

· 综 述 ·

## 过氧化物酶体功能异常与阿尔茨海默病

孙雪培, 孙 艳, 姜玲玲, 石 芸\*

(河北医科大学 生物化学与分子生物学研究室, 中国河北 石家庄 050017)

**摘 要:** 过氧化物酶体是一种广泛存在于真核细胞内的异质性细胞器, 具有多种酶活性, 主要功能是参与脂肪酸氧化、磷脂合成和氧化应激平衡的调节等过程。研究发现, 过氧化物酶体功能异常引起的脑组织中极长链脂肪酸聚集、植烷酸贮积、二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 和缩醛磷脂减少等与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发生发展密切相关。尽管具体的机制尚不清楚, 但目前认为, 过氧化物酶体功能异常很可能是 AD 发生发展的始动因素之一。因此, 就过氧化物酶体功能异常与 AD 之间关系的研究进展进行综述, 有助于为 AD 的发病机制研究提供线索和依据。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 过氧化物酶体; 极长链脂肪酸; 氧化应激

中图分类号: Q26; R362

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2014)05-0465-06

## Peroxisomal Dysfunction and Alzheimer's Disease

SUN Xue-pei, SUN Yan, JIANG Ling-ling, SHI Yun\*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China)

**Abstract:** Peroxisome, a heterogeneous organelle with a variety of enzyme activities, widely exists in eukaryotic cells. Its major function is involved in the processes of fatty acid oxidation, phospholipids synthesis and oxidative stress balance adjustment. Studies have found that very long chain fatty acid accumulation, phytanic acid storage, docosahexaenoic acid (DHA) and plasmalogen decrease in brain tissue resulted from peroxisomal dysfunction are closely associated with the occurrence and development of Alzheimer's disease (AD). Although the detailed mechanisms are not clear, it is now accepted that peroxisomal dysfunction may be one of the initiating factors of AD. Thus, it helps to provide a basis for the research of mechanisms of AD pathogenesis to review the research progresses in the relationship between peroxisomal dysfunction and AD.

**Key words:** Alzheimer's disease; peroxisome; very long chain fatty acid; oxidative stress

(*Life Science Research*, 2014, 18(5): 465-470)

过氧化物酶体是细胞中存在的一种具有多种生物学功能的细胞器。脑中的过氧化物酶体主要参与脑脂质氧化、磷脂合成、氧化应激、抗炎等过程<sup>[1]</sup>。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人常见的一种慢性神经系统退行性疾病, 在 85 岁以上人群中患病率高达 33.6%<sup>[2]</sup>。AD 以进行性记忆和认知功能减退为主要临床表现, 其特征性

病理改变为大脑皮层和皮层下神经原纤维缠结、细胞外老年斑 (senile plaques, SP) 形成及神经元缺失<sup>[3]</sup>。目前, AD 的病因尚未明确, 但解释其发病机制的假说有多种, 如淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ ) 聚集、代谢异常、氧化应激等<sup>[3]</sup>。 $A\beta$  是 SP 的核心成分。研究发现, 过氧化物酶体的活性随年龄的增加而降低<sup>[4]</sup>; 脑中  $A\beta$  的过度产生、脂代谢异常以

收稿日期: 2014-02-10; 修回日期: 2014-05-28

基金项目: 河北省自然科学基金项目 (C2011206051); 河北省科技支撑计划项目 (132777181)

作者简介: 孙雪培 (1987-), 女, 河北邯郸人, 硕士研究生, 主要从事脂质代谢与阿尔茨海默病的关系研究, E-mail: sunxuepei1987@163.com; \* 通讯作者: 石芸 (1980-), 女, 河北辛集人, 河北医科大学讲师, 博士, 主要从事脂质代谢与老年病的关系研究, Tel: 0311-86265563, E-mail: shycaer@163.com.

及氧化应激的产生也与过氧化物酶体功能异常有关<sup>[5]</sup>。这些结果提示,过氧化物酶体不仅在维持大脑的正常功能中发挥重要作用,而且其功能异常还与AD的发生发展密切相关,本文就此作一综述。

## 1 过氧化物酶体概述

过氧化物酶体由单层膜围绕而成,呈圆形,直径0.1~1 μm,广泛存在于除红细胞外的几乎所有动植物细胞中。过氧化物酶体内有颗粒状基质,含有各种依赖黄素的氧化酶和过氧化氢酶(catalase, CAT),并因此而得名<sup>[1]</sup>。过氧化物酶体不含DNA成分,其蛋白质的合成由基因组DNA进行编码。人的过氧化物酶体含有80多种蛋白质,分为两类:一类为代谢酶类,目前已知有40多种,主要参与过氧化物的清除和脂类物质的分解和合成等;另一类为组成性蛋白质,称为peroxin (PEX),参与过氧化物酶体的生物发生、分裂和增殖等过程。

## 2 过氧化物酶体数量与脑的功能

脑中的过氧化物酶体既存在于神经元细胞,也存在于胶质细胞,呈圆形,散在分布<sup>[6]</sup>。与其他组织相同,脑中的过氧化物酶体也具有异质性,即其数量、大小随细胞种类、细胞周期和代谢状态的不同而发生变化。细胞代谢旺盛或受到某些因素刺激时,过氧化物酶体发生增殖,数量增多;相反,过氧化物酶体发生自噬,数量减少。比如,给予原代培养的皮质神经元细胞Aβ刺激,慢性刺激早期,过氧化物酶体标志蛋白(CAT等)表达增加,过氧化物酶体数量增多;而急性刺激后,过氧化物酶体标志蛋白的表达反而降低,过氧化物酶体数量也减少<sup>[7]</sup>,表明过氧化物酶体对不同的刺激状态有不同的反应。

研究发现,在胚胎发育早期,胎儿的神经细胞中即出现过氧化物酶体,且其数量随胎龄的增加而增加;但出生后,过氧化物酶体的数量反而降低<sup>[8,9]</sup>,这些事实表明,在脑的不同发育阶段,过氧化物酶体的数量有所不同,说明过氧化物酶体在脑的正常发育过程中发挥重要作用。需要过氧化物酶体时,过氧化物酶体发生增殖。增殖时,圆形的过氧化物酶体首先极化,从极化的膜上伸出突起,使圆形的过氧化物酶体变为长椭圆状或管状,随后,过氧化物酶体的各基质酶通过转运机制进入过氧化物酶体内,使其呈现哑铃状,最后,过氧化物酶体一分为二,完成增殖<sup>[10]</sup>。

过氧化物酶体增殖过程中,需要各种PEX的参与。不同的PEX有不同的功能,如PEX11参与过氧化物酶体的延长<sup>[10]</sup>、PEX13参与基质酶的转运等<sup>[11]</sup>。Pex基因突变会引起过氧化物酶体生成缺陷,神经细胞不能产生足够的过氧化物酶体,就会导致严重的神经系统发育障碍,此类疾病称为过氧化物酶体生物发生缺陷病(peroxisomal biogenesis disease, PBD)。不同的Pex基因突变可导致不同的PBD。比如,Pex13基因缺陷可导致脑肝肾综合征(zellweger syndrome, ZS),是最典型的PBD之一,主要病理表现为神经细胞内过氧化物酶体的大量缺失,除此之外,常伴有神经元异位,神经细胞脱髓鞘,神经迁移缺失,橄榄核发育不全等。因此,患儿有严重的神经系统功能障碍,主要表现为严重的面部畸形,如囟门宽大,高前额,眶上缘发育不全等,还常伴有视网膜变性导致的白内障,精神运动性阻滞,张力低下,肝功能不全,肾皮质囊肿和先天性心脏病,患者多在出生几个月内死亡<sup>[12]</sup>。对Pex13基因敲除小鼠的研究发现,鼠脑神经细胞中线粒体功能异常,活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生成增多,细胞凋亡增加,这些研究表明,过氧化物酶体生成障碍导致的神经系统发育不良可能与线粒体介导的氧化应激和细胞凋亡有关<sup>[13]</sup>。

AD是年龄相关性疾病,随着年龄的增加,神经细胞中过氧化物酶体的数量减少,且这种减少随病情的加重而更加明显<sup>[4]</sup>。动物研究也发现,在三月龄的AD模型鼠脑中,即Aβ前体蛋白(β-amyloid precursor protein, APP)转基因的小鼠脑中,其海马和皮质神经细胞中,过氧化物酶体数量的变化早于其脑中解剖学上的改变<sup>[4]</sup>。给予APP/早老素1双转基因小鼠过氧化物酶体增殖剂,增加过氧化物酶体数量后,小鼠脑中Aβ斑块减少,学习记忆能力得到改善<sup>[15]</sup>。给予原代培养的大鼠海马神经细胞过氧化物酶体增殖剂Wy-14.463处理,促使过氧化物酶体发生增殖,可以抵抗Aβ诱导的细胞损伤<sup>[16]</sup>。因此,脑中的过氧化物酶体只有达到一定数量,才能维持脑的正常功能,这就解释了为什么过氧化物酶体增殖剂对AD有一定的治疗作用。

## 3 VLCFA 聚集与脑的功能

过氧化物酶体与线粒体一样,都能经β-氧化途径氧化脂肪酸。线粒体主要氧化短链(≤C6)和

中长链(C8~C20)的直链脂肪酸,而过氧化物酶体的底物谱更加广泛,除氧化长链脂肪酸外,主要氧化极长链脂肪酸(very long chain fatty acids, VLCFA,  $\geq$ C22)、2-甲基支链脂肪酸和多不饱和脂肪酸等<sup>[17]</sup>。VLCFA在过氧化物酶体中的氧化需经转运、活化和 $\beta$ -氧化3个步骤。VLCFA先由过氧化物酶体膜上的转运体 ABCD1 (ATP-binding cassette, sub-family D, member 1)转运至过氧化物酶体内,然后由膜上的脂酰辅酶A合成酶催化生成脂酰辅酶A而活化,再由过氧化物酶体 $\beta$ -氧化途径进行分解。过氧化物酶体有两条 $\beta$ -氧化途径,一条与直链脂肪酸的氧化有关,由脂酰辅酶A氧化酶1(acyl CoA oxidase 1, ACOX1)、L-双功能蛋白(L-bifunctional protein, LBP)、硫解酶(thiolase A/B, THLA/B)组成;另一条与支链脂肪酸的氧化有关,由脂酰CoA氧化酶3(acyl CoA oxidase 3, ACOX3)、D-双功能蛋白(D-bifunctional protein, DBP)、固醇携带蛋白x(sterol carrier protein x, SCPx)组成。每进行一次 $\beta$ -氧化,生成少了两个碳的脂酰辅酶A,后者进行多次 $\beta$ -氧化循环,直至生成辛酰辅酶A,最后辛酰辅酶A进入线粒体 $\beta$ -氧化途径彻底氧化为乙酰辅酶A<sup>[17]</sup>。

上述参与 VLCFA 氧化的各种酶的基因缺失或活性降低,均会导致 VLCFA 在脑中发生聚集。这类与 VLCFA 氧化有关的基因缺陷病主要包括:1) X-连锁肾上腺脑白质营养不良(X-linked adrenoleukodystrophy, X-ALD),致病基因为 ABCD1。用 ABCD1 的特异抗体抑制其转运功能后,对成纤维细胞中 C26:0-CoA 的 $\beta$ -氧化活性进行检测发现,正常人的 $\beta$ -氧化活性降低到了与 X-ALD 病人极其相似的水平,表明 ABCD1 的功能异常是 X-ALD 病人 VLCFA 氧化受阻而发生聚集的原因之一<sup>[18]</sup>。另有研究发现,虽然 X-ALD 病人成纤维细胞中催化 VLCFA 延长的酶—延长酶1(e-longase of very long chain of fatty acid 1, ELOVL1)的表达没有增加,但敲低 ELOVL1 的表达或抑制其活性后,细胞中 C26:0 的水平降低<sup>[19, 20]</sup>,提示脂肪酸的延长可能在 VLCFA 的聚集中也发挥作用。因此, X-ALD 病人组织中 VLCFA 的异常堆积可能是 VLCFA 转运障碍和延长功能异常活化的综合结果;2) ACOX1 缺陷病,又称为伪新生儿肾上腺脑白质营养不良(pseudo-neonatal adrenoleukodystrophy, PNALD),病人血中和组织中有大量 VLCFA 沉积<sup>[21]</sup>;3) DBP 缺陷病,病人和 DBP

敲除小鼠血中 VLCFA 含量均明显增加<sup>[22]</sup>。

VLCFA 是构成髓鞘的主要成分<sup>[23]</sup>。VLCFA 在脑内的聚集,不仅会降低髓鞘的稳定性,还会对形成髓鞘的少突胶质细胞等产生毒性,引起髓鞘缺失、髓鞘形成异常或脱髓鞘等病变<sup>[23]</sup>。除此之外, VLCFA 还会对神经细胞产生脂毒性,引发细胞的氧化应激和神经炎症。X-ALD 患儿脑组织中 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)的表达及其催化产生的白三烯含量增加,抗氧化物还原性谷胱甘肽(glutathione, GSH)和超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)的水平降低<sup>[24]</sup>,线粒体氧化磷酸化功能减弱,ROS 生成增多<sup>[25, 26]</sup>;敲低原代培养的小鼠星形胶质细胞中 ABCD1 和 ABCD2 的表达,使 VLCFA 在细胞中聚集后发现,5-LOX 的表达增加<sup>[24]</sup>;给予神经母细胞瘤 SK-N-BE 细胞 VLCFA 处理后,细胞线粒体膜电位降低,线粒体膜上参与氧化呼吸链的复合体 III 和 IV 的表达降低,致使 ROS 产生增多,氧化应激增强<sup>[27]</sup>。这些研究结果表明, VLCFA 可通过诱发氧化应激和神经炎症等多种机制对神经细胞造成损伤。

AD 病人脑中,也存在 VLCFA 的聚集<sup>[28]</sup>;用过氧化物酶体 $\beta$ -氧化途径的抑制剂甲硫哒嗪,抑制大鼠脑过氧化物酶体的 $\beta$ -氧化活性,增加 VLCFA 水平后,脑组织中 APP 以及催化 APP 产生 A $\beta$  的酶, $\beta$ -分泌酶( $\beta$ -secretase, BACE1)的表达增加,最终, A $\beta$  的含量也明显增加<sup>[29]</sup>。这些结果提示, AD 病理状态下, VLCFA 的聚集可促进脑中 A $\beta$  的生成;而 VLCFA 的聚集可能由过氧化物酶体 $\beta$ -氧化活性降低引起。因此,过氧化物酶体 $\beta$ -氧化活性降低可能是导致 AD 发生发展的原因之一。氧化应激和神经炎症是目前公认的 A $\beta$  生成增多的重要机制<sup>[3]</sup>。结合上述 VLCFA 的神经损伤机制,提示, VLCFA 可能通过引发神经细胞的氧化应激和神经炎症来增加 A $\beta$  的生成,最终导致认知功能障碍。

#### 4 植烷酸贮积与脑的功能

过氧化物酶体还存在脂肪酸的 $\alpha$ -氧化途径,这种代谢途径发生在 $\beta$ -碳被封闭(如连有甲基)而无法进行 $\beta$ -氧化的脂肪酸中,例如植烷酸。

植烷酸,即 3、7、11、15-四甲基十六烷酸,是一种支链脂肪酸,主要来源于食物。植烷酸在过氧化物酶体内先进行 $\alpha$ -氧化,去掉一个碳,生成降植烷酸(四甲基十五烷酸),再进行 $\beta$ -氧化。植烷

酸的 $\alpha$ -氧化过程包含4个步骤<sup>[30]</sup>。首先,植烷酸活化产生植烷酰辅酶A,植烷酰辅酶A再在植烷酰辅酶A羟化酶(phytanoyl-CoA hydroxylase, PAHX)的催化下,生成2-羟植烷酰辅酶A;然后,2-羟植烷酰辅酶A再在羟酰辅酶A裂解酶的催化下生成一分子甲酰辅酶A和降植烷醛;最后,降植烷醛在醛氧化酶催化下氧化为降植烷酸。

过氧化物酶体 $\alpha$ -氧化途径中酶的缺陷或活性降低会导致植烷酸发生贮积。目前报道的此途径中单个酶的缺陷病,最常见的为Refsum病。Refsum病即遗传性共济失调性多发性神经炎样病,又称植烷酸贮积症,是由于PAHX基因缺陷,细胞不能进行 $\alpha$ -氧化,而导致植烷酸在细胞内贮积。研究发现,用植烷酸刺激神经元细胞和神经胶质细胞后,细胞内Ca<sup>2+</sup>明显减少,线粒体氧化磷酸化和细胞膜Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性均被抑制,细胞ROS产生增多<sup>[31,32]</sup>,而用植烷酸刺激HEK293细胞后,细胞膜上G蛋白偶联受体40(G protein-coupled receptor, GPR40)活化,激活三磷酸肌醇途径,导致细胞内Ca<sup>2+</sup>增加<sup>[33]</sup>,提示,植烷酸可能通过与膜受体结合,激活细胞内信号通路,引发氧化应激,改变细胞膜电位,影响神经信号传递来发挥毒性作用。

AD病人,由于衰老,其神经细胞中过氧化物酶体的数量减少,活性降低,不仅如此,对植烷酸起主要氧化作用的肝细胞,其中过氧化物酶体的数量也减少, $\alpha$ -氧化和 $\beta$ -氧化活性均降低,因此,AD病人的肝组织中有植烷酸和降植烷酸的贮积<sup>[28]</sup>。

## 5 DHA的减少与脑的功能

二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)是脑组织中不可或缺的一种多不饱和脂肪酸,除了作为神经细胞膜的结构成分外,还在神经信号传导、突触可塑性、神经细胞钙平衡等方面发挥作用<sup>[34]</sup>。DHA经酶催化后,可转化为含有共轭三烯结构的神经保护因子(neuroprotectin, NPD)。这些神经保护因子可通过抑制白三烯等炎症因子的产生而发挥抗炎作用<sup>[35,36]</sup>。

脑中的DHA主要来源于食物和肝脏,大脑也可进行原位部分合成<sup>[37]</sup>。DHA的前体分子二十四碳六烯酸(C24:6, *n*-3, THA)在过氧化物酶体中,经历一次 $\beta$ -氧化去掉两个碳生成DHA。过氧化物酶体 $\beta$ -氧化途径中的酶DBP缺陷病人血中不仅VLCFA含量增加,降植烷酸和胆汁酸降解产物的含量也增加,而DHA含量减少<sup>[38]</sup>。表明,过氧

化物酶体 $\beta$ -氧化活性的改变与组织中DHA的含量变化密切相关。

报道显示,AD病人脑中DHA的含量减少,肝中DHA的含量以及催化THA转变为DHA的酶DBP的表达也减少,且肝DHA/亚麻酸的比值与脑认知功能呈正相关<sup>[39]</sup>;而饮食补充DHA可增加脑脊液中DHA的含量,有效改善AD病人的认知功能<sup>[40]</sup>,提示,AD病人脑中DHA含量的降低可能与肝脏过氧化物酶体 $\beta$ -氧化的活性降低有关,而饮食中添加的DHA可穿过血脑屏障,对脑中降低的DHA进行补充。细胞研究发现,给予神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞DHA处理后发现,A $\beta$ 前体蛋白APP的表达和APP淀粉样肽裂解途径中,裂解APP产生A $\beta$ 的BACE1和 $\gamma$ -分泌酶的活性下降,而非淀粉样肽裂解途径中,在A $\beta$ 序列内部裂解APP的 $\alpha$ -分泌酶( $\alpha$  disintegrin and metalloprotease, ADAM)活性增加,最终导致A $\beta$ 水平呈剂量依赖性降低<sup>[41,42]</sup>。DHA的中间产物NPD1可使APP由淀粉样肽途径向非淀粉样肽途径进行裂解,减少A $\beta$ 的生成,而AD病人和模型鼠脑中,NPD1的含量以及催化DHA转变为NPD1的磷脂酶A2和15-脂氧合酶的表达和活性均降低<sup>[43]</sup>,提示,不仅DHA本身,DHA的代谢产物NPD1也与AD的发生发展密切相关。

## 6 缩醛磷脂的减少与脑的功能

缩醛磷脂是甘油骨架C-1位置上含有烯醚键的磷脂。缩醛磷脂合成的前两步发生在过氧化物酶体内<sup>[44]</sup>。第一步,在过氧化物酶体基质内,磷酸甘油酮脂酰转移酶(glycerone phosphate acyl transferase, GNPAT)催化磷酸二羟丙酮(dihydroxyacetone phosphate, DHAP)脂酰化,生成1-脂酰-DHAP;第二步,在过氧化物酶体膜上,烷基磷酸甘油酮合酶(alkyl-glycerone phosphate synthase, AGPS)催化烷基取代1-脂酰-DHAP上的脂酰基,生成1-烷基-DHAP。然后,1-烷基-DHAP继续在过氧化物酶体内,或在内质网中被还原生成1-烷基-磷酸甘油,最后,1-烷基-磷酸甘油在内质网中转变为缩醛磷脂。

缩醛磷脂为细胞膜的结构成分,在调节膜的流动性中发挥重要作用,除此之外,它还参与细胞信号传导,并作为内源性抗氧化剂抵抗氧化应激<sup>[45]</sup>。研究发现,脂多糖注射的小鼠脑中,炎症因子白介素IL-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子TNF- $\alpha$ 的表达

增加,  $A\beta$  生成增加, 而给予缩醛磷脂后, 炎症因子的表达以及  $A\beta$  的生成均被抑制<sup>[46, 47]</sup>; AD 病人脑中, 缩醛磷脂含量明显降低<sup>[47]</sup>, 表明缩醛磷脂对脑正常功能的发挥有保护作用。

## 7 氧化应激与脑的功能

活性氧 ROS 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 物质产生过多会导致氧化应激。过氧化物酶体既可产生 ROS/RNS, 又可清除 ROS/RNS。催化脂肪酸  $\beta$ -氧化第一步的酶——ACOX 是过氧化物酶体中产生 ROS 的主要的酶<sup>[48]</sup>。产生的 ROS 主要为超氧阴离子( $O_2^{\cdot-}$ )和  $H_2O_2$ 。过氧化物酶体中一氧化氮合酶 2 (nitric oxide synthase, NOS2) 是产生 RNS 的主要的酶<sup>[49]</sup>。产生的 RNS 主要为一氧化氮自由基( $NO\cdot$ )和过氧化亚硝基( $ONOO\cdot$ )。过氧化物酶体中也有清除 ROS/RNS 的酶, 如过氧化氢酶 (catalase, CAT), 铜锌超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase, SOD1)、过氧化物氧化还原酶 5 (peroxiredoxin 5, PRDX5) 和谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione-S-transferase, GST) 等。其中, CAT 是过氧化物酶体的标志酶, 约占过氧化物酶体酶总量的 40%, 其作用是还原  $H_2O_2$  为  $H_2O$ <sup>[50]</sup>。

细胞中这些活性物质的产生和清除处于动态平衡, 一旦平衡失调, 就会发生氧化应激与氧化损伤, 导致疾病的发生。研究发现, 抗氧化酶 CAT、SOD 和 GST 的活性随年龄的增加而降低<sup>[51]</sup>; AD 病人血中, CAT 的活性降低<sup>[52]</sup>, 表明过氧化物酶体抗氧化酶活性下降与 AD 的发生发展有关。细胞研究发现, 给予神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞  $A\beta$  处理后,  $A\beta$  可以与 CAT 发生结合, 而结合后, CAT 的活性降低, 使细胞中  $H_2O_2$  的含量增加<sup>[53]</sup>。 $A\beta$  的前体蛋白 APP 过表达的 SH-SY5Y 细胞, 细胞中 CAT 的活性明显降低, ROS 生成增加<sup>[54]</sup>。而  $H_2O_2$  处理的原代培养的小鼠皮质神经元, 细胞中 APP 和 BACE1 的表达均增加<sup>[55]</sup>。这些结果提示,  $A\beta$  及其前体蛋白 APP 均可促进 ROS/RNS 的产生, 而 ROS/RNS 的生成增加又能够提高 APP 和 BACE1 的表达和活性, 促进  $A\beta$  的生成, 这种正反馈会加速神经细胞损伤, 引起细胞凋亡而最终导致 AD 的发生。

## 8 总结与展望

虽然过氧化物酶体在 AD 发生发展中的作用还在不断探索中, 但其功能异常导致 AD 发生的具体机制已初具雏形: 衰老等因素使神经细胞中

过氧化物酶体的功能发生异常, 引起 VLCFA 聚集, DHA 和缩醛磷脂合成减少, 氧化还原反应失衡, 引发细胞的氧化应激和炎症反应, 对细胞造成损伤, 这种损伤又进一步加剧过氧化物酶体的功能异常, 从而形成级联反应, 最终导致 AD 的发生。因此, 过氧化物酶体功能异常可能是 AD 发生发展的始动因素之一。对这一机制的不断完善和更新不仅可以为 AD 的早日破解提供新的线索, 而且将为 AD 的预防和治疗提供新的靶点。

## 参考文献(References):

- [1] ISLINGER M, GRILLE S, FAHIMI H D, *et al.* The peroxisome: an update on mysteries[J]. *Histochemistry and Cell Biology*, 2012, 137(5): 547-574.
- [2] MAYEUX R, STERN Y. Epidemiology of Alzheimer disease[J]. *Cold Spring Harb Perspectives in Medicine*, 2012, 2(8):1-18.
- [3] QUERFURTH H W, LAFERLA F M. Alzheimer's disease[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362(4): 329-344.
- [4] FANELLI F, SEPE S, D'AMELIO M, *et al.* Age-dependent roles of peroxisomes in the hippocampus of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2013, 8(1): 8-26.
- [5] LIZARD G, ROUAUD O, DEMARQUOY J, *et al.* Potential roles of peroxisomes in Alzheimer's disease and in dementia of the Alzheimer's type[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2012, 29(2): 241-254.
- [6] HUBER N, GUIMARAES S, SCHRADER M, *et al.* Charcot-Marie-Tooth disease-associated mutants of GDAP1 dissociate its roles in peroxisomal and mitochondrial fission[J]. *EMBO Reports*, 2013, 14(6):545-452.
- [7] CIMINI A, BENEDETTI E, D'ANGELO B, *et al.* Neuronal response of peroxisomal and peroxisome-related proteins to chronic and acute Abeta injury[J]. *Current Alzheimer Research*, 2009, 6(3): 238-251.
- [8] AHLEMEYER B, NEUBERT I, KOVACS W J, *et al.* Differential expression of peroxisomal matrix and membrane proteins during postnatal development of mouse brain[J]. *Journal of Comparative Neurology*, 2007, 505(1): 1-17.
- [9] HOUDOU S, TAKASHIMA S, SUZUKI Y. Immunohistochemical expression of peroxisomal enzymes in developing human brain[J]. *Molecular and Chemical Neuropathology*, 1993, 19(3): 235-248.
- [10] KOCH J, BROCARD C. PEX11 proteins attract Mif and human Fis1 to coordinate peroxisomal fission[J]. *Journal of Cell Science*, 2012, 125(16): 3813-3826.
- [11] KRAUSE C, ROSEWICH H, WOEHLE A, *et al.* Functional analysis of PEX13 mutation in a Zellweger syndrome patient reveals novel homo-oligomerization of PEX13 and its role in human peroxisome biogenesis[J]. *Human Molecular Genetics*, 2013, 22(19): 3844-3857.
- [12] LEE P R, RAYMOND G V. Child neurology: Zellweger syndrome[J]. *Neurology*, 2013, 80(20): e207-210.
- [13] MÜLLER C C, NGUYEN T H, AHLEMEYER B, *et al.* PEX13 deficiency in mouse brain as a model of Zellweger syndrome: abnormal cerebellum formation, reactive gliosis and oxidative stress[J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2011, 4(1): 104-119.
- [14] CIMINI A, MORENO S, D'AMELIO M, *et al.* Early biochemical and morphological modifications in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: a role for peroxisomes[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2009, 18(4): 935-952.
- [15] INESTROSA N C, CARVAJAL F J, ZOLEZZI J M, *et al.* Peroxisome proliferators reduce spatial memory impairment, synaptic failure, and neurodegeneration in brains of a double transgenic mice model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2013, 33(4): 941-959.
- [16] CIMINI A, BENEDETTI E, D'ANGELO B, *et al.* Neuronal response of peroxisomal and peroxisome-related proteins to chronic and acute Abeta injury[J]. *Current Alzheimer Research*, 2009, 6(3): 238-251.
- [17] WANDERS R J, WATERHAM H R. Biochemistry of mam-

- malian peroxisomes revisited[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2006, 75(1): 295–332.
- [18] WIESINGER C, KUNZE M, REGELSBERGER G, *et al.* Impaired very long-chain acyl-CoA  $\beta$ -oxidation in human X-linked adrenoleukodystrophy fibroblasts is a direct consequence of ABCD1 transporter dysfunction[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(26): 19269–19279.
- [19] OFMAN R, DIJKSTRA I M, van ROERMUND C W, *et al.* The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2010, 2(3):90–97.
- [20] SASSA T, WAKASHIMA T, OHNO Y, *et al.* Lorenzo's oil inhibits ELOVL1 and lowers the level of sphingomyelin with a saturated very long-chain fatty acid[J]. *Journal of Lipid Research*, 2014, 55(3): 524–530.
- [21] BAARINE M, ANDROLETTI P, ATHIAS A, *et al.* Evidence of oxidative stress in very long chain fatty acid-treated oligodendrocytes and potentialization of ROS production using RNA interference-directed knockdown of ABCD1 and ACOX1 peroxisomal proteins[J]. *Neuroscience*, 2012, 213(14): 1–18.
- [22] VERHEIJDEN S, BOTTELBERGS A, KRYSKO O, *et al.* Peroxisomal multifunctional protein-2 deficiency causes neuroinflammation and degeneration of Purkinje cells independent of very long chain fatty acid accumulation[J]. *Neurobiology of Disease*, 2013, 58(10): 258–269.
- [23] BAES M, AUBOURG P. Peroxisomes, myelination, and axonal integrity in the CNS[J]. *Neuroscientist*, 2009, 15(4): 367–379.
- [24] KHAN M, SINGH J, GILG A G, *et al.* Very long-chain fatty acid accumulation causes lipotoxic response via 5-lipoxygenase in cerebral adrenoleukodystrophy[J]. *Journal of Lipid Research*, 2010, 51(7): 1685–1695.
- [25] FOURCADE S, LÓPEZ-ÉRAUSKIN J, RUIZ M, *et al.* Mitochondrial dysfunction and oxidative damage cooperatively fuel axonal degeneration in X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Biochimie*, 2014, 98(3): 143–149.
- [26] LÓPEZ-ÉRAUSKIN J, GALINO J, RUIZ M, *et al.* Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in the peroxisomal disease X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Human Molecular Genetics*, 2013, 22(16): 3296–3305.
- [27] ZARROUK A, VEJUX A, NURY T, *et al.* Induction of mitochondrial changes associated with oxidative stress on very long chain fatty acids (C22:0, C24:0, or C26:0)-treated human neuronal cells (SK-NB-E)[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 2012(1): 1–15.
- [28] KOU J, KOVACS G G, HÖFTBERGER R, *et al.* Peroxisomal alterations in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathologica*, 2011, 122(3): 271–283.
- [29] SHI R, ZHANG Y, SHI Y, *et al.* Inhibition of peroxisomal  $\beta$ -oxidation by thioridazine increases the amount of VLCFAs and A $\beta$  generation in the rat brain[J]. *Neuroscience Letters*, 2012, 528(1): 6–10.
- [30] WANDERS R J, KOMEN J, FERDINANDUSSE S. Phytanic acid metabolism in health and disease[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, 1811(9): 498–507.
- [31] BUSANELLO E N, ZANATTA Á, TONIN A M, *et al.* Marked inhibition of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> (+)-ATPase activity and the respiratory chain by phytanic acid in cerebellum from young rats: possible underlying mechanisms of cerebellar ataxia in Refsum disease[J]. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2013, 45 (1–2): 137–144.
- [32] RÖNICKE S, KRUSKA N, KAHLERT S, *et al.* The influence of the branched-chain fatty acids pristanic acid and Refsum disease-associated phytanic acid on mitochondrial functions and calcium regulation of hippocampal neurons, astrocytes, and oligodendrocytes[J]. *Neurobiology of Disease*, 2009, 36(2): 401–410.
- [33] KRUSKA N, REISER G. Phytanic acid and pristanic acid, branched-chain fatty acids associated with Refsum disease and other inherited peroxisomal disorders, mediate intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling through activation of free fatty acid receptor GPR40[J]. *Neurobiology of Disease*, 2011, 43(2): 465–472.
- [34] ABU-OUF N M, JAN M M. The influence of fish oil on neurological development and function[J]. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2014, 41(1): 13–18.
- [35] BAZAN N G. Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain protection [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2009, 81(2–3): 205–211.
- [36] FAROQUI A A. n-3 fatty acid-derived lipid mediators in the brain: new weapons against oxidative stress and inflammation[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2012, 19(4): 532–543.
- [37] ASTARITA G, JUNG K M, BERCHTOLD N C, *et al.* Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12538.
- [38] VERHEIJDEN S, BECKERS L, DE MUNTER S, *et al.* Central nervous system pathology in MFP2 deficiency: Insights from general and conditional knockout mouse models[J]. *Biochimie*, 2014, 98(3): 119–126.
- [39] ASTARITA G, JUNG K M, BERCHTOLD N C, *et al.* Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12538.
- [40] FREUND LEVI Y, VEDIN I, CEDERHOLM T, *et al.* Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegaAD study[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2014, 275 (4): 428–436.
- [41] VESZELKA S, TÓTH A E, WALTER F R, *et al.* Docosahexaenoic acid reduces amyloid- $\beta$  induced toxicity in cells of the neurovascular unit[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2013, 36 (3): 487–501.
- [42] GRIMM M O, KUCHENBECKER J, GRÖSGEN S, *et al.* Docosahexaenoic acid reduces amyloid beta production via multiple pleiotropic mechanisms[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(16): 14028–14039.
- [43] ZHAO Y, CALON F, JULIEN C, *et al.* Docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 induces neuronal survival via secretase- and PPAR $\gamma$ -mediated mechanisms in Alzheimer's Disease Models[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15816.
- [44] BRITES P, MOOYER P A, MRABET L, *et al.* Plasmalogens participate in very-long-chain fatty acid-induced pathology[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt2): 482–492.
- [45] BRAVERMAN N E, MOSER A B. Functions of plasmalogen lipids in health and disease[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, 1822(9): 1442–1452.
- [46] IFUKU M, KATAFUCHI T, MAWATARI S, *et al.* Anti-inflammatory/anti-amyloidogenic effects of plasmalogens in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in adult mice[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2012, 9(1): 197–209.
- [47] ROTHHAAR T L, GRÖSGEN S, HAUPENTHAL V J, *et al.* Plasmalogens inhibit APP processing by directly affecting  $\gamma$ -secretase activity in Alzheimer's disease[J]. *Scientific World Journal*, 2012, 2012:141240.
- [48] SCHÖNFELD P, DYMKOWSKA D, WOJTCZAK L. Acyl-CoA-induced generation of reactive oxygen species in mitochondrial preparations is due to the presence of peroxisomes[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2009, 47(5): 503–509.
- [49] LOUGHRAN P A, STOLZ D B, BARRICK S R, *et al.* PEX7 and EBP50 target iNOS to the peroxisome in hepatocytes[J]. *Nitric Oxide*, 2013, 31(4): 9–19.
- [50] ANTONENKOV V D, GRUNAU S, OHLMEIER S, *et al.* Peroxisomes are oxidative organelles[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2010, 13(4): 525–537.
- [51] VENKATESHAPPA C, HARISH G, MAHADEVAN A, *et al.* Elevated oxidative stress and decreased antioxidant function in the human hippocampus and frontal cortex with increasing age: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Neurochemical Research*, 2012, 37(8): 1601–1614.
- [52] KLUGMAN A, NAUGHTON D P, ISAAC M, *et al.* Antioxidant enzymatic activities in Alzheimer's disease: the relationship to acetylcholinesterase inhibitors[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2012, 30(3): 467–474.
- [53] HABIB L K, LEE M T, YANG J. Inhibitors of catalase-amyloid interactions protect cells from beta-amyloid-induced oxidative stress and toxicity[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(50): 38933–38943.
- [54] WAN L, NIE G, ZHANG J, *et al.* Overexpression of human wild-type amyloid- $\beta$  protein precursor decreases the iron content and increases the oxidative stress of neuroblastoma SH-SY5Y cells[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2012, 30(3): 523–530.
- [55] TAN J L, LI Q X, CICCOTOSTO G D, *et al.* Mild oxidative stress induces redistribution of BACE1 in non-apoptotic conditions and promotes the amyloidogenic processing of Alzheimer's disease amyloid precursor protein[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61246.