

## Au commencement de la biogenèse des peroxysomes

Les peroxysomes sont des organites intracellulaires qui accomplissent de nombreuses fonctions métaboliques essentielles. Ils sont constitués d'une matrice protéique dense délimitée par une membrane simple. Les protéines des peroxysomes, appelées peroxines, sont codées par les gènes nucléaires *PEX* (*m/s* 1997, n° 12, p. 1474), et synthétisées sur des polyribosomes libres dans le cytoplasme. Dans les levures (*Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*, *Hansenula polymorpha* *Yarrowia lipolytica*, entre autres) qui furent très précieuses pour l'étude de la biogenèse des peroxysomes, 23 gènes ont été dénombrés qui sont pour la plupart conservés chez les eucaryotes [1].

En pathologie humaine, les maladies peroxysomales (syndrome de Zellweger, adrénoleucodystrophie néonatale, maladie de Refsum infantile), se caractérisent par un ensemble d'anomalies congénitales sévères formant un continuum, à l'exception de la chondrodysplasie rhizomélique ponctuée\* dont la clinique est particulière. Elles se divisent en trois groupes, A, B et C au sein desquels treize groupes de complémentation (CG) ont été établis à partir de lignées de lymphoblastes de malades et de cellules mutantes CHO (*chinese hamster ovary*) déficientes en peroxysomes [2]. Le défaut en peroxysomes peut être, en théorie, lié à un défaut soit d'import des protéines de la matrice, soit de formation de la membrane de cet organite. Or, dans la plupart des maladies peroxysomales, il subsiste des restes (*ghosts*) de membranes peroxysomales dans les fibroblastes des patients. Ceci montre donc que l'assemblage des membranes des peroxysomes peut se faire,

mais qu'il existe une perturbation de la machinerie d'import des protéines de la matrice peroxysomale conduisant à l'arrêt du développement de ces organites.

### Machinerie d'import

La plupart des protéines de la matrice peroxysomale sont en effet importées du cytosol grâce à deux signaux cibles agissant *en cis*: le tripeptide PST1 et le nonapeptide PST2 (*peroxisomal targeting signals*). *PEX5* et *PEX7* codent respectivement pour les récepteurs de PST1 et de PST2, qui sont tous deux capables de

se recycler entre le cytosol et le peroxysome. Une atteinte de la protéine Pex7p correspondant au groupe de complémentation CG11 se traduit par une chondrodysplasie rhizomélique ponctuée. Il semble que Pex5p interagisse avec la protéine de membrane Pex14p, puis que d'autres composants de la machinerie d'import entrent en jeu tels que Pex13p, Pex2p, Pex10p, et Pex12p. Après avoir déchargé les protéines cargos PST1 et PST2 dans la matrice peroxysomale, Pex5p et Pex7p retournent dans le cytosol où il peuvent débiter un nouveau cycle d'import (*figure 1*).

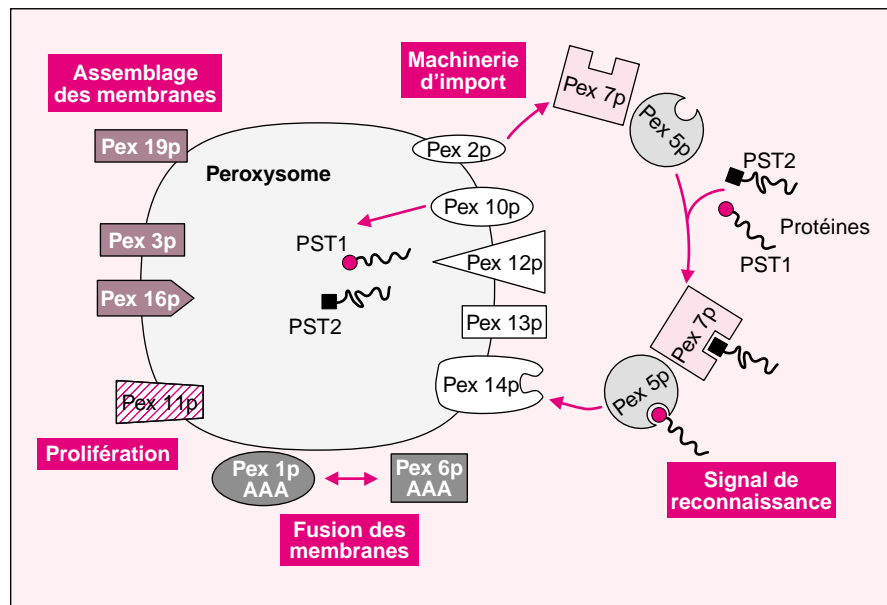


Figure 1. Représentation schématique des peroxines impliquées dans la genèse des peroxysomes. Les peroxines peuvent se diviser en plusieurs groupes: 1) celles qui sont nécessaires à l'importation des protéines du cytosol vers la matrice; Pex5p et Pex7p qui lient les protéines contenant un signal d'import PST1 et PST2, interagissent avec les peroxines impliquées dans la machinerie d'import (Pex14p, Pex13p, Pex12p, Pex10p et Pex2p) puis sont à nouveau recyclées vers le cytosol; 2) les peroxines Pex16p, Pex19p et Pex3p sont responsables de l'assemblage de la membrane peroxysomale; 3) celles de la famille AAA sont probablement impliquées dans des étapes de fusion membranaire; 4) enfin, Pex11p pourrait intervenir dans la prolifération

\* Anomalie du squelette portant surtout sur les racines des membres avec images radiologiques caractéristiques.

## Assemblage des membranes

Toutefois, dans trois groupes de complémentation, D, G et J, ces *ghosts* sont absents. Il était donc intéressant de connaître les gènes en cause, puisque ceux-ci, à l'état normal, devaient être responsables, non plus de l'import des protéines, mais de l'assemblage de la membrane peroxysomale. Deux d'entre eux ont déjà été décrits. Le premier, *PEX19*, à partir d'un malade atteint de syndrome de Zellweger correspondant au groupe CG-J, a permis de montrer que l'assemblage de la membrane précède l'importation des protéines solubles [4]. Puis *PEX16*, codant pour une protéine peroxysomale de 336 acides aminés, fut isolé grâce à son homologie avec *Pex16* de *Yarrowia lipolytica*. Son expression restaure les peroxysomes dans le groupe CG-D [3]. Le troisième gène, impliqué dans le groupe CG-G, vient d'être découvert [5, 6]. Il s'agit du gène *PEX3*, qui avait été identifié chez l'homme à partir de banques de données par analogie de séquences avec le gène *Pex3* de la levure *Pichia pastoris* [7]. Chez *Saccharomyces cerevisiae*, *Pex3* code pour une protéine intégrale de membrane peroxysomale nécessaire à la biogenèse et à l'intégrité des peroxysomes. La preuve de son implication est apportée par la présence de mutations du gène

*PEX3*, à l'état homozygote, chez deux nourrissons issus de familles consanguines, l'une hollandaise, l'autre italienne, atteints d'un sévère syndrome de Zellweger du groupe de complémentation G. Ces mutations ont été mises en évidence par séquençage direct des fragments génomiques et doivent avoir pour conséquence la perte de l'extrémité carboxy-terminale de la protéine. Les études *in vitro* semblent montrer que *PEX3*, *PEX16* et *PEX19* interagissent au stade initial de la biogenèse des peroxysomes. Contrairement à ce qui avait été initialement supposé, la formation des membranes des peroxysomes ne se fait pas à partir de celles du réticulum endoplasmique, car des travaux tout récents montrent: (1) que Pex3p n'est pas présente dans le réticulum endoplasmique, et (2) que l'inhibition de COP I (pour *coat protein*) par la bréfeldine A [8], ainsi que celle de COP II, n'empêchent pas l'action de *PEX3* sur la peroxygénèse [9]. On le voit, l'étude des maladies peroxysomales progresse et elle est d'autant plus précieuse qu'elle nous éclaire sur les mécanismes de régulation du trafic membranaire intracellulaire.

1. Subramani S. PEX gene on the rise. *Nat Genet* 1997; 15: 331-3.
2. Shimozawa N, Suzuki Y, Zhang Z, et al. Genetic basis of peroxisome-assembly mutants of humans, Chinese hamster ovary, and yeast: identification

- of a new complementation group of peroxisome-biogenesis disorders apparently lacking peroxisomal membrane ghosts. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1898-903.
3. South ST, Gould SJ. Peroxisome synthesis in the absence of preexisting peroxisomes. *J Cell Biol* 1999; 144: 255-66.
4. Matsuzono Y, Kinoshita N, Tamura S, et al. Human PEX19: cDNA cloning by functional complementation, mutation analysis in a patient with Zellweger syndrome and potential role in peroxisomal assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2116-21.
5. Muntau AC, Mayerhofer PU, Paton BC, Kammerer S, Roscher AA. Defective peroxisome membrane synthesis due to mutations in human PEX3 causes Zellweger syndrome, complementation group G. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 967-75.
6. Ghaedi K, Masanori H, Shimozawa N, et al. PEX3 is the causal gene responsible for peroxisome membrane assembly-defective Zellweger syndrome of complementation group G. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 976-81.
7. Kammerer S, Holzinger A, Welsch U, Roscher AA. Cloning and characterization of the gene encoding the human peroxisomal assembly protein Pex3p. *FEBS Lett* 1998; 429: 53-60.
8. Pauloin A. 1993. Bréfeldine A, protéines-G et transports membranaires golgiens. *Med Sci* 1993; 9: 917-25.
9. South ST, Sacksteder KA, Liu Y, Gould SJ. Inhibitors of COPI and COPII do not block PEX3-mediated peroxisome synthesis. *J Cell Biol* 2000; 149: 1345-60.
10. Fujiki Y. Peroxisome biogenesis and peroxisome biogenesis disorders. *FEBS letters* 2000; 476: 42-6.

### Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **De mémoire d'éléphant.** Dans l'arbre phylogénétique des éléphants d'Afrique (*Laxodonta*) et des éléphants d'Asie (*Elephas*) vivant de nos jours, lequel est le plus proche du mammoth (*mammuthus*), espèce aujourd'hui disparue, mais dont des ossements bien conservés ont été retrouvés en Sibérie et qui datent de 14 000 ans (*m/s* 1993, n°6-7, p. 812.) ? D'après les études paléontologiques, l'éléphant d'Asie semblait moins éloigné du mammoth que l'éléphant africain. Une récente étude comparative d'une

séquence d'ADN de 545 pb du cytochrome B, effectuée à partir de 5 mammouths, 14 éléphants d'Asie et 8 éléphants africains, semble pourtant montrer le contraire [1]. Par des méthodes de phylogénie moléculaire (méthode de distances et de parcimonie) et en utilisant le dugong (mammifère marin de l'ordre des Siréniens) comme espèce extérieure pour raciner l'arbre, il semble que l'éléphant d'Afrique soit plus proche du mammoth que l'éléphant d'Asie [2, 3]. En reprenant l'étude comparative

des ossements, cette hypothèse ne peut être exclue. Il faudra encore effectuer des études comparatives d'autres gènes avant d'avoir une certitude, mais, de toute façon, l'étude des mammouths apportera de précieux renseignements à la phylogénèse des Éléphantidés.

- [1. Philippe H, et al. *Med Sci* 1995; 11: p. I-XIII.]
- [2. Adoutte A, et al. *Med Sci* 1996; 12: p. I-XIX.]
- [3. Thomas MG, et al. *Proc Roy Soc B* 2000; 267: 2493-500.]