



过氧化物酶体的稳态维持机制与膜接触位点*

应淑敏^{1,2)} 王 静²⁾ 龚流娥^{2,3)} 王教瑜^{2)**} 孙国昌^{1,2)}⁽¹⁾ 浙江师范大学生命科学学院, 金华 321004;⁽²⁾ 浙江省农业科学院植物保护与微生物研究所, 农产品质量安全危害因子与风险防控国家重点实验室, 杭州 310021;⁽³⁾ 中国计量大学生命科学学院, 杭州 310018)

摘要 过氧化物酶体是保守存在于真核生物中的一种细胞器, 参与多种生化代谢过程, 包括脂肪酸 β 氧化反应、活性氧的产生和降解等。过氧化物酶体在生物发生和应对环境胁迫过程中, 通过数量和时空分布的规律性动态变化, 实现质量控制, 以维持其生化代谢的稳态, 从而保持机体的正常生命活动。同时, 作为真核细胞的代谢枢纽, 过氧化物酶体功能的正常发挥与稳态维持需要与其他细胞器相互协作。过氧化物酶体膜接触位点在过氧化物酶体与各细胞器相互连接和交流中发挥着重要作用。近年来, 过氧化物酶体稳态维持机制和膜接触位点的组成和功能成为国内外相关研究的热点, 本文对相关研究的进展进行了综述。

关键词 过氧化物酶体, 生物发生, 过氧化物酶体稳态, 膜接触位点

中图分类号 Q26, Q28

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0547

过氧化物酶体 (peroxisome) 是一种单层膜细胞器, 普遍存在于真菌、植物和哺乳动物等真核生物细胞中, 参与多种代谢过程^[1]。过氧化物酶体的典型功能是参与脂肪酸 β 氧化反应和过氧化氢分解, 在不同物种、差异环境下过氧化物酶体还能发挥一些特异的功能^[2-4]。过氧化物酶体的生物发生主要通过成熟的过氧化物酶体生长分裂以及内质网从头合成两种方式, 其发生过程需要 PEX 基因编码的过氧化物酶体蛋白 (peroxins) 参与。过氧化物酶体具有高度可塑性, 当细胞或机体受到营养因素和环境因子等外界刺激后, 过氧化物酶体能够迅速调整其大小、数量、形态以及其内部酶类组成, 做出相应反应以维持其数量和功能稳态, 保障正常的生命活动^[1]。同时, 作为真核细胞正常发挥代谢功能的重要细胞器, 过氧化物酶体与其他细胞器 (如内质网、线粒体、溶酶体和液泡等) 通过膜接触位点存在物理和代谢上的联系, 形成一个承载信

号传导、物质转运以及细胞器动态调控功能的互作网络, 实现多种代谢反应的高效进行。以脂质代谢为例, 内质网参与脂质的合成过程, 过氧化物酶体及线粒体参与脂肪酸 β 氧化过程, 溶酶体参与脂质水解和再循环过程。各细胞器相互协作, 高效系统地调控细胞代谢^[5]。

1 过氧化物酶体概述

1958 年, Rhodin^[6] 在小鼠肾脏细胞中观察到过氧化物酶体超微结构, 称其为 “microbody”, Duve 等^[7] 通过密度梯度离心发现该细胞器中含有

* 浙江省自然科学基金 (LZ20C1400001), 浙江省科技计划 (2021C02010, 2022C02047) 和浙江省农业科学院生物健康融通计划资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13968134432, E-mail: wangjiaoyu78@sina.com

收稿日期: 2022-11-30, 接受日期: 2023-02-09

大量参与过氧化氢代谢的氧化酶和过氧化氢酶, 并将“microbody”命名为“peroxisome”。随后利用DAB染色法, 研究人员在小鼠肝脏、大脑、肠黏膜以及脂肪等脂质代谢活跃的组织中发现大量过氧化物酶体。此外还发现在脂肪细胞分化过程中, 过氧化物酶体数量显著增加, 且不同组织中过氧化物酶体的形状和大小存在较大差异, 其直径在0.1~0.5 μm 不等, 表明过氧化物酶体在脂质代谢过程中发挥了重要功能^[8-9]。随着研究的深入, 过氧化物酶体越来越多的功能得以发现, 如: 动物中过氧化物酶体参与胆汁酸及嘌呤的合成, 前列腺素的降解以及萤火虫荧光素酶的激活; 植物中过氧化物酶体特异性参与光呼吸过程; 植物丝状病原真菌中, 过氧化物酶体参与抗生素及致病毒素的合成, 同时在维持病原真菌细胞壁完整性中也发挥了重要作用^[2, 10-11]。过氧化物酶体在不同物种中的功能差异性体现了生物进化过程中对环境的适应, 但在一定程度上, 过氧化物酶体的生物发生机制较为保守, 哺乳动物、酵母以及丝状真菌中参与过氧化物酶体形成的蛋白质组分和基质蛋白转运途径都具有一定的保守性^[2]。

1.1 过氧化物酶体的生物发生

过氧化物酶体生物发生的模型主要包括生长分裂模型和从头合成模型^[12]。生长分裂模型是最先被提出的, 这一模型认为, 过氧化物酶体同叶绿体、线粒体相似, 由预先存在的过氧化物酶体产生: 过氧化物酶体前体直接从细胞质中获取膜蛋白(peroxisomal membrane proteins, PMPs)和基质蛋白, 生长到一定大小, 通过过氧化物酶体增殖机制被激活而发生裂变, 分裂形成新的子过氧化物酶体, 然后再次经历该循环^[13]。而从头合成模型则认为部分PMPs首先插入内质网膜中, 分布在过氧化物酶体前体内质网(preperoxisomal ER, pER)区域, 形成含有PMPs的过氧化物酶体前体囊泡(pre-peroxisomal vesicles, ppVs), 再进一步通过融合形成成熟或更大的过氧化物酶体^[14]。最近的

研究认为, 哺乳动物中部分ppVs可能起源于线粒体, 也有部分学者认为PMPs直接插入到预先存在的过氧化物酶体膜上^[15]。

1.2 过氧化物酶体基质蛋白和膜蛋白的导入

靶向过氧化物酶体的基质蛋白和膜蛋白分别含有过氧化物酶体定位信号(peroxisomal targeting signals, PTSs)和膜定位信号(mPTSs)。过氧化物酶体基质蛋白在细胞质中合成并通过位于过氧化物酶体膜上的转运子(translocons)转运至过氧化物酶体基质, 通常过氧化物酶体基质蛋白或在C端含有PTS1, 或在N端含有PTS2。在酵母、丝状真菌及哺乳动物中, PTS1由受体蛋白Pex5识别, PTS2由受体蛋白Pex7识别。例如稻瘟病菌(*Magnaporthe oryzae*)中, Pex5和Pex7的缺失将导致基质蛋白导入受阻, 而且 Δpex5 突变菌株对水稻的致病性完全丧失^[16]。定位信号受体蛋白既能单独发挥作用, 也能以共受体的形式参与基质蛋白转运。例如在酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中, Pex9与Pex5协同转运部分PTS1基质蛋白, 包括苹果酸合成酶1、2以及谷胱甘肽转移酶^[17-18]。此外, 还存在酿酒酵母中的Pex7-Pex18共受体, 毕赤酵母(*Pichia pastoris*)中Pex7-Pex20共受体以及哺乳动物中Pex7-Pex5L共受体等。这些受体/共受体与基质蛋白形成复合物共同锚定于过氧化物酶体膜上的对接复合体(docking complex)。在酵母中对接复合体由Pex13、Pex14、Pex17共同组成, 但在稻瘟病菌中并不存在Pex17, 而是由Pex14/17代替发挥功能^[10], 对接复合体与具有E3连接酶(E3 ligase)活性的环指复合体(RING complex, 包括Pex2、Pex10、Pex12)共同形成基质蛋白导入体(importomer)^[19-20]。受体蛋白将基质蛋白释放到过氧化物酶体后, 经过单泛素化由连接于膜蛋白Pex15上的AAA-ATP酶(Pex1、Pex6)识别, 再循环到细胞质中经过去泛素化重新发挥功能, 实现受体蛋白的循环利用过程(图1a)^[21]。

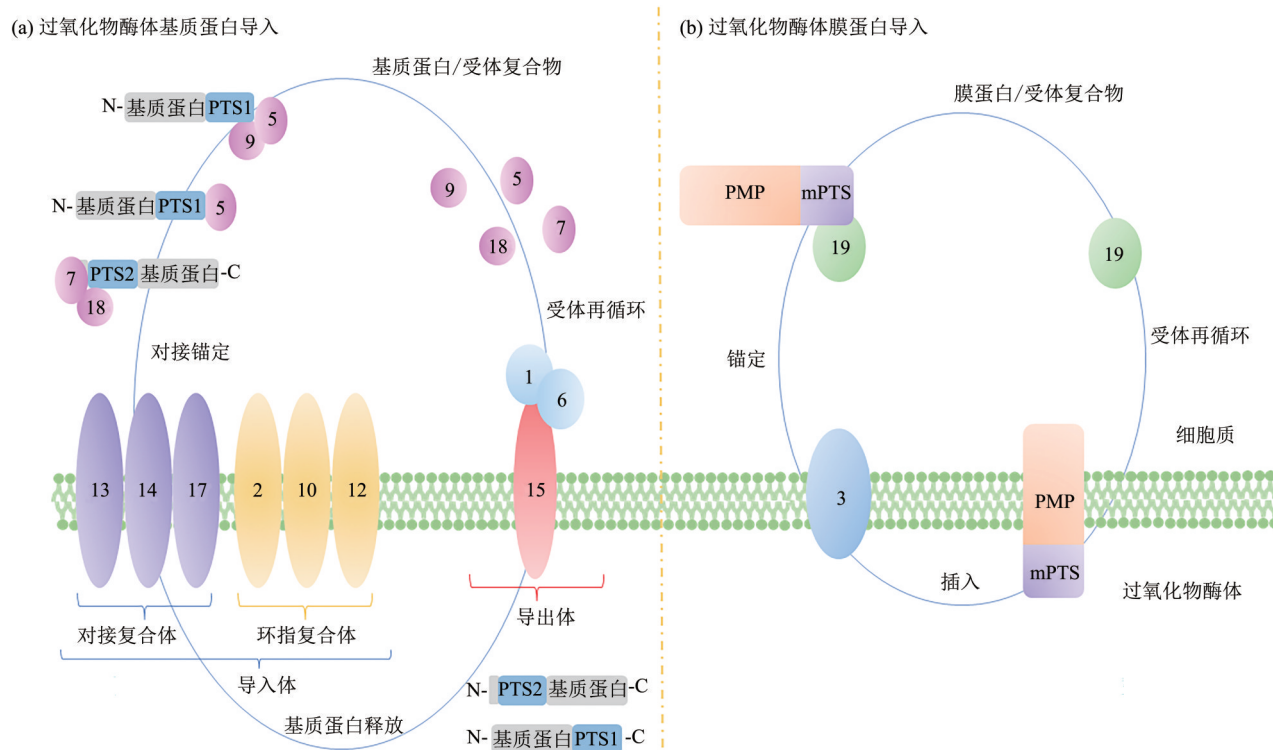


Fig. 1 Import of peroxisomal matrix and membrane proteins^[22]

图1 过氧化物酶体基质蛋白和膜蛋白的导入^[22]

(a) 过氧化物酶体基质蛋白导入：大部分基质蛋白在C端含有PTS1定位信号，或在N端含有PTS2定位信号，在细胞质中合成后被PTS受体识别；Pex5识别PTS1，Pex7识别PTS2，其中Pex7通常与Pex18或Pex20（毕赤酵母）形成共受体发挥作用，少量PTS1蛋白依赖Pex9/Pex5共受体。受体-基质蛋白复合物靶向过氧化物酶体膜上的对接复合体（Pex13、Pex14、Pex17），将基质蛋白转运到过氧化物酶体内；与对接复合体联系的是具有E3泛素连接酶活性的环指复合体（Pex2、Pex10、Pex12），参与PTS受体再循环过程。对接复合体与环指复合体共同组成导入体（importomer）。基质蛋白释放到过氧化物酶体后，受体通过导出体（exportomer）再次返回细胞质发挥作用。(b) 膜蛋白PMPs含有膜定位信号mPTS，在膜定位信号受体蛋白Pex19的作用下与Pex3互作后锚定于过氧化物酶体膜上，Pex19经过再循环回到细胞质中转运其他膜蛋白。

膜蛋白是过氧化物酶体的重要组分，行使多种功能，包括作为转运子、导出体的组分，参与基质蛋白、代谢物及离子的转运，此外还参与过氧化物酶体的分裂等过程。Pex19是过氧化物酶体膜定位信号受体蛋白，根据膜蛋白锚定到膜表面是否依赖于Pex19，可将PMPs大致分为两类：I类是依赖于Pex19直接嵌入过氧化物酶体膜上，大部分PMPs属于这一类；II类是通过内质网间接嵌入到过氧化物酶体膜上，不依赖于Pex19^[23-24]。在转运过程中，Pex19-膜蛋白复合物通过Pex19 N端区域的高亲和力结合位点与Pex3膜蛋白跨膜结构域（transmembrane domain, TMD）结合，完成对接。此外，部分PMPs也能通过C端的尾锚定序列（tail-anchored, TA）与TMD相连，进而锚定到过氧化物酶体膜上（图1b）^[25]。

2 过氧化物酶体稳态维持机制

过氧化物酶体的一个显著特征是能在特定刺激条件下激增或降解。面对环境胁迫或生长发育需求，细胞内过氧化物酶体的数量及功能需维持在稳定水平之内，以防止细胞代谢紊乱。过氧化物酶体的稳态维持机制也称质量控制（quality control, QC），根据机体内外环境的变化，其数量和质量进行相应的调节，以保证过氧化物酶体的功能正常发挥^[26]。过氧化物酶体稳态控制主要通过过氧化物酶体生物发生和自噬途径来实现：在机体需要大量过氧化物酶体发挥功能时，通过增殖分裂而快速增加功能性过氧化物酶体；当相关蛋白质表达异常或过氧化物酶体过剩时，大部分过氧化物酶体或相关蛋白质通过自噬或其他途径进行降解。

也降低,从而导致Pex7持续性降解。此外,内质网相关降解途径能够降解多种错误折叠的膜蛋白。有研究发现,错误表达或折叠到内质网的过氧化物酶体膜蛋白可通过该途径进行降解,从而减少这种错误所带来的不良后果^[32]。

2.2 环境诱导下过氧化物酶体的稳态维持

在酵母中,通过操纵培养基中的碳源就能改变其过氧化物酶体的数量、大小和酶的组成。例如,酿酒酵母在含脂肪酸培养基中生长时过氧化物酶体会增殖,毕赤酵母和汉逊酵母在含甲醇培养基中能够促进过氧化物酶体增殖,相反,从过氧化物酶体增殖条件转换到非增殖条件时,比如将经过油酸盐诱导的酵母细胞转移到葡萄糖培养基中时,细胞利用糖酵解进行代谢,原先过量的过氧化物酶体在质量控制机制的作用下通过选择性自噬或非选择性自噬进行降解^[22-33]。

在哺乳动物细胞中,当过氧化物酶体被过量的活性氧(ROS)破坏,或者由于自身的代谢途径产生过多的ROS时,此类过氧化物酶体以泛素化为标志进行自噬降解,泛素化是触发哺乳动物自噬的常见信号。具体过程包括过量ROS激活哺乳动物细胞中的共济失调毛细血管扩张突变(ataxia-telangiectasia mutated, ATM)激酶,使其转运至过氧化物酶体膜,磷酸化Pex5的K209位点,再进一步介导Pex5泛素化(图2)^[34-35]。ROS也能直接诱导Pex5 Cys11位点的泛素化,这些泛素化过程都将进一步诱导过氧化物酶体的自噬进程^[36]。在植物细胞中,过量的过氧化氢积累会导致过氧化物酶体数量激增,诱导过氧化物酶体自噬以维持自身正常水平。例如在拟南芥中,过氧化氢酶(CAT)缺失突变体 $\Delta cat2$ 过氧化氢降解过程受阻,同时表现为过氧化物酶体数量增加,堆积的过氧化物酶体与大量自噬体共定位,表明异常增多的过氧化物酶体通过自噬途径来实现其数量的稳态调控^[37]。此外,ROS是植物病原真菌感染寄主时必须消除的胁迫因子,在高水平ROS胁迫下,丝状真菌链格孢菌(*Alternaria alternata*)通过诱导自噬将过氧化物酶体转移至液泡进行降解,以维持过氧化物酶体的稳态^[38]。

3 过氧化物酶体膜接触位点

过氧化物酶体与其他细胞器之间通过膜接触位点(membrane contact sites, MCSs)产生相互作用^[22]。膜接触位点是两个细胞器之间的紧密接触

区域,通常由蛋白质/脂质复合体组成,该复合体被称为拴系子(tether)^[39-40]。膜接触位点是细胞器之间传递信息的重要途径,不仅可实现相邻细胞器间近距离的互作,参与脂质、离子和代谢物的快速转运,在细胞器分裂、运动及自噬过程中也发挥了重要作用,起到维持细胞器稳态的作用,其蛋白质组分及功能逐渐成为近年来的研究热点^[41-42]。早在1982年,Novikoff等^[9]就通过电子显微镜发现,在脂肪细胞中过氧化物酶体倾向于聚集在脂滴附近,并与内质网紧密联系,但当时的认知仍局限于发现现象的层面,未能证实其联系。得益于科技的不断发展,2017年,Valm等^[5]采用可同时标记6种荧光蛋白的多光谱图像采集法对包括过氧化物酶体在内的细胞器进行时空互作系统级分析,克服了细胞器时空组织动态过程难以捕捉分析的难题,为膜接触位点的研究提供了强大工具。随着研究的深入,部分过氧化物酶体与内质网、线粒体、液泡等的膜接触位点的分子组分及功能逐渐得到明确,同时,膜接触位点的研究也有利于深入理解其在过氧化物酶体生物发生及稳态调控过程中的作用^[42]。

3.1 过氧化物酶体与内质网

内质网是细胞中分布最为广泛的细胞器,与多种细胞器存在相互联系,同时也是与过氧化物酶体联系最为密切的细胞器。目前已知的过氧化物酶体膜接触位点中超过90%是与内质网相互接触的^[22, 43-44]。在哺乳动物细胞中,过氧化物酶体膜蛋白酰基辅酶A结合结构域4/5(Acyl-CoA binding domains, ACBD4/ACBD5)与内质网囊泡相关膜蛋白(vesicle-associated proteins, VAPs)之间存在互作(图3)。ACBD4/ACBD5的C端锚定在过氧化物酶体膜上,其功能区在胞质侧,VAP蛋白的MSP结构域能够特异性识别ACBD4/ACBD5 FFAT基序上的两个苯丙氨酸^[45-48]。沉默VAPs或ACBD5能够显著影响成纤维细胞中过氧化物酶体的迁移率,且在过氧化物酶体分裂缺陷的成纤维细胞中过表达ACBD5能够诱导过氧化物酶体伸长,表明VAP-ACBD5膜接触位点在过氧化物酶体生长迁移过程中发挥重要作用,并具有调控过氧化物酶体稳态平衡的潜能^[47]。Yagita等^[49]将ACBD结构域突变后发现过氧化物酶体中长链脂肪酸的 β 氧化过程受到影响,推测ACBD还能促进长链脂肪酸的转运。此外,早在2008年,Raychaudhuri等^[50]研究发现,内质网除了通过囊泡途径向过氧化物酶体转运膜合成所必需的磷脂外,还存在一种更高效的非

囊泡转运途径, 该途径需要过氧化物酶体与内质网紧密接触, 暗示过氧化物酶体-内质网膜接触位点在过氧化物酶体形成过程中发挥了更高效的磷脂转运效率。

此外, 过氧化物酶体的分裂和遗传也需要过氧化物酶体-内质网膜接触位点的参与, 来维持过氧化物酶体数量的稳定。由过氧化物酶体遗传因子 Inp1p 与分别位于内质网和过氧化物酶体的 Pex3 共同组成拴系子, 之后在 Inp2p 和马达蛋白 Myo2p 的作用下, 过氧化物酶体伸长、收缩并最终断裂, 形成新的子过氧化物酶体 (图 3)^[51-52]。过氧化物酶体通过与内质网形成膜接触位点调控生长分裂等过程, 这在维持过氧化物酶体稳态过程中也是重要的一部分。

3.2 过氧化物酶体与线粒体

Shai 等^[53-54] 利用双分子荧光互补技术 (BiFC) 在酿酒酵母中标记过氧化物酶体蛋白 (Pex3、Pex11 和 Pex25) 和线粒体蛋白 (Tom70 和 Tom20), 证实了过氧化物酶体与线粒体之间存在膜接触位点。同时, 过氧化物酶体不仅通过膜接触位点与线粒体存在联系, 还可以进一步通过特定复合结构与线粒体-内质网产生有机结合。Pex11 是过氧化物酶体膜蛋白, 在过氧化物酶体增殖过程中发挥重要作用。Ušaj 等^[55] 发现 Pex11 与 Mdm34 存在直接互作, 形成 Pex11-Mdm34 拴系子, Mdm34 是

内质网-线粒体互作结构 (ER-mitochondrial encounter structures, ERMES) 组分之一, 位于线粒体膜外, 这一研究结果表明线粒体和过氧化物酶体通过 ERMES 和 Pex11 建立起了直接联系 (图 3)。此外, Pex11 参与过氧化物酶体分裂, 并与另一个参与过氧化物酶体分裂的关键蛋白 Fis1 直接互作, 推测 Pex11-Mdm34 拴系子也起到协助过氧化物酶体分裂的作用^[22]。过表达 Pex34 和线粒体融合蛋白 Fzo1 导致膜接触位点增多, 且 Fzo1 偏向富集于过氧化物酶体上。Pex34 定位于膜接触位点上, 但目前暂未确定 Pex34 是否真正为过氧化物酶体拴系子的一部分, 与之对应的线粒体组分也未曾发现, 且敲除 *PEX34* 并未减少膜接触位点的数量 (图 3)^[53]。

此外, 研究发现, 经过环磷酸腺苷 (cAMP) 处理或过表达 ACBD2 亚型 A 将显著增加过氧化物酶体和线粒体之间的膜接触位点, 进而增加促进类固醇生物合成代谢产物的细胞间交换, 加快类固醇形成^[56]。

3.3 过氧化物酶体与其他细胞器

过氧化物酶体除了与线粒体、内质网存在膜接触位点之外, 还通过膜接触位点与其他细胞器建立广泛联系, 参与物质转运、信号传导等过程。据报道, 溶酶体上的突触凝集素 VII (SYT7) 和过氧化物酶体上的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (PI(4,5)P₂) 形

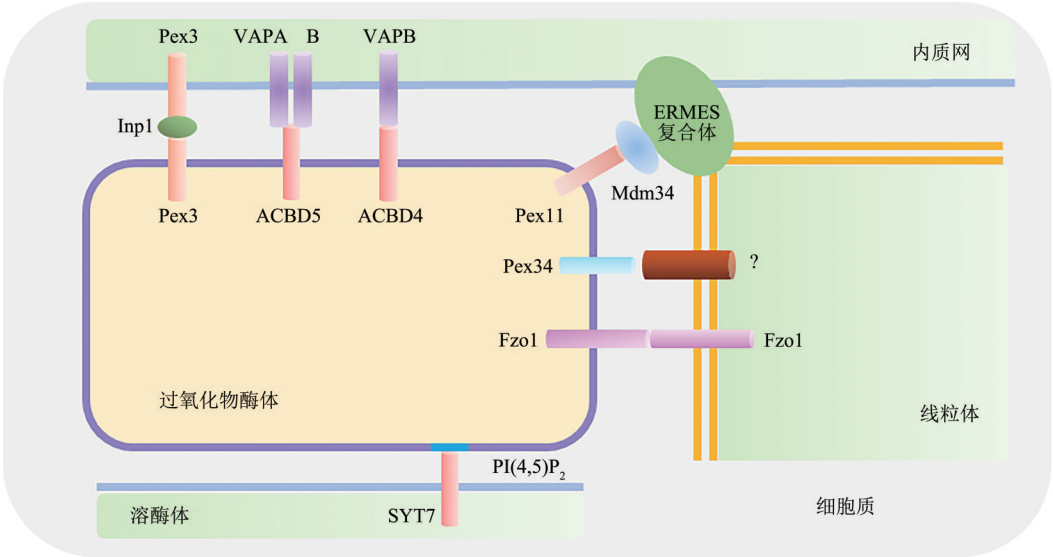


Fig. 3 Membrane contact sites of peroxisome^[22]
图3 过氧化物酶体膜接触位点^[22]

过氧化物酶体与线粒体、溶酶体、内质网等存在膜接触位点。过氧化物酶体ACBD与内质网VAP蛋白互作, 参与过氧化物酶体伸长和迁移过程。过氧化物酶体分裂过程中, 分别与位于内质网和过氧化物酶体的Pex3及Inp1共同组成拴系子, 参与过氧化物酶体增殖分裂; 过氧化物酶体-线粒体MCSs通过Pex11-Mdm34、Fzo1-Fzo1拴系子连接, 与Pex34连接的线粒体组分尚不明确, 可能在过氧化物酶体分裂过程中起到关键作用。过氧化物酶体与溶酶体之间存在膜接触位点SYT7-PI(4,5)P₂, 主要参与胆固醇运输。膜接触位点在细胞中呈动态存在。

成膜接触位点,参与胆固醇运输^[57-58]。过氧化物酶体PIP4K2A是一种与PI(4,5)P₂合成有关的激酶,PIP4K2A的破坏或PI(4,5)P₂的耗竭将导致溶酶体中胆固醇的大量积累,同时过氧化物酶体与溶酶体的膜接触位点减少(图3)^[59]。

脂滴是细胞储存中性脂质的仓库,主要包括三酰甘油酯、甾醇酯等,参与生物供能,与多种细胞器存在膜接触位点^[60-61]。在真核细胞中,过氧化物酶体是进行脂肪酸 β 氧化最主要的细胞器,而且过氧化物酶体与脂滴之间存在膜接触位点。在油酸诱导下生长的酵母细胞中,由于功能需要,过氧化物酶体-脂滴膜接触位点更多且更稳定^[62]。脂滴与过氧化物酶体生物发生于相同的内质网亚结构域,该亚结构域包含了Pex30, Pex30同时与脂滴、过氧化物酶体前体囊泡/过氧化物酶体存在联系^[60]。过氧化物酶体在自噬过程中能与自噬体、液泡膜表面形成膜接触位点。在不同环境诱导下,膜接触位点的范围会发生改变以维持过氧化物酶体稳态。如汉逊酵母在葡萄糖培养基上生长时仅与质膜或内质网形成膜接触位点,而转移至甲醇培养基上培养后,过氧化物酶体大量增殖,同时与液泡形成广泛的物理接触,表明液泡与过氧化物酶体之间形成膜接触位点可能促使膜生长,过氧化物酶体膜蛋白Pex3在这一过程中起到关键作用^[63]。

4 讨论与展望

作为真核细胞中的关键细胞器,过氧化物酶体在真菌、植物以及哺乳动物的正常生化代谢和生长发育中发挥重要功能。在过去几十年中,科学家对其分布、功能及生物发生机制开展了大量研究,对过氧化物酶体的发生机制有了深入的理解,包括基质蛋白的导入、膜蛋白分选以及定位信号受体的再循环等。尽管在不同物种中参与过氧化物酶体形成和功能的蛋白质不尽相同,但其发生机制在进化上相对保守。同时,过氧化物酶体稳态和膜接触位点对细胞的正常生命活动具有关键意义。本文总结了近年来过氧化物酶体生物发生过程中基质蛋白和膜蛋白的导入、过氧化物酶体稳态维持与膜接触位点的研究概况。随着遗传筛选和生化技术的不断进步,先前受限于技术而未被筛选到的过氧化物酶体基因被逐步挖掘^[22]。虽然参与过氧化物酶体从头发生的新因子和自身稳态维持等研究取得了一定的进展,但仍然存在诸多问题亟需解决。例如:a.在过氧化物酶体生物发生过程中,已经了解受体-基

质蛋白复合体的导入需要对接复合体的参与,但对接复合体各个组分如何协同运作以完成这一过程尚不明瞭,以及部分关键蛋白质的三维结构尚未得到解析;b.过氧化物酶体与线粒体、溶酶体以及液泡等细胞器之间膜接触位点形成的关键蛋白以及互作机理的相关研究较少,仍需要进一步发掘和功能探索;c.当细胞受到外界刺激时,具体有哪些潜在的信号途径直接作用于过氧化物酶体自噬的上游,参与调控以维持过氧化物酶体稳态。这些问题的阐释将有利于不断丰富和完善我们对过氧化物酶体形成和稳态调控机制的认识。

在正常生理状态下,过氧化物酶体的增殖和降解是平衡的。当过氧化物酶体中的蛋白质受到损伤产生有害积累时,或在逆境胁迫下导致过氧化物酶体稳态失衡,细胞在一定程度上能够通过分裂、降解、自噬等途径维持过氧化物酶体稳态,对于保持其结构和功能的完整性具有重要意义^[16]。近年来,研究不再局限于单个细胞器,各细胞器之间的相互联系逐渐成为研究热点。已有的研究表明:通过膜接触位点,过氧化物酶体与线粒体、内质网、液泡、脂滴等建立联系,进行物质交换和信号传递;过氧化物酶体与内质网及线粒体之间的部分膜接触位点参与过氧化物酶体的分裂与合成,以维持过氧化物酶体稳态平衡。在人体中,越来越多的疾病被证实与过氧化物酶体稳态失衡或过氧化物酶体膜接触位点的突变有关,包括癌症、糖尿病、阿尔茨海默病和帕金森病等^[64];在植物病原真菌中,已有的证据表明,过氧化物酶体生物发生关键基因在稻瘟病菌致病性中发挥重要作用,但稻瘟病菌在侵染过程中如何维持过氧化物酶体稳态,以及各细胞器如何互作等关键问题还有待深入研究^[11]。通过研究过氧化物酶体稳态调控机制、膜接触位点相关拴系子组分及功能既能深化对过氧化物酶体的认知,同时也能为发病机制未知的疾病以及病原真菌的防治提供参考。

参 考 文 献

- [1] Lodhi I J, Semenkovich C F. Peroxisomes: a nexus for lipid metabolism and cellular signaling. *Cell Metab*, 2014, **19**(3): 380-392
- [2] Smith J J, Aitchison J D. Peroxisomes take shape. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, **14**(12): 803-817
- [3] Germain K, Kim P K. Pexophagy: a model for selective autophagy. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(2): 578-605
- [4] Li J, Wang W. Mechanisms and functions of pexophagy in

- mammalian cells. *Cells*, 2021, **10**(5): 1094-1108
- [5] Valm A M, Cohen S, Legant W R, *et al.* Applying systems-level spectral imaging and analysis to reveal the organelle interactome. *Nature*, 2017, **546**(7656): 162-167
- [6] Rhodin J. Electron microscopy of the kidney. *Am J Med*, 1958, **24**(5): 661-675
- [7] Duve C D, Baudhuin P. Peroxisomes (microbodies and related particles). *Am Physiol Soc*, 1966, **46**: 323-357
- [8] Novikoff A B, Novikoff P M, Rosen O M, *et al.* Organelle relationships in cultured 3T3-L1 preadipocytes. *J Cell Biol*, 1980, **87**(1): 180-196
- [9] Novikoff A B, Novikoff P M. Microperoxisomes and peroxisomes in relation to lipid metabolism. *Ann N Y Acad Sci*, 1982, **386**: 138-152
- [10] Li L, Wang J, Chen H, *et al.* Pex14/17, a filamentous fungus-specific peroxin, is required for the import of peroxisomal matrix proteins and full virulence of *Magnaporthe oryzae*. *Mol Plant Pathol*, 2017, **18**(9): 1238-1252
- [11] Wang J Y, Li L, Chai R Y, *et al.* Pex13 and Pex14, the key components of the peroxisomal docking complex, are required for peroxisome formation, host infection and pathogenicity-related morphogenesis in *Magnaporthe oryzae*. *Virulence*, 2019, **10**(1): 292-314
- [12] Aksit A, Van Der Klei I J. Yeast peroxisomes: how are they formed and how do they grow?. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, **105**: 24-34
- [13] Agrawal G, Subramani S. Emerging role of the endoplasmic reticulum in peroxisome biogenesis. *Front Physiol*, 2013, **4**: 286
- [14] Agrawal G, Subramani S. *De novo* peroxisome biogenesis: evolving concepts and conundrums. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1863**(5): 892-901
- [15] Sugiura A, Mattie S, Prudent J, *et al.* Newly born peroxisomes are a hybrid of mitochondrial and ER-derived pre-peroxisomes. *Nature*, 2017, **542**(7640): 251-254
- [16] Wang J, Zhang Z, Wang Y, *et al.* PTS1 peroxisomal import pathway plays shared and distinct roles to PTS2 pathway in development and pathogenicity of *Magnaporthe oryzae*. *PLoS One*, 2013, **8**(2): e55554
- [17] Effelsberg D, Cruz-Zaragoza L D, Schliebs W, *et al.* Pex9p is a new yeast peroxisomal import receptor for PTS1-containing proteins. *J Cell Sci*, 2016, **129**(21): 4057-4066
- [18] Yifrach E, Chuartzman S G, Dahan N, *et al.* Characterization of proteome dynamics during growth in oleate reveals a new peroxisome-targeting receptor. *J Cell Sci*, 2016, **129**(21): 4067-4075
- [19] Meinecke M, Cizmowski C, Schliebs W, *et al.* The peroxisomal importomer constitutes a large and highly dynamic pore. *Nat Cell Biol*, 2010, **12**(3): 273-277
- [20] Rayapuram N, Subramani S. The importomer—a peroxisomal membrane complex involved in protein translocation into the peroxisome matrix. *Biochim Biophys Acta*, 2006, **1763**(12): 1613-1619
- [21] Platta H W, Hagen S, Erdmann R. The exportomer: the peroxisomal receptor export machinery. *Cell Mol Life Sci*, 2013, **70**(8): 1393-1411
- [22] Farre J C, Mahalingam S S, Proietto M, *et al.* Peroxisome biogenesis, membrane contact sites, and quality control. *EMBO Rep*, 2019, **20**(1): e46864
- [23] Jones J M, Morrell J C, Gould S J. PEX19 is a predominantly cytosolic chaperone and import receptor for class I peroxisomal membrane proteins. *J Cell Biol*, 2004, **164**(1): 57-67
- [24] Fakieh M H, Drake P J, Lacey J, *et al.* Intra-ER sorting of the peroxisomal membrane protein Pex3 relies on its luminal domain. *Biol Open*, 2013, **2**(8): 829-837
- [25] Fang Y, Morrell J C, Jones J M, *et al.* PEX3 functions as a PEX19 docking factor in the import of class I peroxisomal membrane proteins. *J Cell Biol*, 2004, **164**(6): 863-875
- [26] Schrader M, Bonekamp N A, Islinger M. Fission and proliferation of peroxisomes. *Biochim Biophys Acta*, 2012, **1822**(9): 1343-1357
- [27] Aksam E B, Koek A, Kiel J A, *et al.* A peroxisomal lon protease and peroxisome degradation by autophagy play key roles in vitality of *Hansenula polymorpha* cells. *Autophagy*, 2007, **3**(2): 96-105
- [28] Nuttall J M, Motley A M, Hettema E H. Deficiency of the exportomer components Pex1, Pex6, and Pex15 causes enhanced pexophagy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Autophagy*, 2014, **10**(5): 835-845
- [29] Yao R Q, Ren C, Xia Z F, *et al.* Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles. *Autophagy*, 2021, **17**(2): 385-401
- [30] Liu X, Ma C, Subramani S. Recent advances in peroxisomal matrix protein import. *Curr Opin Cell Biol*, 2012, **24**(4): 484-489
- [31] Wang W, Subramani S. Role of PEX5 ubiquitination in maintaining peroxisome dynamics and homeostasis. *Cell Cycle*, 2017, **16**(21): 2037-2045
- [32] Neal S, Jaeger P A, Duttke S H, *et al.* The Dfm1 Derlin is required for ERAD retrotranslocation of integral membrane proteins. *Mol Cell*, 2018, **69**(5): 915
- [33] Farre J C, Subramani S. Mechanistic insights into selective autophagy pathways: lessons from yeast. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, **17**(9): 537-552
- [34] Zhang J, Tripathi D N, Jing J, *et al.* ATM functions at the peroxisome to induce pexophagy in response to ROS. *Nat Cell Biol*, 2015, **17**(10): 1259-1269
- [35] Kim Y H, Jo D S, Park N Y, *et al.* Inhibition of BRD4 promotes pexophagy by increasing ROS and ATM activation. *Cells*, 2022, **11**(18): 2839
- [36] Franssen M, Lismont C, Walton P. The peroxisome-mitochondria connection: how and why?. *Int J Mol Sci*, 2017, **18**(6): 1126-1150
- [37] Shibata M, Oikawa K, Yoshimoto K, *et al.* Highly oxidized peroxisomes are selectively degraded via autophagy in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2013, **25**(12): 4967-4983
- [38] Wu P C, Choo C Y L, Lu H Y, *et al.* Pexophagy is critical for fungal development, stress response, and virulence in *Alternaria alternata*. *Mol Plant Pathol*, 2022, **23**(10): 1538-1554

- [39] Joshi A S. Peroxisomal membrane contact sites in yeasts. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 735031
- [40] Prinz W A, Toulmay A, Balla T. The functional universe of membrane contact sites. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**(1): 7-24
- [41] Prinz W A. Bridging the gap: membrane contact sites in signaling, metabolism, and organelle dynamics. *J Cell Biol*, 2014, **205**(6): 759-769
- [42] Castro I G, Schuldiner M, Zalckvar E. Mind the organelle gap - peroxisome contact sites in disease. *Trends Biochem Sci*, 2018, **43**(3): 199-210
- [43] Ferreira J V, Carvalho P. Pex30-like proteins function as adaptors at distinct ER membrane contact sites. *J Cell Biol*, 2021, **220**(10): e202103176
- [44] Yuan W, Aksit A, De Boer R, *et al.* Yeast Vps13 is crucial for peroxisome expansion in cells with reduced peroxisome-ER contact sites. *Front Cell Dev Biol*, 2022, **10**: 842285
- [45] Stoica R, De Vos K J, Paillusson S, *et al.* ER-mitochondria associations are regulated by the VAPB-PTPIP51 interaction and are disrupted by ALS/FTD-associated TDP-43. *Nat Commun*, 2014, **5**(1): 3996-4008
- [46] Murphy S E, Levine T P. VAP, a versatile access point for the endoplasmic reticulum: review and analysis of FFAT-like motifs in the VAPome. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1861**(8): 952-961
- [47] Costello J L, Castro I G, Hacker C, *et al.* ACBD5 and VAPB mediate membrane associations between peroxisomes and the ER. *J Cell Biol*, 2017, **216**(2): 331-342
- [48] Costello J L, Castro I G, Schrader T A, *et al.* Peroxisomal ACBD4 interacts with VAPB and promotes ER-peroxisome associations. *Cell Cycle*, 2017, **16**(11): 1039-1045
- [49] Yagita Y, Shinohara K, Abe Y, *et al.* Deficiency of a retinal dystrophy protein, Acyl-CoA binding domain-containing 5 (ACBD5), impairs peroxisomal beta-oxidation of very-long-chain fatty acids. *J Biol Chem*, 2017, **292**(2): 691-705
- [50] Raychaudhuri S, Prinz W A. Nonvesicular phospholipid transfer between peroxisomes and the endoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**: 15785-15790
- [51] Knoblach B, Sun X, Coquelle N, *et al.* An ER-peroxisome tether exerts peroxisome population control in yeast. *EMBO J*, 2013, **32**(18): 2439-2453
- [52] Krikken A M, Wu H, De Boer R, *et al.* Peroxisome retention involves Inp1-dependent peroxisome-plasma membrane contact sites in yeast. *J Cell Biol*, 2020, **219**(10): e201906023
- [53] Shai N, Yifrach E, Van Roermund C W T, *et al.* Systematic mapping of contact sites reveals tethers and a function for the peroxisome-mitochondria contact. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1761-1774
- [54] Audano M, Pedretti S, Ligorio S, *et al.* "The loss of golden touch": mitochondria-organelle interactions, metabolism, and cancer. *Cells*, 2020, **9**(11): 2519-2545
- [55] Ušaj M M, Brložnik M, Kaferle P, *et al.* Genome-wide localization study of yeast Pex11 identifies peroxisome-mitochondria interactions through the ERMES complex. *J Mol Biol*, 2015, **427**(11): 2072-2087
- [56] Fan J, Li X, Issop L, *et al.* ACBD2/ECI2-mediated peroxisome-mitochondria interactions in leydig cell steroid biosynthesis. *Mol Endocrinol*, 2016, **30**(7): 763-782
- [57] Chu B B, Liao Y C, Qi W, *et al.* Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts. *Cell*, 2015, **161**(2): 291-306
- [58] Sargsyan Y, Thoms S. Staying in healthy contact: how peroxisomes interact with other cell organelles. *Trends Mol Med*, 2020, **26**(2): 201-214
- [59] Hu A, Zhao X T, Tu H, *et al.* PIP4K2A regulates intracellular cholesterol transport through modulating PI(4, 5)P(2) homeostasis. *J Lipid Res*, 2018, **59**(3): 507-514
- [60] Joshi A S, Nebenfuhr B, Choudhary V, *et al.* Lipid droplet and peroxisome biogenesis occur at the same ER subdomains. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 2940-2952
- [61] Renne M F, Hariri H. Lipid droplet-organelle contact sites as hubs for fatty acid metabolism, trafficking, and metabolic channeling. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 726261
- [62] Binns D, Januszewski T, Chen Y, *et al.* An intimate collaboration between peroxisomes and lipid bodies. *J Cell Biol*, 2006, **173**(5): 719-731
- [63] Wu H, De Boer R, Krikken A M, *et al.* Peroxisome development in yeast is associated with the formation of Pex3-dependent peroxisome-vacuole contact sites. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, **1866**(3): 349-359
- [64] Hattori N, Arano T, Hatano T, *et al.* Mitochondrial-associated membranes in Parkinson's disease. *Adv Exp Med Biol*, 2017, **997**: 157-169

Mechanism of Peroxisome Homeostasis and Related Membrane Contact Sites*

YING Shu-Min^{1,2)}, WANG Jing²⁾, GONG Liu-E^{2,3)}, WANG Jiao-Yu^{2)**}, SUN Guo-Chang^{1,2)}

¹⁾College of Life Science, Zhejiang Normal University, Jinhua 321004, China;

²⁾Institute of Plant Protection and Microbiology, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, State Key Laboratory of Hazard Factors and Risk Control for Agricultural Products Quality and Safety, Hangzhou 310021, China;

³⁾College of Life Sciences, China Jiliang University, Hangzhou 310018, China)

Abstract Peroxisome is a kind of organelle conserved in eukaryotes, which is involved in many biochemical metabolic processes, including β -oxidation of fatty acids, production and degradation of reactive oxygen species, *etc.* Peroxisome biogenesis has growth and division model and *de novo* biogenesis model, which involves the import of peroxisome matrix and membrane proteins. Under normal physiological conditions, the proliferation and degradation of peroxisomes are balanced. While the matrix protein and membrane proteins in the peroxisome are misfolded and excessively accumulated, or the peroxisome is under environmental stress, such as high reactive oxygen species (ROS) concentration was exhibited, the peroxisomes homeostasis will be unbalanced. In order to maintain homeostasis in the biogenesis process and environmental stress, the peroxisome through division and degradation for quality control. What's more, peroxisome has evolved multiple degradation pathways, including pexophagy, the receptor accumulation and degradation in the absence of recycling (RADAR) depending on ubiquitin-proteasome system (UPS) and so on. These pathways of peroxisomal degradation are significant for maintaining the integrity of cell structure and function. As the metabolic hub of eukaryotic cells, peroxisomes exchange substances and transmits signals with other organelles through peroxisomal membrane contact sites (MCSs), such as mitochondria, endoplasmic reticulum, lysosome and so on. These peroxisomal MCSs play a vital role in metabolic functions and homeostasis regulation, including lipid metabolism, peroxisome division, autophagy and other biological processes. In recent years, the maintenance of peroxisome homeostasis and MCSs have become research hotspots at home and abroad. The quantity change and spatio-temporal distribution of peroxisome are regularly dynamic to maintain the organism's normal life activities, while the homeostasis imbalance of peroxisome will result in serious physiological dysfunction of cells. In humans, more and more diseases have been confirmed to be related to the imbalance of peroxisome homeostasis or mutations of peroxisome membrane contact sites, including cancer, diabetes, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. In plant pathogenic fungi, recent studies have proved that the key genes of peroxisome biogenesis play an important role in pathogenicity, such as of rice blast fungus. This paper reviews the recent advances in the mechanism of peroxisome homeostasis and MCSs.

Key words peroxisome, biogenesis, peroxisome homeostasis, membrane contact sites

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0547

* This work was supported by grants from Key Project of Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LZ20C1400001), Science and Technology Program of Zhejiang Province (2021C02010, 2022C02047), and Biohealth Integration Program of Zhejiang Academy of Agricultural Sciences.

** Corresponding author.

Tel: 86-13968134432, E-mail: wangjiaoyu78@sina.com

Received: November 30, 2022 Accepted: February 9, 2023