

STRESZCZENIE

Peroxsosomy, unikalne organelle, których funkcje różnią się zależnie od typu komórki i stopnia rozwoju organizmu, odgrywają bardzo ważną rolę w metabolizmie komórkowym. Najważniejsze procesy biochemiczne przebiegające w peroksosomach to β -oksydacja kwasów tłuszczowych, detoksykacja i ochrona przed stresem oksydacyjnym. Ponadto zidentyfikowano mutacje w genach kodujących białka peroksosomalne, które są przyczyną zaburzeń funkcji peroksosomów i stanowią podłoże poważnych chorób metabolicznych. W niniejszym artykule przeglądowym zaprezentowano najważniejsze aspekty dotyczące biogenezy peroksosomów, funkcji oraz skutków zaburzeń tych funkcji dla metabolizmu człowieka.

WPROWADZENIE

W latach 60. XX wieku Christian de Duve, w nowoodkrytych „mikrociałach” komórkowych zidentyfikował peroksydazę i katalazę, enzymy uczestniczące w wytwarzaniu i usuwaniu H_2O_2 . Badacz nazwał te „mikrociała” peroksosomami. Belgijski uczonec za prace nad charakterystyką tych organelli otrzymał w 1974 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny.

Początkowo peroksosomy postrzegano jako prekursorzy mitochondriów lub lizosomów. Badania prowadzone w ostatnich dwudziestu latach nad mechanizmem tworzenia i funkcjonowania tych organelli odkrywają ich szczególne znaczenie w morfogenezie i rozwoju organizmu, szczególnie na poziomie metabolizmu komórki. Defekty w procesie powstawania peroksosomów powodują postępujące, często śmiertelne choroby wrodzone. Znaczenie peroksosomów dla prawidłowego funkcjonowania i rozwoju organizmu podkreśla zespół objawów klinicznych towarzyszących chorobom z genetycznie uwarunkowanymi defektami zaburzającymi działanie peroksosomalnych szlaków biochemicznych.


PEROKSOSOMY

Z klasycznych elementów komórki, peroksosomy zostały odkryte najpóźniej. Małe, o średnicy 0,1–1,0 mikrometra, otoczone pojedynczą błoną organelle, po raz pierwszy zostały opisane w 1954 roku [1]. Poznanie ich właściwości następowało stopniowo; dopiero w dwóch ostatnich dekadach ukazało się wiele prac odkrywających ich unikalny charakter. Peroxsosomy, podobnie jak inne organelle komórkowe ssaków, poza jądrem i mitochondriami, nie zawierają DNA. Te wszechobecne struktury, występujące we wszystkich komórkach Eukaryota z wyjątkiem dojrzałych erytrocytów, są miejscem w którym zachodzą liczne procesy biochemiczne. Ich rola fizjologiczna zmienia się zależnie od typu komórki, tkanki, gatunku, stopnia rozwoju, a nawet stanu metabolicznego organizmu. Biochemiczna zmienność jest możliwa dzięki dynamicznym właściwościom błony peroksosomów, dopasowujących się do stanu metabolicznego i fizjologicznego komórki oraz warunków środowiska [2].

Liczba peroksosomów w komórce jest wypadkową kilku różnych procesów, tj. proliferacji peroksosomów, biogenezy *de novo*, dziedziczenia oraz degradacji przez peksosofagi. Najliczniej peroksosomy występują w komórkach wątroby i nerek. W mechanizmie regulującym ich podział i liczbę uczestniczą białka podobne do dynaminy (DLP-1) i Pex11 oraz różne związki chemiczne tzw. proliferatory peroksosomów [3]. Oprócz związków endogennych (m.in. pochodnych kwasów tłuszczowych) do tej grupy należą niektóre leki hipolipidemiczne. Wywołują one proliferację peroksosomów w komórce przez aktywację receptorów jądrowych aktywowanych przez proliferatory peroksosomów (PPAR α), a także stymulację β -oksydacji. Proliferacja peroksosomów może być również spowodowana wzrostem ekspresji genu kodującego DLP-1, niezależnie od PPAR α .

Teresa J. Stradomska

Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej,
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

 Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa; tel.: (22) 815 16 38, e-mail: jstradomska@op.pl

Artykuł otrzymano 10 lutego 2011 r.
Artykuł zaakceptowano 4 maja 2011 r.

Słowa kluczowe: peroksosomy, choroby zaburzenia biogenezy peroksosomu, deficyt pojedynczego enzymu/białka transportowego, zespół Zellwegera, adrenoleukodystrofia, VLCFA

Wykaz skrótów: DPL-1 (ang. *dynamamin related protein*) – białko podobne do dynaminy; PMP (ang. *peroxisomal membrane protein*) – białko błonowe peroksosomów; PPAR (ang. *peroxisome proliferator activated receptors*) – receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów; PTS (ang. *peroxisome targeting signal*) – odcinki sygnałowe białek peroksosomalnych; VLCFA (ang. *very long chain fatty acids*) – bardzo długocłańcuchowe kwasy tłuszczowe; DBP (ang. *D-bifunctional protein*) – białko dwufunkcyjne; DHA (ang. *docosahexaenoic acid*) – kwas dokozaheksaenowy; RFT (ang. *reactive oxygene species*) – reaktywne formy tlenu; PBD (ang. *peroxisomal biogenesis disorders*) – choroby zaburzenia biogenezy peroksosomów; ZS (ang. *Zellweger Syndrome*) – zespół Zellwegera; X-ALD (ang. *X-linked adrenoleukodystrophy*) – adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X; GC-MS – chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas

Znamienne jest, że proces ten dotyczy głównie zwierząt laboratoryjnych [4,5].

Od lat 80. XX wieku funkcjonował, opracowany przez Lazarowa i Fujiki, model formowania nowych peroksysomów (ich „wzrostu i podziału”) z istniejących w cytoplazmie preperoksysomów (pochodzenia endosymbiotycznego), po zaopatrzeniu ich w peroksysomalne białka matrycowe i błonowe [6]. Wcześniejsza hipoteza zakładała, uczestnictwo siateczki śródplazmatycznej (ER) w powstawaniu błony preperoksysomu [7]. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach, m. in. na komórkach dendrytów myszy i drożdżakach, potwierdzają ten właśnie model. Mechanizmy tworzenia peroksysomów należą do najbardziej dyskutowanych obecnie zagadnień naukowych [8-10].

Biogeneza peroksysomów związana jest z białkami zwanymi peroksynami (ang. *peroxines*), sprzężonymi z funkcją genów należących do grupy *PEX*. Dotychczas u człowieka zidentyfikowano 16 genów *PEX*, natomiast u niżej stojących na drabinie ewolucyjnej organizmach, np. w grzybach, 32 geny *PEX*. Produkty tych genów są niezbędne do powstania i budowy peroksysomów. Proces formowania peroksysomów przebiega trójstopniowo. W pierwszym etapie powstaje błona peroksysomalna, w dalszej kolejności następuje synteza i transport białek błony peroksysomalnej oraz synteza i import białek matrycowych; ostatecznie zachodzi proliferacja peroksysomów [11]. Białka *PEX3*, *PEX16*, *PEX19* są niezbędne dla procesu formowania błony peroksysomalnej oraz lokalizacji białek błonowych (PMP). Zarówno białka błonowe, jak i enzymy peroksysomalne, są syntetyzowane na wolnych rybosomach w cytoplazmie. Białka matrycowe posiadają specjalne odcinki sygnałowe (PTS) z domenami końcowymi C (PTS1) i N (PTS2), kierujące te białka do wnętrza peroksysomu za pomocą krążących w cytoplazmie receptorów. Geny kodujące receptory dla tych białek to odpowiednio *PEX5* i *PEX7*. *PEX5* występuje w dwóch izoformach S i L; forma L może tworzyć kompleks z *PEX7*. Natomiast geny *PEX13* i *PEX14* oraz kompleks domeny RING: *PEX2*, *PEX10*, *PEX12* kontrolują białka dokowania

i translacji błony peroksysomalnej. Dwie ATPazy, *PEX1* i *PEX6*, oraz białko błonowe *PEX26* pośredniczą w recyklingu nośników *PEX5* i *PEX7* do cytoplazmy, po przekazaniu białek matrycowych (Ryc. 1).

Białka matrycowe, w przeważającej większości (powyżej 90%) charakteryzuje obecność domeny PTS1. Mechanizm procesu powstawania i działania peroksysomów wydaje się obejmować również kontrolę jakości i akceptację jako substratów, odpowiednio rozmieszczonych białek [12-14].

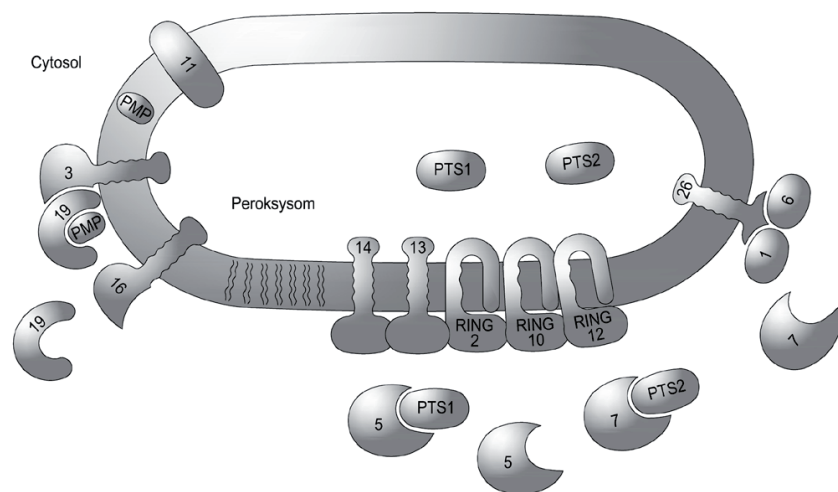
FUNKCJE METABOLICZNE PEROKSYSOMÓW

W peroksysomach przebiega ponad 50 procesów biochemicznych, zarówno katabolicznych, jak i anabolicznych [15]. Peroksysomy są miejscem biosyntezy cholesterolu, kwasów żółciowych, dolicholu, fosfolipidów (plasmalogenów), α - i β -oksydacji nienasyconych i nasyconych kwasów tłuszczowych, szczególnie kwasów o bardzo długim łańcuchu węglowym (VLCFA, ang. *very long chain fatty acids*), 2-hydrokso- i 2-metylo-podstawionych kwasów, prostaglandyn, leukotrienów, katabolizmu D-aminokwasów, poliamin, metabolizmu transaminaz i puryn. Ponadto uczestniczą one również w detoksykacji ksenobiotyków oraz reaktywnych form tlenu [16-19].

PROCES β -OKSYDACJI NASYCONYCH VLCFA

Peroksysomalny proces β -oksydacji nasyconych VLCFA dotyczy kwasów o łańcuchach węglowych C24:0 (kwas tetrakozanowy, lignocerynowy), C26:0 (kwas heksakozanowy, cerotowy) i dłuższych. Wstępny etap utleniania polega na wprowadzeniu cząsteczki VLCFA jako acyloCoA do peroksysomów za pomocą błonowego białka transportującego ALDP, należącego do nadrodziny białkowych transporterów błonowych ABC (ang. *protein ABC transporter superfamily*), zawierających kasetę wiążącą ATP. Białko to kodowane jest przez gen *ABCD1*. Uaktywniona cząsteczka VLCFA uczestniczy w 4 kolejnych reakcjach właściwego procesu utleniania. Są to dehydrogenacja, katalizowana przez oksydazę acetylo-CoA, hydratacja i ponowna dehydrogenacja katalizowane przez enzym dwufunkcyjny (ang. *D-bifunctional protein, DBP*) oraz rozpad tiolityczny z udziałem tiolazy. Peroksysomalny cykl β -oksydacji powoduje cykliczne skracanie łańcucha węglowego o 2 atomy węgla, przez odszczepienie cząsteczki acetylo-CoA [20,21].

System peroksysomalnej β -oksydacji nie jest zdolny do całkowitej degradacji cząsteczki kwasu tłuszczowego. Enzymy peroksysomów charakteryzują się bardzo wysoką aktywnością w stosunku do kwasów o długim łańcuchu węglowym, która zanika w stosunku do ośmiowęglowych i krótszych kwasów tłuszczowych. Produkt β -oksydacji jest eksportowany do cytoplazmy. Całkowitemu utlenieniu do CO_2 i H_2O , ulega po przejściu do mitochondrium. Zaburzenie procesu β -oksydacji VLCFA na każdym etapie prowa-



Rycina 1. Schematyczny model importu peroksysomalnych białek błonowych i białek macierzy. Objaśnienia w tekście.

dzi do ich kumulacji w komórkach i płynach ustrojowych [22-23].

α -OKSYDACJA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Degradacja rozgałęzionych kwasów tłuszczowych z grupą metylową w pozycji C3 przebiega w procesie α -oksydacji przy współdziałaniu trzech enzymów: hydroksylazy fitanylo-CoA, liazy 2-hydroksyfitanylo-CoA oraz dehydrogenazy pristanalowej. Dalsze utlenianie powstającego związku (2-metylo pochodnej kwasu tłuszczowego) następuje już w procesie β -oksydacji [24].

SYNTEZA PLAZMALOGENÓW

Plazmalogeny, to związki lipidowe z podstawioną grupą eterową w pozycji C1 glicerolu. Acylotransferaza dihydroksyacetonofosforanowa i syntaza alkilodihydroksyacetonofosforanowa uczestniczące w ich syntezie były izolowane w peroksysomach i ER. Plazmalogeny stanowią główny składnik fosfolipidów mieliny. Zaburzenie procesu biosyntezy tych związków powoduje zmiany w mielinizacji komórek nerwowych [25].

SYNTEZA CHOLESTEROLU

Peroksysomy obok mitochondriów i ER uczestniczą w syntezie cholesterolu. Przekształcenie HMG-CoA (3-hydroksy, 3-metylo glutarylo-CoA) do mawalonianu katalizowane przez reduktazę HMG-CoA przebiega w ER i peroksysomach. Następnym etapem procesu, przekształcenie do difosforanu farnezyli przebiega głównie w peroksysomach [26,27].

SYNTEZA NIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Peroksysomy uczestniczą w syntezie kwasu dokozaheksaenowego (DHA). Substratem w tej reakcji jest kwas linolenowy (C18:3n-3). W procesie następujących po sobie reakcji wydłużania łańcucha i desaturacji powstaje kwas C24:5n-3, desaturowany w mikrosomach do C24:6n-3 i ostatecznie przekształcany w procesie peroksysomalnej β -oksydacji do kwasu dokozaheksaenowego (C22:6n-3) [28]

METABOLIZM KWASÓW ŻÓŁCIOWYCH

Kwasy 3 α ,7 α ,12 α -trihydroksy-5 β -cholowy (THCA) i 3 α , 7 α ,-dihydroksy-5 β -cholowy (DHCA), prekursorzy kwasów żółciowych cholowego i chenodeoksycholowego są transportowane do peroksysomów, gdzie następuje skracanie bocznego łańcucha węglowego. Aktywowane oksysterole uczestniczą w kolejnych reakcjach katalizowanych najpierw przez racemazę 2-metyloacylo-CoA, a następnie przez kolejne enzymy szlaku peroksysomalnej β -oksydacji [29].

DEGRADACJA LEUKOTRIENÓW

Leukotrieny, lipidy związane z układem odpornościowym, pochodne kwasu arachidonowego, ulegają rozkładowi w procesie β -oksydacji z udziałem białka dwufunkcyjnego [18,29].

METABOLIZM WIELONIENASYCONYCH DIKARBOKSYLOWYCH DŁUGOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Peroksysomy, uczestniczą w katabolizmie wielonienasyconych dikarboksylowych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Enzymy β -oksydacji biorą udział w degradacji ω -karboksylowych pochodnych kwasu arachidonowego (20-COOH-AA), metabolitu wywołującego rozszerzenie naczyń wieńcowych [30].

ODDYCHANIE I STRES OKSYDACYJNY

De Duve i Baudhuin jako pierwsi opisali peroksysomalny proces oddychania, w którym elektrony z różnych cząsteczek chemicznych są usuwane, redukując O_2 do H_2O_2 . Proces ten jest niezależny od ATP i przebiega z wydzielaniem ciepła. Istnieje kilka peroksysomalnych oksydaz katalizujących reakcje, w których powstaje H_2O_2 [31]. Peroksysomy uczestnicząc w licznych szlakach metabolicznych wytwarzają, jako produkt uboczny, również anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$) oraz jeden z najbardziej agresywnych chemicznie, rodnik hydroksylowy (OH), a także tlenek azotu (NO). Wszystkie te związki, tzw. reaktywne formy tlenu (RFT) charakteryzują się wysoką reaktywnością w stosunku do wielu składników komórkowych o kluczowym znaczeniu biologicznym, w tym lipidów, białek i kwasów nukleinowych. Uszkodzenia oksydacyjne powstałe wskutek działania RFT na różne biomolekuły prowadzą do zaburzenia funkcjonowania komórki i zależnych od układu redoks szlaków metabolicznych. Peroksysomy grają główną rolę w produkcji H_2O_2 , ale również uczestniczą w inaktywacji zarówno nadtlenu wodoru jak i innych reaktywnych form tlenowych. Aparat peroksysomalny zawiera panel antyoksydacyjnych enzymów, katalazę, peroksydazę glutationu, dysmutazy ponadtlenkowe SOD1 i SOD2, które usuwają RFT [32,33].

Przez długi czas peroksysomy postrzegano przede wszystkim jako organelle autonomiczne, jednakże ostatnie wyniki badań zmuszają do zmiany oceny ich statusu w komórce. Peroksysomy współpracują z mitochondriami i często są miejscem, w którym zachodzi jeden lub kilka etapów ze skomplikowanych, wieloetapowych, metabolicznych procesów komórkowych. Peroksysomy i mitochondria wymieniają się metabolitami pośrednimi, co więcej dzielą się również niektórymi białkami poczynając od czynników podziału (DPL1). Znalaziono również identyczne białka z podwójną lokalizacją mitochondrialno-peroksysomalną (racemaza 2-metyloacylo-CoA, liaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA) [34]. Ostatnio wykryto pęcherzykowy szlak transportowy między mitochondriami a peroksysomami, którego znaczenie nie jest dotychczas poznane [35]. Peroksysomy współpracują także z ER i pewne białka wykazują podwójną lokalizację również w tym przypadku. Istnieją dowody sugerujące, że początkowe etapy formowania struktury w biogenezie peroksysomu zachodzą właśnie w ER [36,37].

Funkcje biochemiczne peroksysomów w ponad 60% dotyczą metabolizmu lipidów. Peroksysomy są min. miejscem syntezy kwasu dokozaheksaenowego i plazmalogenów, a

także degradacji VLCFA. Wszystkie te związki mają bezpośredni wpływ na komórki nerwowe. DHA jest niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania mózgu i siatkówki, a plazmalogeny odgrywają szczególną rolę we wzroście komórek nerwowych oraz stanowią podstawowy składnik mieliny (kompleks o składzie 30% białka, 70% lipidy) [38]. W ostatnich latach stwierdzono silną cytotoxyczną aktywność VLCFA, szczególnie kwasu C26:0 w neuronach, astrocytach i przede wszystkim w oligodendrocytach [39]. Zaburzenie procesu β -oksydacji, jak już wspomniano wyżej, powoduje nagromadzenie się VLCFA w tkankach i płynach ustrojowych.

Zaburzenia funkcji peroksysomów, indukują modyfikacje struktur zawierających związki lipidowe i w dalszej konsekwencji mają szkodliwy wpływ na rozwój i działanie układu nerwowego. Do tej pory opisano 16 chorób będących następstwem nieprawidłowych funkcji peroksysomów, czternaście z tych jednostek chorobowych związanych jest z uszkodzeniem układu nerwowego. Choroby peroksysomalne definiujemy jako grupę genetycznie uwarunkowanych wrodzonych wad metabolicznych, w których anomalie dotyczyć mogą biogenezy peroksysomów lub ich poszczególnych funkcji biochemicznych.

CHOROBY PEROKSYSOMALNE

Choroby peroksysomalne obejmują trzy grupy defektów: zaburzenia biogenezy peroksysomów (PBD, ang. *peroxisomal biogenesis disorders*), choroby związane z defektem pojedynczego enzymu lub białka transportowego na szlaku peroksysomalnym, oraz inne choroby metaboliczne z współistniejącym defektem peroksysomalnym (Tab. 1) [40,41].

CHOROBY POLEGAJĄCE NA ZABURZENIU BIOGENEZY PEROKSYSOMÓW

Częstość występowania chorób polegających na zaburzeniu biogenezy peroksysomów szacuje się na 1:50000 (USA)

– 1:500000 (Japonia, Polska) [42]. Obraz kliniczny chorych manifestuje się szerokim spektrum fenotypów. Najcięższą postacią jest zespół mózgowo-wątrobowo-nerkowy, opisany przez Zellwegera w 1964 i nazwany jego imieniem [43]. Charakteryzuje się dysmorfia twarzoczaszki, hepatomegalią, głębokim upośledzeniem psychoruchowym, zaburzeniami rozwojowymi i dysmielinozą ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzeniami obwodowego układu nerwowo-mięśniowego. U noworodków obserwuje się hipotonię, drgawki, trudności z przyjmowaniem pokarmów, zaćmę, retinopatię. Stwierdza się także nieprawidłowości w zapisie EEG oraz przewodnictwie potencjałów pniowych i somatosensorycznych. Zgon następuje najczęściej przed upływem pierwszego roku życia. Symptomatologia noworodkowej adrenoleukodystrofii (NALD) czy postaci niemowlęcej choroby Refsuma (IRD) przypomina zespół Zellwegera jednak o łagodniejszym przebiegu i dłuższym okresie przeżycia. Natomiast chondrodystrofia rizomeliczna charakteryzuje się przede wszystkim dysmorfia oraz zaburzeniem kostnienia, skróceniem proksymalnych części kończyn i zaćmą [44,45].

DEFICYT POJEDYNCZEGO BIAŁKA LUB ENZYMU NA SZLAKU PEROKSYSOMALNYM

Do drugiej grupy chorób peroksysomalnych zaliczane są choroby spowodowane mutacją dotyczącą pojedynczego enzymu lub białka transportującego. Dotychczas zidentyfikowano 10 defektów na szlaku α - i β -oksydacji kwasów tłuszczowych, biosyntezy fosfolipidów, metabolizmu nadtlenu wodoru, syntezy kwasów żółciowych. Są to min. adrenoleukodystrofia (ang. *adrenoleukodystrophy*), defekt białka dwufunkcyjnego (ang. *D-bifunctional protein deficiency*), klasyczna postać choroby Refsuma, chondrodystrofia rizomeliczna typu II i III, akatalazemia, hyperoksaluria i deficyt białka X nośnika grupy sterolowej.

Tabela 1. Choroby peroksysomalne.

Grupa	Nazwa grupy	Lokalizacja defektu	Nazwa choroby
1	choroby zaburzenia biogenezy peroksysomu	biogeneza peroksysomów	zespół Zellwegera neonatalna adrenoleukodystrofia niemowlęca postać choroby Refsuma chondrodystrofia rizomeliczna
2	deficyt pojedynczego enzymu/białka transportowego	β -oksydacja kwasów tłuszczowych	adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X deficyt oksydazy acylo CoA deficyt białka dwufunkcyjnego deficyt białka X nośnika grupy sterolowej deficyt racemazy 2-metyloacylo-CoA
		α -oksydacja kwasów tłuszczowych	deficyt hydroksylazy fitanoylo-CoA (choroba Refsuma)
		biosynteza eterofosfolipidu	deficyt acyltransferazy dihydroksyacetonu fosforanowej (RCDP typ II) deficyt syntazy alkyldihydroksyacetonofosforanowej (RCDP typ III)
		metabolizm nadtlenu wodoru	deficyt katalazy (akatalazemia)
		detoksyfikacja glioksyланu	deficyt aminotransferazy alaninoglioksalanowej (hyperoksaluria typu I)
3	inne choroby metaboliczne z równoległym występującym defektem peroksysomalnym		zespół ciągłego genu letalny defekt mitochondrialno-peroksysomalny

Tabela 2. Biochemiczne markery peroksysomalne w diagnostyce chorób zaburzenia biogenezy peroksysomów (PBD). Grupa 1.

Choroba peroksysomalna	VLCFA	Kwas fitanowy	Kwas pristanowy	Plazmalogen	DHCA/THCA	Geny
ZS	↑↑	N	N	↓↓	↑↑	<i>PEX1,2,3, 5,6,10,12,</i>
NALD/IRD	↑	↑	↑	↓-N	↑	<i>13, 14, 16, 19, 26</i>
RCDP I	N	N-↑	N	↓↓	N	<i>PEX 7</i>

ZS – Zespół Zellwegera; NALD- neonatalna adrenoleukodystrofia; IRD – neonatalna postać choroby Refsuma; RCDP I – chondrodystrofia rizomeliczna typ I; VLCFA – kwasy tłuszczowe o bardzo długim łańcuchu; DHCA/THCA – metabolity kwasów żółciowych; N – poziomy normalne; ↑ – poziomy podwyższone; ↓ – poziomy obniżone; *poziomy zależne od diety. Według [44], zmodyfikowano.

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) jest najczęściej występującą chorobą peroksysomalną. Częstość występowania X-ALD dla hemi- i heterozygot szacuje się na 1:20000 (USA), w Polsce proporcja ta wynosi 1:33000 urodzeń [42,46]. Jest to ciężka, postępująca choroba demielinizacyjna ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, uszkadzająca również funkcję nadnerczy. Choroba uwarunkowana jest mutacją w genie *ABCD1* zlokalizowanym na Xq28 kodującym peroksysomalne transportowe białko błonowe ALD. Defekt transportu zaburza degradację VLCFA w procesie β-oksydacji [47]. Szczegółowy patomechanizm choroby nie jest znany. Uważa się jednak, że kumulowane VLCFA uszkadzają proces acylacji gangliozydów i fosfolipidów, co z kolei wywołuje reakcję odpornościową makrofagów i astrocytów [48]. Dotychczas opisano 7 fenotypów różniących się wiekiem pacjenta w chwili wystąpienia pierwszych objawów, ich rodzajem i stopniem nasilenia. Najcięższe z nich to postaci mózgowe: dziecięca, młodzieńcza i dorosłych. Pierwsze objawy w postaci dziecięcej (trudności w koncentracji, zaburzenia wzroku, mowy, napady padaczkowe) pojawiają się między 4 a 10 rokiem życia, po okresie normalnego rozwoju. Najłagodniejszy przebieg ma adrenomieloneuropatia (AMN) z odrębną lokalizacją zmian leukodystroficznych, ujawniająca się dopiero w trzeciej dekadzie życia lub później. Występują również odmiany choroby z izolowanym zajęciem nadnerczy [22,47]. Niektórzy autorzy proponują podział na dwa zasadnicze fenotypy: postać demielinizacyjną mózgową, oraz adrenomieloneuropatię ujawniającą się również u ok. 50% heterozygot po 40 roku życia. W obrębie tej samej rodziny mogą występować różne fenotypy choroby [49,50].

Tabela 3. Biochemiczne markery peroksysomalne w diagnostyce chorób zaburzenia pojedynczego enzymu/białka transportu. Grupa 2.

Choroba peroksysomalna	VLCFA	Kwas fitanowy	Kwas pristanowy	DHCA/THCA	Gen
X-ALD	↑	N	N	N	<i>ABCD1</i>
ACOX1	↑	N	N	N	<i>ACOX1</i>
DBP	↑	↑	↑	↑	<i>17HSD4</i>
SCPx	N	↑*	↑*	↑	<i>SCP2</i>
AMACR	N	↑*	↑*	↑	<i>AMACR</i>
RCDP II	N	N-↑*	N	↓↓	<i>GNPAT</i>
RCDP III	N	N-↑*	N	↓↓	<i>AGPS</i>
Hyperoksaluria	N	N	N	N	<i>AGXT</i>
Alkatalazemia	N	N	N	N	<i>CAT</i>

X-ALD – adrenoleukodystrofia; ACOX1 – deficyt oksydazy acylo CoA; DBP – deficyt białka dwufunkcyjnego; SCPx – deficyt białka X nośnika grupy sterolowej; AMACR – deficyt racemazy 2-metyloacylo-CoA; RCDP II – deficyt acylotransferazy dihydroksyacetanofosforanowej; RCDP III – deficyt syntazy alkilodihydroksyacetanofosforanowej; VLCFA – bardzo długolańcuchowe kwasy tłuszczowe; DHCA/THCA – metabolity kwasów żółciowych; N – poziomy normalne; ↑ – poziomy podwyższone; ↓ – poziomy obniżone; *poziomy zależne od diety. Według Wanders i Waterham [55], zmodyfikowano.

Neuroobrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) uwidacznia u chorych zmiany demielinizacyjne w ośrodkowym układzie nerwowym, których lokalizacja pozwala na określenie stopnia rozwoju choroby [51].

Pacjenci z deficytem oksydazy acylo-CoA wykazują upośledzenie rozwoju psychoruchowego, umiarkowaną hipotonię i częste, lekooporne napady padaczkowe zaczynające się między 2 a 4 miesiącem życia, jednakże łagodniejsze w porównaniu do występujących w deficycie białka dwufunkcyjnego (DBP). Zaburzenie struktury istoty białej charakteryzuje wszystkich pacjentów, natomiast cechy dysmorficzne obserwuje się u około połowy chorych. W większości przypadków, dzieci osiągają pewien etap rozwoju, ale w okresie od 4 miesiąca do 3,5 lat życia pacjenta, następuje regres choroby; czas przeżycia chorych jest też dłuższy niż w DBP [52].

Szczególne miejsce w grupie II zajmuje defekt białka dwufunkcyjnego (DBP). Podwójna rola jaką w oksydacji VLCFA spełnia DBP warunkuje trzy typy choroby. Typ I charakteryzuje się niedoborem hydratazy i dehydrogenazy spowodowany brakiem białka DBP, typ II jest izolowanym niedoborem hydratazy, zaś typ III – izolowanym niedoborem dehydrogenazy. Obraz kliniczny choroby przypomina zespoły z PBD. Wszyscy pacjenci prezentują hipotonię w okresie noworodkowym, a napady padaczkowe pojawiają się bardzo wcześnie, już w pierwszym miesiącu życia. Około 70% dzieci ma dysmorfie przypominającą zespół Zellwegera. Wykazano, że nasilenie objawów choroby koreluje z poziomem aktywności resztkowej enzymu DBP, a średnia długość przeżycia chorych zależy od typu choroby i waha się od 7 miesięcy do około 1,5 roku [53-55].

Dwie kolejne choroby z tej grupy to deficyt białka X nośnika grupy sterolowej (SCPx, ang. *sterol carrier protein*) i deficyt racemazy 2-metyloacylo-CoA (AMACR, ang. *a-methylacyl-CoA racemase deficiency*) występują niezmiernie rzadko. Obie choroby charakteryzują symptomy neurologiczne, obniżenie napięcia mięśniowego, a także neuropatia czuciowo-ruchowa z objawami ze strony układu piramidowego [56-58].

Choroba Refsuma, objawia się w późnym dzieciństwie pogorszeniem nocnego widzenia, postępującą retinopatią barwnikową oraz utratą powonienia. U chorych może wystąpić również neuropatia, głuchota, ataksja, a nawet zaburzenia psychiczne.

Pacjenci dotknięci chondrodysfrazją rizomeliczną typu II (deficyt acylotransferazy dihydroksyacetonofosforanowej, RCDP typ II) i typu III (deficyt syntazy alkylodihydroksyacetonofosforanowej, RCDP typ III) mają objawy podobne jak w chondrodystrofii rizomelicznej typu I w stopniu bardziej umiarkowanym [55,59].

Hyperoksaluria typu I jest zespołem chorobowym klinicznie bardzo zróżnicowanym zarówno pod względem objawów jak i czasu ich rozwoju. Na ogół objawy pojawiają się po 5 roku życia, ale choroba może się ujawnić nawet w szóstej dekadzie. Najcięższa, neonatalna postać hiperoksalurii typu I (PH1) charakteryzuje się postępującą oksalozą, poważnym uszkodzeniem nerek i wczesnym zgonem.

CHOROBY METABOLICZNE, KTÓRYM TOWARZYSZY DEFECT PEROKSYDOMALNY

Zespół CADD3 (ang. *contiguous ABCD1 and DXS1357E deletion syndrome*) związany jest z defektem w obrębie genu *ABCD1* (podobnie jak w X-ALD) i jednocześnie genu *DXS1357E* zlokalizowanych na chromosomie X (Xq28). Choroba od urodzenia manifestuje się znaczną wiotkością, głębokim upośledzeniem psychoruchowym dziecka, cholestatą i ogólnym ciężkim przebiegiem [60].

Letalny defekt peroksydomalno-mitochondrialny to zespół, w którym zaburzenie funkcji biochemicznych dotyczy obu tych organelli. Dziecko rodzi się z mikrocefalią niedorozwojem mózgu, atrofią oczu i hypoplasią. Badania biochemiczne wykazują uporczywą kwasicę mleczanową, oraz umiarkowanie podwyższony poziom VLCFA. Znalezione mutację dominującą negatywną w genie kodującym białko podobne do dynaminy (*DLP1*) [61].

DIAGNOSTYKA CHORÓB PEROKSYDOMALNYCH

Diagnostyka biochemiczna chorób peroksydomalnych opiera się na ocenie zawartości biomolekuł, które są substratami lub produktami w procesach biochemicznych związanych z funkcjami peroksydomu. Zaburzenie szlaków metabolicznych umiejscowionych w peroksydomach prowadzi do niedoboru związków syntetyzowanych oraz/lub nagromadzenia związków katabolizowanych w płynach ustrojowych i w tkankach. Markery biochemiczne stosowane w diagnostyce chorób peroksydomalnych przedstawiono w tabelach 2 i 3.

Podstawowym badaniem w diagnostyce chorób peroksydomalnych jest oznaczanie poziomów VLCFA w osoczu lub surowicy, pozwalające ocenić stopień zaburzenia procesu β -oksydacji. Analiza wykonywana jest głównie metodą GC lub GC/MS. Parametr ten jest wysoce specyficzny. Pozostałe funkcje biochemiczne peroksydomów, których ocena jest szczególnie ważna w procesie diagnostycznym to: biosynteza fosfolipidów, α -oksydacja oraz detoksykacja gliksalanu.

Wykrywanie i oznaczanie stężeń głównych metabolitów tych szlaków dopełniają ocenę statusu biochemicznego peroksydomów (Tab. 2, 3). Poziomy VLCFA w grupie chorych z PBD różni się między sobą [42] ale szczegółowa diagnoza chorób grupy I wymaga zastosowania metod biologii molekularnej.

Najcięższe postaci spektrum zespołu Zellwegera związane są z mutacjami w genach *PEX 3, 16,19* odpowiadającymi za kodowanie peroksydomalnych białek błonowych, stanowią poniżej 3% przypadków. Podobnie rzadko identyfikowane są mutacje w genach *PEX 13,14*, które obejmują miejsca dokowania w błonie, kompleksu białko-receptor. Ponad 85%, zmian w genomie, dotyczy genów *PEX 1,6,26* uczestniczących w recyklingu receptorów dla białek macierzy. Z tego, aż 70% stanowią zmiany znalezione w genie kodującym ATPazę *PEX1* (7q21-q22), głównie związane z allelami 1700fs i G843D. Mutacje w genach *PEX 2,10,12*, odpowiedzialnych za translokację białek macierzy, występują u około 10% chorych. Identyfikowane były zarówno w ciężkich postaciach zespołu Zellwegera jak i noworodkowej adrenoleukodystrofii oraz niemowlęcej postaci choroby Refsuma.

Zmiany w genie *PEX 7*, stanowiące podłoże chondrodystrofii rizomelicznej, z częstotliwością 50% dotyczą allelu L292X (Nt875TDA) [44]. Identyfikacja mutacji jest stosunkowo najmniej skomplikowana tylko w chondrodystrofii rizomelicznej, gdzie występuje ona z dużą częstotliwością. Bardziej złożona sytuacja jest w fenotypie zespołu Zellwegera. Zmiany w genomie łączące u podstaw tej patologii to głównie tzw. mutacje prywatne.

W adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X i defekcie białka dwufunkcyjnego, najczęściej występujących chorobach grupy II, analiza molekularna wykazuje podobnie liczne, różnorodne mutacje bardzo często prywatne. Dotychczas w genie *ABCD1*, warunkującym defekt X-ALD zidentyfikowano ponad 1000 mutacji, z czego, aż ponad 500 unikatowych. Podobnie jak w innych chorobach związanych z chromosomem X nie udaje się wykazać korelacji genotyp – fenotyp [50].

Zespół Zellwegera był pierwszą chorobą, której patomechanizm powiązany z peroksydomami. Goldfisher w 1973 roku [62] wykazał brak peroksydomów w hepatocytach i komórkach kanalików nerkowych u chorego z dysmorfia, hepatomegalia, upośledzeniem psychoruchowym i uogólnioną hipotonią. To spostrzeżenie zapoczątkowało badania nad peroksydomami u chorych wykazujących cechy dysmorficzne i/lub określone objawy neurologiczne, hepatologiczne czy psychoruchowe. Trzeba zauważyć, że autor w tej pierwszej pracy opisał nie tylko defekt peroksydomalny, ale też zmiany w mitochondriach. Następne badania koncentrowały się głównie na defekcie peroksydomalnym. Interesujące, że ostatnio opisany przez Waterham'a i wsp. letalny defekt DPL-1 dotyczy zmian morfologicznych zarówno w peroksydomach jak i mitochondriach [34].

UWAGI KOŃCOWE

Obserwowany w ostatnich latach, szybki rozwój wysokospecjalistycznych technik analizy instrumentalnej oraz

zastosowanie nowych metod w badaniach genetycznie uwarunkowanych wad metabolicznych, stwarza możliwość wykrycia nowych defektów peroksysomalnych, ale przede wszystkim, szczegółowego poznania patomechanizmu chorób już znanych, co być może przyczyni się do opracowania skutecznych metod ich leczenia. Postępowanie terapeutyczne stosowane obecnie w chorobach peroksysomalnych nie daje zadowalających efektów klinicznych, z wyjątkiem choroby Refsuma i hyperoksalurii, gdzie sprawdza się stosowanie diety eliminacyjnej.

PIŚMIENNICTWO

- Rhodin J (1954) Correlation of ultrastructural organization and function in normal and experimentally changed peroxisomal convoluted tubule cells of the mouse kidney. PhD-thesis, Aktiebolaget Godvil, Stockholm
- Platta HW, Erdmann R (2007) Peroxisomal protein import machinery. *FEBS Lett* 581: 2811-2819
- Thoms S, Erdmann R (2005) Dynamamin-related proteins and Pex11 proteins in peroxisome division and proliferation. *FEBS J* 272: 5169-5181
- Gonzalez FJ, Peters JM, Cattley RC (1998) Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferators: role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *J Natl Cancer Inst* 90: 1702-1709
- Zhang X, Tanaka N, Nakajima T, Kamijo Y, Gonzalez FJ, Aoyama T (2006) Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent peroxisome proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 346: 1307-1311
- Lazarow PB, Fujiki Y (1985) Biogenesis of peroxisomes. *Ann Rev Cell Biol* 1: 489-530
- Novikoff PM, Novikoff AB (1972) Peroxisome in absorptive cells of mammalian small intestine. *J Cell Biol* 53: 532-560
- Geuze HJ, Murk JL, Stroobants AK, Griffith JM, Kleijmeer MJ, Koster AJ, Verkley AJ, Distel B, Tabak HF (2003) Involvement of the endoplasmic reticulum in peroxisome formation. *Mol Biol Cell* 4: 2900-2907
- Kunau WH (2005) Peroxisome biogenesis: end of the debate. *Curr Biol* 15: R774-R776
- Titorenko VI, Rachubinski RA (2009) Spatiotemporal dynamics of the ER-derived peroxisomal endomembrane system. *Int Rev Cell Mol Biol* 272: 191-244
- Thoms S, Erdmann R (2006) Peroxisomal matrix protein receptor ubiquitination and recycling. *Biochim Biophys Acta* 1763: 1620-1628
- Jones JM, Morrell JC, Gould SJ (2001) Multiple distinct targeting signals in integral peroxisomal membrane proteins. *J Cell Biol* 153: 1141-1150
- Subramani S, Koller A, Snyder WB (2000) Import of peroxisomal matrix and membrane proteins. *Annu Rev Biochem* 69: 399-418
- Grou CP, Carvalho AF, Pinto MF, Alencastre IS, Rodrigues TA, Freitas MO, Francisco T, Sa-Miranda C, Azevedo JE (2009) The peroxisomal protein import machinery – a case report of transient ubiquitination with a new flavor. *Cell Mol Life Sci* 66: 254-262
- van der Bosch H, Schudgens RB, Wanders RJA, Tager JM (1992) Biochemistry of peroxisomes. *Ann Rev Biochem* 61: 157-197
- Purdue PE, Lazarow PB (2001) Peroxisome biogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17: 701-752
- Ferdinandusse S, Denis S, van Roermund CW, Wanders RJ, Dacremont G (2004) Identification of the peroxisomal beta-oxidation enzymes involved in the degradation of long-chain dicarboxylic acids. *J Lipid Res* 45: 1104-1111
- Ferdinandusse S, Meissner T, Wanders RA, Mayatepek E (2002) Identification of the peroxisomal beta-oxidation enzymes involved in the degradation of leukotrienes. *Biochem Biophys Res Commun* 293: 269-273
- Schrader M, Fahimi HD (2006) Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* 1763: 1755-1766
- Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ (2002) Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol* 64: 477-502
- Wanders RJA, Waterham HR (2004) Peroxisomal disorders I: biochemistry and genetics of peroxisome biogenesis disorders. *Clin Gene* 67: 107-133
- Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Barth PD (2001) X-linked adrenoleukodystrophy, W: Scriver CR, Beaudet AL (red) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, str. 3257-3301
- Reddy JK, Hashimoto T (2001) Peroxisomal beta-oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor alpha: an adaptive metabolic system. *Annu Rev Nutr* 21: 193-230
- Wierzbicki AS (2007) Peroxisomal disorders affecting phytanic acid alpha-oxidation: a review. *Biochem Soc Trans* 35: 881-886
- Brites P, Waterham HR, Wanders RJA (2004) Functions and biosynthesis of plasmalogenes in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1636: 219-231
- Olivier LM, Kovacs W, Masuda K, Keller GA, Krisans SK (2000) Identification of peroxisomal targeting signals in cholesterol biosynthetic enzymes: AA-CoA thiolase, HMG-CoA synthase, MPPD, and FPP synthase. *J Lipid Res* 41: 1921-1935
- Kovacs WJ, Tape KN, Shackelford JE, Duan X, Kasumov T, Kelleher JK, Brunengraber H, Krisans SK (2007) Localization of the pre-squalene segment of the isoprenoid biosynthetic pathway in mammalian peroxisomes. *Histochem Cell Biol* 127: 273-290
- Su HM, Moser AB, Moser HW, Watkins PA (2001) Peroxisomal straight-chain Acyl-CoA oxidase and D-bifunctional protein are essential for the retroconversion step in docosahexaenoic acid synthesis. *J Biol Chem* 276: 38115-38120
- Schrader M, Fahimi HD (2008) The peroxisomes: still a mysterious organelle. *Histochem Cell Biol* 129: 421-440
- Nguyen SD, Baes M, Van Veldhoven (2008) Degradation of very long-chain dicarboxylic polyunsaturated fatty acids in mouse hepatocytes, a peroxisomal process. *Biochim Biophys Acta* 1781: 400-405
- De Duve C, Baudhuin P (1966) Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol Rev* 46: 323-357
- Schrader M, Fahimi HD (2006) Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* 1763: 1755-1766
- Stolz DB, Zamora R, Vodovotz Y, Loughran PA, Billiar TR, Kim YM, Simmons RL, Watkins SC (2002) Peroxisomal localization of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes. *Hepatology* 36: 81-93
- Thoms S, Grønberg S, Gärtner J (2009) Organelle interplay in peroxisomal disorders. *Trends Mol Med* 15: 293-302
- Neuspiel M, Schauss AC, Braschi E, Zunino R, Rippstein P, Rachubinski RA, Andrade-Navarro MA, McBride HM (2008) Cargo-selected transport from the mitochondria to peroxisomes is mediated by vesicular carriers. *Curr Biol* 18: 102-108
- Ashibe B, Hirai T, Higashi K, Sekimizu K, Motojima K (2007) Dual subcellular localization in the endoplasmic reticulum and peroxisomes and a vital role in protecting against oxidative stress of fatty aldehyde dehydrogenase are achieved by alternative splicing. *J Biol Chem* 282: 20763-20773
- Raychaudhuri S, Prinz WA (2008) Nonvesicular phospholipids transfer between peroxisomes and the endoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 15785-15790
- Harauz G, Ishiyama N, Hill C, Bates IR, Libich DS, Fare's C (2004) Myelin basic protein-diverse conformational states of an intrinsically unstructured protein and its roles in myelin assembly and multiple sclerosis. *Micron* 35: 503-542
- Hein S, Schönfeld P, Kahlert S, Reiser G (2008) Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture. *Hum Mol Genet* 17: 1750-1761
- Shimozawa N (2007) Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inher Metab Dis* 30: 193-197
- Stradomska TJ (2010) Choroby peroksysomalne. *Pediatr Pol* 85:148-155

42. Stradomska TJ, Tylki-Szymańska A (2009) Serum very-long-chain fatty acids levels determined by gas chromatography in the diagnosis of peroxisomal disorders in Poland. *Folia Neuropathol* 47: 306-313
43. Zellweger H, Maertens P, Superneau D, Wertelecki W (1988) History of the cerebrohepato-renal syndrome of Zellweger and other peroxisomal disorders. *South Med J* 81: 357-364
44. Steinberg SJ, Dodt G, Raymond GV, Brawerman NE, Moser AB, Moser HW (2006) Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta* 1763: 1733-1748
45. Bams-Mengerink AM, Majoie CB, Duran M, Wanders RA, Van Hove J, Scheurer CD, Barth PG, Poll-The BT (2006) MRI of the brain and cervical spinal cord in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Neurology* 66: 798-803
46. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, Kass NE, Moser HW (2001) Adrenoleukodystrophy: Incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 49: 512-517
47. Berger J, Gartner J (2006) X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, biochemical and pathogenic aspects. *Biochim Biophys Acta* 1763: 1721-1732
48. Hudspeth MP, Raymond GV (2007) Immunopathogenesis of adrenoleukodystrophy: current understanding. *J Neuroimmunology* 182: 5-12
49. Moser HW, Dubey P, Fatemi A (2004) Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Neurol* 17: 263-269
50. Aubourg P (2007) X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Endocrinol* 68: 403-411
51. Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW, Raymond GV (2003) Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 61: 369-374
52. Ferdinandusse S, Denis S, Hogenhout EM, Koster J, van Roermund CW, IJlst L, Moser AB, Wanders RJA, Waterham HR (2007) Clinical, biochemical, and mutational spectrum of peroxisomal acyl-coenzyme A oxidase deficiency. *Hum Mutat* 28: 904-912
53. Ferdinandusse S, Ylianttila MS, Gloerich J, Koski MK, Ostheim W, Waterham HR, Hiltunen JK, Wanders RJ, Glumoff T (2006) Multinational spectrum of D-bifunctional protein deficiency and structure-based genotype-phenotype analysis. *Am J Hum Gene* 78: 112-124
54. Paprocka J, Jamroz E, Adamek D, Stradomska TJ, Głuszkiewicz E, Grzybowska-Chlebowczyk U, Marszał E (2007) Clinical and neuropathological picture of familial encephalopathy with bifunctional protein deficiency. *Folia Neuropathol* 45: 213-219
55. Wanders RJA, Waterham HR (2006) Peroxisomal disorders: The single peroxisomal enzyme deficiencies. *Biochim Biophys Acta* 1763: 1707-1720
56. Ferdinandusse S, Kostopoulos P, Denis S, Rusch H, Overmars H, Dillmann U, Reith W, Haas D, Wanders RA, Duran M, Marziniak M (2006) Mutations in the gene encoding peroxisomal sterol carrier protein X (SCPx) cause leukoencephalopathy with dystonia and motor neuropathy. *Am J Hum Genet* 78: 1046-1052
57. Ferdinandusse S, Denis S, Clayton PT, Graham A, Rees JE, Allen JT, McLean BN, Brown AY, Vreken P, Waterham HR, Wanders RJA (2000) Mutations in the gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy. *Nat Genet* 24: 188-191
58. Clarke CE, Alger S, Preece MA, Burdon MA, Chavda S, Denis S, Ferdinandusse S, Wanders RA (2004) Tremor and deep white matter changes in alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency. *Neurology* 63: 188-189
59. Wanders RJA, Dekker C, Horvath VA, Schutgens RBH, Tager JM, Van Laer P (1994) Human alkylidihydroxyacetonephosphate synthase deficiency: a new peroxisomal disorder. *J Inher Metab Dis* 17: 315-318
60. Corzo D, Gibson W, Johnson, Mitchell G, LePage G, Cox GF, Casey R, Zeiss C, Tyson H, Cutting GR, Raymond GV, Smith KD, Watkins PA, Moser AB, Moser HW, Steinberg SJ (2002) Contiguous deletion of the X-linked adrenoleukodystrophy gene (*ABCD1*) and *DXS1357E*: a novel neonatal phenotype similar to peroxisomal biogenesis disorders. *Am J Hum Genet* 70: 1520-1531
61. Waterham HR, Koster J, van Roermund CVT, Mooyer PAW, Wanders RJA, Leonard JV (2007) A lethal defect of mitochondrial and peroxisomal fission. *N Engl J Med* 356: 1736-1741
62. Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB, Spiro AJ, Valsamis MP, Wisniewski HK, Ritch RH, Norton WT, Rapin I, Gartner LM (1973) Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science* 182: 62-64

Peroxisomes – functions and disturbances in human metabolism

Teresa J. Stradomska 

Department of Biochemistry and Experimental Medicine, The Children's Memorial Health Institute, Aleja Dzieci Polskich 20, 04-736 Warsaw, Poland

 e-mail: jstradomska@op.pl

Key words: peroxisomes, peroxisomal biogenesis disorders, single peroxisomal enzyme/ transporter deficiency, Zellweger syndrome, adrenoleukodystrophy, VLCFA

ABSTRACT

Peroxisomes, classical compartments of eucaryotic cells have significant functions in cellular metabolism, which β -oxidation fatty acids and detoxification of H_2O_2 are the most important biochemical process. Defects in genes encoding for peroxisomal proteins result in biochemical malfunctioning of these organelles and constitute base for severe human's inherited diseases. This article presents the most important aspects concerning peroxisomal biogenesis, biochemical functions and their disturbance.