

过氧化物酶体生物发生及相关疾病研究进展

郑建梅, 吴斐华*

中国药科大学中药学院, 中药药理与中医药学系, 江苏 南京

收稿日期: 2024年2月7日; 录用日期: 2024年3月5日; 发布日期: 2024年3月12日

摘要

过氧化物酶体是真核细胞中保守的细胞器, 是哺乳动物中调控氧化还原和脂质稳态的重要枢纽。过氧化物酶体在细胞脂质和活性氧的代谢中具有关键作用, 对人类健康和发育至关重要。过氧化物酶体途径的调节主要与过氧化物酶体群的数量变化有关, 其稳态的动态变化主要通过过氧化物酶体生物发生和选择性自噬维持。过氧化物酶体功能异常不仅导致过氧化物酶体生物发生障碍疾病, 还与许多其他人类疾病有关, 如神经退行性疾病、癌症、衰老和糖尿病等。

关键词

过氧化物酶体生物发生, 过氧化物酶体自噬, 齐薇格谱系障碍, 神经退行性疾病

Research Progress of Peroxisome Biogenesis and Related Diseases

Jianmei Zheng, Feihua Wu*

Department of Pharmacology of Chinese Materia Medica, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 7th, 2024; accepted: Mar. 5th, 2024; published: Mar. 12th, 2024

Abstract

Peroxisome is a conserved organelle in eukaryotic cells and an important hub for regulating redox and lipid homeostasis in mammals. Peroxisomes play a key role in the metabolism of cellular lipids and reactive oxygen species and are essential for human health and development. The regulation of the peroxisome pathway is mainly related to the change of the number in peroxisome groups, and the dynamic change of its homeostasis is mainly regulated by peroxisome biogenesis and pexophagy. Peroxisome dysfunction not only leads to peroxisome biogenesis disorders but

*通讯作者。

also is associated with many other human diseases, such as neurodegenerative diseases, cancer, aging, and diabetes.

Keywords

Peroxisome Biogenesis, Pexophagy, Zellweger Spectrum Disorders, Neurodegenerative Diseases

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

过氧化物酶体是机体必需的多功能细胞器, 在哺乳动物中, 被认为是氧化还原、脂质、炎症和先天免疫信号网络中的重要枢纽[1]。几乎存在于所有真核细胞中, 具有高度的可塑性, 通过改变它们的大小、数量、形态和功能来快速响应细胞内外环境的变化[2]。过氧化物酶体是亚细胞器, 通常富集于肾脏、肝脏、胰腺和肾上腺中, 催化一系列独特的代谢功能, 如降解前列腺素、氨基酸、多胺和嘌呤, 参与脂肪代谢和活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)降解, 在人体生理中发挥核心作用[2] [3]。过氧化物酶体对人类健康的重要性体现在一组通常由一种或多种过氧化物酶体功能受损引起的严重疾病, 导致严重的神经系统表型, 如齐薇格谱系障碍(Zellweger Spectrum Disorders, ZSDs), 新生儿肾上腺脑白质营养不良, 癫痫发作、肌张力低下、视力和听力丧失, 及寿命缩短, 也参与神经退行性疾病、癌症、病毒感染性疾病、衰老相关疾病、肝病等其他疾病的发病进程[4]。本文总结过氧化物酶体的结构、生物发生和自噬机制及过氧化物酶体功能障碍相关的疾病。

2. 过氧化物酶体的结构

过氧化物酶体于 1954 年在小鼠肾脏中被发现, 并于 1965 年被命名, 定义是含有一种或多种利用氧分子产生过氧化氢(H_2O_2)的氧化酶和降解 H_2O_2 的过氧化氢酶。Christian de Duve 教授凭借发现过氧化物酶体和溶酶体获得了 1974 年诺贝尔生理学或医学奖[5]。

过氧化物酶体是一种微粒体, 由包裹蛋白基质的单一膜组成, 通常呈球状, 并密集地充满具有不同代谢作用的酶, 一个典型的人体细胞有 $10^2\sim 10^3$ 个过氧化物酶体分布在整個细胞质。早期肾脏和肝细胞的超微结构研究揭示它是包含颗粒基质和结晶核心的单个膜包围的细胞质颗粒[6]。Christian de Duve 利用平衡密度梯度进行共沉淀, 在哺乳动物细胞中鉴定出参与过氧化氢代谢的酶, 如氧化酶和过氧化氢酶。最初认为过氧化物酶体的主要功能是过氧化氢的清除。不同组织中的过氧化物酶体在形状和大小上差异很大, 直径范围为 $0.2\sim 1\ \mu m$ [7] [8]。单个哺乳动物细胞中可以存在数百种过氧化物酶体, 它们是高度动态且无处不在的单膜结合细胞器。

3. 过氧化物酶体生物发生

过氧化物酶体具有高度可塑性, 通常会根据细胞的需求改变过氧化物酶体的大小、数量、形态、蛋白质组成和功能, 对细胞外信号反应迅速, 过氧化物酶体通常是球形的, 但它们可以改变其形状并在某些细胞类型和环境中的被拉长, 甚至形成网状, 通常与其他亚细胞区室(包括线粒体、脂滴、质膜结构域)的变化相协调[9] [10]。过氧化物酶体不同条件刺激下的动态稳态是通过过氧化物酶体生物发生和周转的

协调来维持的。在低等真核生物(如酵母)中, 过氧化物酶体增殖受到特定生长底物的刺激。在高等真核生物中, 过氧化物酶体的丰度和组成随生物体、组织和发育阶段而变化[11]。

过氧化物酶体被称为半自主细胞器, 与线粒体和叶绿体类似, 过氧化物酶体基质蛋白是直接由胞质核糖体翻译后输入的[12]。与过氧化物酶体生物发生有关的蛋白质被称为过氧化物(peroxin), 编码它们的基因被称为 PEX 基因。过氧化物酶体的生物合成主要由 PEX 基因控制, PEX 基因调控过氧化物酶体成熟、分裂和自噬[13]。过氧化物酶体的生物发生涉及过氧化物酶体膜的形成、膜蛋白的靶向和插入、可溶性基质蛋白的导入以及过氧化物酶体数量、形状和位置的调节[13]。

过氧化物酶体的增殖被认为通过两种不同的途径进行, 一是通过预先存在的过氧化物酶体生长和分裂, 二是从头生成。通过从预先存在的细胞器生长和分裂而形成过氧化物酶体, 需要通过形成管状膜延伸来重塑和扩增过氧化物酶体膜, 然后收缩并分裂成新的过氧化物酶体[14]。哺乳动物的过氧化物酶体分裂包括三个步骤, 包括伸长、收缩和裂变, 涉及的形态发生因子, 包括 Pex11 β 、DLP1、Mff、NME3、Fis1 和 GDAP1, 都定位于过氧化物酶体。

从头合成途径, 由过氧化物酶体增殖物激活受体的转录因子启动, PEX3、PEX16 和 PEX19 介导, 通过源自内质网和线粒体的前过氧化物酶体囊泡融合产生[8]。二十二碳六烯酸(DHA, C22: 6n-3)是过氧化物酶体 β 氧化代谢物的多不饱和脂肪酸, 可调控过氧化物酶体丰度[15]。

使用 HaloTag 技术检查过氧化物酶体动力学, 发现培养的哺乳动物细胞中的过氧化物酶体在基础生长条件下的半衰期为 1.5~2 天, 表明过氧化物酶体稳态是动态的过程。当生物体从过氧化物酶体增殖条件切换到不需要过氧化物酶体代谢的培养基时, 多余的过氧化物酶体被降解[16] [17]。哺乳动物细胞中过氧化物酶体降解有三种独立机制: Lon 蛋白酶系统、自溶和自噬。过氧化物酶病 Lon 蛋白酶 2 (LONP2) 是一种同型寡聚 ATP 依赖性蛋白酶, 具有伴侣蛋白样活性, 负责降解过多和不必要的基质蛋白, 如 β 氧化酶。花生四烯酸盐 15-脂氧化酶(15-LOX)通过膜脂过氧化作用负责膜的自溶[18]。自溶取决于 15-LOX 的活性, 其破坏过氧化物酶体膜并诱导内容物扩散到细胞质中以进行蛋白水解。与自噬缺陷小鼠相比, 70~80%的增殖过氧化物酶体通过自噬降解, 其余的过氧化物酶体通过 Lon 蛋白酶系统和自溶机制去除[17]。过氧化物酶体的选择性自噬称为 pexophagy, 是过氧化物酶体的主要降解途径, 80%的过氧化物酶体通过这一过程清除。与其他巨自噬过程一样, 自噬包括三个主要步骤: (1) 自噬受体 NBR1 和 p62 识别泛素化的过氧化物酶体膜蛋白, (2) 被识别的过氧化物酶体被自噬体隔离, (3) 隔离的过氧化物酶体被递送至溶酶体进行降解[19]。Pexophagy 能在过氧化物酶体生物合成因子的活性调节、氧化应激、缺氧、缺乏氨基酸等情况下被诱导。Pexophagy 异常会破坏过氧化物酶体稳态[17]。

4. 过氧化物酶体相关疾病

4.1. 过氧化物酶体生物发生障碍(Peroxisome Biogenesis Disorders, PBDs)

PBDs 是由过氧化物酶(负责过氧化物酶体生物发生的蛋白质)突变引起的一组疾病, 正常的过氧化物酶体功能受损。大多数过氧化物酶体疾病可分为单一过氧化物酶体酶缺乏症或过氧化物酶体生物发生障碍, 其特征是由于过氧化物酶体的形成或维持缺陷导致的多种异常。

据报道, 14 个 PEX 基因或亚基, 如 PEX1、PEX6 和 PEX26 中的双等位基因隐性突变可导致人类大多数 PBDs, 包括编码过氧化物酶体 AAA ATP 酶复合物(AAA 复合物)。65%的过氧化物酶体生物发生障碍病例由 pexophagy 引起。AAA 复合体基因 PEX1 (48.5%)、PEX6 (13.1%)和 PEX26 (3.4%)的突变在 PBDs 患者中最常见, 占有 PBDs 病例的 65%。PEX1、PEX6 和 PEX26 作为 pexophagy 抑制剂的认识治愈大多数 PBD 提供了可能性, 针对人类 pexophagy 特异性蛋白抑制可能减缓 PBDs 发病进程, 改善过氧化物酶体基质蛋白输入, 结合其他自噬途径, 实现更大的细胞存活率[20]。

过氧化物酶体缺失或功能不全引起的 PBDs 突出了过氧化物酶体的重要性。PBDs 中最大的亚组包括齐薇格综合征和肢近端型点状软骨发育不良(1 型和 5 型), 是由于编码不同过氧化物酶体膜或基质蛋白转运/输入蛋白的 13 个不同 PEX 基因中的任何一个双等位基因致病变异。其次是参与过氧化物酶体维持、分裂的基因发生了致病性变异所致的过氧化物酶体分裂缺陷。PBDs 疾病谱涵盖致命的多系统疾病, 较轻的、迟发的进行性神经系统疾病, 甚至独立的视觉和/或听觉问题, 包括先前报道的脑-肝-肾综合征或 ZSDs。齐薇格综合征、新生儿肾上腺脑白质营养不良、新生儿 Refsum 病和海姆勒综合征的名称分别指代该病的重度、中度、轻度和较轻形式[21]。齐薇格综合征是一种具有最严重表型的原型 PBD, 是一种罕见的先天性疾病, 其特征是个体细胞中功能性过氧化物酶体的数量减少或缺失, 患者的细胞显示出溶酶体胆固醇的积累。表现为中枢神经系统髓鞘减少和发育后感觉神经元变性, 包括神经系统、肝脏、肾上腺和骨骼受累以及听力和视力丧失。患者通常表现为严重的肌张力低下、眼部异常、癫痫发作、肾囊肿、肝功能异常和独特的颅面部特征[22] [23]。

肾上腺脑白质营养不良(X-linked adrenoleukodystrophy, X-ALD)是一种遗传性进行性神经代谢疾病, 主要遵循 X 连锁遗传模式, 是最常见的过氧化物酶体疾病, 由 ABCD1 基因(ATP binding cassette subfamily D member 1)突变引起。有缺陷的 ABCD1 蛋白无法将脂肪酰基辅酶体转运到细胞质中的过氧化物酶体中进行 β 氧化, 从而在细胞中积累超长链脂肪酸(Very Long Chain Fatty Acids, VLCFA), 导致神经元损伤[24]。特征是中枢神经系统轴突病和脱髓鞘以及肾上腺皮质功能减退。患者表现出异质性临床表现, 包括肾上腺皮质功能不全、脊髓病和/或脑脱髓鞘, 导致认知能力下降、痉挛性四肢瘫痪以及视力和听力障碍[25]。

4.2. 神经退行性疾病

大脑富含脂质, 膜脂质占大脑固体物质总量的 50~60%。因此, 脂肪酸组成的轻微改变可能导致神经元功能显著变化。几种遗传性过氧化物酶体疾病与严重的神经功能障碍有关, 包括肌张力减退、癫痫发作、小脑共济失调、感觉障碍和发育缺陷[26]。

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是老年人中最常见的神经退行性疾病, 特征是突触和神经元进行性丧失, 尤其是额叶皮层和海马, 伴有显著的记忆丧失和认知障碍。证据表明过氧化物酶体功能障碍与 AD 发病机制之间存在联系: 在 AD 患者的皮质区域观察到 VLCFA 的积累和缩醛磷脂水平的降低, 脑和肝组织中的 DHA 水平降低。过氧化物酶体 β 氧化受抑制之后大鼠大脑皮层 VLCFAs 和 $A\beta$ 含量升高, 而过氧化物酶体增殖物治疗可减轻 AD 相关病理学并改善转基因 AD 模型小鼠的空间记忆能力[18]。与缩醛磷脂和胆固醇类似, DHA 也被确定为 AD 发病机制和进展的致病因素。DHA 通过减弱 $A\beta$ 负荷、抑制 tau 磷酸化和减少神经炎症来抑制 AD 发病机制。AD 患者脑组织中的 DHA 水平低于健康人。研究表明, 补充 DHA 可以有效降低关键的 AD 相关危险因素[27] [28]。也可用 PPAR 激动剂改善 AD 相关的病理学和认知功能。PEX2 敲除小鼠大脑中的过氧化物酶体缺乏, 诱导海马中脑源性神经营养因子及其无活性受体 TrkB-T1 的表达上调, 导致记忆障碍[29]。

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是仅次于 AD 的第二大常见神经退行性疾病, 患者大脑中的多不饱和脂肪酸含量(包括 DHA 和花生四烯酸)显著降低, 一些研究表明过氧化物酶体脂质水平(如胆固醇)、调节胆固醇水平药物的使用和帕金森病的发展之间存在关联[30]。过氧化物酶体抗氧化机制缺陷和过氧化物酶体脂肪酸氧化系统中脂质中间体的积累, 与过多的 ROS 等因素, 可能改变线粒体功能, 并可能导致 PD 发病机制。在 PEX5 缺陷小鼠的几个器官中观察到明显的线粒体异常, 此外, 与 PEX3 突变相关的过氧化物酶体生物发生缺陷阻止了 α -突触核蛋白(α -synuclein, SNCA)与脂质负载酵母中脂滴的结合, 野生型 HSPA9 的过表达可逆转过氧化物酶体丢失, 而与 PD 相关的 HSPA9 突变体无法挽救 HSPA9 耗竭的神经元细胞[26]。

4.3. 病毒感染性疾病

过氧化物酶体在病毒感染中发挥多种关键作用[31]。人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)在人类宿主中引起慢性感染, 进而引起免疫系统的致命性破坏。在单核细胞源性巨噬细胞的 HIV-1 感染期间, 也观察到过氧化物酶体下调。研究表明, HIV-1 感染导致细胞过氧化物酶体池急剧减少。HIV-1 辅助蛋白 Vpu 以 Wnt/ β -catenin 通路依赖性的方式下调过氧化物酶体形成, 诱导四种 microRNA 的表达, 这些 microRNA 靶向编码过氧化物酶体形成和代谢功能所需蛋白质的 mRNA, 研究揭示了 HIV-1 使用细胞内信号通路靶向抗病毒信号转导平台(过氧化物酶体)的新机制[32]。病毒以不同的机制调节过氧化物酶体代谢和动力学以增强病毒传播。通过调节过氧化物酶体代谢, 流感病毒(IAV)、寨卡病毒(ZIKV)、西尼罗河病毒(WNV)、人巨细胞病毒(HCMV)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)和单纯疱疹病毒 1 (HSV-1)等几种病毒在感染期间诱导醚类脂质的合成。严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)感染诱导支链脂肪酸的积累, 丙型肝炎病毒(HCV)感染通过降低过氧化物酶体基因的表达诱导 VLCFA 的积累, HSV-1、HCMV、SARS-CoV-2 和 KSHV 等病毒感染可引起过氧化物酶体数量增加, 而 HIV、ZIKV、WNV、登革热病毒(DENV)、猪流行性腹泻病毒(PEDV)、猪 Delta 冠状病毒(PDCoV)和肠道病毒 71 型(EV71)等病毒可引起过氧化物酶体数量减少[33]。SARS-CoV-2 诱导了强烈的神经炎症反应, 抑制中枢神经系统中的过氧化物酶体生物发生因子, 导致与过氧化物酶体生物发生直接相关的转录子和蛋白质持续减少[34]。

4.4. 癌症

各种类型的肿瘤表现出过氧化物酶体动力学或活性发生变化, 表明过氧化物酶体可能具有促进肿瘤或抑制肿瘤的功能。结肠、乳腺癌和肝细胞癌的过氧化物酶体蛋白水平或过氧化物酶体代谢的酶活性显著降低。在肾细胞癌中也观察到过氧化物酶体稀缺[35]。Von Hippel-Lindau 缺失型肾透明细胞癌(ccRCC)被认为是一种代谢性疾病, 在 ccRCC 中, 正常的过氧化物酶体丰度发生改变, 低氧诱导因子 2α (hypoxia-inducible factors 2α , HIF- 2α)已被证明可通过自噬诱导过氧化物酶体降解, 导致脂质代谢发生重大变化。HIF- 2α 水平升高的 ccRCC 中, 过氧化物酶体丰度降低, 而在高分化 ccRCC 肿瘤中, 过氧化物酶体丰度通常也降低[36]。在某些癌症中, 单个过氧化物酶体酶或代谢途径的活性改变。特别地, VLCFA 和支链脂肪酸氧化和醚磷脂生物合成与促瘤途径有关。肝细胞癌和某些乳腺癌亚型的 ACOX1 水平升高与总生存期有关。在人前列腺癌中, 支链脂肪酸 β 氧化酶, 即 α -甲基酰辅酶 A 消旋酶和 HSD17B4, 以及过氧化物酶体单羧酸转运蛋白 2 的蛋白水平升高。在侵袭性癌症中发现了高水平的醚类脂质。AGPS 在各种癌细胞系和原发性肿瘤中的表达增加, AGPS 敲低影响癌症发病机制[37]。

4.5. 其它

越来越多的证据表明, 过氧化物酶体功能障碍是衰老的重要原因。几乎所有过氧化物酶体蛋白在衰老过程中都下调, 过氧化物酶体蛋白输入在衰老组织中受到损害, 过氧化物酶体活性随着年龄的增长而下降[18] [38]。目前的观点认为, 过氧化物酶体功能障碍可能与年龄相关性神经退行性疾病的发病机制有关, 包括阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩侧索硬化症, 以及年龄相关性代谢疾病, 如心血管疾病、肥胖、糖尿病和非酒精性肝病[19] [30]。

过氧化物酶体、糖尿病和肥胖之间被证实存在直接联系。脂肪组织分化过程中过氧化物酶体数量增加, 影响脂肪生成。具有脂肪特异性缺陷过氧化物酶体的小鼠加重了饮食诱导的肥胖, 产热受损, 胰岛素敏感性和葡萄糖耐量降低。过氧化物酶体对于保持小鼠 β 细胞的结构和功能至关重要, 影响葡萄糖耐量、胰岛素分泌和细胞存活[39]。过氧化物酶体在肾脏中含量丰富, 线粒体 - 过氧化物酶体轴功能失调在肾损伤的发病机制中起重要作用。糖尿病是慢性肾病的重要致病因素, 慢性高血糖会刺激 ROS 产生并

加速肾间质纤维化。肾纤维化过程中发现过氧化物酶体功能障碍, 活化过氧化物酶体可能是糖尿病的有效治疗策略[40]。过氧化物酶体功能缺陷会导致视网膜稳态紊乱和视网膜变性等眼部疾病[41]。过氧化物酶体在耳蜗毛细胞中有重要作用, 是治疗过氧化物酶体相关的听力损失疾病的潜在探究方向[42]。代谢组学表明, 肌痛性脑脊髓炎/慢性疲劳综合征中过氧化物酶体功能障碍[43]。

5. 结语

相比其它细胞器, 过氧化物酶体的研究相对较晚, 但其作为代谢细胞器越来越受到研究者的重视。过氧化物酶体在维持机体氧化还原和代谢稳态中起着独特而不可替代的重要作用, 其功能涉及独特 ROS 代谢、脂质底物的氧化、缩醛磷脂和胆汁酸的合成等, 在氧化还原、脂质、炎症通路调控中发挥关键作用。过氧化物酶体数量和活性的改变响应机体环境的变化, 也直接影响其生理功能的正常行使。随着研究不断深入, 过氧化物酶体在细胞分子学和生物生理学中重要性被突显, 过氧化物酶体缺陷与过氧化物酶体生物发生障碍、神经退行性疾病、病毒感染性疾病、癌症及其他疾病的发病进程的相关性正逐渐被阐明, 机体过氧化物酶体功能和稳态的维持不可或缺, 调节过氧化物酶体动力学及活性可能是治疗相关疾病的潜在策略。

基金项目

江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX23_0874)。

参考文献

- [1] Fransen, M., Lismont, C. and Walton, P. (2017) The Peroxisome-Mitochondria Connection: How and Why? *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1126. <https://doi.org/10.3390/ijms18061126>
- [2] Wanders, R.J.A., Baes, M., Ribeiro, D., et al. (2023) The Physiological Functions of Human Peroxisomes. *Physiological Reviews*, **103**, 957-1024. <https://doi.org/10.1152/physrev.00051.2021>
- [3] Uzor, N.E., McCullough, L.D. and Tsvetkov, A.S. (2020) Peroxisomal Dysfunction in Neurological Diseases and Brain Aging. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **14**, Article 44. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00044>
- [4] Vasko, R. (2016) Peroxisomes and Kidney Injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, **25**, 217-231. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6666>
- [5] Lizard, G. (2020) Peroxisome Biology: Experimental Models, Peroxisomal Disorders and Neurological Diseases. Springer, Berlin.
- [6] Rhodin, J. (1958) Electron Microscopy of the Kidney. *The American Journal of Medicine*, **24**, 661-675. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(58\)90373-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(58)90373-5)
- [7] Lodhi Irfan, J. and Semenkovich Clay, F. (2014) Peroxisomes: A Nexus for Lipid Metabolism and Cellular Signaling. *Cell Metabolism*, **19**, 380-392. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.002>
- [8] Fujiki, Y., Okumoto, K., Honsho, M., et al. (2022) Molecular Insights into Peroxisome Homeostasis and Peroxisome Biogenesis Disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1869**, Article ID: 119330. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2022.119330>
- [9] Dong-Hyung, C., Yi Sak, K., Doo Sin, J., et al. (2018) Pexophagy: Molecular Mechanisms and Implications for Health and Diseases. *Molecules and Cells*, **41**, 55-64.
- [10] Smith, J.J. and Aitchison, J.D. (2013) Peroxisomes Take Shape. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **14**, 803-817. <https://doi.org/10.1038/nrm3700>
- [11] Jansen, R.L.M., Santana-Molina, C., van den Noort, M., et al. (2021) Comparative Genomics of Peroxisome Biogenesis Proteins: Making Sense of the PEX Proteins. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 654163. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.654163>
- [12] Joshi, A.S. and Cohen, S. (2019) Lipid Droplet and Peroxisome Biogenesis: Do They Go Hand-in-Hand? *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **7**, Article 92. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00092>
- [13] Costello, J.L. and Schrader, M. (2018) Unloosing the Gordian Knot of Peroxisome Formation. *Current Opinion in Cell Biology*, **50**, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2018.02.002>

- [14] Schrader, M., Costello, J.L., Godinho, L.F., *et al.* (2016) Proliferation and Fission of Peroxisomes—An update. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1863**, 971-983. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.09.024>
- [15] Itoyama, A., Honsho, M., Abe, Y., *et al.* (2012) Docosahexaenoic Acid Mediates Peroxisomal Elongation, a Prerequisite for Peroxisome Division. *Journal of Cell Science*, **125**, 589-602. <https://doi.org/10.1242/jcs.087452>
- [16] Huybrechts, S.J., Van Veldhoven, P.P., Brees, C., *et al.* (2009) Peroxisome Dynamics in Cultured Mammalian Cells. *Traffic*, **10**, 1722-1733. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00970.x>
- [17] Li, J. and Wang, W. (2021) Mechanisms and Functions of Pexophagy in Mammalian Cells. *Cells*, **10**, Article 1094. <https://doi.org/10.3390/cells10051094>
- [18] Kim, J. and Bai, H. (2022) Peroxisomal Stress Response and Inter-Organelle Communication in Cellular Homeostasis and Aging. *Antioxidants*, **11**, Article 192. <https://doi.org/10.3390/antiox11020192>
- [19] Komatsu, M., Waguri, S., Ueno, T., *et al.* (2005) Impairment of Starvation-Induced and Constitutive Autophagy in Atg7-Deficient Mice. *Journal of Molecular Cell Biology*, **169**, 425-434. <https://doi.org/10.1083/jcb.200412022>
- [20] Nazarko, T.Y. (2017) Pexophagy IS RESPONSible for 65% of Cases of Peroxisome Biogenesis Disorders. *Autophagy*, **13**, 991-994. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1291480>
- [21] Yergeau, C., Coussa, R.G., Antaki, F., *et al.* (2023) Zellweger Spectrum Disorder: Ophthalmic Findings from a New Natural History Study Cohort and Scoping Literature Review. *Ophthalmology*, **130**, 1313-1326. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2023.07.026>
- [22] Klouwer, F.C., Huffnagel, I.C., Ferdinandusse, S., *et al.* (2016) Clinical and Biochemical Pitfalls in the Diagnosis of Peroxisomal Disorders. *Neuropediatrics*, **47**, 205-220. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582140>
- [23] Berendse, K., Engelen, M., Ferdinandusse, S., *et al.* (2016) Zellweger Spectrum Disorders: Clinical Manifestations in Patients Surviving into Adulthood. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **39**, 93-106. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9880-2>
- [24] Honey, M.I.J., Jaspers, Y.R.J., Engelen, M., *et al.* (2021) Molecular Biomarkers for Adrenoleukodystrophy: An Unmet Need. *Cells*, **10**, Article 3427. <https://doi.org/10.3390/cells10123427>
- [25] Rey, F., Berardo, C., Maghraby, E., *et al.* (2023) Redox Imbalance in Neurological Disorders in Adults and Children. *Antioxidants*, **12**, Article 965. <https://doi.org/10.3390/antiox12040965>
- [26] Jo, D.S., Park, N.Y. and Cho, D.H. (2020) Peroxisome Quality Control and Dysregulated Lipid Metabolism in Neurodegenerative Diseases. *Experimental and Molecular Medicine*, **52**, 1486-1495. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00503-9>
- [27] Zhang, X., Yuan, T., Chen, X., *et al.* (2023) Effects of DHA on Cognitive Dysfunction in Aging and Alzheimer's Disease: The Mediating Roles of ApoE. *Progress in Lipid Research*, **93**, Article ID: 101256. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101256>
- [28] Xiao, M., Xiang, W., Chen, Y., *et al.* (2022) DHA Ameliorates Cognitive Ability, Reduces Amyloid Deposition, and Nerve Fiber Production in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 852433. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.852433>
- [29] Abe, Y., Nishimura, Y., Nakamura, K., *et al.* (2020) Peroxisome Deficiency Impairs BDNF Signaling and Memory. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 567017. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.567017>
- [30] Jo, D.S. and Cho, D.H. (2019) Peroxisomal Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Archives of Pharmacal Research*, **42**, 393-406. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01131-2>
- [31] Cook, K.C., Moreno, J.A., Jean Beltran, P.M., *et al.* (2019) Peroxisome Plasticity at the Virus-Host Interface. *Trends in Microbiology*, **27**, 906-914. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.06.006>
- [32] Xu, Z., Lodge, R., Power, C., *et al.* (2020) The HIV-1 Accessory Protein Vpu Downregulates Peroxisome Biogenesis. *mBio*, **11**, e03395-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.03395-19>
- [33] Ferreira, A.R., Marques, M., Ramos, B., *et al.* (2022) Emerging Roles of Peroxisomes in Viral Infections. *Trends in Cell Biology*, **32**, 124-139. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.09.010>
- [34] Roczkowsky, A., Limonta, D., Fernandes, J.P., *et al.* (2023) COVID-19 Induces Neuroinflammation and Suppresses Peroxisomes in the Brain. *Annals of Neurology*, **94**, 531-546. <https://doi.org/10.1002/ana.26679>
- [35] Kim, J.A. (2020) Peroxisome Metabolism in Cancer. *Cells*, **9**, Article 1692. <https://doi.org/10.3390/cells9071692>
- [36] Walter, K.M., Schöenberger, M.J., Trötz Müller, M., *et al.* (2014) Hif-2A Promotes Degradation of Mammalian Peroxisomes by Selective Autophagy. *Cell Metabolism*, **20**, 882-897. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.017>
- [37] Di Cara, F., Savary, S., Kovacs, W.J., *et al.* (2023) The Peroxisome: An Up-and-Coming Organelle in Immunometabolism. *Trends in Cell Biology*, **33**, 70-86. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2022.06.001>

-
- [38] Cipolla, C.M. and Lodhi, I.J. (2017) Peroxisomal Dysfunction in Age-Related Diseases. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **28**, 297-308. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.12.003>
- [39] Zalckvar, E. and Schuldiner, M. (2022) Beyond Rare Disorders: A New Era for Peroxisomal Pathophysiology. *Molecular Cell*, **82**, 2228-2235. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.05.028>
- [40] Wei, X., Hou, Y., Long, M., *et al.* (2023) Advances in Energy Metabolism in Renal Fibrosis. *Life Sciences*, **312**, Article ID: 121033. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121033>
- [41] Chen, C.T., Shao, Z. and Fu, Z. (2022) Dysfunctional Peroxisomal Lipid Metabolisms and Their Ocular Manifestations. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 982564. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.982564>
- [42] Fu, X., Wan, P., Lu, L., *et al.* (2023) Peroxisome Deficiency in Cochlear Hair Cells Causes Hearing Loss by Deregulating BK Channels. *Advanced Science*, **10**, e2300402. <https://doi.org/10.1002/advs.202300402>
- [43] Che, X., Brydges, C.R., Yu, Y., *et al.* (2022) Metabolomic Evidence for Peroxisomal Dysfunction in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7906. <https://doi.org/10.3390/ijms23147906>