastu glicerat kinaza fosforilira glicerat u 3-fosfoglicerat koji ulazi u Calvinov ciklus i (Nelson i Cox 2013; Pevalek-Kozlina 2003).



Slika 4. Glikolatni put i interakcija između kloroplasta, peroksisoma i mitohondrija tijekom fotorespiracije u biljnim stanicama. Preuzeto iz (Nelson i Cox 2013).

3.3. Anaboličke reakcije

3.3.1. Sinteza eterskih lipida

Eterski lipidi imaju etersku vezu na prvom atomu glicerola. Eterski lipidi imaju različite strukture, drugi i treći atom glicerola može biti supstituiran ili slobodan. Na trećem atomu glicerola može biti supstituiran alkilni lanac, fosfatna skupina ili fosfatna skupina s polarnom glavom (Wanders i sur. 2023). Eterski lipidi imaju ulogu u zaštiti od ROS-ova, prijenosu signala i održanju zakrivljenosti biomembrane (Wanders i sur. 2023). Plazmalogeni su eterski lipidi koji imaju vinil-ettersku vezu

(Wanders i sur. 2023). Prisutni su na membrani ER, Golgijevog aparata, mitohondrija i jezgre. Izvan stanice plazmalogeni sudjeluju u stvaranju mijelina i sufraktanta u plućima (Mohanty i McBride 2013).

Sinteza eterskih lipida počinje u peroksisomima, a završava u ER-u. U citosolu nastaje dihidroksiaceton fosfat u glikolizi ili djelovanjem glicerol-3-fosfat dehidrogenaze uz NAD^+ . Dihidroksiaceton fosfat i glicerol-3-fosfat mogu ući u peroksisom (Wanders i sur. 2023). Peroksisomska glicerol-3-fosfat dehidrogenaza također pretvara glicerol-3-fosfat u dihidroksiaceton fosfat (Kim 2020). Enzim dihidroksiaceton-3-fosfat O-aciltransferaza (DHAPAT) spaja dihidroksiaceton fosfat i masnu kiselinu s acil-CoA i sintetizira acil-dihidroksiaceton fosfat (Kim 2020). Acil-CoA reduktaza reducira acil-CoA u alkil-CoA (Kim 2020). 1-O-alkil-dihidroksiaceton-3-fosfat sintaza (ADHAPS) zamjenjuje acilni lanac na 1-acil-dihidroksiaceton fosfatu s dugolančanim alkoholom s alkil-CoA i sintetizira 1-alkildihidroksiaceton-3-fosfat (Wanders i sur. 2023). 1-alkildihidroksiaceton-3-fosfat se prenosi iz peroksisoma u ER gdje se dovršava sinteza eterskih lipida. Enzimi u ER ga oksidiraju, dodaju još jedan acilni lanac i uvode nezasićenu vezu u plazmalogene (Wanders i sur. 2023).

Etersku vezu uvodi enzim ADHAPS koji je eksprimiran isključivo u peroksisomima i zato su peroksisomi važni u sintezi eterskih lipida (Wanders i sur. 2023).

Za regulacija sinteze eterskih lipida važna je negativna povratna sprega pomoću plazmalogena. Enzim FAR1 (*fatty acyl-CoA reductase*) u matriksu peroksisoma odgovara na količinu plazmalogena. Smanjena sinteza eterskih lipida preko smanjene količine plazmalogena povećava aktivnost enzima FAR1 kako bi se pojačala sinteza eterskih lipida (Wanders i sur. 2023).

3.3.2. Gliksilatni ciklus

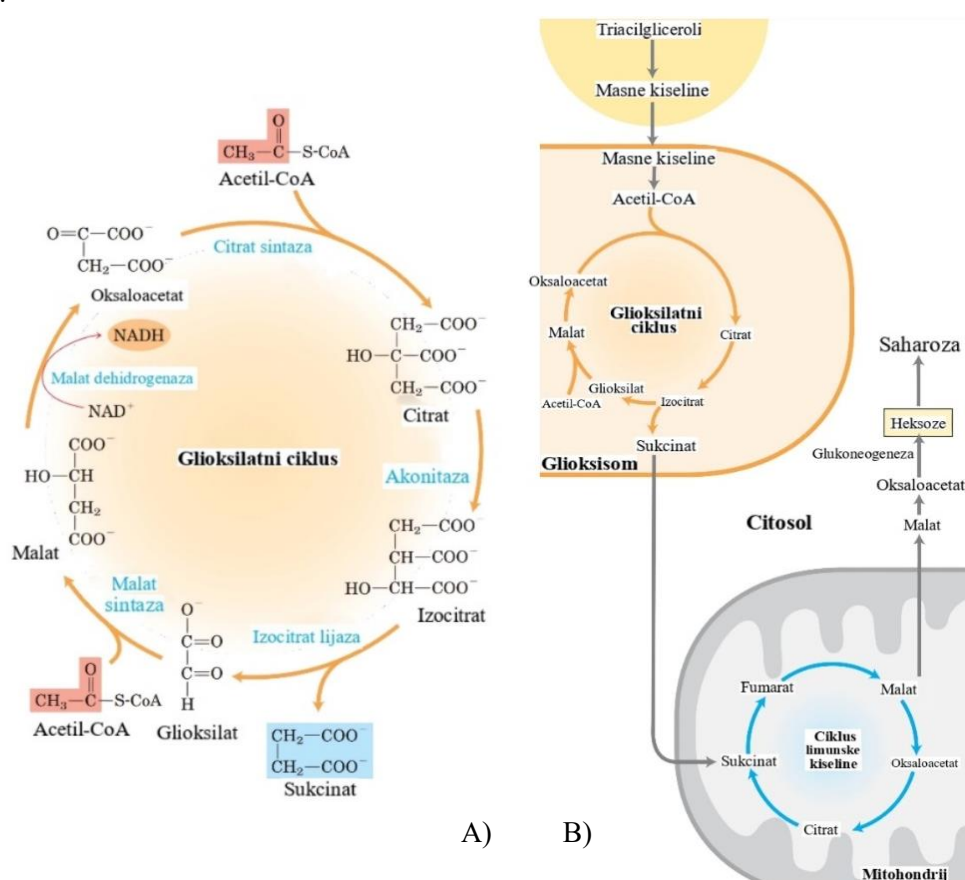
Gliksilatni ciklus se odvija u gliksisomima biljaka, nekih beskralježnjaka i kvasaca. Posebno je važan za dobivanje energije pri klijanju sjemenaka. Kralježnjaci nemaju gliksilatni ciklus jer im nedostaju enzimi izocitrat lijaza i malat sintaza (Nelson i Cox 2013).

U gliksilatnom ciklusu acetat dobiven oksidacijom masnih kiselina pretvara se u ugljikohidrate. Ukupna reakcija gliksilatnog ciklusa glasi: $2 \text{ Ac-CoA} + \text{NAD}^+ + 2 \text{ H}_2\text{O} \rightarrow \text{sukcinat} + 2 \text{ CoA} + \text{NADH} + \text{H}^+$. Tijekom gliksilatnog ciklusa citrat sintaza kondenzira acetil-koenzim A i oksaloacetat i sintetizira citrat koji izomerizira u izocitrat. Izocitrat lijaza cijepa izocitrat na sukcinat i gliksilat. Sukcinat može izaći iz peroksisoma i ući u mitohondrij i ciklus limunske kiseline. Malat sintaza sintetizira malat iz još jedne molekule acetil-koenzima A i gliksilata. Malat dehidrogenaza oksidira malat u oksaloacetat i gliksilatni ciklus se može nastaviti (Nelson i Cox 2013).

Za odvijanje gliksilatnog ciklusa potrebna je izmjena metabolita i koordinacija između peroksisoma i drugih organela te njihovih biokemijskih reakcija. U mitohondriju se oksaloacetat iz ciklusa limunske kiseline transaminacijom pretvara u aspartat. Aspartat napušta mitohondrij i odlazi u gliksisom i ponovno se pretvara u oksaloacetat koji sudjeluje u gliksilatnom ciklusu. Acetil-koenzim

A nastaje u glioksisomima β -oksidacijom masnih kiselina. Masne se kiseline dopremaju u glioksisom iz lipidnih kapljica. Kada suksinat uđe u ciklus limunske kiseline u mitohondriju, može se izvesti iz mitohondrija i u citosolu oksidirati u oksaloacetat koji je prekursor glukoneogeneze (Nelson i Cox 2013).

Glioksilatni ciklus reguliran je i koordiniran s ciklusom limunske kiseline fosforilacijom izocitrat dehidrogenaze (enzim ciklusa limunske kiseline) i alosteričkim utjecajem na izocitrat lijazu (enzim glioksilatnog ciklusa). Višak intermedijera ciklusa limunske kiseline aktivira fosfatazu proteina i inhibira kinazu proteina što vodi do defosforilacije i aktivacije izocitrat dehidrogenaze što pojačava ciklus limunske kiseline i stvaranje energije. S druge strane, višak intermedijera ciklusa limunske kiseline alosterički inhibira izocitrat lijazu čime se smanjuje aktivnost glioksilatnog ciklusa (Nelson i Cox 2013).



Slika 5. A) Glioksilatni ciklus. B) Koordinacija glioksilatnog ciklusa između organela. Preuzeto iz (Nelson i Cox 2013).

3.4. Ostale uloge peroksisoma

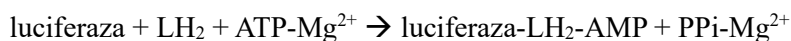
Peroksisomi amebozoa, metazoa i gljiva imaju enzime za β -oksidaciju, α -oksidaciju razgranatih masnih kiselina, metabolizam amino kiselina, neke korake sinteze dušičnih baza kolesterola, eterskih lipida i kolesterola. Neki kvasci u peroksisomima imaju specijalizirane enzime za preživljavanje na neobičnim izvorima ugljika i dušika. Primjerice metilotropni kvasci mogu rasti samo na metanolu kao izvoru ugljika i imaju enzime za metabolizam alkohola. Neke gljive imaju glioksisome kao biljke (Gabaldón 2010). Filamentozne gljive imaju posebne peroksisome koji se nazivaju Worninova tijela.

Ona nakon ranjavanja zatvaraju pore između stanica kako bi se spriječio gubitak citoplazme (Fagarasanu i sur. 2010).

Peroksisomi u biljkama mogu biti diferencirani ovisno o tkivu i postoje četiri tipa peroksisoma. Imaju uloge u klijanju sjemenke, starenju listova, sazrijevanju plodova, odgovoru na stres i signalizaciji. U njima se događaju fotorespiracija, glioksilatni ciklus, sinteza jasmonske kiseline i auksina, oksidacija masnih kiselina, metabolizam dušikovog oksida i ROS-ova, a sadrže enzime za askorbat-glutationski ciklus i neke korake puta pentoza fosfata (Gabaldón 2010).

Neki protisti imaju glikosome koji nemaju katalazu, ali imaju enzime za glikolizu, β -oksidaciju, put pentoza fosfata, put spašavanja purina, biosinteze pirimidina i eterskih lipida. Metabolički procesi koji se odvijaju u peroksisomima tih organizama mogu se mijenjati ovisno o razvojnem stadiju organizma. Neki parazitski organizmi uopće ne posjeduju peroksisome (Gabaldón 2010).

Kod krijesnica se reakcija bioluminiscencije događa u peroksisomima. Enzim luciferaza oksidira luciferin (LH_2) koristeći ATP, kisik i magnezijeve ione. Reakcija se događa u dva koraka:



$\text{luciferaza-LH}_2\text{-AMP} + \text{O}_2 \rightarrow \text{luciferaza} + \text{AMP} + \text{CO}_2 + \text{oksiluciferin} + \text{foton}$ (Marques i Esteves Da Silva 2009). Intermedijarni kompleks se nakuplja u peroksisomima, a iznenadni povećani dotok kisika dovršava reakciju. Reakcija je regulirana na više načina. Trahealni sustav krijesnica ima specifičnu građu koja kontrolira količinu kisika koji dolazi do stanica, mitohondriji oko traheola brzo troše kisik i tek kad dušikov oksid inhibira citokrom c oksidazu u mitohondrijima, dovoljno kisika dođe do peroksisoma i stvara se bljesak svjetlosti. Postoji mogućnost da umjesto kisika, vodikov peroksid uzrokuje dovršetak reakcije i stvaranje bljeska (Ghiradella i Schmidt 2004). Uobičajena valna duljina svjetlosti koja se emitira ima valnu duljinu $\lambda = 550\text{-}750\text{ nm}$ i emitira se svjetlost zelene boje. No, moguće je da se ponekad emitira svjetlost druge boje. Primjerice pri nižem pH se emitira foton crvene boje (Marques i Esteves Da Silva 2009). Na to utječu vrijednost pH, struktura luciferaze i struktura i oblik tvari koja emitira foton (Hosseinkhani 2011).

4. Evolucija peroksisoma

Postoje dvije pretpostavke o nastanku peroksisoma. Prva je pretpostavka o endosimbiotskom porijeklu i temelji se na autonomnosti peroksisoma. Peroksisomi se mogu samostalno dijeliti i imaju vlastiti sustav za posttranslacijski unos proteina, kao mitohondriji i kloroplasti. Druga je pretpostavka da su peroksisomi nastali iz ER-a. Nastanak peroksisoma i unos nekih proteina ovisni su o ER-u i postoji srodnost između proteina peroksisoma i ER-a tako da je takav nastanak peroksisoma vjerojatniji (Gabaldón i sur. 2006).

Proteini peroksisoma potječu od raznih predaka. Najviše proteina je eukariotskog porijekla i ti su proteini srodni s proteinima ERAD (*Endoplasmatic Reticulum Associated Decay*) i sudjeluju u nastanku peroksisoma. Proteini Pex1, Pex6 i proteini koji sadrže kazetu AAA potječu od proteina ERAD, a Pex2, Pex4, Pex5 i Pex10 imaju domene slične proteinima ERAD (Gabaldón i sur. 2006). Dio peroksisomskih proteina potječe iz α -proteobakterije i imaju ulogu u metabolizmu u peroksisomima. Ti su proteini srodni mitohondrijskim proteinima i vjerojatno su se „premjestili“ iz mitohondrija zbog izmijenjene signalne sekvence. Postoje i proteini koji su srodni mitohondrijskim proteinima, ali ne α -proteobakterijama i koji su isto tek sekundarno završili u peroksisomima (Gabaldón i sur. 2006).

Osnovni set proteina u pretku peroksisoma, glikosoma i glioksisoma vjerojatno se sastojao od šest peroksina (Pex1, Pex2, Pex4, Pex5, Pex10 i Pex14) i četiri enzima za metabolizam masnih kiselina (Pxa1, Pxa2, Fox2 i Faa2). Prvotna funkcija peroksisoma bila je β -oksidacija masnih kiselina i ti su proteini porijeklom iz α -proteobakterije (Gabaldón i sur. 2006).

Peroksisomi su organeli s jako raznolikim ulogama i njihovi se proteini matriksa razlikuju između organizama, ali svi imaju zajednički mehanizam nastanka i unosa proteina u kojima sudjeluju peroksini. Takva je raznolikost posljedica stjecanja raznih enzima tijekom evolucije (Gabaldón 2010). Signalna sekvenca za unos proteina u peroksisome (PTS1) je jednostavna što vjerojatno olakšava takvo premještanje enzima (Gabaldón i sur. 2006). Moguće je da cijeli metabolički putevi budu premješteni u peroksisome, poput glikolize i puteva spašavanja purina u glikosomima nekih protista (Gabaldón 2010).

5. Bolesti vezane uz peroksisome

Peroksisomi mogu biti povezani s bolestima na više načina. Poremećaji biogeneze peroksisoma su autosomne recesivne bolesti koje uzrokuju mutacije u različitim genima i funkcija cijelih peroksisoma je narušena. Nedostatci pojedinih peroksisomskih enzima narušavaju samo jedan biokemijski put u peroksisomima (Wanders i sur. 2023).

5.1. Poremećaji nastanka peroksisoma

Poremećaji biogeneze peroksisoma mogu biti uzrokovani nefunkcionalnim unosom proteina matriksa ili membrane peroksisoma ili poremećenom diobom peroksisoma (Wanders i sur. 2023).

Poremećaji iz Zellwegerovog spektra uzrokovani su mutacijama proteina Pex koji sudjeluju u unosu proteina u peroksisome. U spektar su uključene bolesti Zellwegrov sindrom, novorođenačka adrenoleukodistrofija, dječja Refsumova bolest i Heimlerov sindrom. Oboljeli imaju neurološke probleme i gubitak sluha i vida, a težina simptoma ovisi o tome koji je gen mutiran. Primjerice nefunkcionalni geni za PEX3, PEX16 i PEX19 uzrokuju nedostatak peroksisoma i ozbiljnije simptome. Nefunkcionalni peroksisomi induciraju peksofagiju kod oboljelih od Zellwegerovog spektra (Wanders i sur. 2023).

Bolest rizomelična hondrodizplazija (RCDP, *rhizomelic chondrodysplasia punctata*) također je poremećaj biogeneze peroksisoma s nefunkcionalnim unosom proteina. Postoji 5 tipova RCDP-a. Uzrokuju je mutacije u genima za PEX5L i PEX7 koji su važni za unos proteina sa signalnom sekvencom PTS2. Enzimi biosinteze eterskih lipida se unose u peroksisome tim putem, što uzrokuje poremećaj njihove sinteze i simptome bolesti. Simptomi su patuljasti rast i skraćeni udovi, grčenje mišića, sporiji razvoj i problemi s vidom. RCDP može biti uzrokovana i nedostatkom pojedinih enzima za biosintezu eterskih lipida (Wanders i sur. 2023).

Dioba peroksisoma može biti narušena zbog mutacija u proteinu PEX11 β ili proteinima odgovornim za diobu mitohondrija i peroksisoma. Ako je mutiran PEX11 β peroksisomi u stanici su izduženi i simptomi (neurološki i razvojni) su slabiji. Mutacije u proteinima DLP1 ili MFF uzrokuju bolest encefalopatija zbog defektne mitohondrijske i peroksisomske fisije (*encephalopathy due to defective mitochondrial and peroxisomal fission*, EMPF). Simptomi su ozbiljniji jer je narušena i dioba mitohondrija. Simptomi su usporen razvoj, hipotonija i napadaji. Mutacija u genu *Gdap1* uzrokuje Charcot-Marie-Toothovu bolest (Wanders i sur. 2023).

5.2. Bolesti vezane uz pojedine enzime

Nedostaci bilo kojeg enzima u peroksisomima mogu uzrokovati bolesti s različitim simptomima. Poznato je puno mutacija koje uzrokuju poremećenu oksidaciju masnih kiselina u peroksisomima i one su većinom autosomne.

X-vezana adrenoleukodistrofija je najčešći poremećaj funkcije peroksisoma i spolno je vezana. Uzrok je mutacija u proteinu ABCD1 koji je kazeta koja veže ATP i služi za prijenos estera masnih kiselina vrlo dugih lanaca i koenzima A. Simptomi kod oboljelih se ne javljaju odmah nakon rođenja, nego tek kasnije u životu i na početku mogu biti više ili manje ozbiljni. X-vezana adrenoleukodistrofija je neurodegenerativna bolest i uzrokuje demijelinizaciju mozga, leđne moždine i živaca. S vremenom uzrokuje gubitak vida i motoričkih funkcija. Ako se otkrije dovoljno rano može se liječiti presađivanjem hematopoetskih stanica (Wanders i sur. 2023). Postoji više načina za liječenje ili usporavanje napredovanja X-ALD. Općenito je cilj smanjiti količinu masnih kiselina vrlo dugih lanaca. To se može postići smanjenjem masti u prehrani i korištenjem Lorenzovog ulja. Lorenzovo ulje je mješavina gliceril trioleata i gliceril trierukata, iako je njegova učinkovitost upitna. Mogu pomoći i tvari koje induciraju ekspresiju gena *ABCD2* jer se uloge gena *ABCD1* i *ABCD2* djelomično preklapaju, poput 4-fenilbutirata i valproične kiseline (Berger i sur. 2010).

Refsumova bolest podrazumijeva nefunkcionalnu α -oksidaciju u peroksisomima. Uzrokuje ju mutacija u fitanoil-CoA hidroksilazi. Simptomi se javljaju kasno u djetinjstvu i uključuju gubitak vida, njuha i sluha te mišićnu slabost. Izbjegavanje unosa fitanske kiseline hranom može smanjiti simptome (Wanders i sur. 2023).

6. Zaključak

Peroksisomi su dinamični organeli u stanicama. Broj peroksisoma je reguliran ovisno o uvjetima u stanici i ovisi o ravnoteži nastanka peroksisoma (rastom i diobom postojećih ili *de novo*), razgradnje peroksisoma peksofagijom i nasljeđivanja peroksisoma u diobi stanice. Proteini se u matriks i membranu peroksisoma unose zahvaljujući signalnim sekvencama na proteinima i djelovanju proteina peroksina. Za nastanak i izmjenu metabolita peroksisoma važna je komunikacija s drugim organelima, posebno mitohondrijima i ER. Peroksisomi mogu imati raznolike metaboličke uloge u različitim stanicama, tkivima i organizmima, ali je svima zajednički mehanizam nastanka i unosa proteina. Neki su metabolički procesi prisutni isključivo u peroksisomima, a neki su prisutni i u drugim organelima i nisu vezani samo za peroksisome. U procesima oksidacije u peroksisomima, elektroni se prenose na molekularni kisik čime nastaje vodikov peroksid kojeg razgrađuje enzim katalaza, što je posebnost peroksisoma. Zbog važnih uloga u stanici, poremećaji biogeneze peroksisoma ili mutacije u pojedinim enzimima mogu imati različite i štetne posljedice na cijeli organizam.

Iako je puno toga poznato o biogenezi i funkciji peroksisoma, detalji vezani za mehanizme procesa nastanka i unosa proteina, regulacija i signali koji pokreću i kontroliraju sve procese te svi proteini koji bi mogli imati ulogu u tim procesima nisu do kraja poznati.

7. Literatura

- Agrawal G., Subramani S. (2016): De novo peroxisome biogenesis: Evolving concepts and conundrums. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1863: 892–901.
- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff Ma., Keith R., Walter P. (2015). *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science.
- Baker A., Hogg T.L., Warriner S.L. (2016): Peroxisome protein import: A complex journey. *Biochem Soc Trans* 44: 783–789.
- Berger J., Pujol A., Aubourg P., Forss-Petter S. (2010): Current and future pharmacological treatment strategies in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol* 20: 845–856.
- Cooper G.M., Hausman R.E. (2007). *The Cell: A Molecular Approach*. Sinauer Associates.
- Fagarasanu A., Mast F.D., Knoblach B., Rachubinski R.A. (2010): Molecular mechanisms of organelle inheritance: Lessons from peroxisomes in yeast. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11: 644–654.
- Farré J., Mahalingam S.S., Proietto M., Subramani S. (2019): Peroxisome biogenesis, membrane contact sites, and quality control. *EMBO Rep* 20.
- Gabaldón T. (2010): Peroxisome diversity and evolution. *Philos T Roy Soc B* 365: 765–773.

- Gabaldón T., Snel B., Zimmeren F. van, Hemrika W., Tabak H., Huynen M.A. (2006): Origin and evolution of the peroxisomal proteome. *Biol Direct* 1.
- Germain K., Kim P.K. (2020): Pexophagy: A model for selective autophagy. *Int J Mol Sci* 21.
- Ghiradella H., Schmidt J.T. (2004). Fireflies at One Hundred Plus: A New Look at Flash Control. *Integr Comp Biol* 44: 203-212.
- Honsho M., Yamashita S. ichi, Fujiki Y. (2016): Peroxisome homeostasis: Mechanisms of division and selective degradation of peroxisomes in mammals. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1863: 984–991.
- Hosseinkhani S. (2011): Molecular enigma of multicolor bioluminescence of firefly luciferase. *Cellular and Molecular Life Sciences* 68: 1167–1182.
- Islinger M., Grille S., Fahimi H.D., Schrader M. (2012): The peroxisome: An update on mysteries. *Histochem Cell Biol* 137: 547–574.
- Islinger M., Voelkl A., Fahimi H.D., Schrader M. (2018): The peroxisome: an update on mysteries 2.0. *Histochem Cell Biol* 150: 443–471.
- Kim J.A. (2020): Peroxisome metabolism in cancer. *Cells* 9: 1–19.
- Kim P.K., Hettema E.H. (2015): Multiple pathways for protein transport to peroxisomes. *J Mol Biol* 427: 1176–1190.
- Knoblach B., Rachubinski R.A. (2016): Sharing with your children: Mechanisms of peroxisome inheritance. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1863: 1014–1018.
- Kumar R., Islinger M., Worthy H., Carmichael R., Schrader M. (2024): The peroxisome: an update on mysteries 3.0. *Histochem Cell Biol* 161: 99–132.
- Li J., Wang W. (2021): Mechanisms and functions of pexophagy in mammalian cells. *Cells* 10.
- Lodish H., Berk A., Matsudaira P., Kaiser C.A., Krieger M., Scott M.P., Zipursky L., Darnell J.E. (2003). *Molecular Cell Biology*. W. H. Freeman and Company.
- Ma C., Subramani S. (2009): Peroxisome matrix and membrane protein biogenesis. *IUBMB Life* 61: 713–722.
- Marques S.M., Esteves Da Silva J.C.G. (2009): Firefly bioluminescence: A mechanistic approach of luciferase catalyzed reactions. *IUBMB Life* 61: 6–17.
- Mohanty A., McBride H.M. (2013): Emerging roles of mitochondria in the evolution, biogenesis, and function of peroxisomes. *Front Physiol* 4.
- Nelson D.J., Cox M.M. (2013). *Lehninger Principles of Biochemistry*. W. H. Freeman and Company, New York.

- Neuhaus A., Eggeling C., Erdmann R., Schliebs W. (2016): Why do peroxisomes associate with the cytoskeleton? *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1863: 1019–1026.
- Pevalek-Kozlina B. (2003). *Fiziologija bilja*. Profil International, Zagreb.
- Schrader M., Bonekamp N.A., Islinger M. (2012): Fission and proliferation of peroxisomes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1822: 1343–1357.
- Schrader M., Costello J.L., Godinho L.F., Azadi A.S., Islinger M. (2016): Proliferation and fission of peroxisomes - An update. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1863: 971–983.
- Schrader M., Fahimi H.D. (2008): The peroxisome: Still a mysterious organelle. *Histochem Cell Biol* 129: 421–440.
- Smith J.J., Aitchison J.D. (2013): Peroxisomes take shape. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14: 803–817.
- Terlecky S.R., Fransen M. (2000): How peroxisomes arise. *Traffic* 1: 465–473.
- Voet D., Voet J. (2011). *Biochemistry*. John Wiley & Sons.
- Wanders R.J.A., Baes M., Ribeiro D., Ferdinandusse S., Waterham H.R. (2023): The Physiological Functions of Human Peroxisomes. *Physiol Rev* 103: 957–1024.

Životopis

Rođena sam 20. 4. 2001. u Rijeci. U Rijeci sam završila Osnovnu školu „Zamet“ i Salezijansku klasičnu gimnaziju s pravom javnosti. Prijediplomski studij molekularne biologije upisala sam 2020. godine.