

Struktuur en funksie van peroksisome

J.J. Theron* en D.H. van Papendorp

Departement Fisiologie, Universiteit van Pretoria, Posbus 2034, Pretoria, 0001

Ontvang 25 Februarie 1994; aanvaar 19 April 1994

UITTREKSEL

Peroksisome, aanwesig in meeste pro- en eukariotiese selle, kan beskryf word as ronde of ovale sitoplasmiese strukture van variërende grootte met 'n fyn granulêre matriks omring deur 'n enkel membraan. Kristallyne insluitings bekend as nukleoïede of marginale plate en bestaande uit aggregate van ensiem-molekule soos uraat-oksidasie of L- α -hidroksisuur-oksidasie respektiewelik, word in sekere peroksisome gevind. Biogenese van peroksisome vind plaas deur translokasie van proteïene uit die sitosol oor die enkel membraan van die organel, en 'n karboksiterminale tripeptiedsinjaal, SKL, of geringe variasies van die motief is noodsaaklik vir die proses. Die verskeidenheid funksies van peroksisome sluit in ekstra-mitochondriale β -oksidasie (veral van baie langkettingvetsure C24:0-C26:0), sintese van plasmalogene en ander eterlipiede, respiratoriese funksies wat lei tot die vorming en opvolgende afbraak van waterstofperoksied en diverse reaksies (byvoorbeeld katabolisme van puriene en poliamiene).

ABSTRACT

Structure and function of peroxisomes

Peroxisomes found in most pro- and eucaryotic cells are usually round or oval cytoplasmic structures of varying size with a finely granular matrix surrounded by a single membrane. Crystalline inclusions described as nucleoids or marginal plates that consist of aggregates of enzyme molecules such as urate oxidase or L- α -hydroxyacid oxidase respectively, are found in some peroxisomes. Biogenesis of peroxisomes occurs through the translocation of proteins from the cytosol across the limiting membrane of the organelle and a carboxyterminal tripeptide signal, SKL, or minor modifications of this motif, is required for this process. The variety of functions of peroxisomes includes extra-mitochondrial β -oxidation (especially of very long chain fatty acids C24:0-C26:0), synthesis of plasmalogens and other ether lipids, respiratory functions resulting in the formation and subsequent degradation of hydrogen peroxide and diverse reactions (e.g. catabolism of purines and polyamines).

INLEIDING

Peroksisome is sellulêre organelle wat wydverspreid in plant- en dierselle gevind word. In plantselle word hulle as **glioksisome** beskryf omdat hulle primêr by die metabolisme van glioksalaat betrokke is en dus noodsaaklik is vir effektiewe glukoneogenese.¹ In hierdie oorsig sal egter slegs die struktuur en funksie van peroksisome in dierselle verder bespreek word.

Soos die naam aandui, is aanvanklik aanvaar dat peroksisome primêr betrokke is by die produksie en afbraak van waterstofperoksied (H_2O_2).² Peroksisoom-respirasie is gebaseer op die vorming van H_2O_2 deur verskeie oksidasies en die ontgiftig van H_2O_2 deur katalase. Laasgenoemde ensiem word dan ook as merkerensiem vir peroksisome gebruik. Alhoewel De Duve en medewerkers² oorspronklik van mening was dat peroksisome hoofsaaklik in lewer en nierselle gevind word, het Novikoff et al.³ daarin geslaag om katalase-positiewe strukture, wat hulle as **mikroperoksisome** beskryf het, in 'n verskeidenheid van weefsels aan te toon en tans word aanvaar dat peroksisome (mikroperoksisome) in feitlik alle soogdierselle behalwe die volwasse rooibloedseel gevind word. Die algemene voorkoms van dié strukture, die beskrywing van 'n stygende aantal peroksisoom-ensieme (tans ongeveer 50⁴), en veral die ontdekking van 'n verskeidenheid van "peroksisoomsiektes" wat ontstaan as gevolg van afwykings in hulle biogenese en ensiemsamestelling, het die bestudering van die struktuur en funksie van

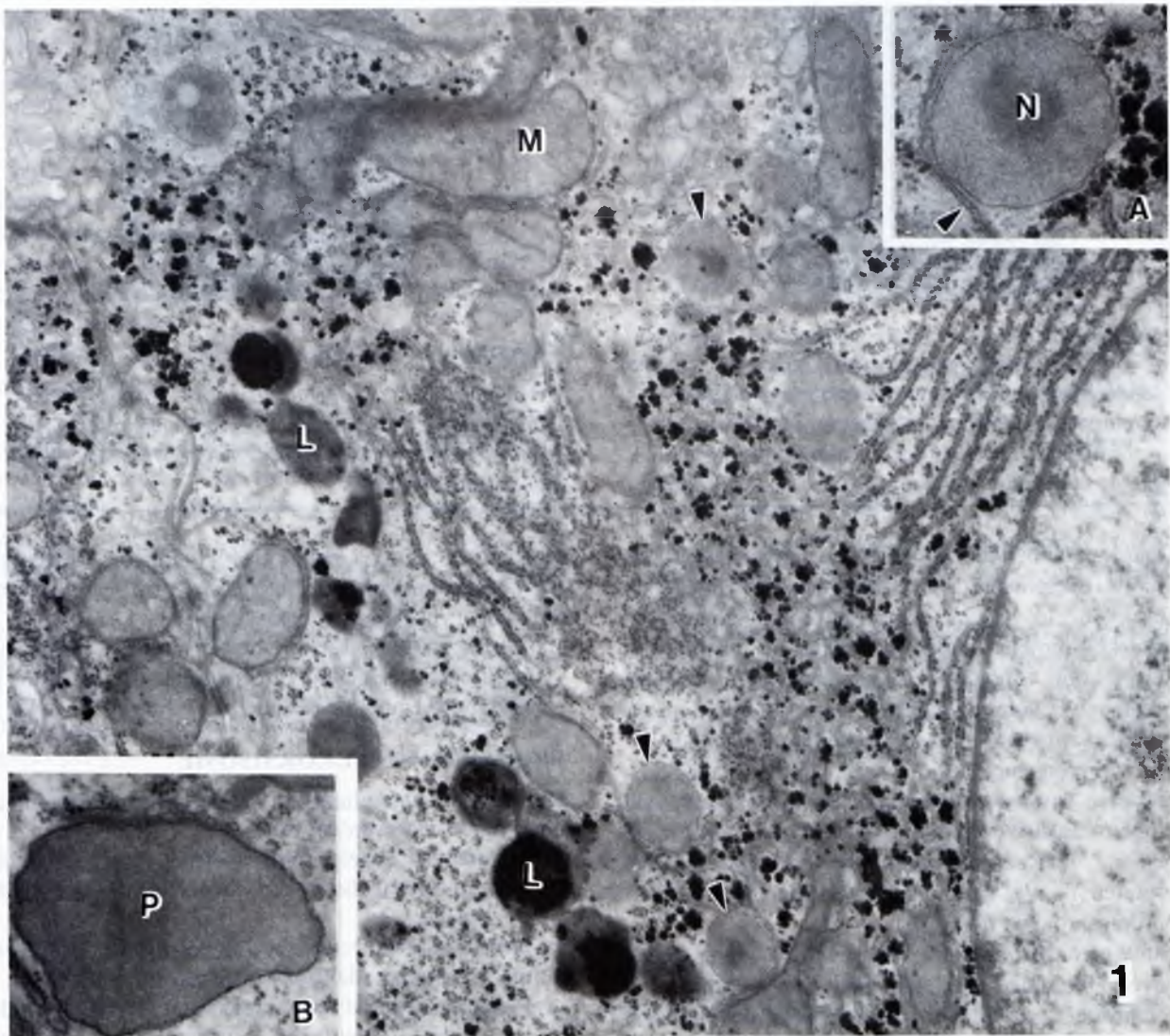
peroksisome een van die aktiefste aspekte in subcellulêre fisiologie en patologie gemaak.

ULTRASTRUUKTUUR EN BIOGENESE VAN PEROKSISOME

Peroksisome in lewer- en nierselle is ronde of ovale strukture met 'n deursnit van ongeveer 0,3 tot 1 μm (fig. 1, inlas A en B). Elke peroksisoom word deur 'n enkel membraan omring en bevat 'n fyn granulêre matriks. In mikroperoksisome, byvoorbeeld in hartspleer, is die matriks nie duidelik sigbaar nie, en kan hierdie organelle slegs as peroksisome herken word na toepassing van die sitochemiese tegniek vir katalase³ (fig. 2 en 3).

Die fyn granulêre matriks van peroksisome is digter as die van mitochondria of lisosome, soos afgelei kan word van hul sedimentasie in suikrogradiënte. In lewerselle van sommige soogdiere word digte, kristallyne **nukleoïede**, wat uit aggregate van die ensiem uraatoksidasie bestaan, gevind (fig. 1, inlas A). Die ensiem kataliseer die oksidasie van uraat met die vorming van allantoiën. Aangesien die mens en sekere antropeïede ape nie die vermoë besit om uriensuur effektief te oksideer nie (en dus onderhewig is aan sekere tipes jig), word peroksisomale nukleoïede nie in die hoëre ape en die mens gevind nie. 'n Verdere kristallyne struktuur wat in die membraan van **nierperoksisome** gevind word, is sg. **marginale plate** en daar is goeie bewyse dat hierdie struktuur hoofsaaklik uit die B-isosiem van L- β -hidroksisuur-oksidasie bestaan.⁵

* Outeur aan wie korrespondensie gerig kan word.



FIGUUR 1: Drie peroksisome (enkel pylpunte) kan duidelik onderskei word van lisosome (L) wat gefagosierte materiaal bevat en van mitochondria (M) ($\times 17,700$).

Inlas A: Peroksisoom in 'n rotlewarsel het 'n duidelike nukleoid (N) en word gedeeltelik omring deur membrane van gladde endoplasmiese retikulum (enkel pylpunt) ($\times 34,800$). Inlas B: Rotnier: Peroksisoom (P) in 'n epiteelsel van die proksimale kronkelbuis. Let op die fyn granulêre matriks ($\times 34,800$).

Morfologiese studies het bewys dat daar dikwels 'n besonder intieme assosiasie tussen peroksisome en membrane van die gladde endoplasmiese retikulum (GLER) bestaan (fig. 1, inlas A). Dit het gelei tot die suggestie dat peroksisome ontstaan deur afstulping vanaf GLER.⁶ Latere werk het egter bewys dat hierdie gevolgtrekking wat uitsluitlik op morfologiese assosiasies gebaseer was, foutief is. Alhoewel die biogenese van peroksisome nog nie volledig bekend is nie, word aanvaar dat die algemene kenmerke van die proses as volg is:⁷

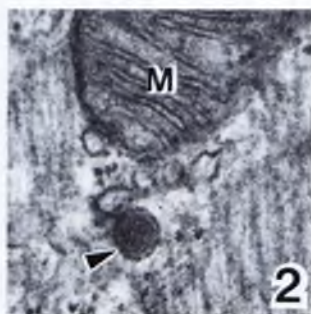
1. Sintese van peroksisomale proteïene vind in vry ribosome in die sitoplasma plaas.
2. Nuutgevormde proteïene word na translase oor peroksisomale membrane-in-wording vervoer deur 'n proses wat koppeling met 'n membraanreseptor (of -reseptore) behels.
3. Die proteïene "herken" spesifieke reseptore deur middel van 'n sinjaalpeptied. Laasgenoemde bestaan uit 3 aminosure by die karboksiterminaal van die proteïen.

Die terminale volgorde is gewoonlik: Ser(S)-Lis(K)-Leu(L). Verdere kenmerke van hierdie terminale tripeptied is as volg:

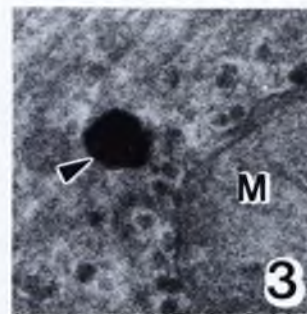
- L is waarskynlik noodsaaklik vir reseptorkoppeling en kan nie vervang word deur Ile (I) of Val (V) nie;
- die subterminale K kan deur Arg (R) of His (H) vervang word, wat suggereer dat slegs 'n basiese aminosuur by hierdie posisie noodsaaklik is;
- S kan deur ander klein aminosure, byvoorbeeld Ala (A) of Cys (C) vervang word;
- die minimale topogeniese sinjaal is dus waarskynlik S/A/C-K/R/H-L.

Hierdie volgorde is besonder kort in vergelyking met vereistes vir proteïenvervoer oor ander membrane (bv. mitochondria en endoplasmiese retikulum) en word in pro-eukariotiese selle gekonserveer.

4. Alhoewel die SKL-volgorde voldoende is, moet dit blootgestel word vir reaksie met die reseptor. Proteïene met 'n interne SKL-volgorde sal dus nie in peroksisome opgeneem word nie.



FIGUUR 2: Rotatrium-spiersel: 'n Mikroperoksisoom (enkel pylpunt) is kenmerkend in die omgewing van 'n mitochondrion (M) gelokaliseer (x 21,600).



FIGUUR 3: Rotatrium-spiersel wat in 'n alkaliese DAB-medium vir die lokalisasie van katalase³ geïnkubeer is: 'n mikroperoksisoom (enkel pylpunt) is katalase-positief (swart reaksieproduk). M: Mitochondrion (x 21,600).

5. Daar is onduidelikheid oor die aard van die reseptor(e) en die meganisme van peptied-reseptor-interaksie (byvoorbeeld: is aksessoriese proteïene, soos 'n hiteskok-proteïen, moontlik nodig, om die peptied-ketting "oop" te hou en so die universele SKL-sinjal te ontbloot⁸). Sommige⁴ beweer dat twee reseptore vir effektiewe invoer van peroksisoomproteïene nodig is: een vir proteïene met die karboksi-terminale SKL-motief en 'n tweede reseptorproteïen wat die N-terminale domein van die voorloper van 3-oksoasiel-KoA tiolase herken. Laasgenoemde reseptor sou 'n aksessoriese proteïen in die vorm van 'n niespesifieke lipied-oordragsproteïen nodig hê.
6. Nuwe peroksisome kan vanaf "volwasse" peroksisome gevorm word deur 'n eenvoudige afstulpingsproses.
7. Evolusionêr gesien, het die eerste peroksisoom, soos mitochondria, waarskynlik in eukariotiese selle beland deur 'n proses van endosimbiose,⁹ moontlik vanaf 'n bakteriële sel wat 'n glikolitiese sisteem bevat het.

'n Kenmerkende eienskap van peroksisome in soogdierselle is dat sekere peroksisoomensieme gereedlik induseerbaar is en dat treffende proliferasie van die organel kan plaasvind onder invloed van verskillende dieet- en hormonale faktore en farmakologiese middels. Voorbeelde van sulke aanpassings is die volgende:

- Ensieme betrokke by β -oksidasie in peroksisome van rotlewers kan geïnduseer word deur 'n hoëvetdieet.¹⁰
- Uithongering van rotte het dieselfde effek.¹¹
- D-aminosure afkomstig van bakterieë in die spysverteringskanaal veroorsaak induksie van D-aminosuuroidasie in nierperoksisome.¹²
- Kortikotropien veroorsaak proliferasie van peroksisome in die bynierkortex van marmotte.¹³
- Blootstelling aan koue lei tot proliferasie van peroksisome in bruinvetselle wat self meer uitgesproke is as die mitochondriale proliferasie wat deur koue uitgelok word.¹⁴
- Induksie van ensieme en proliferasie van peroksisome is veral bestudeer in die lewers van rotte wat met hipolipidemiese middels (Klofibraat en verwante preparate) behandel is.¹⁵ Een rede hiervoor is dat 'n verhoogde voorkoms van lewercancer in sulke diere

gevind is.¹⁶ Dit is egter nie duidelik of soortgelyke proliferasie en lewercarsinogenese ook by mense wat met dié middels behandel is, plaasvind nie.¹⁷

- Verhoogde katalase-aktiwiteit en matige peroksisoomproliferasie is gevind in die miokard van rotte na chroniese etanoltoediening.¹⁸

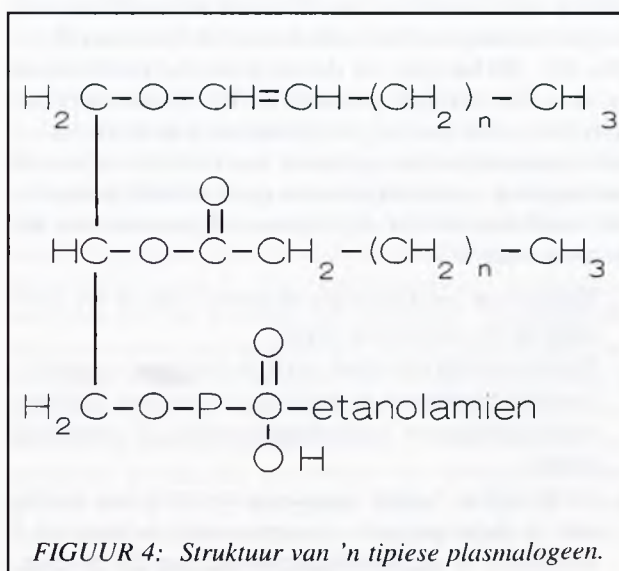
FUNKSIES VAN PEROKSISOME

Die verskeidenheid funksies van peroksisome kan in vier hoofgroepe onderverdeel word:^{4,19}

- Sintese van alkielgliserol-3-fosfaat, 'n noodsaaklike tussenproduk in die sintese van plasmalogene en ander eterlipiede.
- β -oksidasie van vetsure wat in belangrike opsigte van die mitochondriale β -oksidasiesisteem verskil.
- Peroksisome bevat verskeie oksidasies wat H_2O_2 produseer, terwyl gevormde H_2O_2 deur peroksisomale katalase ontgiftig word (peroksisomale respirasie).
- Diverse funksies, byvoorbeeld glukoneogenese en katabolisme van puriene en poliamiene.

BIOSINTESE VAN PLASMALOGENE

Die struktuur van 'n tipiese plasmalogeën verskyn in figuur 4.



FIGUUR 4: Struktuur van 'n tipiese plasmalogeën.

Dit verskil van fosfatidiel-etanolamien in die volgende opsigte:

- dit bevat 'n langketting-alkohol in eterverbinding met die eerste koolstof van gliserol (i.p.v. 'n langketting-vetsuur in 'n esterverbinding);
- daar is 'n dubbelband tussen die eerste twee koolstowwe van die alkohol.

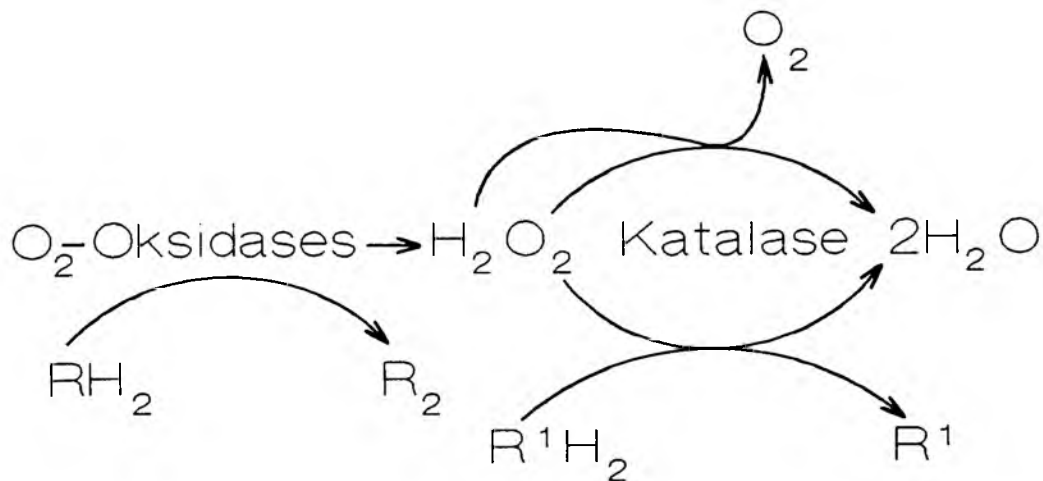
Plasmalogene kom wydverspreid in die selmembrane van soogdierselle voor, en vorm ongeveer 5-20% van die membraanfosfolipiede. Hulle is veral besonder volop in breinmiëlien (vorm ongeveer 80-90% van die etanolamien-fosfolipiede van witstof).

Plaatjie-aktiveringsfaktor is 'n eterlipied met 'n spesifieke fisiologiese funksie.²⁰

Die volledige sintese van plasmalogene sal nie hier bespreek word nie, behalwe om te beklemtoon dat peroksisome veral by die aanvanklike reaksies van die proses betrokke is.²¹ Met die oog op moontlike kliniese afwykings in plasmalogeen-biosintese is dit belangrik om te besef dat al die peroksisoomensieme betrokke by dié proses membraangebonde is: asiel-KoA-reduktase (betrokke by die vorming van langkettingalkohole) is aan die sitosolkant van die membraan geleë, terwyl dihidroksiasetoonfosfaat-asieltransferase en alkiel-dihidroksiasetoon-fosfaatsintase na die matriks van die organel gerig is.²²

- Karnitien in peroksisome help waarskynlik in die verwydering van die eindprodukte (asetiel-KoA en kort asiel-Koënsieme A).
- β -oksidase-ensieme van peroksisome is unieke proteïene met molekulêre eienskappe wat ingrypend van dié in mitochondria verskil. Hulle word ook deur ander kerngene gekodeer.²⁴
- Slegs drie ensieme kataliseer die vier β -oksidasiereaksies in peroksisome.
- Die fisiologiese aktiwiteit van peroksisomale β -oksidase verhoog in ooreenstemming met die toename in die intrasellulêre ATP-inhoud.²⁵ Die beheer van peroksisomale vetsuurskadebolisme is dus teenoorgesteld van dié in mitochondria. Laasgenoemde is onderhewig aan respiratoriese beheer en word dus onderdruk deur toename in die mitochondriale ATP/ADP-verhouding. Met ander woorde, mitochondriale β -oksidase word gebruik wanneer selle energie nodig het en vetsuur word "verbrand" om die energie te verskaf, terwyl peroksisomale β -oksidase veral van belang is wanneer selle asietiel-KoA nodig het vir 'n verskeidenheid anaboliese funksies.

Substrate vir die β -oksidasiesisteen van peroksisome in rotlewer sluit in: versadigde vetsure (C8-C16), onversadigde vetsure (C16:1-C22:1), die syketting van cholesterol, dikarboksiel vetsure en veral baie langketting versadigde vetsure (C24:0-C26:0).¹⁹



FIGUUR 5: Respirasie in peroksisome.²

β -OKSIDASIE IN PEROKSISOME

Ekstramitochondriale β -oksidasie vind plaas in diere, plante en eukariotiese mikroörganismes, terwyl β -oksidasie in mitochondria hoofsaaklik tot die diereryk beperk is.²³ Verskille tussen β -oksidasie in peroksisome en die ooreenstemmende proses in mitochondria kan as volg opgesom word:

- Karnitien is nie nodig vir die vervoer van vetsure oor die membraan van peroksisome nie.
- Gedurende β -oksidasie in peroksisome (maar nie mitochondria nie) word H_2O_2 , by die eerste oksidatiewe reaksie deur asietiel-KoA-oksidasie gevorm.

Wat is die spesifieke belang van β -oksidasie in die peroksisome van soogdierselle? Peroksisome is waarskynlik noodsaaklik vir die metabolisme van substrate wat swak deur mitochondria hanteer word, byvoorbeeld, baie langketting versadigde vetsure (24:0-C26:0) en langketting onversadigde vetsure (C22:1). Verder dra hulle by tot die sintese van galsure deur β -oksidasie van die syketting van cholesterol en genereer hulle (soos genoem) "anaboliese" asietiel-KoA. Die proses van vetsuuroksidasie vind in die peroksisome van verskeie weefsels plaas, byvoorbeeld, lewer, nier, bruinvet, derm, long, spier, milt en hart.

RESPIRASIE

Soos reeds vermeld, behels respirasie in peroksisome die vorming van H_2O_2 deur 'n verskeidenheid oksidases en die afbraak van H_2O_2 deur katalase (fig. 5). Dit is insiggewend dat hierdie reaksie soveel as 20% van die suurstofverbruik van die lever mag behels.

Substrate vir die oksidases sluit urate, L- α -hidroksisure, D- en L-aminosure, substrate vanaf β -oksidase, poliamiene, glutariel-KoA en oksalaat in.

Die fisiologiese funksies van peroksisoomrespirasie sluit in:

- verwydering van enige oormaat reduserende radikale
- beskerming van selle teen H_2O_2

Die eersgenoemde funksie vind sonder ontwikkeling van energierike verbindings soos ATP plaas en is dus termogenies. Dit is waarskynlik die fisiologiese basis vir die treffende vermeerdering van peroksisome in bruinvetweefsel gedurende adaptasie teen koue.²⁶

Inaktivering van H_2O_2 deur katalase in peroksisome geskied óf katalities (boonste deel van figuur 5) óf peroksidatief (onderste deel van figuur 5). Enige oorblywende H_2O_2 wat hierdie reaksies in peroksisome mag ontsnap, word in die sitosol deur glutatioonperoksidase verwyder.

DIVERSE FUNKSIES

1. Bydrae tot glukoneogenese

Omskakeling van aminosure na glukose begin dikwels met deaminering en peroksisome is dikwels by laasgenoemde proses betrokke, byvoorbeeld:

- rotlewer bevat 'n glioksalaat-aminotransferase wat o.a. alanien, histidien en fenielalanien deamineer;²⁷
- menslewer bevat twee ensieme (serien: piruvaat-aminotransferase; alanien: glioksalaat-aminotransferase) wat uitsluitlik in peroksisome gelokaliseer is.²⁸

Peroksisome van plantselle bevat ensieme van die glioksalaatsiklus en is dus onontbeerlik vir effektiewe glukoneogenese.²⁹

2. Katabolisme van puriene

Soos reeds bespreek, kataliseer die meeste soogdiere (behalwe die mens en hoër ape) puriene via xantien en urate na allantoiën wat uitgeskei word. Die laaste stap in die katabolisme word deur uraatoksidase uitgevoer en hierdie ensiem is, soos reeds genoem, in die sg. kristallyne nukleoïed van peroksisome gelokaliseer.

3. Katabolisme van poliamiene

Die poliamiene, spermien en spermidien, word in rotlewer deur 'n peroksisoomensiem tot putressien, 3-amino-propioonaldehid en H_2O_2 gekataboliseer.³⁰

4. HMG-KoA-reduktase

Dit is 'n sleutelsiem in die biosintese van cholesterol en is in die endoplasmiese retikulum (ER) gelokaliseer. Behandeling van rotte met cholestiramien verhoog die aktiwiteit van die ensiem en in sulke rotte is 20-30% van die geïnduseerde aktiwiteit in lewerperoksisome gelokaliseer; peroksisome van onbehandelde lewer bevat slegs 5% van die ensiemaktiwiteit.³¹ Twee proteïene is dus betrokke:

die ER-ensiem is 'n transmembraanproteïen terwyl peroksisomale HMG-KoA-reduktase 'n oplosbare proteïen in die matriks van die organel is. Die fisiologiese en patologiese implikasies van cholestiramien-geïnduseerde peroksisoom-aktiwiteit is nog onduidelik.

5. Ontgiftiging van etanol

Etanoloksidase word hoofsaaklik deur die sitosolensiem, alkoholdehidrogenase, gekataliseer. By hoë etanol-konsentrasies dra peroksisome by tot opruiming van etanol deur middel van die peroksidatiewe reaksie van katalase. Chroniese behandeling van rotte met etanol lei tot induksie van katalase in die miokard - 'n moontlike beskermings-meganisme.¹⁸

SUMMARY

Peroxisomes are ubiquitous structures in the cytoplasm of pro- and eucaryotic cells. In the liver and kidney they appear as round or oval organelles with a diameter of 0,3 to 1,0 μ m. Liver peroxisomes in rodent and other mammalian species contain crystalloid inclusions that probably represent aggregates of urate oxidase. Peroxisomes in human liver cells lack urate oxidase. Marginal plates, another common type of crystalloid inclusion in the membrane of renal peroxisomes, are mainly composed the B-isozyme of L- α -hydroxyacid oxidase. Application of a cytochemical technique for catalase, in which 3,3'-diaminobenzidine is used at alkaline pH, has facilitated the detection and identification of peroxisomes and microperoxisomes in tissues such as heart muscle and neurones. A close spatial relationship between peroxisomes and membranes of smooth endoplasmic reticulum contributed to the erroneous conclusion that peroxisomes were formed by budding from these membranes. Biogenesis of peroxisomes is initiated by synthesis of peroxisomal proteins on free cytoplasmic ribosomes. A C-terminal import signal, SKL (or longer versions of it), directs proteins to the membranes of peroxisomes. The latter membranes may contain one or two receptors for these proteins. Interaction with the receptor(s) may require accessory proteins, which probably facilitates exposure of the SKL sequence to allow interaction with the receptor. The evolutionary origin of peroxisomes probably involved endosymbiosis from a bacterial cell that contained a glycolytic system.

A characteristic feature of peroxisomes, especially those in a parenchymal liver cells of rodents, is that a variety of agents (hypolipidemic drugs, herbicides and plasticisers) may induce proliferation of the organelle. However the mechanism of action of the proliferators remains to be clarified.

Peroxisomes are involved in the biosynthesis of ether lipids, especially plasmalogens, which are widely distributed in mammalian cell membranes and are particularly abundant in the brain (white matter). They catalyse some of the initial reactions in the biosynthetic pathway, e.g. acylation of dihydroxyacetone phosphate. Most peroxisomal enzymes involved in plasmalogen synthesis, especially acyl-CoA reductase, dihydroxyacetone phosphate acyltransferase and alkyl-dihydroxyacetone phosphate synthase, are membrane-bound.

Extra-mitochondrial β -oxidation occurs in peroxisomes and especially involves chain-shortening of very long

chain fatty acids (> C22), dicarboxylic fatty acids and the side-chain of partially oxidised cholesterol. The reactions differ from those of mitochondrial β -oxidation in several respects, e.g. carnitine is not required for the transfer of fatty acids across the peroxisomal membrane, H_2O_2 is formed at the first oxidative step, and carnitine probably helps in the removal of end products (acetyl-CoA and short acyl-CoAs). Peroxisomal β -oxidation occurs in several tissues including liver, kidney, brown fat, intestine, lung, spleen and heart muscle.

Peroxisomal respiration, which was the first function to be described in these organelles, involves the formation of hydrogen peroxides by a collection of oxidases and the decomposition of H_2O_2 by catalase. Substrates for the oxidases include urate, L- α -hydroxy acids, D- and L-amino acids, β -oxidation metabolites, polyamines, glutaryl-CoA and oxalate. Peroxisomal respiration, which may account for as much as 20% of the oxygen consumption of the liver, disposes of excess reducing equivalents and does this without conservation of energy as ATP, and is therefore thermogenic. Furthermore, it protects cells against H_2O_2 , which is inactivated by catalase which is generally used as a marker enzyme for the demonstration of peroxisomes. Catalase decomposes H_2O_2 either catalytically or peroxidatically. Finally, any H_2O_2 that may escape catalase action is probably inactivated by a second protective system in the cytosol that mainly involves glutathione peroxidase.

A diverse group of functions that occurs in peroxisomes includes

- transaminations and oxidations contributing to gluconeogenesis (e.g. human liver contains two enzymes, serine: pyruvate aminotransferase and alanine: glyoxylate aminotransferase, which are localized exclusively in peroxisomes);
- purine catabolism, especially by the peroxisomal urate oxidase in certain species;
- polyamine catabolism of spermine and spermidine by peroxisomal polyamine oxidase;
- ethanol detoxification, especially at high ethanol concentrations by the peroxidatic activity of catalase.

LITERATUURVERWYSINGS

1. Beevers, H. (1969). Glyoxysomes of castor bean endosperm and their relation to gluconeogenesis, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 168, 313-324.
2. De Duve, C. & Baudhuin, B. (1966). Peroxisomes (microbodies and related particles), *Physiol. Rev.*, 46, 323-357.
3. Novikoff, A.B., Novikoff, P.M., Davis, C. & Quintana, N. (1972). Studies on microperoxisomes 11. A cytochemical method for light and electron microscopy, *J. Histochem. Cytochem.*, 20, 1006-1023.
4. Van den Bosch, H., Schutgens, R.B.H., Wanders, R.J.A. & Tager, J.M. (1992) Biochemistry of peroxisomes, *Annu. Rev. Biochem.*, 61, 157-197.
5. Zaar, K., Völkl, A. & Fahimi, H.D. (1991). Purification of marginal plates from bovine renal peroxisomes: identification with L- α -hydroxyacid oxidase B, *J. Cell. Biol.*, 113, 113-121.
6. Novikoff, A.B. & Holtzman, E. (1970). *Cells and Organelles* (Holt, Rinehart and Winston, London).
7. Borot, P. (1989). Peroxisome biogenesis revisited, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1008, 1-13.
8. Chirico, W.J., Waters, M.G. & Blobel, G. (1988). 70K heat shock related proteins stimulated protein translocation into microsomes, *Nature*, 332, 805-810.
9. Cavalier-Smith, T. (1987) Eukaryotes with no mitochondria, *Nature*, 326, 332-333.
10. Neat, C.E., Thomassen, M.S. & Osmundsen, H. (1981). Effects of high-fat diets on hepatic fatty acid oxidation in the rat, *Biochem. J.*, 196, 149-159.
11. Ishii, H., Horie, S. & Suga, T. (1980). Physiological role peroxisomal β -oxidation in liver of fasted rats, *J. Biochem.*, 87, 1855-1858.
12. Lyle, L.R. & Jutila, J.W. (1968). D-amino acid oxidase induction in the kidneys of germfree mice, *J. Bacteriol.*, 96, 606-608.
13. Russo, J.J. & Black, V.H. (1982). Hormone-dependent changes in peroxisomal enzyme activity in guinea pig adrenal, *J. Biol. Chem.*, 257, 3883-3889.
14. Nedergaard, J., Alexson, S. & Cannon, B. (1980). Cold adaptation in the rat: increased brown fat peroxisomal β -oxidation relative to maximal mitochondrial oxidative capacity, *Am. J. Physiol.*, 239, C208-C216.
15. Reddy, J.K., Warren, J.R., Reddy, M.K. & Lalwani, N.D. (1982). Hepatic and renal effects of peroxisome proliferators: biological implications, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 386, 81-110.
16. Reddy, J.K., Azarnhoff, D.L. & Hignite, C.E. (1980). Hypolipidaemic hepatic peroxisome proliferators form a novel class of chemical carcinogens, *Nature*, 283, 397-398.
17. Hanefeld, M., Kemmer, C. & Kadner, E. (1983). Relationship between morphological changes and lipid lowering action of CIPB on hepatic mitochondria and peroxisomes in man, *Atherosclerosis*, 46, 239-246.
18. Fahimi, H.D., Kino, M., Hicks, L., Thorp, K.A. & Abelman, W.H. (1979). Increased myocardial catalase in rats fed ethanol, *Am. J. Pathol.*, 96, 373-390.
19. Lazarow, P.B. (1987). The role of peroxisomes in mammalian cellular metabolism, *J. Inher. Metab. Dis.*, 10 (Suppl. 1), 11-22.
20. Hanahan, D.J., Demopoulos, C.A., Leibr, J. & Pinckaid, R.H. (1980). Identification of platelet activating factor isolated from rabbit basophils as acetyl glyceryl ether phosphocholine, *J. Biol. Chem.* 255, 5514-5516.
21. Hajra, A.K. & Bishop, J.E. (1982). Glycerolipid biosynthesis in peroxisomes via the acyl dihydroxyacetone phosphate pathway, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 386, 170-182.
22. Bishop, J.E., Salem, M.O. & Hajra, A.K. (1982). Topographical distribution of lipid biosynthetic enzyme on peroxisomes (microbodies), *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 386, 411-413.
23. Schulz, H. (1991). Beta oxidation of fatty acids, *Biochim. Biophys. Acta*, 1081, 109-120.
24. Hashimoto, T. (1982). Individual peroxisomal β -oxidation enzymes, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 386, 5-12.
25. Leighton, F., Nicovani, S., Soto, U., Skorin, C. & Necochea, C. (1986). Regulation of peroxisomal β -oxidation. In: *Peroxisomes in Biology and Medicine*. Fahimi, H.D. & Sies, H. (eds.) (Springer-Verlag, Heidelberg) p.65.
26. Ahlaba, I. & Barnard, T. (1971). Observations on peroxisomes in brown adipose tissue of the rat, *J. Histochem. Cytochem.*, 19, 670-675.
27. Hsieh, B. & Telbert, N.E. (1976). Glyoxylate aminotransferase in peroxisomes from a rat liver and kidney, *J. Biol. Chem.*, 251, 4408-4415.
28. Nozuchi, T. & Takada, Y. (1979) Peroxisomal localization of alanine: glyoxylate aminotransferase, *Arch. Biochim. Biophys.*, 196, 645-647.
29. Beevers, H. (1969). Glyoxysomes of castor bean endosperm and their relation to gluconeogenesis, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 168, 313-324.
30. Holtta, E. (1977). Oxidation of spermidine and spermine in rat liver: purification and properties of polyamine-oxidase, *Biochemistry*, 16, 91-100.
31. Keller, G.A., Pazirandeh, M. & Krisans, S. (1986). 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase localization in rat liver peroxisomes and microsomes of control and cholestyramine-treated animals: quantitative biochemical and immunoelectron microscopical analyses, *J. Cell. Biol.*, 103, 875-886.