

# بررسی ساختار و عملکرد آنزیم پاراکسوناز (PON) و ارتباط آن با بیماری‌های مختلف

● نازنین زارعی

دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران



● دکتر فریبا نباتچیان

دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[fnabatchian@yahoo.com](mailto:fnabatchian@yahoo.com)



## چکیده

کلمات کلیدی: پاراکسوناز، بیماری، ساختمان آنزیم

## مقدمه

پاراکسوناز (PON1) یک آریل دی آلکیل فسفاتاز (EC 3.1.8.1) با ۳۵۴ اسید آمینه و حجم مولکولی 43KD می‌باشد. سه فرم ژنوتیپی برای PON شناخته شده‌اند که با گروه ژن‌های PON1، PON2، و PON3 کد می‌شوند و بر بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارند (۱-۳). PON1 در کبد ساخته می‌شود و با اتصال به HDL در پلاسما منتقل می‌شود. PON2 یک پروتیین درون سلولی است که همه جا بیان می‌شود و با HDL مرتبط است. فعالیت کم PON1 شرایط بیماری عروقی را پیش بینی می‌کند. اما ارتباط فیزیکی PON1 با HDL و حضور اجزای تنظیم کننده مسیر کلاسترول در لوکوس PON1 حاکی از ارتباط بیشتر PON1 با لیپوپروتیین هاست که در نقش آن در بیماری عروقی، بیماری‌های کلیوی، دیابت و سایر بیماری‌ها مهم است.

## تاریخچه

در سال ۱۹۶۴ آبراهام مزور اولین کسی بود که حضور آنزیم پاراکسوناز را در بافت حیوان گزارش داد که طبق مشاهدات او، این آنزیم قادر بود ترکیبات ارگانوفسفات را هیدرولیز کند (۴). این گزارش منجر به شناسایی اولیه

خانواده پاراکسونازها در انسان شامل ژن‌های PON1، PON2، PON3 می‌باشند. این ژن‌ها روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارند و از نظر ساختاری مشابه یکدیگرند. بین توالی نوکلئوتیدی این سه ژن حدود ۷۰٪ شباهت وجود دارد. هر سه دارای ۹ اگزون هستند که در مورد PON1 یک کد اضافی در موقعیت ۱۰۶ (لیزین) در اگزون ۴ دارد که در سایر ایزو آنزیم‌ها حضور ندارد. برخلاف پاراکسوناز ۱، پاراکسوناز ۲ و ۳ فعالیت پاراکسونازی و آریل استرازی محدودتری دارند و بیشتر دارای نقش آنتی اکسیدانی هستند و اکسیداسیون داخل سلولی را کاهش می‌دهند. پاراکسوناز ۲ یک آنزیم درون سلولی است و اکسیداسیون LDL را در سلول کاهش می‌دهد. پاراکسوناز ۳ کمتر از پاراکسوناز ۱ با HDL سرمی ارتباط دارد.

mRNA آنزیم PON3 عمدتاً در کبد و کمتر در کلیه بیان می‌شود. mRNA آنزیم PON1 در کبد بیان می‌شود. در حالی که mRNA آنزیم PON2 در بافت‌های مختلفی بیان می‌شود. سنجش غلظت این آنزیم‌ها در بیماری‌های مختلف نظیر: آرتریت روماتوئید، هایپرتیروئیدسم، اوتیسم، آلزایمر، اورمی، آترواسکلروز، بیماری عروق کرونر، انواع دیابت، مصرف سیگار، هیپرلیپیدمی، بیماری‌های کبدی و کلیوی، ارزش تشخیصی دارد.

## □ معرفی آنزیم و ساختمان آن

PON1 متعلق به خانواده پاراکسوناز است که شامل ۳ ایزو آنزیم PON1, PON2, PON3 است. هر سه ژن کد کننده این آنزیمها پشت سر هم روی بازوی بلند کروموزوم ۷ (7q21.3-q22.1) جای دارند (۱۶). PON1 و PON3 در بافت‌های متعددی شامل کبد، ریه، مغز و میوکاردا بیان می‌شوند (۱۴).

cDNA پاراکسوناز ۱، یک پروتئین ۳۵۵ آمینو اسیدی را کد می‌کند که فقط انتهای آمینی باقیمانده طی ترشح و بلوغ خارج می‌شود. سکانس باقی مانده برای همکاری PON1 با ذرات HDL مورد نیاز است (۲۳).

PON1 یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی ۴۳ کیلوالتون و شامل ۳۵۴ آمینو اسید می‌باشد. PON1 یک هیدرولاز وابسته به یون کلسیم، استراز جدا کننده عمدتاً استیک اسید (فنیل استات، تیوفنیل استات، ۲-نفتیل استات)، فسفات معدنی حشره کش ها و مواد شیمیایی فلج کننده اعصاب (زومان و سارین) می‌باشد. به نظر می‌رسد از آنجایی که ترکیباتی که توسط PON1 هیدرولیز می‌شوند، غیرفیزیولوژیک هستند، فعالیت‌های پاراکسونازی و آریل استرازهای عملکردهای فیزیولوژیکی آنزیم PON1 نمی‌باشند. اخیراً یک فعالیت جدید از PON1 با عنوان فعالیت لاکتونازی منتشر شده است. این آنزیم، آروماتیک‌ها، لیفاتیک لاکتون‌ها، دی هیدروکومارین، گاما بوتیرولاکتون و هموسیستتین تیولاکتون‌های متنوعی را هیدرولیز می‌کند. این آنزیم همچنین عملکرد متضاد لاکتون سازی گاما و افسیلین هیدروکسی کربوکسیلیک اسیدها را کاتالیز می‌کند (۱۸).

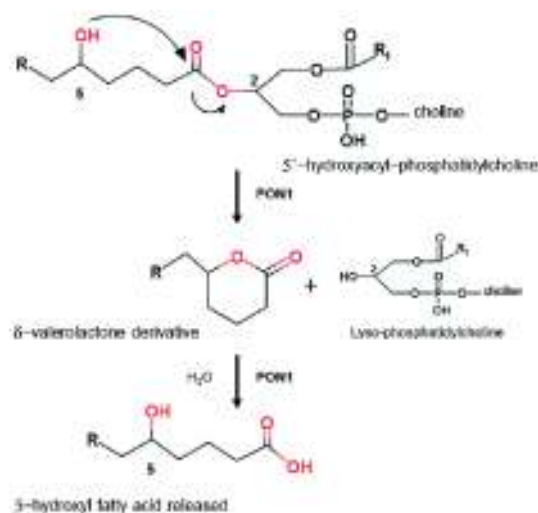
آنزیم PON1 به علت تمایل بالا به لاکتون‌ها، به خصوص لاکتون‌های خاص چربی دوست، یک لاکتوناز چربی دوست نیز در نظر گرفته می‌شود.

مشاهده شده که این آنزیم‌ها آروماتیک لاکتون‌ها را بیشتر از آلیفاتیک لاکتون‌ها، هیدرولیز می‌کنند، کومارین توسط PON1 هیدرولیز نمی‌شود (۱۹). apoA-1 فعالیت لاکتوناز PON1 را تا ۲۰ برابر تحریک می‌کند، در حالی که فعالیت پاراکسونازی و آریل استراز را کمتر تحت

آنزیم پاراکسوناز سرم انسان (PON1) در اوایل دهه ۱۹۵۰ شد (۱،۵). PON1 بعد از کشف ویژگی‌اش در هیدرولیز سوبسترای ارگانوفسفات پاراکسون، که متابولیت سمی حشره کش پاراتیون می‌باشد؛ پاراکسوناز نامیده شد. چون PON1 می‌توانست همچنین آروماتیک استرها مثل فنیل استات را هیدرولیز کند. اصطلاح A استراز برای این آنزیم که هر دو ترکیب را هیدرولیز می‌کرد، معرفی شد (۱،۵). این مسئله منجر به بحث بیشتر در طول سال‌های پیاپی شد که آیا یک آنزیم یا دو آنزیم مسئول فعالیت پاراکسونازی و آریل استراز می‌باشند؛ ولی بالاخره شواهد نهایی حاکی از آن بودند که هر دو فعالیت پاراکسونازی و آریل استراز جزو عملکردهای PON1 می‌باشند (۲).

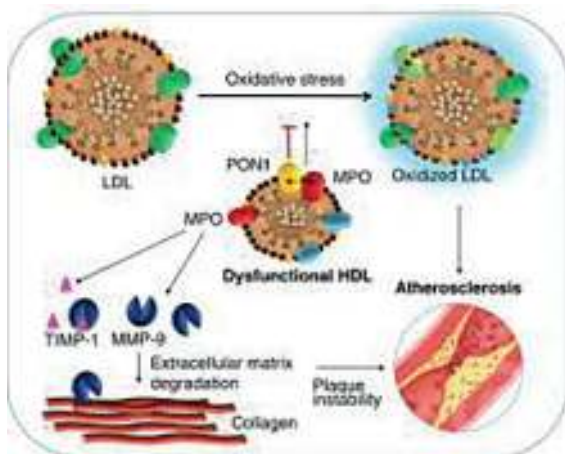
با تحقیقات مک‌نس و همکارانش پیرامون نقش PON1 در جلوگیری از تجمع لیپوپراکسیدها در لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL)، ارتباط بین PON با بیماری‌های قلبی عروقی مطرح شد (۳).

PON1 با بیماری‌هایی نظیر سکته مغزی و پارکینسون نیز در ارتباط است (۱۳-۶). عمده فعالیت پاراکسوناز در ارتباط با نقش هیدرولیتیک آن در مقابل ترکیبات فسفات‌دار است (۱۴). نام آنزیم برگرفته شده از فعالیتش در هیدرولیز فسفات معدنی سوبسترای پاراکسون که یک متابولیت سمی حشره کش پاراتیون می‌باشد (۱۵) (شکل ۱).



شکل ۱- واکنش آنزیمی پاراکسوناز





شکل ۲- نقش فیزیولوژیک پاراکسوناز

### □ واریانت های ژنتیکی PON1

ژن های کد کننده PONs در توالی کد کننده ژن ها (SNPs) توصیف شده اند؛ یعنی تا کنون دو پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی از آن شناخته شده است: استخلاف Gln(Q)\Arg در جایگاه R و استخلاف Leu(L)\Met(M) در جایگاه ۵۵ (۸).

استخلاف های آمینو اسید Q\R در جایگاه ۱۹۲ یک اثر قابل توجه در فعالیت کاتالیتیک آنزیم با دو واریانت (PON1 Q19) و (PON1 R192) دارد.

**wild-type enzyme:** در هیدرولیز پاراکسون و فیتروکسون فعال تر است ولی؛ دیازوکسون، سارین و زومان را آهسته تر هیدرولیز می کند و در مقایسه با واریانت آلوانزیم PON1 R192 فعالیت مشابهی با فنیل استات دارد (۳۳). تفاوت هایی بین ایزو فرم های آنزیمی بر مبنای مؤثر بودنشان در کاهش اکسیداسیون LDL وجود دارد. واریانت های آلوانزیم R کمتر از آلوانزیم Q در این اکسیداسیون نقش دارند که ناشی از فعالیت کمتر آلوانزیم R در هیدرولیز لیپید پراکسیدها است (۳۳، ۳۴). با وجود تفاوت های متمایز کننده در فعالیت های واریانت های پلی مورفیک، به هر حال یک واریاسیون با توزیع وسیع از آنزیم در بین افراد با ژنوتیپ مشابه وجود دارد (۳۵). دو تا از پلی مورفیسم های اصلی PON1 در اثر جانمایی های آمینو اسید (Gln-Arg) در جایگاه ۱۹۲ تشکیل می شوند.

تأثیر قرار می دهد (۲۰). هیدروکسیل اسید هر سوپسترای لاکتون می تواند توسط PON1 لاکتونیزه شود (فعالیت معکوس) (۲۱).

ثابت شده است که PON1 همچنان می تواند آروماتیک استرهایمانند فنیل استات (فعالیت آریل استرازی (EC 3.1.1.2) را هیدرولیز کند، بنابراین اصطلاح A استراز به آنزیمی داده می شود که هر دو سوپسترا را هیدرولیز می کند (۲۲، ۲۳، ۲۴). در مطالعات آزمایشگاهی (invitro) نشان داده شده که PON1 لاکتون های هیدروکسیل مشتق از اسیدهای چرب غیراشباع مانند: آراشیدونیک اسید و دوکوزا هگزانوئیک اسید را متابولیزه می کند. این آنزیم بعضی از محصولات اکسیداسیون فسفولیپید مثل ایزوپروستان، کریوکسیل و آلدئید استرها مثل هیدروکسی پراکسیدهای فسفاتیدیل کولین دارای فعالیت مشابه فسفولیپاز A2 را هیدرولیز می کند (۲۵). بنابراین فرض شده که لاکتون ها، هیدروکسیل ها و اکسیداسیون های مشتق از اسیدهای چرب غیراشباع (PUFAs) احتمالاً سوپستراهای داخلی آنزیم هستند (۲۶). اخیراً یافت شده است که PON1 در برابر سایر ترکیبات داخلی مثل استروژن استرها، به عنوان هیدرولیزکننده استرها در جایگاه ۳ حلقه استروئیدی A فعالیت می کند (۲۷). PON1 عامل اصلی محافظت کننده از سیستم عصبی در برابر ارگانوفسفات های مواد مخدر اعصاب که وارد گردش خون می شوند؛ می باشد (۲۸). سطح PON1 توسط فاکتورهای محیطی متنوعی مثل استاتین و سیتوکین ها تحت تأثیر قرار می گیرد (۲۹).

استاتین ها فعالیت PON1 را با افزایش تنظیم بیان PON1 کبدی، افزایش می دهند (۲۹). همچنین بیان سلولی PON2 با استاتین ها تنظیم می شود. آنتی اکسیدان های مغزی مثل پلی فنول ها، بیان mRNA و فعالیت PON1 را توسط رسپتور آریل هیدروکربن افزایش می دهند (۳۰). همچنین بیان شده که PON1 فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF) و آراشیدونیک اسید مشتق از جایگاه sn-2 فسفاتیدیل کولین را هیدرولیز می کند (۳۱، ۳۲).

در ناحیه کد کننده ژن و در جایگاه ۵۵، جانشینی یک لوسین به جای متیونین آلل‌ها در کدون ۱۹۲ (آلل) PON1 با فعالیت و غلظت آنزیمی  $G > C$  PON1(-107 C>T, -162A>G, -824G>A, -907) گزارش شده‌اند که بر بیان و همچنین غلظت سرمی آنزیم اثر می‌گذارد (۶۶-۶۴). در میان آن‌ها، پلی مورفیسم-۱۰۷  $C > T$  در مهم‌ترین موقعیت ژنتیکی سطح PON1، بیان شده‌اند. پلی مورفیسم  $Q > R$  ۱۹۲ مسئول اختصاصی بودن سوبسترای فعالیت هیدرولیتیک آنزیم می‌باشد (۳۶، ۳۷، ۳۸). پاراکسون بیشتر توسط ایزوفرم  $R$  ۱۹۲ هیدرولیز می‌شود (۳۶، ۳۷)؛ در حالی که دیازاکسون، سومان و سارین بیشتر توسط ایزوفرم  $Q$  ۱۹۲ هیدرولیز می‌شوند (۳۸). فعالیت پاراکسونازی این آنزیم بیشتر مورد تحقیق و گزارش قرار گرفته و اثر ترکیبی پلی مورفیسم  $Q > R$  ۱۹۲ و همچنین واریاسیون در غلظت آنزیم را منعکس می‌کند. از آنجایی که فعالیت استرازی PON1 تحت تأثیر پلی مورفیسم  $Q > R$  ۱۹۲ قرار نمی‌گیرد، غلظت PON1 می‌تواند مستقیماً با اندازه‌گیری فعالیت آریل استرازی تخمین زده شود. پلی مورفیسم ۵۵ PON1 در اتصال با سایر پلی مورفیسم‌ها در جایگاه پروموتور قرار دارد، که  $C > T$  ۱۰۷ را تحریک می‌کند و با غلظت آنزیم در ارتباط می‌باشد. به ویژه آلل  $L$  بدون در نظر گرفتن حضور گلوتامین یا آرژنین در جایگاه ۱۹۲ PON1 55 در ارتباط با افزایش غلظت آنزیم می‌باشد (۳۹).

فرض می‌شود که PON1 می‌تواند در ابتدا به ذرات با قطر کوچک ( $HDL_3$ ) که به  $HDL$  بزرگ‌تر منتقل می‌شوند، متصل شود و با کمتر از ۱۰٪ از  $HDL$  کل در ارتباطند. این افزایش در اندازه ذره، نتیجه متابولیسم  $HDL$  است که منجر به غنی شدن کلاسترول در مرکز لیپید می‌شود. این پدیده برای فعالیت ایده آل PON1 حائز اهمیت است. ذرات  $HDL$  یک محیط آمفی پاتیک را فراهم می‌کنند که برای واکنش PON1 با سوبسترایش، لازم است (۴۲).

اطلاعات وسیعی بیان می‌کنند که PON1 سرمی مهم‌ترین آنزیم در کمپلکس‌های  $HDL$  است که مسئول عملکرد محافظتی آن‌ها برای اکسیداسیون  $LDL$  است. به علاوه مطالعات متعدد اپیدمیولوژیکی بیان کرده‌اند که

پلی مورفیسم‌ها در ژن‌های کد کننده PON1، مسئول تنوع فعالیت و غلظت آنزیم و همچنین مشارکت در سطح  $HDL-C$  پلاسما می‌باشد (۴۳). چون  $HDL$  عملکردهای حفاظت عروقی زیادی دارد، مثل خارج کردن کلاسترول اضافه از بافت‌ها (انتقال معکوس کلاسترول) و جلوگیری از التهاب، محافظت از  $HDL$  نقش اصلی PON1 در پستانداران و انسان‌ها است (۴۳).

اطلاعات محدودی درباره ارتباط بین فعالیت و غلظت PON1 که به طور مستقیم اندازه‌گیری شده و بیماری شریانی کرونری که با آنژیوگرافی ثابت شده است Azarsiz یافت که فعالیت پاراکسونازی در بیماران با بیماری شریانی کرونری، کمتر از افراد سالم است.

به هر حال فعالیت و تجمع PON1 توسط فاکتورهای متنوع دیگری مثل رژیم، سبک زندگی و فاکتورهای محیطی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. پختن با روغن‌های با کیفیت پایین، سطح سرمی آنزیم را کاهش می‌دهد (۵۱). پلی فنول‌ها در غذا و استفاده متوسط الکل، فعالیت PON1 را افزایش می‌دهد (۵۲، ۵۳).

عوامل محیطی هم بر فعالیت PON1 اثر می‌گذارند (۵۵، ۵۶). سیگار کشیدن بر فعالیت PON1 اثر می‌گذارد و منجر به کاهش آن می‌شود (۵۲). فعالیت سرمی PON1 در بیماری‌های مرتبط با آتروژنز مثل دیابت، هیپرکلاسترولمی و عارضه کلیوی کاهش می‌یابد (۵۵، ۵۶). در سرم انسان، بیشترین فعالیت پاراکسونازی در ارتباط با  $HDL$  است (۵۷).

ارتباط آماری قابل توجهی بین فعالیت و غلظت آنزیم با شدت آترواسکلروز کرونری وجود دارد (۴۴). مشاهده شده که فعالیت سرمی پایین آنزیم در برابر پاراکسون یک فاکتور محافظتی برای ریسک وقایع کرونری آینده، مستقل از دیگر فاکتورها به جز  $HDL$  که PON1 یک جز آن است، می‌باشد (۵۹).

PON1 یک هیدرولاز وابسته به  $Ca$  است که دو نقش اساسی دارد: لاکتوزاز و ۳-استراز که این دو نقش مبنی بر خاصیت آنزیم در جلوگیری از تغییرات اکسیداتیو در  $LDL$  و  $HDL$  می‌باشد و بدین ترتیب در کاهش بیماری قلبی عروقی نقش دارند.



تحقیقات نشان می‌دهند که PON1 یک آنزیم وابسته به لیپید است؛ در واقع ترکیب PON در محیط هیدروفوبیک HDL برای فعالیتش ضروری است. فسفولسپیدها به ویژه آن‌هایی که اسید چرب بلند زنجیر دارند؛ آنزیم PON را پایدار می‌کنند و برای اتصال PON1 در سطح لیپوپروتئین لازم‌اند (۳۷). PON1 لیپید پراکسیدها را قبل از این که بتوانند بر سطح LDL تجمع یابند کاهش می‌دهد (۸۷، ۸۸، ۸۹).

مکانیسم‌هایی که توسط آن‌ها فعالیت PON1 ممکن است بر بیماری قلبی عروقی اثر بگذارد (CAD)؛ مستقل از واریاسیون ژنتیکی است و ارزیابی این مکانیسم‌ها هنوز ادامه دارد. به طور کلی این طور برداشت می‌شود که PON1 در فعالیت آنتی‌اکسیدانی شرکت می‌کند، در واقع نقش آنتی‌آتروژنتیک را در ساختار HDL دارا می‌باشد. به طور کلی تمام فعالیت PON1 در ارتباط با HDL کلسترول است (۷۶). به نظر می‌رسد که PON1 از اکسیداسیون LDL و HDL جلوگیری می‌کند (۷۷، ۷۸). گزارش شده که پلی‌مورفیسم PON1 19 بر LDL-C و HDL-C اکسید شده اثر می‌گذارد (۷۹، ۸۰). بر این اساس HDL ای که از PON1 موش‌های مرده، به دست می‌آید، از اکسیداسیون LDL جلوگیری نمی‌کند (۸۱) و موش‌های ترانسژنیک در حفاظت از LDL نقش دارند (۸۲). ارتباط بین فعالیت PON1 و بیماری عروقی ممکن است تحت تأثیر ارتباط بین فعالیت یا ژنوتیپ PON1 با سطح لیپید و لیپوپروتئین باشد. ارتباط فیزیکی بین PON1 و زیر جزء ۳ از HDL (HDL3) در عدم حضور بیماری عروقی (۸۳، ۸۴، ۷۶) وجود یک تنظیم‌گر نسخه برداری از کلسترول در بخش قدامی منطقه پروموتور (۶۲) PON1، حاکی از یک ارتباط مهم بین PON1 و لیپوپروتئین می‌باشد.

بر طبق گزارش‌ها فرض می‌شود که زیاد بودن سیستمین آزاد در جایگاه ۲۸۴، نقش مهمی در قابلیت آنتی‌اکسیدانی PON1، فارغ از فعالیت‌های آنزیمی متعدد دارد. حفاظت از LDL در برابر اکسیداسیون و تحریک ترشح کلسترول به خارج از ماکروفاژ فعالیت آنتی‌اکسیدانی که برای PON1 در محیط آزمایشگاه مشاهده شده، قرین فعالیتش در

فعالیت PON1 با VLDL سرم انسان تشخیص داده شده است؛ اگر چه در مقایسه با فعالیتش در ارتباط با HDL ناچیز است (۶۰). به علاوه حجم PON1 با سطح TG ارتباط مستقیم دارد در حالی که فعالیت PON1 با سطح TG رابطه معکوس دارد (۶۰).

بر اساس نتایج آزمایشگاهی PON1 خالص شده، تجمع لیپیدپراکسیداز را در LDL مهار می‌کند (۶۱). در دیواره رگ، ذره اکسید شده LDL (oxLDL) توسط رسپتور ویژه oxLDL سطح ماکروفاژ شناسایی و به داخل سلول برداشت می‌شود (۶۲). از آنجایی که هیچ مکانیسم فیدبک منفی برای این برداشت وجود ندارد، این پروسه در آخر منتهی به تجمع اضافه بار لیپید در ماکروفاژ می‌شود، که لیپید تجمع یافته در ماکروفاژ باعث اتصال آن‌ها می‌شود و یک نوار چرب آترواسکلروز را شکل می‌دهد (۶۲).

پارااکسوناز می‌تواند ذره HDL را از اکسیداسیون حفظ کند و از تمامیت و یکپارچگی HDL حفاظت کند (۶۳، ۶۴). در خون، PON1 می‌تواند هموسیستئین تیلاکتون را که یک متابولیت هموسیستئین است هیدرولیز کند (۶۵). هموسیستئین تیلاکتون‌ها می‌توانند یک اثر متضاد در سنتز پروتئینی داشته باشند و ممکن است منجر به نقص عملکرد اندوتلیالی یا آسیب عروقی شوند (۶۶). سم زدایی هموسیستئین تیلاکتون ممکن است یکی از عملکردهای محافظت کننده قلبی PON1 باشد. LDL که مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز را کاهش می‌دهد، بر فعالیت PON1، غلظت و بیان ژن PON1 اثر می‌گذارد (۶۹-۶۷).

به نظر می‌رسد که استاتین‌ها، رونویسی از PON1، را احتمالاً از طریق مکانیسم SREBP-2 افزایش می‌دهند (۶۲) (شکل ۳).



شکل ۳- مکانیسم عمل PON1

درون بدن است. Shih و همکارانش (۹۴) موش‌هایی را که فاقد PON1 بودند را پرورش دادند که هیچ فعالیت پاراکسونازی پلاسمایی در آن‌ها قابل مشاهده نبود، در حالی که هم‌تای هتروزوگوس آن‌ها ۵۰٪ کمتر فعالیت پلاسمایی پاراکسوناز را در مقایسه با موش‌های وحشی داشتند. بر طبق بچه موش‌های کنترل، HDL موش‌های فاقد PON1 نمی‌تواند مانع از اکسیداسیون LDL در مدل کشت دیواره عروق شود. به علاوه وقتی با رژیم غذایی حاوی چربی بالا، کلسترول بالا تغذیه شدند، موش‌های فاقد PON1 اجزای بیشتری از هتروزوگوس‌ها و نوع وحشی را تولید کردند. برای تعیین این که آیا افزایش بیان PON1 می‌تواند عملکرد PON1 را حفظ کند، Oda و همکارانش (۹۵) یک موشی که دستخوش تغییرات ژنتیکی شده بود و بیان PON1 در آن بالا بود (mPON1) را تهیه کردند. HDL ایزوله شده از موش‌های mPON1 در مقایسه با HDL ای که از موش‌های کنترل به دست آمده بود، در برابر پراکسیداسیون لیپیدها مقاوم‌تر بود. مجموعه این مشاهدات پیشنهاد می‌کند که HDL مرتبط با PON1 با جلوگیری از اکسیداسیون لیپید، از آترواسکلروز جلوگیری می‌کند (۹۶،۹۹). آن‌ها همچنین تأیید کردند که HDL می‌تواند توسط یک مکانیسم مستقل از انتقال معکوس کلسترول، بر آترواسکلروز اثر بگذارد.

فعالیت PON1 همچنین توسط عوامل محیطی متعددی مثل مصرف سیگار و الکل تحت تأثیر قرار می‌گیرد. فعالیت PON1 در افراد سیگاری کمتر از افراد غیر سیگاری است. به علاوه دود سیگار، مانع فعالیت PON1 در محیط آزمایشگاه می‌شود (۹۸-۱۰۰). از طرفی دیگر مصرف متوسط آجیو، شراب یا الکل، مسئول افزایش فعالیت سرمی PON1 است (۱۰۱،۱۰۲). داروها و رژیم غذایی نیز فعالیت PON1 را تنظیم می‌کنند. گزارش شده که دارو درمانی با سیمواستاتین (۱۰۳) و هورمون درمانی (۱۰۴)، فعالیت سرمی PON1 را افزایش می‌دهند؛ در حالی که غذای غنی از چربی و کربوهیدرات می‌تواند فعالیت PON1 را کاهش دهد.

احیای PON1 پس از صرف وعده غذایی طی ۴ ساعت معکوس شده و دوباره به غلظت‌های ناشتایی بر می‌گردد.

عده‌ای از دانشمندان فرض می‌کنند که این کاهش فعالیت مرتبط با فاز دینامیک متابولیسم لیپوپروتئین بعد از صرف غذاست (۱۰۵،۱۰۶).

افزایش فعالیت سرمی PON1 در اثر مصرف انار و روغن زیتون دیده شده است (۱۱۰-۱۰۸،۱۰۹). نتایج متناقض برای تنظیم فعالیت PON1 با دریافت ویتامین‌ها گزارش شده است. Jarvik et al، یک ارتباط مستقیم بین ویتامین C و E دریافتی و فعالیت سرمی PON1 گزارش کرد. در مقابل Kleemola et al (۱۱۱)، یک ارتباط معکوس بین فعالیت سرمی PON1 و بتاکاروتن دریافتی مشاهده کرد؛ در حالی که دانشمند دیگری به نام Ferre et al (۱۰۰) هیچ ارتباطی بین این دو نیافت.

### □ نقش PON1 در پیری

پیر شدن و به خصوص بیماری‌های مرتبط با پیری یک مسئله مهم اجتماعی است که بر افزایش شمار مردم در کشورهای پیشرفته، مؤثر است. امید به زندگی در حال افزایش است و نیاز گسترده‌تری به تلاش بیشتر برای کشف مکانیسم‌های مولکولی مؤثر در فیزیولوژیکی پیری وجود دارد. این روش برای فهم و جلوگیری از بیماری‌های مرتبط با پیری مهم است. خیلی از پیشرفت‌های پزشکی و سلامت عمومی تاکنون، تأثیری بر پیری نداشته‌اند؛ بنابراین خیلی از تلاش‌ها منجر به کاهش مرگ و میر و افزایش کیفیت زندگی شده‌اند. امروزه، پیر شدن یک پروسه بیولوژیکی غیر قابل اجتناب است که با یک نقص کلی در عملکرد فیزیولوژیکی، به ویژه مقاومت در برابر زخم و عفونت، مشخص شده است. الگوی پیر شدن بستگی به ژنوتیپ و شانس و محیط (تغذیه و سبک زندگی) در نسبت تقریبی ۷۰:۳۰ دارد و همچنین نتیجه ترکیب مکانیسم‌هایی است که اساساً به طور ژنتیکی، حفظ و تعمیر می‌شوند (۱۱۲). بر طبق تئوری رادیکال‌های آزاد پیری که توسط Harman (۱۱۳) چندین دهه پیش ارائه شد، استرس اکسیداتیو زمانی پیشرفت می‌کند که تعادل تنظیمی بین پیش‌اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها به هم بخورد. گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) به عنوان محصول جانبی متابولیسم نرمال، توسط سلول‌های فاگوسیت و از پراکسیداسیون لیپید،



تولید می‌شوند. آن‌ها موجب آسیب اکسیداتیو چندین سوبسترا (نوکلیک اسید، لیپیدها و پروتئین‌ها) می‌شوند. اظهار شده که ROS در سناریوی شامل پاسخ‌های پیش التهابی/ضدالتهابی و هموستاز لیپید، نقش بازی می‌کند. نقش پراکسیداسیون لیپید و ظرفیت لیوپروتئین اکسید شده در ارتباط با پروتئین‌ها، مثل apo E و Lpa پاسخ موضعی التهاب را تنظیم می‌کند (۱۱۴، ۱۱۵). در طی سال‌های گذشته آرزیمی که از لیپیدها در برابر آسیب پراکسیداتیو - پاراکسوناز ۱ (۹۲) توجه ویژه‌ای را جلب کرده؛ که بیشتر مربوط به پاتوژنز آترواسکلروز می‌باشد.

مقالات متعددی درباره احتمال درگیری پلی مورفیسم‌های PON1 در پیشرفت بیماری‌های اصلی مرتبط با سن وجود دارند؛ مقالات کمی نقش احتمالی برای ژن PON1 در پیری و افزایش طول عمر در نظر گرفته‌اند. تحقیق بر پلی‌مورفیسم‌های ۱۹۲ و ۵۵ PON1 در نمونه‌های گسترده‌ای از افراد ایتالیایی (پیر و جوان) انجام گرفت. همچنین Heijman et al (۱۱۶) در بیش از ۸۵ مطالعه، تأثیر پلی‌مورفیسم‌های PON1 را بر مرگ و میر بررسی کرد که هیچ نشانه قابل توجهی از تأثیر واریانت‌های ژن PON1 بر علت و ریسک مرگ بیماری قلبی عروقی را گزارش نکرد. تمام فعالیت‌ها (مثل فعالیت پاراکسونازی، فعالیت آرپل استرازی و فعالیت ویژه پاراکسوناز) با پیر شدن به طور کلی کاهش می‌یابند. اما دیده شده که فعالیت پاراکسوناز در طول زندگی و همچنین در نود یا صد ساله‌ها حفظ شده بود. پیشنهاد شده که فعالیت بالای پاراکسوناز از سن جوانی و در رسیدن به محدودیت‌های مهم ظرفیت زندگی انسان، مهم و مفید واقع می‌شود. از داده‌های اولیه، یک ارتباط منفی بین سطح IL-6 و فعالیت ویژه پاراکسوناز به دست آمده است.

### □ پاراکسوناز و بیماری‌های قلبی - عروقی

بیماری ایسکمی قلبی (IHD) یک عامل مرگ و میر، هم در کشورهای پیشرفته و هم در کشورهای در حال توسعه است. تخمین زده شده است که تا سال ۲۰۲۰ بیماری ایسکمی قلب، یک علت اصلی مرگ در سراسر جهان خواهد بود (۱۲۲-۱۲۰).

مطالعات اپیدمیولوژیکی یک ارتباط معکوس از LDL کلسترول و تجمع HDL کلسترول به عنوان یک ریسک فاکتور برای پیشرفت CAD و سکتة مغزی را نشان داده‌اند (۱۲۳ و ۱۲۴). از بین همه ریسک فاکتورهای شناسایی شده برای CAD، غلظت پایین HDL-C سومی، مهم‌ترین عامل است (۱۲۳). اما در انسان‌ها نقش واریانت‌های ژنتیکی PON1 سطح و فعالیت‌ها و شروع بیماری قلبی عروقی کمتر آشکار است.

فعالیت کم PON1 شرایط بیماری قلبی عروقی را پیش بینی می‌کند و پیش بینی کننده قابل اعتمادتری برای بیماری‌های قلبی عروقی نسبت به ژنوتیپ‌های عامل PON1 می‌باشد. موش‌ها با کمبود PON1 بیشتر نسبت به گونه‌های دیگر موش‌ها مستعد پیشرفت آترواسکلروز هستند؛ وقتی از رژیم پر چرب پر کلسترول تغذیه می‌کنند (۱۳۰، ۱۳۷).

نقش PON1 در بیماری قلبی عروقی، روی موش‌های دستخوش تغییرات ژنتیکی مورد بررسی قرار گرفته است. موش‌هایی که کمبود PON1 سومی داشتند با ۴۲٪ استئونوز (۱۳۰)، استعداد بیشتری برای ابتلا به آترواسکلروز داشتند (۱۳۱).

بیماران حامل کدون ۱۹۲ QQ PON1 ریسک بالاتری برای بیماری‌های قلبی عروقی دارند. افزایش سطح هموسیستئین یک ریسک فاکتور مستقل برای بیماری قلبی عروقی می‌باشد و PON1 از هموسیستئین‌الاسیون توسط HCTL هیدرولیز کننده، جلوگیری می‌کند (۵۶ و ۵۵). ما فرض می‌کنیم که PON1 عملکردهای آنتی‌آتروژنتیکی را حداقل از دو راه انجام می‌دهد: توسط جلوگیری از تجمع لیپیدهای اکسید شده از LDL و دور کردنشان و توسط سم زدایی کردن هموسیستئین تیولاکتونات (HCTL).

فعالیت سومی پاراکسوناز ۱ در آنفارکتوس حاد قلبی و آنژین ناپایدار در مقایسه با کنترل‌های سالم به طور قابل توجهی کمتر است. سطح فعالیت‌های پاراکسونازی و آرپل استرازی PON1 و بتاکلسترول در بیماران ( $p=0.213$ ) با سطح HDL-C مقایسه شد که به طور قابل توجهی در گروه با آنفارکتوس حاد و آنژین صدی در مقایسه با افراد سالم، کمتر بود.

## □ پاراکسوناز و دیابت

در مطالعه متا آنالیز اخیر که شامل ۳۵ مطالعه از سراسر جهان بود، نشان داده شد که PON1 در دیابت ملیتوس (DM) کاهش می‌یابد و با ریسک ماکروآنژیوپاتی و میکروآنژیوپاتی دیابتی در ارتباط است (۱۳۲). به علاوه در متاآنالیز دیگر، نشان داده شد که پلی مورفیسم های PON1 در استعداد ابتلای فرد به ماکروآنژیوپاتی دیابتی نقش مهمی دارند (۱۳۳).

PON1 در بیماران کمتر از افراد سالم است ( $p < 0.01$ )، به علاوه PON1 در دیابت ملیتوس تایپ ۱ (T1DM) کمتر از دیابت ملیتوس تایپ ۲ (T2DM) ( $p < 0.01$ ) است. علاوه بر این سطح FBG, HbA1 و لیپید در افراد دیابتی بیشتر است ( $p < 0.05$ ).

T1DM (افراد مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۱) و T2DM (افراد مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲) غلظت کمتری از PON1 را نسبت به افراد سالم دارند. T1DM سطح پایین‌تری از PON1 را نسبت به T2DM دارند. PON1 به طور معکوس با لیپیدهای بد در طی دیابت در ارتباط است، ولی با لیپیدهای خوب به طور مستقیم در ارتباط است.

ارتباط قابل توجهی بین PON1 و طول دیابت در T1DM و T2DM وجود دارد. یک ارتباط قوی بین طول دیابت وجود دارد و ریسک پیشرفت CHD را همانند یک ریسک فاکتور مستقل افزایش می‌دهد (۱۳۴). نتایج، اهمیت PON1 را به عنوان یک شاخص اولیه برای پیشرفت CVD در میان DM (افراد مبتلا به دیابت ملیتوس) نشان می‌دهند. بنابراین، استعداد ابتلا به بیماری قلبی عروقی (CVD) تقریباً دو تا چهار برابر در بیماران DM مقایسه با افراد سالم بیشتر است (۱۳۵).

## □ نقش PON1 در جلوگیری از آترواسکلروز در بیماران با بیماری مزمن کلیوی

CVD علت اصلی مرگ و میر در بیماران مزمن کلیوی (CRF) و ۵۰٪ از سایر مرگ‌ها می‌باشد (۱۳۶). CRF متناوباً در ارتباط با نقص در انتقال لیپوپروتئین، تغییر در غلظت لیپوپروتئین و شرایط نامعمول در لیپید و آپوپروتئین

لیپوپروتئین‌ها است. این افزایش استعداد بیماران تا حدودی توسط افزایش اکسیداسیون LDL و افزایش آتروژنز بیان می‌شود (۱۳۷). در پاتوژنز CVD در CRF عوامل متعددی نقش دارند (۱۳۸). اما علت دقیق افزایش استعداد بیماران CRF به آتروژنز، هنوز تحت بررسی است. چندین مشاهده کاهش فعالیت PON1 را در بیماران CRF به ویژه آن‌هایی که همودیالیز انجام می‌دهند را نشان داده است (۱۴۰). کاهش فعالیت PON1، افزایش احیا در خصوصیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌آتروژنیکی را نشان می‌دهد؛ که می‌تواند یک فاکتور ضروری برای بلوغ زودرس عروق باشد (۱۴۰). کاهش فعالیت PON1 می‌تواند نتیجه غلظت کم HDL در بیماران CRF باشد که بیان شده که HDL ناقل اصلی سرمی PON1 می‌باشد. بر اساس مطالعات انجام شده به نظر نمی‌رسد که غلظت HDL و توزیع فنوتیپی آن تنها عامل‌های تعیین کننده باشند (۱۴۱). دیگر توضیحات محتمل برای کاهش فعالیت PON1 در بیماران CRF ممکن است محیط اورمی نامساعد ناشی از بقای توکسین‌های اورمی و یا مولکول‌های میانه شامل گلیسیره کرده محصولات درونی (AGE) باشد؛ پپتیدها و ترکیبات اضافی آزاد می‌توانند در کاهش فعالیت PON1، یک نقش مکانیستیک بازی کنند (۱۴۲، ۱۴۳). اگر ثابت شود که این مولکول‌ها در این قضیه دخالت دارند، گزینه‌های درمانی جدیدی در پیشگیری از پیشرفت CVD با طراحی دارو علیه این مولکول‌ها، پیشنهاد می‌شوند. از طرفی نویسندگان دیگر امکان انتشار مهارکننده‌های اندوژنی PON در خون بیماران CRF را رد کردند (۱۴۴، ۱۴۳، ۱۳۷).

مطالعات کمی درباره فعالیت PON1 در سناریوی هندی Prakash et al (۱۴۵) کاهش چشمگیر فعالیت PON1 را در بیماران CRF نشان دادند. کاهش در بیماران CRF که همودیالیز می‌کردند؛ بیشتر بود. نویسندگان همچنین ارتباط مثبت بین PON1 و HDL و دیگر آنتی‌اکسیدان‌ها مثل تیول‌ها و ارتباط منفی با LDL و لیپیدهای پرواکسیداز را گزارش کردند. نویسندگان دیگر همچنین کاهش مشابهی را در فعالیت PON1 در بیماران CRF گزارش کردند؛ همچنین آن‌ها یک ارتباط مثبت بین کراتینین سرم و لیپیدپراکسیدازها را گزارش کردند؛ در



حالی که یک ارتباط منفی بین PON1 و پروتیین تیولها دیده شد (۱۴۶). متشابهها KrishnaSwamy et al کاهش فعالیت PON1 را در بیماران CRF که همودیالیز و یا دیالیز صفاق انجام می‌دهند را گزارش کرده است اما آن‌ها سطح نرمالی از PON1 را در بیماران پیوندی یافتند. آن‌ها همچنین افزایش قابل توجه آنتی بادی‌ها در اکسید کردن LDL در گروه همودیالیز را در مقایسه با افرادی که دیالیز صفاق انجام می‌دانند و یا افراد پیوندی گزارش داده‌اند (۱۴۷).

Schivan et al (۱۴۸) یافت که فعالیت سرمی PON1 به طور قابل توجهی در بیماران اورمی، کاهش یافته است. آن‌ها همچنین گزارش کردند که احتمالاً اجزای انتخابی HDL علت اصلی کاهش فعالیت PON1 باشند. نویسندگان دیگر گزارش کردند که یک علت احتمالی کاهش فعالیت PON1 در بیماران CRF، می‌تواند سطح کم HDL و apo-A1 باشد (۱۴۹). کاهش فعالیت PON1 در بیماران CRF ممکن است ظرفیت آنتی اکسیدانی HDL را نشان دهد. این ممکن است اکسیداسیون LDL توسط لیپید پراکسیداسیون را افزایش دهد و بدین ترتیب به پیشرفت آترواسکلروز در CRF سرعت می‌بخشد. همچنین گزارش شده که فعالیت PON1، با افزایش شدت بیماری کلیه، کاهش می‌یابد (۱۴۶). بیمارانی که طولانی مدت همودیالیز انجام می‌دادند فعالیت PON1 را کاهش داده‌اند و این می‌تواند به سطح کاهش یافته HDL کلسترول APOA1 مرتبط باشد (۱۵۰). افزایش حساسیت بالای پروتیین C-reactive (HS – CRP) با لیپوپروتیین غیر عادی در ارتباط است؛ کاهش فعالیت PON1 و افزایش استرس اکسیداتیو مرتبط با اورمی، ممکن است در افزایش ریسک بیماری قلبی عروقی در افراد تحت همودیالیز مشارکت کند (۱۴۵، ۱۵۱). نشان داده شده که فعالیت PON1 در بیماران همودیالیز، با یا بدون ویروس هپاتیت C، کاهش یافته است. به علاوه حضور عفونت HCV بر فعالیت PON1 در بیماران همودیالیزی اثر می‌گذارد (۱۵۲).

نشان داده شده که PON1 فعالیت تیولاکتونازی دارد و به طور فیزیولوژیکی از تجمع هموسیستئین جلوگیری

می‌کند (۱۵۳). کاهش فعالیت PON1 در بیماران CRF که همودیالیز انجام می‌دهند؛ ممکن است سطح هموسیستئین را افزایش دهد. این مکانیسم انتخابی در کلیرانس کاهش یافته کلیوی هموسیستئین در بیماران CRF ممکن است باعث افزایش تجمع هموسیستئین تیولاکتون شود و ممکن است آن‌ها را مستعد آتروژنیسته زودرس کند (۱۵۴، ۱۵۵). اگر چه درمان همودیالیز، سطح کلی هموسیستئین را تقریباً تا ۴۰-۳۰٪ کاهش می‌دهد؛ اما سطح هموسیستئین دوباره به قبل از درمان بر می‌گردد (۱۵۶). گزارش‌ها بر ارتباط سطح هموسیستئین و فعالیت PON1 در بیماران CRF دایمی نیستند، (۱۵۷) Janel et al و Greece et al (۱۵۸) یک ارتباط معکوس بین فعالیت PON1 و هموسیستئینیا مشاهده کردند؛ اگر چه هیچ ارتباطی از این قبیل توسط (۱۵۶) Dronca et al مشاهده نشد.

مشاهده شده که فعالیت PON1 در بیماران CRF کاهش یافته است؛ به ویژه در کسانی که همودیالیز انجام می‌دانند؛ که ممکن است استعداد ابتلا به CVD را افزایش دهد. اگر چه علت دقیق و ارتباط بین کاهش PON1 و آتروژنز در بیماران CRF مشخص نیست؛ اما گزارش‌ها می‌توانند به بهبود هدف درمانی ممکن برای پیشگیری از پیشرفت CVD در جمعیت بیماران منتهی شود.

### □ روش‌های اندازه گیری

آریلاز به عنوان مقیاس PON1، در فهم ما از نقش PON1 در بیماری عروقی نقش دارد. در موارد non-CAAD بیشترین و قوی‌ترین فعالیت آریلاز با HDL3 (0.330) و apoA-1(0.329) دیده شده است. متدهای مختلفی برای تعیین فعالیت PON1، بهبود یافته‌اند؛ اولین آن‌ها اسپکتروفوتومتر بود که مبنایش استفاده از مواد شیمیایی مختلف به عنوان سوپسترا برای آنزیم بود. Schiavon et al و Paragh et al (۷۶) فعالیت PON1 را با استفاده از (پارااکسون و دی اتیل O-P-نیتروفنیل فسفات) به عنوان سوپسترا تعیین کردند. Hasselwander et al فعالیت PON1 را با استفاده از فنیل استات به عنوان سوپسترا اندازه گیری کردند (۱۵۸).

توزیع فنوتیپ PON با متد سوبسترای دوتایی اندازه گیری شد (۷۸)؛ که نرخ فعالیت اشباع از نمک PON1 را در PH=10.5 و فعالیت آریلسترای PON1 حساب می‌کند (۱۳۷). این آنزیم به کلسیم برای فعالیت نیاز دارد و در حضور اتیلن دی آمین تتراسستیک (EDTA) غیر فعال می‌شود. به همین علت، از سرم یا پلاسما هیپارینه برای ارزیابی فعالیت و حجم PON1 استفاده کرده‌اند.

تمام سرم و پلاسما EDTA دار، توسط SDS-electrophoresis و western blot با استفاده از آنتی PON1 مونوکلونال آنتی بادی C10، آنالیز شدند. چون PON1 یک دی سولفید و یک باقی مانده سیستئین دارد؛ نمونه‌ها با dithiothreitol قبل از الکتروفورز احیا شدند (۱۵۹). Western blot یک باند اصلی PON1 را با حجم مولکولی ۴۵ kDa و دو باند کوچک ۴۰، ۳۰ kDa در سرم و پلاسما EDTA دار شناسایی کرد (۱۵۹). این نشان داد که PON1 غیر فعال است اما از لحاظ ساختار در پلاسما EDTA دار سالم و دست نخورده است و همچنین نشان داد که ارزیابی حجم می‌تواند بر مبنای SDS-electrophoresis و western blot بهبود یابد (۱۵۹). Kujiraoka et al یک الیزای ساندریچ حساس با استفاده از دو آنتی بادی علیه PON1 را برای اندازه گیری غلظت سرمی PON1 توسعه داد (۱۶۰). اخیراً فعالیت پاراکسونازی PON1 در سرم توسط ارزیابی فلورومتريک با حساسیت بالا (تحریک/ حداکثر تابش ۴۵۰-۳۶۰ نانومتر)، برای فعالیت ارگانوفسفات PON1، مبنی بر هیدرولیز آنالوگ فلوروژنیک ارگانوفسفات (پروپ‌های مولکولی، اصلاح نژاد، OR تعیین شد. این متد حساسیت و اختصاصیت را افزایش داده است و فوایدی درباره سوبستراها مثل فنیل استات دارد. CV فعالیت PON1 با استفاده از این متد، ۱،۹٪ است.

### □ اندازه گیری ژنوتیپ و فعالیت PON1

DNA از لایه بافی کوت با روش‌های Miller, Dykes, Polesky تهیه شد و با PCR و سپس الکتروفورز ژل، ژنوتیپ آن تعیین شد. فعالیت PON1 هم با اسپکتروفوتومتر اندازه گیری شد (۱۶۵-۱۶۲، ۱۶۱)

### □ نتیجه گیری

اصطلاح پاراکسوناز از پاراکسون منشأ می‌گیرد که اولین سوبسترای ارگانوفسفات است که توسط آنزیم پاراکسوناز هیدرولیز شده است. این آنزیم دارای فعالیت‌های آریل استرزی، ارگانو فسفاتازی، لاکتو نازی و پاراکسونازی می‌باشد.

PON1 به خانواده پاراکسونازی سرمی تعلق دارد که شامل PON1, PON2, PON3 می‌باشد. این ژن‌های کد کننده این آنزیم‌ها همه در کنار یکدیگر بر بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارند. (PON1 (7q21.3-q22.1) و PON3 در کبد بیان می‌شوند و در خون جایی که در ارتباط با پاریتیکل لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) هستند، ترشح می‌شوند. PON2 در خون حضور ندارد اما به طور گسترده در شماری از بافت‌ها شامل کبد، ریه‌ها، مغز و قلب بیان می‌شود. آنزیم PON1 وزن مولکولی ۴۳ کیلو دالتون (۳۵۵ آمینو اسید) دارد. دارای سه نکلوتید باقی مانده در اگزون ۴ است که کد کننده آمینو اسید ۱۰۵ است که در مقایسه با PON2 و PON3 متفاوت است. پاراکسوناز سرمی (PON1) یک آنزیم مرتبط به HDL می‌باشد که یک فاکتور محافظتی علیه بیماری قلبی عروقی است، مانع از اکسیداسیون کمپلکس LDL می‌شود. PON1 یک هیدرولاز وابسته به Ca با دو فعالیت می‌باشد: لاکتوزاز و ۳-استراز که مبنی بر خاصیت آنزیم در جلوگیری از تغییرات اکسیداتیو در هر دو LDL و HDL می‌باشد و بدین ترتیب بیماری قلبی عروقی را کاهش می‌دهد. فعالیت PON1 می‌تواند توسط فاکتورهای اکتسابی نظیر رژیم غذایی، سبک زندگی و بیماری تغییر کند. فعالیت PON1 در بیماران کلیوی مزمن (CRF) کاهش می‌یابد؛ به ویژه در کسانی که همودیالیز انجام می‌دهند؛ ممکن است استعداد ابتلا به CVD را افزایش دهد.

افزایش یا حفظ فعالیت PON1 از پیشرفت CVDs و عوارض آن در بیماران همودیالیزی جلوگیری می‌کند. همچنین PON1 فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF) و آراشیدونیک اسید مشتق از جایگاه sn-2 فسفاتیدیل کولین را هیدرولیز می‌کند.



ارتباط PON1 با پیری و بیماری قلبی عروقی وجود دارد؛ که نیازمند تحقیق و بررسی گسترده‌تری می‌باشد. بنابراین لازم است که همکاری و مشارکت PON1 با لیپیدها و پروتئین‌ها بیشتر نسبت به واریانت‌های ژنتیکی در مطالعات آینده نگر بررسی شود. همچنین لازم است که ارتباط PON1 با سایر بیماری‌ها بیشتر مورد مطالعه قرار گیرد.

## پیشنهادات □

### نگرشی به آینده

علیرغم تحقیق‌های گسترده، نقش دقیق PON1 در بدن انسان هنوز نامشخص است. به هر حال تا کنون بیشتر دانش ما درباره ارتباط PON1 با بیماری قلبی عروقی مبنی بر مطالعات ارتباطات تک ژنی بوده است. اما با این وجود هنوز گزارش‌های متضاد و متناقضی از

## References

- 1- Aldridge WN. Serum esterases. I. two type of esterase (A and B) hydrolyzing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J* 1953; 110:7-53.
- 2- Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo CL, Adkins S, Lockridge O, La Du BN. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 7187:91-92.
- 3- Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 152:4-286.
- 4- Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946; 271:89-164.
- 5- Aldridge WN. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 117:24-53.
- 6- Schmidt H, Schmidt R, Niederkorn K, Gradert A, Schumacher M, Watzinger N, Hartung HP, Kostner GM. Paraoxonase PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 1998; 29:2043-2048.
- 7- Leviev I, Negro F, James RW. Two alleles of the human paraoxonase gene produce different amounts of mRNA. An explanation for differences in serum concentrations of paraoxonase associated with the (Leu-Met54) polymorphism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2935-2939.
- 8- Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. *Br J Pharmacol* 1997; 122:265-268.
- 9- Akhmedova SN, Yakimovsky AK, Schwartz EI. Paraoxonase 1 Met—Leu 54 polymorphism is associated with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001; 184:179-182.
- 10- Malin R, Jarvinen O, Sisto T, Koivula T, Lehtimäki T. Paraoxonase producing PON1 gene M/L55 polymorphism related to autopsy-verified artery-wall atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001; 157:301-307.
- 11- Malin R, Loimaala A, Nenonen A, Mercuri M, Vuori I, Pasanen M, Oja P, Bond G, Koivula T, Lehtimäki T. Relationship between high-density lipoprotein paraoxonase gene M/L55 polymorphism and carotid atherosclerosis differs in smoking and nonsmoking men. *Metabolism* 2001; 50:1095-1101.
- 12- Fortunato G, Rubba P, Panico S, Trono D, Tinto N, Mazzaccara C, De Michele M, Iannuzzi A, Vitale DF, Salvatore F, Sacchetti L. A paraoxonase gene polymorphism, PON1 (55), as an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in middle-aged women. *Atherosclerosis* 2003; 167:141-148.
- 13- Leviev I, Deakin S, James RW. Decreased stability of the M54 isoform of paraoxonase as a contributory factor to variations in human serum paraoxonase concentrations. *J Lipid Res* 2001; 42:528-535.
- 14- Bergmeier C, R. Siekmeier, and W. Gross. 2004. Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions. *Clin. Chem.* 50:2309-2315.
- 15- Ayub A, M. I. Mackness, S. Arrol, B. Mackness, J. Patel, and P. N. Durrington. 1999. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19: 330-335.
- 16- Jarvik G, P. L. S. Rozek, V. H. Brophy, T. S. Hatsukami, R. J. Richter, G. D. Schellenberg, and C. E. Furlong. 2000. Para oxonase (PON1) phenotype is a better predictor of vascular disease than is PON1 (192) or PON1 (55) genotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20: 2441-2447.
- 17- Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2214-25.
- 18- Mackness B, K. D. Gershan, W. Turkie, E. Lee, D. H. Roberts, E. Hill, C. Roberts, P. Durrington, and M. Mackness. 2001. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21:1451-1457.
- 19- Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN. Human serum para oxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:1335-1342.
- 20- Gaidukov L, Tawfik DS. High affinity, stability, and lactonase activity of serum paraoxonase PON1 anchored on HDL with ApoA-I. *Biochemistry* 2005; 44: 11843-11854.
- 21- Teiber JF, Draganov DI, La Du BN. Lactonase and lactonizing activities of human serum paraoxonase (PON1) and rabbit serum PON3. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:887896.
- 22- Aldridge, W.N.: Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J* 1953, 53: 110-117.
- 23- Aldridge, W.N.: Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953, 53: 117-124.
- 24- Sorenson, R.C., Primo-Parmo, S.L., Kuo, C.L., Adkins, S., Lockridge, O. and La Du, B.N.: Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 7187-7191.
- 25- Mackness, M.I., Mackness, B. and Durrington, P.N.: Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler* 2002, Suppl 3: 49-55.

- 26- Ahmed, Z., Ravandi, A., Maguire, G.F., Emili, A., Draganov, D., La Du, B.N., Kuksis, A. and Connelly, P.W.: Multiple substrates for paraoxonase-1 during oxidation of phosphatidylcholine by peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 290: 391-396.
- 27- Teiber, J.F., Billecke, S.S., La Du, B.N. and Draganov, D.I.: Estrogen esters as substrates for human paraoxonases. *Arch Biochem Biophys* 2007, 461: 24-29.
- 28- Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:473-80.
- 29- Getz GS, Reardon CA. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme; continuing issues. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-6.
- 30- Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva V, Navab M, et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *Biol Chem* 2001; 276:4444-9.
- 31- Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 2001; 354:1-7.
- 32- Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, Kuksis A, Connelly PW. Multiple substrates for paraoxonase-1 during oxidation of phosphatidylcholine by peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290:391-396.
- 33- Mackness, B., Davies, G.K., Turkie, W., Lee, E., Roberts, D.H., Hill, E., Roberts, C., Durrington, P.N. and Mackness, M.I.: Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21: 1451-1457.
- 34- Lawlor, D.A., Gaunt, T.R., Hinks, L.J., Smith, D., G., Timpson, N., Day, I.N. and Ebrahim, S.: The association of the PON1 Q192R polymorphism with complications and outcomes of pregnancy: findings from the British Women's Heart and Health cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006, 20: 244-250.
- 35- Furlong, C.E.: Genetic variability in the cytochrome P450-paraoxonase 1 (PON1) pathway for detoxication of organophosphorus compounds. *J Biochem Mol Toxicol* 2007, 21(4): 197-205.
- 36- Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993; 52:598-608.
- 37- Humbert R, Adler DA, Distche CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993; 3:73-76.
- 38- Davies HG, Richter RJ, Keifer M, Broomfield CA, Sowalla J, Furlong CE. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet* 1996; 14:334-336.
- 39- Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanche H, Passa P, Froguel P, Ruiz J. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99:62-66.
- 40- Jakubowski H, Ambrosius WT, Pratt JH. Genetic determinants of homocysteine thiolactonase activity in humans: implications for atherosclerosis. *FEBS Lett* 2001; 491:35-39.
- 41- Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN. Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:1335-1342.
- 42- Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, Fonarow GC, Cardinez CJ, Castellani LW, Brennan ML, Lusis AJ, Fogelman AM, La Du BN. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest* 1997; 99:2005-2019.
- 43- Van Himbergen, T.M., van Tits, L.J., Roest, M. and Stalenhoef, A.F.: The story of PON1: how an organophosphate-hydrolysing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med* 64 2006, 34-8.
- 44- Granér M, James RW, Kahri J, Nieminen MS, Sävänne M, Taskinen MR. Association of paraoxonase-1 activity and concentration with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006, 47(12): 2429-2435.
- 45- Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11,212 cases of coronary heart disease and 12,786 controls meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 2004, 363: 689-695.
- 46- Mackness, B., Davies, G.K., Turkie, W., Lee, E., Roberts, D.H., Hill, E., Roberts, C., Durrington, P.N. and Mackness, M.I.: Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21: 1451-1457.
- 47- Mueller RF, Hornung S, Furlong CE, Anderson J, Giblett ER, Motulsky AG. Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family, biochemical and linkage studies. *Am J Hum Genet* 1983, 35: 393-408.
- 48- Richter RJ, Furlong CE. Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics* 1999, 9: 745-753.
- 49- Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993, 52: 598-608.
- 50- Costa, L. G., Cole, T. B. and Furlong, C. E., Paraoxonase (PON1): from toxicology to cardiovascular medicine. *Acta Biomed*, 2005, 2: 50-57.
- 51- Sutherland WHF, Walker RJ, de Jong SA, van Rij AM, Phillips V, Walker HL. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 1340-1347.
- 52- Kaplan M, Hayek T, Raz A, et al. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis. *J Nutr* 2001, 131: 2082-2089.
- 53- Van der Gaag, van Tol A., Scheek LM, et al. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1999, 147: 405-410.
- 54- James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in coronary artery disease patients. *Circulation* 2000, 101: 2252-2257.
- 55- Serhatlioglu S, Gursu MF, Gulcu F, Canatan H, Godekmerdan A. Levels of paraoxonase and arylesterase activities and malondialdehyde in workers exposed to ionizing radiation. *Cell Biochem Funct* 2003, 21:371-375.
- 56- Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 1812-1818.
- 57- Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. *Eur J Biochem* 1993, 211: 871-879.
- 58- La Du BN, Novais J. Human serum organophosphatase: biochemical characteristics and polymorphic inheritance. In: Reiner E, Aldridge WN, Hoskin CG, editors. *Enzymes Hydrolysing Organophosphorus Compounds*. England: Ellis Horwood; 1989. pp. 41-52.
- 59- Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yamell J, Azam N, Watt M, Mackness M. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation*. 2003, 107(22): 2775-2779.
- 60- Deakin, S., X. Moren, and R. W. James. 2005. Very low density lipoproteins provide a vector for secretion of paraoxonase-1 from cells. *Atherosclerosis*. 179: 17-25.





- 61- Aviram, M., M. Rosenblat, S. Billecke, J. Erogul, R. Sorenson, C. L. Bisgaier, R. S. Newton, and B. La Du. 1999. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 26: 892-904.
- 62- Deakin, S., I. Leviev, S. Guernier, and R. W. James. 2003. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23: 2083-2089.
- 63- Humbert, R., D. A. Adler, C. M. Disteche, C. Hassett, C. J. Omiecinski, and C. E. Furlong. 1993. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat. Genet.* 3: 73-76.
- 64- Brophy, V. H., M. D. Hastings, J. B. Clendinning, R. Richter, G. P. Jarvik, and C. E. Furlong. 2001a. Polymorphisms in the human paraoxonase (PON1) promoter. *Pharmacogenetics.* 11: 77-84.
- 65- Wamick, G. R. 1986. Enzymatic methods for quantification of lipoprotein lipids. *Methods Enzymol.* 129: 101-123.
- 66- Marcovina, S. M., J. J. Albers, L. O. Henderson, and W. H. Hannon. 1993. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. *Clin. Chem.* 39: 773-781.
- 67- Zambon, A., M. A. Austin, B. G. Brown, J. E. Hokanson, and J. D. Brunzell. 1993. Effect of hepatic lipase on LDL in normal men and those with coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb.* 13: 147-153.
- 68- Auwerx, J. H., C. A. Marzetta, J. E. Hokanson, and J. D. Brunzell. 1989. Large buoyant LDL-like particles in hepatic lipase deficiency. *Arteriosclerosis.* 9: 319-325.
- 69- SPSS. 1991. *SPSS Statistical Algorithms*. SPSS, Inc., Chicago, IL.
- 70- Jarvik, G. P., T. S. Hatsukami, C. Carlson, R. J. Richter, R. Jampsa, V. H. Brophy, S. Margolin, M. Rieder, D. Nickerson, G. D. Schellenberg, et al. 2003a. Paraoxonase activity, but not haplotype utilizing the linkage disequilibrium structure, predicts vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23: 1465-1471.
- 71- Mackness, B., P. Durrington, P. McElduff, J. Yarnell, N. Azam, M. Watt, and M. Mackness. 2003. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation.* 107: 2775-2779.
- 72- Robertson, K. S., E. Hawe, G. J. Miller, P. J. Talmud, and S. E. Humphries. 2003. Human paraoxonase gene cluster polymorphisms as predictors of coronary heart disease risk in the prospective Northwick Park Heart Study II. *Biochim. Biophys. Acta.* 1639: 203-212.
- 73- Mackness, M., and B. Mackness. 2004. Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important? *Free Radic. Biol. Med.* 37: 1317-1323.
- 74- Lohmueller, K. E., C. L. Pearce, M. Pike, E. S. Lander, and J. N. Hirschhorn. 2003. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat. Genet.* 33: 177-182.
- 75- Wheeler, J. G., B. D. Keavney, H. Watkins, R. Collins, and J. Danesh. 2004a. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11212 cases of coronary heart disease and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet.* 363: 689-695.
- 76- Blatter, M. C., R. W. James, S. Messmer, F. Barja, and D. Pometta. 1993. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase. *Eur. J. Biochem.* 211: 871-879.
- 77- Mackness, M. I., S. Arrol, and P. N. Durrington. 1991. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 286: 152-154. [Erratum 1991. *FEBS Lett.* 292: 307.]
- 78- Mackness, B., D. Hine, Y. Liu, M. Mastorikou, and M. Mackness. 2004. Paraoxonase-1 inhibits oxidized LDL-induced MCP-1 production by endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 318: 680-683.
- 79- Mackness, B., M. I. Mackness, S. Arrol, W. Turkie, and P. N. Durrington. 1998. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Lett.* 423: 57-60.
- 80- Aviram, M., S. Billecke, R. Sorenson, C. Bisgaier, R. Newton, M. Rosenblat, J. Erogul, C. Hsu, C. Dunlop, and B. La Du. 1998a. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18: 1617-1624.
- 81- Shih, D. M., Y. R. Xia, X. P. Wang, E. Miller, L. W. Castellani, G. Subbanagounder, H. Cheroutre, K. F. Faull, J. A. Berliner, J. L. Witztum, et al. 2000. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J. Biol. Chem.* 275: 17527-17535.
- 82- Oda, M. N., J. K. Bielicki, T. T. Ho, T. Berger, E. M. Rubin, and T. M. Forte. 2002. Paraoxonase 1 overexpression in mice and its effect on high-density lipoproteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 290: 921-927.
- 83- Chemtani, J. M., H. Winkel, I. Meyer, K. Schirmacher, V. W. Armstrong, H. Kreuzer, and R. Zech. 1998. Age related decrease of high density lipoproteins (HDL) in women after menopause. Quantification of HDL with genetically determined HDL arylesterase in women with healthy coronary vessels and in women with angiographically verified coronary heart disease. *Med. Klin. (Munich).* 93.
- 84- Bergmeier, C., R. Siekmeier, and W. Gross. 2004. Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions. *Clin. Chem.* 50: 2309-2315. 73-145.
- 85- Deakin, S., I. Leviev, S. Guernier, and R. W. James. 2003. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23: 2083-2089.
- 86- Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke, La Du BN. Human Serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: Apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2214-25.
- 87- Mackness MI, Abbott CA, Arrol S, Durrington PN. The role of high density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993; 294:829-35.
- 88- Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis.* 1993; 104:129-35.
- 89- Mackness ML, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoproteins. *FEBS Lett* 1991; 286:152-4.
- 90- Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M, Erogul J, Hsu C, Dunlop C, La Du B. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1617-1624.
- 91- Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo CL, Adkins S, Lockridge O, La Du BN. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:7187-7191.
- 92- Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, Meged R, Dvir H, Ravelli RB, Mc-Carthy A, Toker L, Silman I, Sussman JL, Tawfik DS. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11:412-419. *omb Vasc Biol* 1998; 18:1617-1624.

- 93- Rosenblat M, Gaidukov L, Khersonsky O, Vaya J, Oren R, Tawfik DS, Aviram M. The catalytic histidine dyad of high density lipoprotein-associated serum paraoxonase-1 (PON1) is essential for PON1-mediated inhibition of low density lipoprotein oxidation and stimulation of macrophage cholesterol efflux. *J Biol Chem* 2006;281:7657-7665.
- 94- Shih DM, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, Castellani LW, Furlong CE, Costa LG, Fogelman AM, Lusis AJ. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998; 394:284-287.
- 95- Tward A, Xia YR, Wang XP, Shi YS, Park C, Castellani LW, Lusis AJ, Shih DM. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. *Circulation* 2002; 106:484-490.
- 96- Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004; 95:764-772.
- 97- Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, Shih DM, Van Lenten BJ, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Fogelman AM. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:831-842.
- 98- James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101:2252-2257.
- 99- Senti M, Tomas M, Anglada R, Elosua R, Marrugat J, Covas MI, Fito M. Interrelationship of smoking, paraoxonase activity, and leisure time physical activity: a population-based study. *Eur J Intern Med* 2003; 14:178-184.
- 100- Ferre N, Camps J, Fernandez-Ballart J, Arjia V, Murphy MM, Ceruelo S, Biarnes E, Vilella E, Tous M, Joven J. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional, and lifestyle factors in the general population. *Clin Chem* 2003; 49:1491-1497.
- 101- Van der Gaag MS, van Tol A, Scheek LM, James RW, Urgert R, Schaafsma G, Hendriks HF. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1999; 147:405-410.
- 102- Sierksma A, van der Gaag MS, van Tol A, James RW, Hendriks HF. Kinetics of HDL cholesterol and paraoxonase activity in moderate alcohol consumers. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26:1430-1435.
- 103- Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2113-2119.
- 104- Sutherland WH, Manning PJ, de Jong SA, Allum AR, Jones SD, Williams SM. Hormone-replacement therapy increases serum paraoxonase arylesterase activity in diabetic postmenopausal women. *Metabolism* 2001;50:319-324.
- 105- Beer S, Moren X, Ruiz J, James RW. Postprandial modulation of serum paraoxonase activity and concentration in diabetic and non-diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16:457-465.
- 106- Tomas M, Senti M, Elosua R, Vila J, Sala J, Masia R, Marrugat J. Interaction between the Gln-Arg 192 variants of the paraoxonase gene and oleic acid intake as a determinant of high-density lipoprotein cholesterol and paraoxonase activity. *Eur J Pharmacol* 2001; 432:121-128.
- 107- Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, Bicchiola V. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1728-1733.
- 108- Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, Hayek T, Presser D, Fuhrman B. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1062-1076.
- 109- Cherki M, Derouiche A, Drissi A, El Messal M, Bamou Y, Idrissi-Ouadghiri A, Khalil A, Adloui A. Consumption of argan oil may have an antiatherogenic effect by improving paraoxonase activities and antioxidant status: intervention study in healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15:352-360.
- 110- Wallace AJ, Sutherland WH, Mann JI, Williams SM. The effect of meals rich in thermally stressed olive and safflower oils on postprandial serum paraoxonase activity in patients with diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55:951-958.
- 111- Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, Pahlman R, Alfthan G, Mutanen M. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis* 2002; 160:425-432.
- 112- Adkins S, Gan K.N., Mody M., LA Du, B.N., 1993. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am. J. Hum. Genet.* 52,598-608.
- 113- Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, Pahlman R, Alfthan G, Mutanen M. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis* 2002; 160:425-432.
- 114- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11:298-300.
- 115- Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease. *J Lipid Res* 2005; 46:389-403.
- 116- Baggio G, Donazzan S, Monti D, Mari D, Martini S, Gabelli C, Dalla Vestra M, Previato L, Guido M, Pigozzo S, Cortella I, Crepaldi G, Franceschi C. Lipoprotein(a) and lipoprotein profile in healthy centenarians: a reappraisal of vascular risk factors. *FASEB J* 1998; 12:433-437.
- 117- Heijmans BT, Westendorp RG, Lagaay AM, Knook DL, Kluit C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2000; 149:91-97.
- 118- Christiansen L, Bathum L, Frederiksen H, Christensen K. Paraoxonase 1 polymorphisms and survival. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:843-847.
- 119- Bonafe M, Marchegiani F, Cardelli M, Olivieri F, Cavallone L, Giovagnetti S, Pieri C, Marra M, Antonicelli R, Troiano L, Gueresi P, Passeri G, Berardelli M, Paolisso G, Barbieri M, Tesi S, Lisa R, De Benedictis G, Franceschi C. Genetic analysis of Paraoxonase (PON1) locus reveals an increased frequency of Arg192 allele in centenarians. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:292-296.
- 120- Rea IM, McKeown PP, McMaster D, Young IS, Patterson C, Savage MJ, Belton C, Marchegiani F, Olivieri F, Bonafe M, Franceschi C. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in.
- 121- Murray, C. J. and Lopez, A. D., Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study, *Lancet*, 1997, 349: 1498-1504.
- 122- Kullo, I. J. and Ding, K., Mechanisms of disease: The genetic basis of coronary heart disease, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4: 558-569.
- 123- Tunstall-Pedoe, H., Vanuzzo, D., Hobbs, M., Mahonen, M., Cepaitis, Z., Kuulasmaa, K. and Keil, U., Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations, *Lancet*, 2000, 355: 688-700.
- 124- Tanne D, Yaari S, Goldbourt U. High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality. A 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Stroke* 1997; 28: 83-7.
- 125- Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124 (Suppl): S11-20.
- 126- Costa LG, Cole TB, Jarvik GP, Furlong CE. Functional genomic of the paraoxonase (PON1) polymorphisms: effects on pesticide sensitivity, cardiovascular disease, and drug metabolism. *Annu Rev Med* 2003; 371-92.





- 127- Rozenberg O, Rozenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2003;34:774-84.
- 128- Shih DM, Gu L, Xia YR, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998; 394:284-7.
- 129- Tward A, Xia YR, Wang XP, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. *Circulation* 2002; 106: 484-90.
- 130- Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. Four paraoxonase gene polymorphism in 11212 cases of coronary heart disease and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 2004; 363:689-95
- 131- Rozenberg, O., M. Rosenblat, R. Coleman, D. M. Shih, and M. Aviram. 2003. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic. Biol. Med.* 34: 774-784.
- 132- Shih, D. M., L. Gu, Y. R. Xia, M. Navab, W. F. Li, S. Hama, L. W. Castellani, C. E. Furlong, L. G. Costa, A. M. Fogelman, et al. 1998. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature*. 394: 284-287.
- 133- Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxi-dative Stress in Atherosclerosis. *Current Athero sclerosis Reports* 2017; 1 9(11): 42.
- 134- Puhalo Sladoje D, Kisi} B, Miri} D. The monitoring of protein markers of inflammation and serum lipid concen tration in obese subjects with metabolic syndrome. *J Med Biochem* 2017; 36: 366-74.
- 135- Gawade G, Padwal MK, Melinker RR. Oxidative stress and paraoxonase (PON-1) status in diabetic nephro -pathy. *International Journal of Health Sciences and Research* 2015; 5(12): 177-84.
- 136- Gugliucci A, Kinugasa E, Kotani K, Caccavello R, Kimura S. Serum paraoxonase 1 (PON1) lactonase activity is lower in end-stage renal disease patients than in healthy control subjects and increases after hemo -dialysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011; 49(1): 61-7.
- 137- Hasselwander O, McMaster D, Damian G, Fogarty A, Maxwell DP, Nicholls P, et al. Serum Paraoxonase and Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase in Chronic Renal Failure. *Clinical Chemistry* 1998; 44:179-81.
- 138- Collins AJ, Hanson G, Umen A, Kjellstrand C, Keshaviah P. Changing risk factor demographics in end-stage renal disease patients entering hemodialysis and impact on long-term mortality. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:422-32.
- 139- Burke JF, Francos GC, Moore LL, Cho SY, Lasker N. Accelerated atherosclerosis in chronic dialysis patients - another look. *Nephron* 1978; 21:181-5.
- 140- Lazarus JM, Lowrie EG, Hampers CL, Merrill JP. Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1975; 2:167-75.
- 141- Dantoine TF, Debord J, Charnes JP, Merle L, Marquet P, Lachatre G, et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2082-8.
- 142- Paragh G, Seres I, Balogh Z, Varga Z, Kárpáti I, Mátyus J, et al. The Serum Paraoxonase Activity in Patients with Chronic Renal Failure and Hyperlipidemia. *Nephron* 1998; 80:166-70.
- 143- Gugliucci L, Mehlhaff K, Kinugasa E, Ogata H, Hermo R, Schulze J, et al. Paraoxonase-1 concentrations in end-stage renal disease patients increase after hemodialysis. Correlation with low molecular AGE adducts clearance. *Clinica Chimica* 2007; 377:213-20.
- 144- Roxborough HE, Millar CA, McEneaney J, Young IS. Carbamylation inhibits the ferroxidase activity of ceruloplasmin. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214:1073-8.
- 145- Schiavon R, De Fanti E, Giavarina D, Biasioli S, Cavalcanti G, Guidi G. Serum paraoxonase activity is decreased in uremic patients. *Clin Chim Acta* 1996; 247:71-80.
- 146- Prakash M, Shetty JK, Rao L, Sharma S, Rodrigues A, Prabhu R. Serum paraoxonase activity and protein thiols in chronic renal failure patients. *Ind J Nephrology* 2008; 18:13-6.
- 147- Shetty JK, Prakash M, Tripathy S, Verma M, Shashidhar KN, Sureshbabu P. Serum Paraoxonase Activity and Protein Thiols in Chronic Renal Failure Patients. *Asian J Biochem* 2007; 2:274-8.
- 148- Krishnaswamy PR, Rao A, Murali W, Ballal HS. Paraoxonase activity and antibodies to oxidized LDL in chronic renal failure patients on renal replacement therapy. *Indian J Clin Biochem* 2006; 21:173-6.
- 149- Schiavon R, De Fanti E, Giavarina D, Biasioli S, Cavalcanti G, Guidi G. Serum paraoxonase activity is decreased in uremic patients. *Clin Chim Acta* 1996; 247:71-80.
- 150- Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum A -esterase activity with the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B* 1985; 82:675-7.
- 151- Dirican M, Akca R, Sarandol E, Dilel K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *Nephrol* 2004; 17:813-8.
- 152- Lahrach H, Ghalim N, Taki H, Kettani A, Er-Rachdi L, Ramdani B, et al. Serum paraoxonase activity, high-sensitivity C-reactive protein, and lipoprotein disturbances in end-stage renal disease patients on long-term hemodialysis. *J Clin Lipidol* 2008; 2:43-50.
- 153- Aslan M, Selek S, Koylu AO, Bolukbas C, Bolukbas FF, Celik H, et al. PON1 status in haemodialysis patients and the impact of hepatitis C. *Clin Biochem* 2007;40:609-14.
- 154- Jakubowski H. Calcium-dependant human serum homocysteine thiolactone hydrolase: A protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *J Biol Chem* 2000; 275:3957-3962.
- 155- Beltowski J. Protein homocysteinylation: A new mechanism of atherogenesis. *Postepy Hig Med Dow* 2005 (Online); 59:392-404.
- 156- Jakubowski H. Homocysteine thiolactone: Metabolic origin and protein homocysteinylation in humans. *J Nutr* 2000; 130:377S-381S.
- 157- Dronca M, Pa ca SP, Neme B, Vlase L, Vladutiu D. Serum paraoxonase 1 activities and homocysteinemia in hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:880-1.
- 158- Janel N, Robert K, Demuth K, Gouedard C, Barouki R, Chasse JF. Inverse correlation between phenylacetate hydrolase activity of the serum PON1 protein and homocysteinemia in humans. *Thromb Haemost* 2005; 93:182-3.
- 159- Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991; 19:100-6.
- 160- Connelly PW, Maguire GF, Picardo CM, Teiber JF, Draganov D. Development of an immunoblot assay with infrared fluorescence to quantify paraoxonase 1 in serum and plasma. *J Lipid Res* 2008; 49:245-50.
- 161- Kujiraoka T, Oka T, Ishihara M, Egashira T, Fujioka T, Saito E, et al. A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for human serum paraoxonase concentration. *J Lipid Res* 2004; 41:1358-63.
- 162- Davies, H., R. J. Richter, M. Keifer, C. Broomfield, J. Sowalla, and C. E. Furlong. 1996. The effect of human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman, and sarin. *Nat. Genet.* 14: 334-336.
- 163- Brophy, V. H., R. L. Jamps, J. B. Clendenning, L. A. McKinstry, G. P. Jarvik, and C. E. Furlong. 2001b. Promoter polymorphism effects on paraoxonase (PON1) expression. *Am. J. Hum. Genet.* 68: 1428-1436.
- 164- Furlong, C. E., R. J. Richter, S. L. Seidel, L. G. Costa, and A. G. Motulsky. 1989. Spectrophotometric assays for the enzymatic hydrolysis of the active metabolites of chlorpyrifos and parathion by plasma paraoxonase/arylesterase. *Anal. Biochem.* 180: 242-247.
- 165- Richter, R. J., and C. E. Furlong. 1999. Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics.* 9: 745-753.

