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

● دکتر فریبا نباتچیان
دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
fnabatchian@yahoo.com

● نازنین زارعی
دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

❑ چکیده

خانواده پاراکسوناز‌ها در انسان شامل ژن‌های PON1،PON2،PON3 می‌باشند. این ژن‌ها روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارند و از نظرساختاری 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، هایپرتیروئیدیسم، اوتیسم، آلزایمر، اورمی، آترواسکلروز، بیماری عروق کرونر، انواع دیابت، مصرف سیگار، هیپرلیپیدمی، بیماری‌های کبدی و کلیوی، ارزش تشخیصی دارد.

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 (۳-۱). 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 کلسترول 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

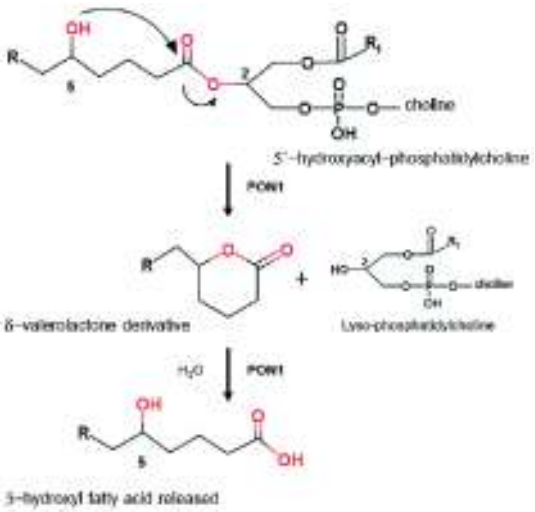
در سال ۱۹۶۴ آبراهام مزور اولین کسی بود که حضور آنزیم پاراکسوناز را در بافت حیوان گزارش داد که طبق مشاهدات او، این آنزیم قادر بود ترکیبات ارگانوفسفات را هیدرولیز کند (۴). این گزارش منجر به شناسایی اولیه

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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 استرازی می‌باشند؛ ولی بالاخره شواهد نهایی حاکی از آن بودند که هر دو فعایت پاراکسونازی و آریل استرازی جزو عملکردهای PON1 می‌باشند (۲).

با تحقیقات مک نس و همکارانش پیرامون نقش PON1 در جلوگیری از تجمع لیپوپراکسید ها در لیپوپروتیین 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

❑ 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 میوکارد 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 گلیکوپروتیین با وزن مولکولی ۴۳ کیلودالتون 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 استرازی عملکردهای فیزیولوژیکی آنزیم PON1 نمی‌باشند. اخیراً یک فعالیت جدید از PON1 با عنوان فعالیت لاکتونازی منتشر شده است. این آنزیم، آروماتیک‌ها، لیفاتیک لاکتون ها، دی هیدروکومارین، گاما بوتیرولاکتون و هموسیستیین تیولاکتون های متنوعی را هیدرولیز می‌کند. این آنزیم همچنین عملکرد متضاد لاکتون سازی گاما و اپسیلن هیدروکسی کربوکسیلیک اسیدها را کاتالیز می‌کند (۱۸).

آنزیم PON1 به علت تمایل بالا به لاکتون ها، به خصوص لاکتون های خاص چربی دوست، یک لاکتوناز چربی دوست نیز در نظر گرفته می‌شود.

مشاهده شده که این آنزیم‌ها آروماتیک لاکتون ها را بیشتر از آلیفاتیک لاکتون ها، 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 استرازی را کمتر تحت

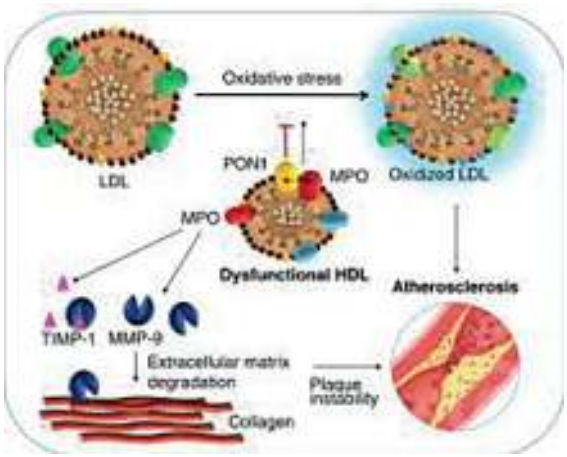
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

تأثیر قرار می‌دهد (۲۰). هیدروکسیل اسید هر سوبسترای لاکتون می‌تواند توسط PON1 لاکتونیزه شود (فعالیت معکوس) (۲۱).

ثابت شده است که PON1 همچنین می‌تواند آروماتیک استرهایی مانند فنیل استات (فعالیت آریل استرازی (EC 3.1.1.2) را هیدرولیز کند، بنابراین اصطلاح A استراز به آنزیمی داده می‌شود که هر دو سوبسترا را هیدرولیز می‌کند (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 هگزانوییک اسید را متابولیزه می‌کند. این آنزیم بعضی از محصولات اکسیداسیون فسفولیپید مثل ایزوپروستان، کربوکسیل و آلدهید استرها مثل هیدروکسی پراکسیدهای فسفاتیدیل کولین دارای فعایت مشابه فسفولیپاز A2 را هیدرولیز می‌کند (۲۵). بنابراین فرض شده که لاکتون ها، هیدروکسیل ها و اکسیداسیون‌های مشتق از اسیدهای چرب غیراشباع (PUFAs) احتمالاً سوبستراهای 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 استروییدی A فعالیت می‌کند (۲۷).

PON1 عامل اصلی محافظت کننده از سیستم عصبی در برابر ارگانوفسفات های مواد مخدر اعصاب که وارد گردش خون می‌شوند؛ می‌باشد (۲۸). سطح PON1 توسط فاکتورهای محیطی متنوعی مثل استاتین و سیتوکین ها تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۲۹).

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



شکل ۲- نقش فیزیولوژیک پاراکسوناز

❑ واریانت های ژنتیکی PON1

ژن‌های کد کننده PONs در توالی کد کننده ژن‌ها (SNPs) توصیف شده‌اند؛ یعنی تا کنون دو پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی از آن شناخته شده است: استخلاف Gln(Q)\Arg: در جایگاه R و استخلاف Leu(L)lMet(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 فنیتروکسون فعال‌تر است ولی؛ دیازوکسون، سارین و زومان را آهسته‌تر هیدرولیز می‌کند و در مقایسه با واریانت آلوآنزیم PON1 R192 فعالیت مشابهی با فنیل استات دارد (۳۳). تفاوت‌هایی بین ایزوفرم های آنزیمی بر مبنای مؤثر بودنشان در کاهش اکسیداسیون LDL وجود دارد. واریانت های آلوآنزیم R کمتر از آلوآنزیم Q در این اکسیداسیون نقش دارند که ناشی از فعالیت کمتر آلوآنزیم R در هیدرولیز لیپید پراکسیدها است (۳۳،۳۴). با وجود تفاوت‌های متمایز کننده در فعالیت‌های واریانت های پلی‌مورفیک، به هر حال یک واریاسیون با توزیع وسیع از آنزیم در بین افراد با ژنوتیپ مشابه وجود دارد (۳۵). دو تا از پلی‌مورفیسم‌های اصلی PON1 در اثر جانشینی‌های آمینو اسید (Gln-Arg) در جایگاه ۱۹۲ تشکیل می‌شوند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

در ناحیه کد کننده ژن و در جایگاه ۵۵، جانشینی یک لوسین به جای متیونین آلل ها 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>R۱۹۲ مسئول اختصاصی بودن سوبسترای فعالیت هیدرولیتیک آنزیم می‌باشد (۳۶،۳۷،۳۸). پاراکسون بیشتر توسط ایزوفرم R۱۹۲ هیدرولیز می‌شود (۳۶،۳۷)؛ در حالی که دیازاکسون، سومان و سارین بیشتر توسط ایزوفرم Q۱۹۲ هیدرولیز می‌شوند (۳۸). فعالیت پاراکسونازی این آنزیم بیشتر مورد تحقیق و گزارش قرار گرفته و اثر ترکیبی پلی مورفیسم Q۱۹۲> R و همچنین واریاسیون در غلظت آنزیم را منعکس می‌کند. از آنجایی که فعالیت استرازی PON1 تحت تأثیر پلی مورفیسم Q۱۹۲> R قرار نمی‌گیرد، غلظت PON1 می‌تواند مستقیماً با اندازه گیری فعالیت آریل استرازی تخمین زده شود. پلی مورفیسم ۵۵ PON1 در اتصال با سایر پلی مورفیسم ها در جایگاه پروموتور قرار دارد، که -۱۰۷ C>T 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 55 PON1 در ارتباط با افزایش غلظت آنزیم می‌باشد (۳۹).

فرض می‌شود که PON1 می‌تواند در ابتدا به ذرات با قطر کوچک (HDL3) 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 کلسترول در مرکز لیپید می‌شود. این پدیده برای فعالیت ایده آل PON 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 مورفیسم ها 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 کلسترول اضافه از بافت‌ها (انتقال معکوس کلسترول) 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 اندازه گیری 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 فنول ها 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 PON اثر می‌گذارد و منجر به کاهش آن می‌شود (۵۲). فعالیت سرمی PON1 در بیماری‌های مرتبط با آتروژنز مثل دیابت، هیپرکلسترولمی 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 فاکتورمحافظتی 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: لاکتوناز 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.

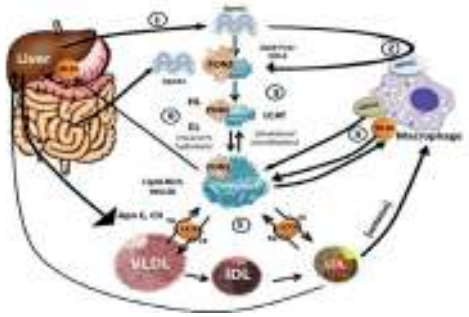
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

فعالیت PON1 با VLDL ســرم انسان تشخیص داده شــده اســت؛ اگر چه در مقایســه با فعالیتش در ارتباط با HDL ناچیز اســت (۶۰). به علاوه حجم PON1 با سطح TG ارتباط مســتقیم دارد در حالی که فعالیت PON1 با سطح TG رابطه معکوس دارد (۶۰).

براســاس نتایج آزمایشــگاهی PON1 خالص شــده، تجمع لیپیدپراکسیداز را در LDL مهار می‌کند (۶۱). در دیواره رگ، ذره اکسید شده LDL (oxLDL) توســط 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 بارلیپید در ماکروفاژ می‌شود، که لیپید تجمع یافته در ماکروفاژ باعث اتصال آن‌ها می‌شود و یک نوار چرب آترواسکلروز را شکل می‌دهد (۶۲).

پاراکسوناز می‌تواند ذره HDL را از اکسیداسیون حفظ کند و از تمامیت و یکپارچگی HDL حفاظت کند (۶۳،۶۴). درخون، PON1 می‌تواند هموسیستئین تیالاکتون را که یک متابولیت هموسیســتئین اســت هیدرولیز کند (۶۵). هموسیستئین تیالاکتون ها 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 تیالاکتون ممکن است یکی از عملکردهای محافظت کننده قلبی PON1 باشد. LDL کــه مهارکننده HMG–CoA ردوکتــاز را کاهش می‌دهد، بر فعالیت PON1، غلظــت و بیان ژن PON1 اثر می‌گذارد (۶۹-۶۷).

به نظر می‌رســد که استاتین ها، رونویسی از PON1، را احتمالاً از طریق مکانیســم SREBP-2 افزایش می‌دهند (۶۲) (شکل ۳).



شکل ۳- مکانیسم عمل PON1

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 اســید چرب بلند زنجیر دارند؛ آنزیم PON را پایدار می‌کنند و برای اتصال PON1 در سطح لیپوپروتیین لازم‌انــد (۳۷). PON1 لیپیــد پراکســیدها را قبل از این که بتوانند بر ســطح LDL تجمع یابنــد کاهش می‌دهد (۸۷،۸۸،۸۹).

مکانیسم‌هایی که توســط آن‌ها فعالیت PON1 ممکن اســت بر بیماری قلبی عروقی اثر بگذارد (CAD)؛ مستقل از واریاســیون ژنتیکــی اســت و ارزیابی این مکانیســم‌ها هنوز ادامه دارد. به طور کلی این طور برداشــت می‌شــود که PON1 در فعالیت آنتی اکســیدانی شــرکت می‌کند، در واقــع نقش آنتی آتروژنتیک را در ســاختار HDL دارا می‌باشــد. به طور کلی تمام فعالیــت 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 PON1 موش‌های ترانســژنیک در حفاظــت از LDL نقش دارند (۸۲). ارتباط بین فعالیت PON1 و بیماری عروقی ممکن اســت تحت تأثیر ارتباط بین فعالیــت یا ژنوتیپ PON1 با ســطح لیپید و لیپوپروتیین باشــد. ارتباط فیزیکی بین PON1 و زیــر جزء ۳ از HDL (83) (HDL3) در عدم حضور بیماری عروقــی (۸۴،۸۳،۷۶) وجود یک تنظیم گر نسخه برداری از کلسترول در بخش قدامی منطقه پروموتور PON1 (۶۲)، حاکــی از یک ارتبــاط مهم بین PON1 و لیپوپروتیین می‌باشد.

بر طبق گزارش‌ها فرض می‌شود که زیاد بودن سیستئین آزاد در جایگاه ۲۸۴، نقش مهمی در قابلیت آنتی اکسیدانی PON1، فــارغ از فعالیت‌های آنزیمی متعدد دارد. حفاظت از LDL در برابر اکسیداسیون و تحریک ترشح کلسترول به خارج از ماکروفاژ فعالیت آنتی اکسیدانی که برای PON1 در محیط آزمایشــگاه مشــاهده شــده، قرین فعالیتش در

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

درون بدن اســت. Shih و همکارانــش (۹۴) موش‌هایی را کــه فاقد PON1 بودند را پــرورش دادند که هیچ فعالیت پاراکســونازی پلاسمایی در آن‌ها قابل مشــاهده نبود، در حالی که همتــای هتروزوگوس آن‌هــا ۵۰٪ کمتر فعالیت پلاســمایی پاراکسوناز را در مقایســه با موش‌های وحشی داشــتند. بر طبق بچه موش‌های کنترل، HDL موش‌های فاقــد PON1 نمی‌تواند مانع از اکسیداســیون 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 هتروزوگوس ها و نوع وحشی را تولیــد کردند. برای تعیین این که آیا افزایش بیان PON1 می‌تواند عملکرد PON1 را حفظ کند، Oda و همکارانش (۹۵) یک موشــی که دستخوش تغییرات ژنتیکی شده بود و بیان PON1 درآن بالا بود(mPON1) را تهیه کردند. HDL ایزوله شــده از موش‌های mPON1 در مقایسه با HDL ای که از موش‌های کنترل به دســت آمده بود، در برابر پراکسیداســیون لیپیدها مقاوم‌تر بــود. مجموعه این مشاهدات پیشنهاد می‌کنند که HDL مرتبط با PON1 با جلوگیری از اکسیداســیون لیپید، از آترواسکلروز جلوگیری می‌کند (۹۶،۹۹). آن‌هــا همچنین تأیید کردند که HDL می‌تواند توســط یک مکانیسم مســتقل 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 افــراد ســیگاری کمتر از افراد غیر ســیگاری است. به علاوه دود سیگار، مانع فعالیت PON1 در محیط آزمایشــگاه می‌شــود (۱۰۰-۹۸). از طرفــی دیگر مصرف متوسط آبجو، شراب یا الکل، مسئول افزایش فعالیت سرمی PON1 است (۱۰۱،۱۰۲). داروها و رژیم غذایی نیز فعالیت PON1 را تنظیم می‌کنند. گزارش شــده که دارو درمانی با سیمواســتاتین (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 ســاعت معکوس شــده 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 اســت (۱۱۰-۱۰۸،۱۰۹). نتایج متناقض بــرای تنظیم فعالیت PON1 با دریافت ویتامین‌ها گزارش شده است. Jarvik et al، یک ارتباط مستقیم بین ویتامین C و E دریافتی و فعالیت ســرمی PON1 گزارش کرد. در مقابل Kleemola et al (۱۱۱)، یک ارتباط معکوس بین فعالیت سرمی PON1 و بتاکاروتن دریافتی مشاهده کرد؛ در حالی که دانشــمند دیگری بــه نام (۱۰۰) Ferre et a هیچ ارتباطی بین این دو نیافت.

❑ نقش PON1 در پیری

پیر شــدن و به خصوص بیماری‌های مرتبط با پیری یک مســئله مهم اجتماعی اســت که بر افزایش شمار مردم در کشورهای پیشــرفته، مؤثر اســت. امید به زندگی در حال افزایش است و نیاز گسترده‌تری به تلاش بیشتر برای کشف مکانیســم‌های 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، تاثیری بر پیری نداشــته‌اند؛ بنابراین خیلی از تلاش‌هــا منجر به کاهش مــرگ و میر و افزایش کیفیت زندگی شــده‌اند. امروزه، پیر شــدن یک پروسه بیولوژیکی غیر قابل اجتناب اســت که با یک نقــص کلی در عملکرد فیزیولوژیکــی، به ویــژه مقاومت در برابر زخــم و عفونت، مشخص شده اســت. الگوی پیر شدن بستگی به ژنوتیپ و شــانس و محیط (تغذیه و سبک زندگی) در نسبت تقریبی ۳۰:۷۰ دارد و همچنین نتیجه ترکیب مکانیســم‌هایی است که اساســاً به طور ژنتیکی، حفظ و تعمیر می‌شوند (۱۱۲). برطبق تئوری رادیکال‌های آزاد پیری که توسط Harman (۱۱۳) چندین دهه پیش ارائه شد، استرس اکسیداتیو زمانی پیشرفت می‌کند که تعادل تنظیمی بین پیش اکسیدان ها و آنتی اکســیدان ها به هم بخورد. گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) به عنــوان محصــول جانبی متابولیســم نرمال، توسط ســلول‌های فاگوسیت و از پراکسیداســیون لیپید،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

تولید می‌شـــوند. آن‌ها موجب آســـیب اکســـیداتیو چندین سوبسترا (نوکلئیک اسید، لیپیدها و پروتیین ها) می‌شوند. اظهار شـــده که ROS در سناریوی شامل پاسخ‌های پیش التهابی/ضدالتهابی و هموســـتاز لیپید، نقش بازی می‌کند. نقش پراکسیداســـیون لیپید و ظرفیت لیپوپروتیین اکسید شـــده در ارتباط با پروتیین ها، مثل apo E و Lpa پاسخ موضعـــی التهـــاب را تنظیم می‌کنـــد (۱۱۴،۱۱۵). در طی ســـال‌های گذشـــته آنزیمی که از لیپیدها در برابرآســـیب پراکســـیداتیو – پاراکســـوناز ۱ (۹۲) توجه ویژه‌ای را جلب کرده؛ که بیشتر مربوط به پاتوژنز آترواسکلروز می‌باشد.

مقـــالات متعـــددی دربـــاره احتمـــال درگیـــری پلـــی مورفیســـم‌های PON1 در پیشـــرفت بیماری‌هـــای اصلی مرتبط با سن وجود دارند؛ مقالات کمی نقش احتمالی برای ژن PON1 در پیری و افزایش طول عمر در نظر گرفته‌اند. تحقیق بـــر پلی‌مورفیســـم هـــای ۱۹۲ و ۵۵ PON1 در نمونه‌های گســـترده‌ای از افراد ایتالیایی (پیر و جوان) انجام گرفـــت. همچنین Heijman et al (۱۱۶) در بیش از ۸۵ مطالعه، تأثیر پلی مورفیسم های PON1 را بر مرگ و میر بررسی کرد که هیچ نشانه قابل توجهی از تأثیر واریانت های ژن PON1 بر علت و ریســـک مرگ بیماری قلبی عروقی را گزارش نکرد. تمام فعالیت‌ها (مثل فعالیت پاراکسونازی، فعالیت آریل اســـترازی و فعالیت ویژه پاراکســـوناز) با پیر شدن به طور کلی کاهش می‌یابند. اما دیده شده که فعالیت پاراکسوناز درطول زندگی و همچنین در نود یا صد ساله‌ها حفظ شـــده بود. پیشنهاد شده که فعالیت بالای پاراکسوناز از ســـن جوانی و در رسیدن به محدودیت‌های مهم ظرفیت زندگی انســـان، 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 کشـــورهای پیشرفته و هم در کشورهای در حال توسعه اســـت. تخمین زده شده است که تا ســـال ۲۰۲۰ بیماری ایسکمی قلب، یک علت اصلی مرگ در سراسر جهان خواهد بود (۱۲۰-۱۲۲).

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

فعالیـــت کم PON1 شـــرایط بیماری قلبـــی عروقی را پیش بینـــی می‌کند و پیش بینی کننـــده قابل اعتمادتری برای بیماری‌های قلبی عروقی نسبت به ژنوتیپ های عامل PON1 می‌باشد. موش‌ها با کمبود PON1 بیشتر نسبت به گونه‌های دیگر موش‌ها مســـتعد پیشـــرفت آترواسکلروز هستند؛ وقتی از رژیم پر چرب پر کلسترول تغذیه می‌کنند (۱۲۷،۱۳۰).

نقش PON1 در بیمـــاری قلبی عروقی، روی موش‌های دســـتخوش تغییرات ژنتیکی مورد بررسی قرار گرفته است. موش‌هایـــی که کمبود PON1 ســـرمی داشـــتند با ۴۲٪ استئونوز (۱۳۰)، استعداد بیشتری برای ابتلا به آترواسکلروز داشتند (۱۳۱).

بیمـــاران حامـــل کـــدون ۱۹۲ PON1 QQ ریســـک بالاتری برای بیماری‌های قلبی عروقی دارند. افزایش سطح هموسیستئین یک ریسک فاکتور مستقل برای بیماری قلبی عروقی می‌باشد و PON1 از هموسیستئین الاسیون توسط HCTL هیدرولیز کننده، جلوگیری می‌کند (۵۶ و ۵۵). ما فرض می‌کنیم که PON1 عملکردهای آنتی آتروژنتیکی را حداقل از دو راه انجام می‌دهد: توســـط جلوگیری از تجمع لیپیدهای اکسید شـــده از LDL و دور کردنشان و توسط سم زدایی کردن هموسیستیین تیولاکتونات (HCTL).

فعالیت ســـرمی پاراکسوناز ۱ در آنفارکتوس حاد قلبی و آنژین ناپایدار در مقایســـه با کنترل‌های سالم به طور قابل توجهی کمتر است. سطح فعالیت‌های پاراکسونازی و آریل اســـترازی PON1 و بتاکلسترول در بیماران (p=0.213) با ســـطح HDL-C مقایسه شد که به طور قابل توجهی در گروه با آنفارکتوس حاد و آنژین صدری در مقایســـه با افراد سالم، کمتر بود.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

❑ 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 تایپ۲ (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 در 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 لیپوپروتیین، تغییر در غلظت لیپوپروتیین و شرایط نامعمول در لیپید و آپوپروتیین لیپوپروتیین ها 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 آنتی آتروژنیکی 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 (۱۳۷،۱۴۳،۱۴۴).

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 آنتی اکسیدان ها مثل تیول ها و ارتباط منفی با LDL و لیپیدهیدروپراکسیداز 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

حالی که یک ارتباط منفی بین PON1 و پروتیین تیول‌ها دیده شد (۱۴۶). متشابها Krishnaswarmy 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 می‌دادند 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 PON 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 آتروژنیسیته 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 هموسیستئینمیا 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 می‌دادند؛ 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 سوبسترا برای آنزیم بود. Schiavon et al و Paragh et al (۷۶) فعالیت PON1 را با استفاده از (پاراکسون و دی اتیل O-P– نیتروفنیل فسفات) به عنوان سوبسترا تعیین کردند. Hasselwander et al فعالیت PON1 را با استفاده از فنیل استات به عنوان سوبسترا اندازه گیری کردند (۱۵۸).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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 آریلسترازی PON1 حساب می‌کند (۱۳۷). این آنزیم به کلسیم برای فعالیت نیاز دارد و در حضور اتیلن دی آمین تترااستیک (EDTA) غیر فعال می‌شود. به همین علت، از سرم یا پلاسمای هپارینه برای ارزیابی فعالیت و حجم PON1 استفاده کرده‌اند.

تمام سرم و پلاسمای 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 پلاسمای EDTA دار شناسایی کرد (۱۵۹). این نشان داد که PON1 غیر فعال است اما از لحاظ ساختار در پلاسمای 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 الایزای ساندویچی 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 فلورومتریک با حساسیت بالا (تحریک/ حداکثر تابش ۴۵۰-۳۶۰ نانومتر)، برای فعالیت ارگانوفسفات PON1، مبنی بر هیدرولیز آنالوگ فلوروژنیک ارگانوفسفات (پروب‌های 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 پاراکسونازها از پاراکسون منشأ می‌گیرد که اولین سوبسترای ارگانوفسفات است که توسط آنزیم پاراکسونازها هیدرولیز شده است. این آنزیم دارای فعالیت‌های آریل استرازی، ارگانو فسفاتازی، لاکتوناری و پاراکسونازی می‌باشد.

PON1 به خانواده پاراکسونازی سرمی تعلق دارد که شامل PON2,PON1 و PON3 می‌باشد. این ژن‌های کد کننده این آنزیم‌ها همه در کنار یکدیگر بر بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارند. PON1 (7q2I.3-q22.I) و PON3 در کبد بیان می‌شوند و در خون جایی که در ارتباط با پارتیکل لیپوپروتیین 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 نکلئوتید باقی مانده در اگزون ۴ است که کد کننده آمینو اسید ۱۰۵ است که در مقایسه با PON2 و PON3 متفاوت است. پاراکسونازها 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: لاکتوناز 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

❑ 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 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 پروتیین ها بیشتر نسبت به واریانت های ژنتیکی در مطالعات آینده نگر بررسی شود. همچنین لازم است که ارتباط PON1 با سایر بیماری‌ها بیشتر مورد مطالعه قرار گیرد.

References

1- Aldrdge 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 Natel Acad Sci U S A1995; 7187:91-92.

3- Mackness MI, Arrol S, Durrington PN.Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein.FEBS Lett1991; 152:4-286.

4- Mazur A.An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophospates.J Biol Chem1946; 271:89-164.

5- Aldridge WN.Serum esterases.ll.An enzyme hydrolysing diethyl pnitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. Biochem J1953; 117:24-53.

6- Schmidt H, Schmidt R, Niederkorn K, Gradert A,Schumacher M, Watzinger N, Hartung HP, KostnerGM. Paraoxonase PON1 polymorphism leu-Met54 isassociated with carotid atherosclerosis: results of theAustrian Stroke Prevention Study. Stroke 1998; 29:2043–2048.

7- Leviev I, Negro F, James RW. Two alleles of the humanparaoxonase gene produce different amountsof mRNA. An explanation for differences in serumconcentrations of paraoxonase associated with the (Leu-Met54) polymorphism. Arterioscler ThrombVasc Biol 1997; 17:2935–2939.

8- Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, DurringtoPN. Effect of the molecular polymorphismsof human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysisof paraoxon. Br J Pharmacol 1997; 122:265–268.

9- Akhmedova SN, Yakimovsky AK, Schwartz EI.Paraoxonase 1 Met—Leu 54 polymorphism is associatedwith Parkinson's disease. J Neurol Sci 2001; 184:179–182.

10- Malin R, Jarvinen O, Sisto T, Koivula T, LehtimakiT. Paraoxonase producing PON1 gene M/L55 polymorphisis related to autopsy-verified artery-wallatherosclerosis.Atherosclerosis 2001; 157:301–307.

11- Malin R, Loimaala A, Nenonen A, Mercuri M, VuoriI, Pasanen M, Oja P, Bond G, Koivula T, LehtimakiT.Relationship between high-density lipoproteinparaoxonase gene M/L55 polymorphism andcarotid 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, PON 1 (55), as an independent riskfactor for increased carotid intima-media thicknessin middle-aged women. Atherosclerosis 2003; 167:141–148.

13- Leviev I, Deakin S, James RW. Decreased stability ofthe M54 isoform of paraoxonase as a contributoryfactor to variations in human serum paraoxonaseconcentrations. JLipid Res 2001; 42:528–535.

14- Bergmeier, C., R. Siekmeier, and W. Gross. 2004. Distribution spectrumof 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 retainedhy drophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizesactivity. 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. Paraoxonasestatus in coronary heart disease: are activity and concentrationmore important than genotype? Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 21:1451–1457.

19- Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, WatsonC, Hsu C, La Du BN. Human serum para oxonase(PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones andcyclic carbonate esters. Drug Metab Dispos 2000; 28:1335–1342.

20- Gaidukov L, Tawfik DS. High affinity, stability, and lactonase activity of serum paraoxonase PON1 anchoredon HDL with ApoA-I. Biochemistry2005;44: 11843–11854.

21- Teiber JF, Draganov DI, La Du BN. Lactonase andlactonizing activities of human serum paraoxonase(PON1) and rabbit serum PON3. Biochem Pharmacol2003; 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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 andatherosclerosis. 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 expressedprotein with antioxidant properties and is capable of preventingcell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. Biol Chem 2001; 276:44444-9.

31- Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, HernandezA, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activatingfactor by human serum paraoxonase. Biochem J2001; 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 oxidationof 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, Disteche CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis ofthe 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 reversedwith diazoxon, soman and sarin. Nat Genet1996; 14:334–336.

39- Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanche H, PassaP, Froguel P, Ruiz J. Paraoxonase polymorphismMet-Leu54 is associated with modified serum concentrationsof the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovasculardisease in diabetes. J Clin Invest 1997; 99:62–66.

40- Jakubowski H, Ambrosius WT, Pratt JH. Genetic determinants of homocysteine thiolactonase activity inhumans: implications for atherosclerosis. FEBS Lett2001; 491:35–39.

41- Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, WatsonC, Hsu C, La Du BN. Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones andcyclic carbonate esters. Drug Metab Dispos 2000; 28:1335–1342.

42- Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, FonarowGC, Cardinez CJ, Castellani LW, Brennan ML, Lusis AJ, Fogelman AM, La Du BN. Mildly oxidized LDLinduces an increased apolipoprotein J/paraoxonaseratio. 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, Syvänne 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 controlsmeta-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. Arterioslcer 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, Yarnell 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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. Clendenning, R. Richter, G. P. Jarvik, and C. E. Furlong. 2001a. Polymorphisms in the human paraoxonase (PON1) promoter. Pharmacogenetics. 11: 77–84.

65- Warnick, 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 standardizationproject 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 Algorithims. 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 predictscoronary 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 polymorphismsas predictors of coronary heart disease risk in the prospectiveNorthwick 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 oxidised 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- Chemnitius, J. M., H. Winkel, I. Meyer, K. Schirrmacher, 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. 50:2309–231537–145.

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, Billeckes, La Du BN.Human Serum paraoxanase/arylesterase's retained hydrophobicN-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: Apolipoprotein A-I stabilizes aactivity. AtherosclThromb Vasc Biol 1999; 19:2214-25.

87- Mackness MI, Abbott CA, Arrol S, Durrington PN. The role ofhigh density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitaminsin inhibiting low-density lipoprotein oxidation. Biochem J1993; 294:829-35.

88- Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protectionof low-density lipoprotein against oxidative modification byhigh-density lipoprotein associated paraoxonase. Atherosclerosis.1993; 104:129-35.

89- Mackness ML, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase preventsaccumulation of lipoperoxides in low-density lipoproteins. FEBSLett 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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 atheroscle- rotic 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, Arija 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, Bicchiega 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, Adlouni 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 ofserum paraoxonase activity in healthy humans. Atherosclerosis 2002؛ 425:160-432.

114- Harman D. Aging: a theory based on free radical andradiation 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, Kluft 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, Tesei S, Lisa R, De Benedictis G,Franceschi C. Genetic analysis of Paraoxonase (PON1) locus reveals an increased frequencyof 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-yearfollow-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. Highdensitylipoprotein cholesterol as a predictor of coronaryheart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiologicalimplications 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 sensivity, cardiovascular disease, and drug metabolism. Annu Rev Med 2003؛ 371-92.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]

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, Melinkeri 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 Medicine2011; 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. Acceleratedatherosclerosis in chronic dialysis patients - another look. Nephron1978; 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, Charmes 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, McEneny 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. Seum 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- Jakubowaski H. Calcium-dependant human serum homocysteine thiolactone hydrolase: A protective mechanism against protein N-homocysteinylation. J Biol Chem 2000; 275:3957-3962.

155- Beltowaski J. Protein homocysteinylation: A new mechanism of ather ogenesis 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. Jampsa, 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-08]