

Navorsings- en oorsigartikels

Fisiologie en patofisiologie van selorganelle

1. PEROKSISOME

J.J. Theron*, A. Panzer en N. Claassen

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

N. Lizamore

Departement Anatomie, Fakulteit Geneeskunde, Universiteit van Pretoria, Posbus 2034, Pretoria, 0001

Ontvang 15 April 1996; aanvaar 23 Mei 1996

UITTREKSEL

Peroxisome is ronde of ovale organelle met 'n fyn, granulêre matriks omring deur 'n enkelmembraan, wat veral in lewer- en nierselle gevind word. Katalase-positiewe strukture of mikroperoxisome word egter in alle eukariotiese selle behalwe die volwasse rooibloedsel gevind. Ensiemproteiene (ongeveer vyftig) bestem vir peroxisome word in vry ribosome in die sitosol gesintetiseer en word in die matriks van vormende organelle geïnkorporeer deur middel van twee sinjaalpeptiede, 'n karboksiterminale SKL-tripeptied en 'n moontlike aminoterminale undekapeptied. Die funksies van peroxisome behels, onder andere, ekstramitochondriale β -oksidasie (veral van baie langkettingvetsure), sintese van plasmalogene en ander eterlipide en metabolisme van waterstofperoksied. Peroxisoomsiektes kan deur middel van komplementasie-analise in sesien genotipes onderverdeel word, wat 'n wye verskeidenheid kliniese fenotipes behels. Laasgenoemde mag strek vanaf die cerebro-hepatorenale sindroom van Zellweger wat feitlik volkome staking van biogenese van funksioneel-aktiewe peroxisome behels, tot enkel ensiemdefekte soos X-gekoppelde adrenoleukodistrofie (XALD). Alle kliniese syndrome, behalwe XALD, is egter autosomaal resessieve siektes. Die fundamentele molekulêre defekte wat reeds geïdentifiseer is, behels defektiewe sintese van 35 kD- of 70 kD-integrale peroxisomale membraanproteiene in komplementasiegroepe tien en elf respektiewelik en defek in die reseptor vir die SKL-sinjaalpeptied in komplementasiegroep twee.

ABSTRACT

Physiology and pathophysiology of cell organelles

1. Peroxisomes

Peroxisomes are round or oval organelles with a finely granular matrix surrounded by a single membrane and are especially found in liver and kidney cells. Catalase-positive structures or microperoxisomes are, however, found in all eucaryotic cells except mature red blood cells. Enzyme proteins (approximately fifty) destined for peroxisomes are synthesized in free cytosolic ribosomes and are incorporated in the matrix of forming organelles with the aid of two signal peptides: a carboxyterminal SKL-tripeptide and possibly an aminoterminal undecapeptide. The functions of peroxisomes include, inter alia, extramitochondrial β -oxidation (especially very long chain fatty acids), synthesis of plasmalogens and other ether lipids and metabolism of hydrogen peroxide. Diseases of peroxisomes can be divided into sixteen genotypes with the technique of complementation analysis and encompass a wide spectrum of clinical phenotypes. The latter may range from the cerebro-hepatorenal syndrome of Zellweger, the result of virtually complete cessation of biogenesis of functionally-intact peroxisomes, to single enzyme deficiencies such as X-linked adrenoleukodystrophy (XALD). All clinical syndromes except XALD are autosomal recessive diseases. The fundamental molecular defects which have been identified to date include impaired synthesis of 35 kD- or 70 kD-integral peroxisomal membrane proteins in complementation groups ten and eleven respectively and defects in the receptor for the SKL-signalpeptide in complementation group two.

INLEIDING

Ontwikkelings in selbiologie die afgelope 30-40 jaar (byvoorbeeld biologiese elektronmikroskopie, sitochemie, selfraksionering, molekulêre biologie en genetika) het geleid tot die begrip dat veral eukariotiese selle uit afsonderlike intraselulêre "kompartemente" bestaan; dit wil sê strukture (ook genoem **organelle**) wat elk kenmerkende biologiese moleküle bevat en spesifieke funksies ter handhawing van intraselulêre homeostase uitvoer. In soogdierselle is die volgende kompartemente veral van belang: kern, plasma- of selmembraan (met geassosieerde

strukture), endoplasmiese retikulum, Golgi-apparaat, lisosomale sisteem, mitochondria, peroxisome, sitoskelet en sitosol. Hierdie kompartemente kan weer in verskeie subkompartemente onderverdeel word.

Die afgelope 10-15 jaar is verskeie siektetoestande wat die direkte gevolg van genetiese afwykings in die biogenese en dus samestelling en funksies van sekere van hierdie organelle verteenwoordig, beskryf. Die aangebore afwykings betrek veral peroxisome, lisosome en mitochondria;¹ hierdie drie organelle sal dus eerste in hierdie reeks artikels bespreek word. Die besprekings sal hoofsaaklik beperk wees tot die struktuurfunksie

* Outeur aan wie korrespondensie gerig kan word.

van organelle in eukariotiese (dit wil sê gekerde) selle met feitlik uitsluitlike beklemtoning van toepaslike kliniese awykings by die mens.

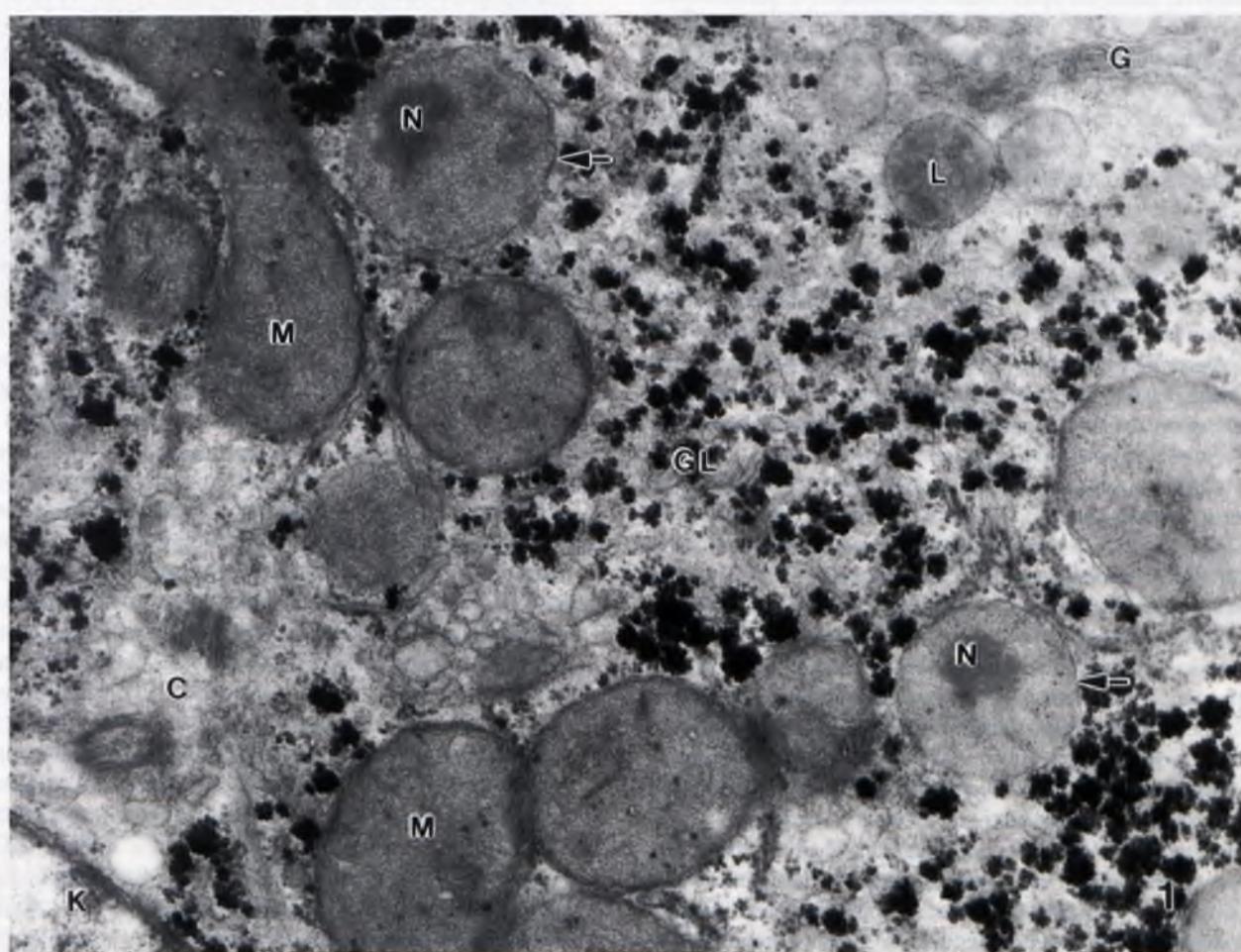
1. Peroxisome

Peroxisome word in feitlik alle eukariotiese selle behalwe die volwasse rooibloedsel gevind. In plantselle word hulle as **glioksisome** beskryf en is by metabolisme van glioksalaat betrokke en dus noodsaaklik vir effektiewe glukoneogenese. In dierselle is hierdie organelle in die vroeë vyftigerjare in nierbuisepiteelselle van muise ontdek en beskryf as "microbodies" weens onkunde oor hul biochemiese samestelling. Gevorderde selfraksioneringstegnieke het De Duve en medewerkers² egter in staat gestel om peroxisome as aparte entiteite afsonderlik van kontaminerende lisosome te beskryf. Sedertdien is 'n steeds stygende aantal (tans ongeveer 50) oksidatiewe en ander ensieme wat in die membraan of in die granulêre matriks van die organel gelokaliseer is, ontdek.³ Katalase, betrokke by die peroxisidatiewe of katalitiese afbraak van waterstofperoksied (H_2O_2), word algemeen as merkerensiem vir peroxisome gebruik, en ontwikkeling en toepassing van 'n sitochemiese metode vir hierdie ensiem deur Novikoff et al.⁴ het bewys dat katalase-positiewe strukture (**mikroperoxisome**) in feitlik alle soogdierselle gevind word.

Volgens hul sedimentasie in sukrosegradiënte is die matriks van peroxisome (mikroperoxisome) digter as dié van mitochondria of lisosome.² Die enkel membraan wat die organel

omring, word dikwels in 'n noue assosiasie met membrane van die gladde endoplasmiese retikulum gevind. In die lewer- en nierselle van sommige soogdiere word digte, semikristallyne **nukleoiede** (fig. 1), wat uit aggregate van uraatoksidase bestaan, gevind. Die ensiem kataliseer die oksidasie van uraat met die vorming van allantoin. Aangesien die mens en sekere hoëre ape nie die vermoë besit om uriensuur effektiel te oksideer nie (en dus aan sekere tipes jig onderhewig is), word hierdie nukleoede nie in die primate en die mens gevind nie. 'n Verdere semikristallyne struktuur wat veral in die membraan van nierperoxisome gevind word, is sogenaamde **marginale plate** en daar is goeie bewyse dat die B-isosiem van L-β-hidroksuur-oxidsase die hoofbestanddeel van die plate is.⁵

Biogenese van peroxisome: Weens die morfologiese assosiasie tussen membrane van peroxisome en dié van die gladde endoplasmiese retikulum, het Novikoff en Holtzmann⁶ soutiewelik voorgestel dat nuwe peroxisome deur afstulping vanaf die gladde endoplasmiese retikulum ontstaan. Al die stadia in die biogenetiese proses is nog nie volledig bekend nie, maar die opeenvolgende stappe behels waarskynlik die volgende:⁷ sintese van peroxisomale proteïene in vry ribosome in die sitoplasma, tesame met 'n sinjaalpeptied met die kenmerkende 3 karboksiterminale aminosure Ser(S)-Lis(K)-Leu(L) → ontblotting van die SKL-motief → koppeling met membraanreseptor (of -reseptore) → vervoer oor die membraan na die peroxisomale matriks-in-wording. Daar bestaan nog groot onduidelikheid oor die aard van die reseptor(e) en die mekanismes van peptied-reseptor-interaksie (byvoorbeeld



FIGUUR 1: Rotlewersel: Peroxisome (enkel pyltjies) bevat elektronrdigte nukleoiede (N), en kan onderskei word van lisosome (L). G: Golgi-kompleks; M: Mitochondria; C: Sentriool; GL: Glikogeen, K: Kern. (X 27.600).

moontlike betrokkenheid van 'n hittesokproteïen).⁸ Nuwe peroksisome kan vanaf "volwasse" peroksisome deur eenvoudige afstulping ontstaan (vergelyk mitochondria); dit is interessant dat, evolusionêr gesien, die eerste peroksisoom, soos mitochondria, waarskynlik deur endosimbiose⁹ in eukariotiese selle beland het.

Een hipotese oor hul filogenie is dat peroksisome oorblyf-sels is van primitiewe organelle wat alle suurstofmetabolisme beheer het. Toe fotosintetiese bakterieë begin het om suurstof te produseer en die O₂ in die atmosfeer begin akkumuleer, sou die gas waarskynlik hoogs toksies vir die meeste selle gewees het. Die doel van peroksisome was waarskynlik om die intrasellulêre konsentrasie van O₂ te verminder. Mitochondria wat later ontwikkel het, kon ook van intrasellulêre O₂ ontslae raak deur oksidatiewe fosforilasie. Die verskil is dat mitochondria ATP in die proses produseer en peroksisome nie.

Die belangrikste *funksies* van peroksisome behels hoofsaaklik:¹⁰

- ekstramitochondriale β-oksidasie van vetsure;
- sintese van plasmalogene en ander eterlipiede;
- metabolisme van waterstofperoksied (H₂O₂) of peroksisomale respirasie;
- diverse funksies soos glukoneogenese, katabolisme van puriene (nie by hoë ape en die mens nie) en poliamiene, ontfifting van etanol.

In die meeste soogdierselle is mitochondria die belangrikste organel vir *β-oksidasie*. In selle soos dié van die lewer, nier, bruinvet, derm en spier maak β-oksidasie in peroksisome egter 'n belangrike bydrae tot die metabolisme van substrate wat swak deur mitochondria hanteer word, byvoorbeeld baie langketting versadigde vetsure (BLKVS, C 24:0 - 26:0) en langketting onversadigde vetsure (C 22:1). Verder dra hierdie proses in peroksisome by tot die sintese van galsure deur β-oksidasie van die syketting van cholesterol en lewer dit onder andere asiel-KoA vir 'n verskeidenheid van anaboliese funksies.

Dit is van kliniese belang om te onthou dat α-oksidasie van sekere vetsure ook in peroksisome kan plaasvind. So 'n vetsuur is fitaansuur, 'n dieetbestanddeel wat veral in suiwelprodukte gevind word (daaglikse inname 50-100 mg). In sekere peroksisomsiektes is α-oksidasie van fitaansuur gebrekkig en is bepaling van die sirkulerende vlakke van dié suur van diagnostiese belang.

Plasmalogene vorm ongeveer 5-20% van die fosfolipiede wat in die membraan van soogdierselle gevind word. Hulle is veral besonder volop in breinmiëlien (vorm ongeveer 80-90% van die etanolamienfosfolipide van witstof). Verder is plaatjie-aktiveringsfaktor 'n eterlipied met 'n spesifieke fisiologiese funksie.¹¹ Alle peroksisoomensieme wat by die sintese van plasmalogene betrokke is, is membraangebonde: asiel-KoA-reduktase (vorming van langkettingalkohole) is aan die sitosolkant van die membraan geleë, terwyl dihidroksi-setoonfosaat-asetieltransferase en alkiel-dehidroksi-setoonfosaatsintase na die matriks van die organel gerig is.¹²

Respirasie in peroksisome behels die vorming van H₂O₂ deur verskeie oksidases en afbraak van H₂O₂ deur katalase. Soveel as 20% van die suurstofverbruik van die lewer mag vir hierdie reaksies aangewend word. Substrate vir die oksidases is onder andere urate, L-α-hidroksisure, D- en L-aminozure, substrate vanaf β-oksidasie, poliamiene, glutariel-KoA en oksalaat. Die H₂O₂, wat gevorm word en nie deur katalase verwijder kan word nie, word in die sitosol deur glutatioonperoksidase geïnaktivéer. Peroksisoomrespirasie is

dus belangrik vir verwijdering van enige oormaat reduserende radikale (sonder generasie van energierekke verbindinge soos ATP) en beskerming van selle teen H₂O₂. Die treffende vermeerdering van peroksisome in bruinvetweefsel gedurende adaptasie teen koue¹³ is 'n refleksie van eersgenoemde funksie.

Soos reeds vermeld, is peroksisome in plantselle (glioksisome) onontbeerlik vir *glukoneogenese*.¹⁴ Glukoneogenese vanaf aminozure begin dikwels met deaminering en die peroksisome van menslewer bevat twee deaminases wat uitsluitlik in peroksisome gelokaliseer is¹⁵ (serien:piruvaat-aminotransferase; alanien:glioksalaat-aminotransferase).

Die drie *poliamiene* wat in feitlik alle eukariotiese selle gevind word, is putressien, spermidien en spermien. Laasgenoemde twee word in rotlewer deur 'n peroksisoomensiem tot putressien, 3-amino-propioonaldehyd en H₂O₂ gekataboliseer.¹⁶ Die fisiologiese funksies van die poliamiene is nog totaal onduidelik, maar onlangse bewyse dat hulle belangrike moduleerders van funksie van ionkanale mag wees,¹⁷ regverdig verdere ondersoek van die moontlike rol van peroksisome in hul metabolisme, veral by primate en die mens.

Ontgiftiging van etanol word hoofsaaklik deur die sitosolensiem, alkoholdehidrogenase, gekataliseer. Peroksisome dra egter by tot opruiming van etanol veral by hoë konsentrasies van die alkohol, deur middel van die peroksidatiewe reaksie van katalase. Chroniese behandeling van rotte met etanol lei tot induksie van katalase in die miokard - 'n moontlike beskermingsmechanisme.¹⁸

Peroksisomsiektes:^{19,20} Ongeveer vyftien genetiese siektes wat as gevolg van foute in die ontwikkeling of in die samestelling van peroksisome ontstaan, is reeds beskryf.²¹ Oorspronklik is hierdie sindrome volgens die omvang van die biogenetiese fout en die graad van verlies aan peroksisomafunksies in drie groepe verdeel.²²

Groep A behels algehele verlies van peroksisoomfunksies en morfologies geen aantoonbare peroksisome in lewer- of nierselle nie. Die prototipe van hierdie groep is die cerebro-hepatorenale sindroom van Zellweger (ZS), wat gewoonlik lei tot dood voor die ouderdom van een jaar en, onder andere, gekenmerk word deur verskillende grade van psigomotoriese vertraging. Twee verdere sindrome van hierdie groep, naamlik neonatale adrenoleukodistrofie (NALD) en infantiele Refsumsindroom (IRS) word as lichter grade van ZS beskou. Slegs enkele gevalle van 'n vierde sindroom, hiperpipekoliese asidemie (HPAD), is beskryf.²³

Die twee sindrome in **Groep B** (verlies van "verskeie" peroksisoomfunksies) is rhizomeliese chondrodysplasie punctata (RCDP) en sogenaamde pseudo-Zellwegersindroom (PZS). Die fenotype van RCDP is feitlik dieselfde as dié van ZS, maar hierdie pasiënte kan biochemies onderskei word,²² terwyl PZS-fenotype dieselfde is as in ZS (behalwe vir eerger grade van retinitis pigmentosa) maar 'n "normale" aantal peroksisome word in die lewer gevind.

Die belangrikste sindroom in **Groep C** (verlies van 'n enkele peroksisoomfunksie) is X-gekoppelde adrenoleukodistrofie (XALD) wat die mees algemeen-voorkomende peroksisoomafwyking is (insidensie van 1:20000 - 30000) en veroorsaak word deur 'n mutasie in lignoseroiel-KoA-ligase met gevolglike gebrekkige aktivering van BLKVS. In XALD is daar variërende grade van psigomotoriese vertraging, sekere visuele afwykings, maar 'n normale gesig-skedel-morfologie. Verdere sindrome in hierdie groep behels verskeie gebreke in enkele peroksisoomensieme : asiel-KoA-oksidaatasegebrek (pseudo-NALD),²⁴ trihidroksicholestanol-

KoA-oksidasegebrek,²⁵ bifunksionele proteïengebrek²⁶ (fenotipe soos in NALD), en tiolasegebrek,²⁷ wat fenotipes ooreenstem met ZS, maar biochemies is plasmalogeensintese normaal. Primêre hiperoksaalurie, tipe 1 (PH1)²⁸ ontstaan as gevolg van alanien:glioksilaat aminotransferasegebrek en word gekenmerk deur herhalende nierstene en nierversaking voor die ouerdom van 20 jaar. Dit is ironies dat gebrek aan die ensiem, katalase wat algemeen as merkerensiem vir peroksisome gebruik word, slegs aanleiding gee tot gingivitis in sekere pasiënte.²⁹

Bogenoemde indeling wat op die graad en omvang van die kliniese voorkoms (fenotipe) gebaseer is, is besonder verwarrend, veral vir die kliniese sindrome in Groep A en B waar aansienlike kliniese oorvleueling tussen pasiënte gevind word. Navorsing oor die peroksisoomsiektes word dus veral op die ontrafeling van die **genotipe** van die verwarringende groep van afwykings gerig:

Genetis is alle peroksisoomafwykings wat tot dusver beskryf is, behalwe XALD, autosomale resessieve siektes. In XALD-pasiënte is 'n mutasie op distale Xg beskryf, wat dan aanleiding gee tot die kenmerkende enkelensiembrek. Indien moontlike genetiese afwykings as basis gebruik word, kan peroksisoomsiektes (ongeveer 15 volgens huidige kennis) in twee groep onderverdeel word:

- Defekte in die **biogenese** van peroksisome: (peroksisomale biogenetiese defekte of **PBD**):

Hierdie groep behels die vier sindrome van Groep A (naamlik ZS, NALD, IRS en HPAD) tesame met die RCDP-sindroom in Groep B hierbo. Die fenotipiese voorkoms van die pseudo-Zellwegersyndroom (PZS, Groep B hierbo) word tans betwyfel. Soos reeds vermeld, vereis effektiewe biogenese van peroksisome die aanwesigheid van 'n tripeptiedsinaal (SKL) by die karboksiterminaal van proteïene bestem vir peroksisome.⁷ Daar is bewyse dat 'n verdere sinjaalpeptied, naamlik aminoterminale 11-aminozure, noodsaaklik is vir die inkorporasie van tiolase-ensiemproteïene in peroksisome.³⁰ Peroksisomale proteïene mag dus moontlik die organel deur twee roetes bereik.

- **Enkel peroksisomale ensiemgebreke** (enkelensiembrek, **EED**)

Hierdie groep sluit die sewe sindrome in wat in Groep C ingedeel is, plus drie "nuwe" EED's, naamlik dihidroksiase-toonfosfaat-asiltransferase,³¹ alkieldihidroksiase-toonfosfaatsintase³² en glutariel-KoA-oksidase.³³ Die feilbaarheid van 'n indeling en diagnostiese beleid wat op die fenotipiese voorkoms gebaseer is, word bewys deur die feit dat die EED wat in verwysings 24, 26, 27, 31 en 32 beskryf is, dikwels kliniese beeldte vertoon wat ooreenstem met die PBD-groep afwykings.

Die genetiese en biochemiese abnormaliteite wat die EED-groep onderlê, is duidelik, maar die genotipiese afwykings wat die sindrome van die PBD-groep veroorsaak, is gladnie volledig bekend nie. Hierdie betrokke 5 sindrome is beskryf toe kennis oor die struktuur en funksies van peroksisome nog besonder gebrekkig was. Groot vordering met die ontrafeling van die genetiese afwykings in hierdie sindrome is egter gemaak deur middel van die tegniek van **komplementasie-analise**.³⁴ Die beginsel van die tegniek is dat fibroblaste van twee pasiënte wat albei 'n afwesige of gebrekkige peroksisoomfunksie vertoon, geïnduseer word om te versmelt. Die gevolglike multinukleêre selle word ondersoek vir hul vermoë om die gebrekkige funksie uit te

voer. Herstel van funksie kan alleen plaasvind wanneer elke sellyn die genetiese produk wat in die ander sellyn gebrekkig is, kan verskaf. Sellyne wat mekaar dus op hierdie wyse "komplementeer", moet afsonderlike genotipes verteenwoordig.

Toepassing van hierdie tegniek het bewys dat 16 komplementasiegroepe (en dus genotipes) in pasiënte van die PBD-groep onderskei kan word.²¹ Die fundamentele molekulêre defekte in drie van hierdie komplementasiegroepe is reeds ontdek, naamlik:

- in komplementasiegroep 10 gee 'n punt mutasie aanleiding tot defektiewe sintese van 'n 35 kD integrale membraanproteïen van peroksisome;³⁵
- in komplementasiegroep 2 is 'n defek in die reseptor vir die SKL-sinjalpeptied beskryf;³⁶
- in komplementasiegroep 11 mag mutasies in die gene vir 'n 70 kD integrale membraanproteïen van peroksisome moontlik van belang wees.³⁷

In 'n onlangse beskrywing²¹ van 173 pasiënte met kliniese fenotipes wat op moontlike peroksisoomafwykings gedui het, is gevind dat 37 (21%) van die pasiënte verteenwoordigend was van EED. Tien komplementasiegroepe is by 93 pasiënte (54%) met PBD en een van drie fenotipes (ZS, NALD of IRD) gevind; 43 pasiënte (25%) het tot 'n enkele komplementasiegroep wat met die RCDP-fenotipe geassosieer was, behoort. Dit is insiggewend dat 10 pasiënte slegs geringe kliniese afwykings (kongenitale katarakt en oorlewing tot die 5e dekade) vertoon het.

Die verskeidenheid diagnosties-biochemiese afwykings en moontlike terapeutiese ingrepe van toepassing op peroksisoomsiektes sal nie verder hier bespreek word nie.²² Dit is duidelik dat doeltreffende diagnose en rasionele terapie afhanglik sal wees van die verdere ontrafeling van die genetiese basis (onder andere deur komplementasie-analise) van siektes van die peroksisoomorganel.

SUMMARY

Peroxisomes are round or oval cytoplasmic structures which are especially prominent in liver and kidney cells. Catalase, involved in the catabolism of hydrogen peroxide, is regarded as a marker enzyme for these organelles, and it is now accepted that catalase-positive microperoxisomes are found in all eucaryotic cells except mature red blood cells. Crystallloid inclusions or marginal plates, which contain the B-isozyme of L- α -hydroxy-oxidase, are found in renal peroxisomes, while liver peroxisomes of rodent and most other species (except primates and humans) show crystallloid inclusions or nucleoids which represent aggregates of urate oxidase. The matrix of the organelle contains an impressive array of oxidative and other enzymes (approximately fifty). All proteins destined for peroxisomes are synthesized in free ribosomes in the cytoplasm and contain one, or possibly two, import signals: a carboxyterminal tripeptide, SKL, while an aminoterminal undecapeptide may be essential for the incorporation of various thiolase enzymes. New peroxisomes may arise by budding from mature organelles.

Peroxisomes are involved in the extramitochondrial β -oxidation of fatty acids and are especially important in chain-shortening of very long chain fatty acids ($> C 22$). They contribute to synthesis of bile acids through β -oxidation of the side-chain of cholesterol. Alpha-oxidation of fatty acids (e.g. phytanic acid) also occur in peroxisomes.

Membrane-bound enzymes of peroxisomes (e.g. acyl-CoA reductase) are important in the synthesis of plasmalogens and other ether lipids, which may form 80-90% of the ethanolamine phospholipids of white matter.

Approximately 20% of the oxygen consumption of the liver may be due to peroxisomal respiration which involves a wide variety of oxidases. The latter may utilize substrates such as urates, L- α -hydroxy-acids, D- and L-amino acids, β -oxidation metabolites, polyamines, glutaryl-CoA and oxalate. The hydrogen peroxides formed are catabolized by catalase and peroxisomes are therefore important for protection of cells against H_2O_2 and reducing equivalents.

Peroxisomes in plant cells (glyoxysomes) are essential for gluconeogenesis. Peroxisomes in animal cells may contribute to this process through several transamination reactions. These organelles are also important in the catabolism of polyamines such as spermine and spermidine, which may function as modulators of ion channels in cell membranes.

Peroxisomal diseases which may arise from genetic faults in the biogenesis of the organelle or aberrant targeting of one or more proteins to the peroxisome were originally divided into three clinical phenotypic groups based on the extent of loss of peroxisomal functions. The prototype of the first group is the cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger (ZS), the result of virtually complete cessation of biogenesis of peroxisomes, generalized loss of peroxisomal functions with a fatal outcome usually within the first year. Syndromes which are regarded as milder variants of ZS include infantile Refsum disease (IRS) and neonatal adrenoleukodystrophy (NALD). However, the most prevalent peroxisomal diseases are those characterized by a single enzyme deficiency. The prototype of this group is X-linked adrenoleukodystrophy (XALD) with an incidence of 1:20000 to 1:30000 caused by a mutation in lignoceroyl-CoA-ligase with resultant inadequate activation of very long chain fatty acids. All clinical syndromes except XALD are autosomal recessive diseases.

Classification of these diseases based on clinical phenotypes is confusing, due, inter alia, to the overlap in clinical manifestations in the various syndromes. Application of the technique of complementation analysis have shown that peroxisomal diseases can be divided into sixteen genotypes. Such studies provide a more rational classification of the confusing group of genetic diseases and have furthermore led to the elucidation of the fundamental molecular defects in some of these complementation groups. These defects include impaired synthesis of 35 kD- or 70 kD-integral peroxisomal membrane proteins in complementation groups ten and eleven respectively and defects in the receptor for the SKL-signalpeptide in complementation group two.

In a large series of 173 patients with clinical phenotypes suggestive of peroxisomal diseases, it was found that 37 (21%) represented single enzyme deficiencies while in 136 (79%) of patients biogenetic peroxisomal defects were demonstrated. Ten complementation groups were found in the latter group while individual patients could be classified in one of the three phenotypes (ZS, NALD or IRD). In view of the belief that peroxisomal diseases are invariably fatal at a relatively young age it is surprising that 10 (6%) patients were in their fifth decade and had relatively mild clinical features such as congenital cataract.

LITERATUURVERWYSINGS

1. Tager, J.M. (1987). Inborn errors of cellular organelles: an overview. *J. Inher. Metab. Dis.*, 10 (Suppl. 1), 3-10.
2. De Duve, C. & Baudhuin, B. (1966). Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol. Rev.*, 46, 323-357.
3. Van den Bosch, H., Schutgens, R.B.H. & Wanders, R.J.A. (1992). Biochemistry of peroxisomes. *Annu. Rev. Biochem.*, 61, 157-197.
4. Novikoff, A.B., Novikoff, P.M., Davis, C. & Quintana, N. (1972). Studies on microperoxisomes II. A cytochemical method for light and electron microscopy. *J. Histochem. Cytochem.*, 20, 1006-1023.
5. Zaar, K., Völkl, A. & Fahimic, 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. & Holtzmann, 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. Theron, J.J. & Van Papendorp, D.H. (1994). Struktuur en funksie van peroksisome. *S. Afr. Tydskr. Natuurwet. & Tegnol.*, 13, 46-51.
11. 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.
12. Bishop, J.E., Salem, M.O. & Hajra, A.K. (1982). Topographical distribution of lipid biosynthetic enzymes on peroxisomes (microbodies). *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 386, 170-182.
13. Ahlabi, I. & Barnard, T. (1971). Observations on peroxisomes in brown tissues of the rat. *J. Histochem. Cytochem.*, 19, 670-675.
14. Beuers, H. (1961). Glycooxysomes of castor bean endosperm and their relation to glycogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 168, 313-324.
15. Nozuchi, T. & Takada, Y. (1979). Peroxisomal localization of alanine, glyoxylate aminotransferase. *Arch. Biochim. Biophys.*, 196, 645-647.
16. Holta, E. (1977). Oxidation of spermidine and spermine in rat liver: purification and properties of polyamine-oxidase. *Biochemistry*, 16, 91-100.
17. Johnson, T.D. (1996). Modulation of channel function by polyamines. *Trends Pharmacol. Sci.*, 17, 22-27.
18. Fahimic, 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. Roscher, A.A. & Rolinski, B. (1992). Peroxisomal disorders in man. *Cell. Biochem. & Funct.*, 10, 201-207.
20. Palosaari, P.M., Kilponen, J.M. & Hiltunen, J.K. (1992). Peroxisomal diseases. *Ann. Med.*, 24, 163-166.
21. Moser, A.B., Rasmussen, M., Naidu, S. et al. (1995). Phenotype of patients with peroxisomal disorders subdivided into sixteen complementation groups. *J. Pediatr.*, 127, 13-22.
22. Theron, J.J. & Van Papendorp, D.H. (1996). Siektes van peroksisome. *S. Afr. Med. J.*, 86(6), 685-690.
23. Wanders, R.J.A., Van Roermund, C.W.T., Van Wijland, M.J.A. et al. (1988). Peroxisomes and peroxisomal functions in hiperpipecolic acidemia. *J. Inher. Metab. Dis.*, 11 (suppl. 2), 161-164.
24. Poll-the, B.T., Roels, F., Ogler, H. et al. (1988). A new peroxisomal disorder with enlarged peroxisomes and a specific deficiency of acyl-CoA oxidase. *Am. J. Hum. Genet.*, 42, 422-434.
25. Christensen, E., Van Eldese, J., Brandt, N.I. et al. (1988). A new peroxisomal disorder: di- and trihydroxycholestanaemia due to a presumed trihydroxycholestanoyl-CoA oxidase deficiency. *J. Inher. Metab. Dis.*, 13, 363-366.
26. Watkins, P.A., Chen, W.W., Harris, C.J. et al. (1989). Peroxisomal bifunctional enzyme deficiency. *J. Clin. Invest.*, 83, 771-777.
27. Shram, A.W., Goldfischer, S., Van Roermund, C.W.T. et al.

- (1987). Human peroxisomal 3-oxoacyl-coenzyme A-thiolase deficiency, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 84, 2494-2496.
28. Danpure, C.J., Cooper, P.J., Wise, P.I. & Jennings, P.R. (1989). An enzyme trafficking defect in two patients with primary hyperoxaluria type 1 : peroxisomal alanine glycooxylate aminotransferase rerouted to mitochondria, *J. Cell Biol.*, 108, 1345-1352.
29. Eaton, J.W. (1989). A catalasemia. In: Schriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. & Valle, D. eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. (New York: McGraw-Hill), pp. 1551-1561.
30. Swinkels, B.W., Gould, S.J. & Bodnar, A.G. (1991). A novel, cleavable peroxisomal targeting signal at the amino-terminus of the rat 3-ketoacyl-CoA thiolase, *EMBO J.*, 10, 3255-3262.
31. Wanders, R.J.A., Schumacher, H., Heikoop, J. et al. (1992). Human dihydroxyacetonephosphate acyltransferase deficiency: a new peroxisomal disease, *J. Inher. Metab. Dis.*, 15, 389-391.
32. Wanders, R.J.A., Decker, C., Horvath, A. et al. (1994). Human alkylidihydroxyacetonephosphate synthase deficiency: a new peroxisomal disorder, *J. Inher. Metab. Dis.*, 17, 315-318.
33. Bennett, M.J., Pollitt, R.J., Goodman, S.I. et al. (1991). Atypical riboflavin-responsive glutaric aciduria, and deficient peroxisomal glytaryl-CoA oxidase activity: a new peroxisomal disorder, *J. Inher. Metab. Dis.*, 14, 165-173.
34. Gravel, R.A., Mohoney, M.J., Ruddle, F.H. et al. (1975). Genetic complementation in heterokaryons of human fibroblasts defective in cobalamin metabolism, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 72, 3181-3185.
35. Shimozaiva, N., Tsukamoto, T., Suzuki, Y. et al. (1992). A human gene responsible for Zellweger syndrome that affects peroxisome assembly, *Science*, 255, 1132-1134.
36. Dodt, G., Braverman, N., Wong, C. et al. (1995). Mutations in the PTS1 receptor gene, PXR1, define complementation group 2 of the peroxisome biogenesis disorders, *Nature Genet.*, 9, 115-125.
37. Gärtner, J., Moser, H. & Valle, D. (1992). Mutations in the 70K peroxisomal membrane protein gene in Zellweger syndrome, *Nature Genet.*, 1, 16-23.
38. Alberts, B., Bray, D., Lewis, J. et al. (1994). *Molecular Biology of the Cell*, 3rd. ed. (Garland Publishing, New York).