

Paraoksonaz1 (Pon1) Enzimi ve Polimorfizmleri

Paraoxonase (PON1) Enzyme and Polymorphisms

Hatice Bige Koç¹, Yasemin Kaçar²

¹Sağlık Bakanlığı Mersin İl Sağlık Müdürlüğü Sıtma Savaş Dispanseri, Mersin

²Mersin Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal) 2012; 21(1):27-41

ABSTRACT

Paraoxonase enzyme has initially been identified as a protective barrier against organophosphorus poisoning. In the recent years, a wide range of investigations were conducted on this enzyme and the knowledge about its functions and the etiopathogenetic role in some diseases has been clarified in depth.

Key Words: Paraoxonase enzyme, Polymorphisms

ÖZET

Paraoksonaz enzimi ilk olarak organofosfor zehirlenmesine karşı koruyucu bir bariyer olarak tanımlanmıştır. Bu enzim hakkında son yıllarda oldukça fazla sayıda araştırma yapılmış olup, sahip olduğu fonksiyonlar ve hastalıklardaki rolü hakkında büyük ilerleme kaydedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Paraoksonaz enzimi, polimorfizim

Paraoksonaz1 Enzimi (PON1) ve Moleküler Yapısı

Oksidatif stres ve serbest radikallerin çeşitli hastalıklar ve kansere neden olduğu bilinmektedir^{1,2}. İnsan vücudu serbest radikalleri uzaklaştırmada çeşitli enzimatik mekanizmalara sahiptir. Sistematik adı aril dialkil fosfataz olan paraoksonaz (EC.3.1.8.1) da bunlardan birisidir. Serumda azo boyaların hidroliz yeteneğiyle 50-60'lı yıllarda esteraz olarak tanımlanan enzim, dietil-4-nitrofenilfosfatın (paraokson) enzimatik olarak hidrolizini katalizlediği gösterildikten sonra esteraz A olarak sınıflandırılmıştır^{3,4,5}. A esterazların, B esterazların tersine birçok organofosfatlı insektisiti, sinir gazını hidrolize

ederek, bu tür toksik bileşiklerin detoksifikasyonunu sağladıkları anlaşılmıştır⁶.

Parathion gibi organofosfatlı insektisitlerin karaciğer ve diğer dokulardaki mikrosomal sitokrom p450 sistemi tarafından oksidatif desülfirizasyonla aktif komponentleri olan paraoksona dönüşerek⁷ estraz B olan asetilkolin esteraz inhibisyonuna neden olması, parakson toksisitesini ortadan kaldıracak enzim varlığının önemini ortaya koymaktadır. Paraoksonaz (PON1) paraoksonun hidrolizini sağlayan, kalsiyum bağımlı çalışan ve birçok organofosfatlı bileşiği de hidroliz edebilmektedir^{8,9,10}. Bir başka organofosfatlı insektisit grubunun metaboliti olan klorpirifos oksonun da paraoksonaz tarafından hidroliz edildiği ve bu grup insektisitlerin detoksifikasyonunda önemli ölçüde rol oynadığı belirlenmiştir^{6,10,11}. Organofosfatların kullanımının ve yayılımının 40 yıl önce başladığını göz önüne alırsak bu bileşiklerin metabolizması gittikçe önem kazanmaktadır.

Memelilerde hepatik detoksifikasyon mekanizmasından herhangi bir nedenle kaçan oksonun serum paraoksonaz tarafından çok hızlı metabolize edilerek beyine ulaşmasının engellendiği gösterilmiştir. Paraoksonaz memelilerde bulunmasına karşın böceklerde ve kuşlarda bulunmayışı bu grup canlıların organofosfat zehirlenmelerine daha hassas olmalarını da açıklamaktadır¹².

İnsan serumundan saflaştırılan paraoksonaz (PON1) enziminin minimum 43-45 kDa moleküler kütleye sahip ve 354 aminoasitlik bir glikoprotein olduğu, katalitik aktivitesi için kalsiyum iyonuna ihtiyaç duyduğu, sülfidrilli ajanlarla inhibe edilebildiği, yapısında sisteinlerin yer aldığı gösterilmiştir. Yenidoğan insanda erişkinin yarısı seviyede PON1 aktivitesi olduğu ve bir yılda yetişkin enzim seviyesine eriştiği ve ömür boyu aktivitenin sabit kaldığı gösterilmiştir. Ayrıca enzim aktivitesinin cinsiyete bağlı bir değişim göstermediği bulunmuştur¹³.

İnsan PON1'in karaciğerden sentezlenmesi ve salgılanmasıyla ilgili çalışmalar bulunmakla beraber akciğer, beyin, pankreas ve plasenta gibi dokularda da %70 oranında paraoksonazla benzerlik gösteren mRNA'lar tespit edilmiştir. Ancak Northern Blot analizleri insan ve tavşan dokularına ait

mRNA'larının sadece karaciğerde olduğunu göstermektedir¹⁴.

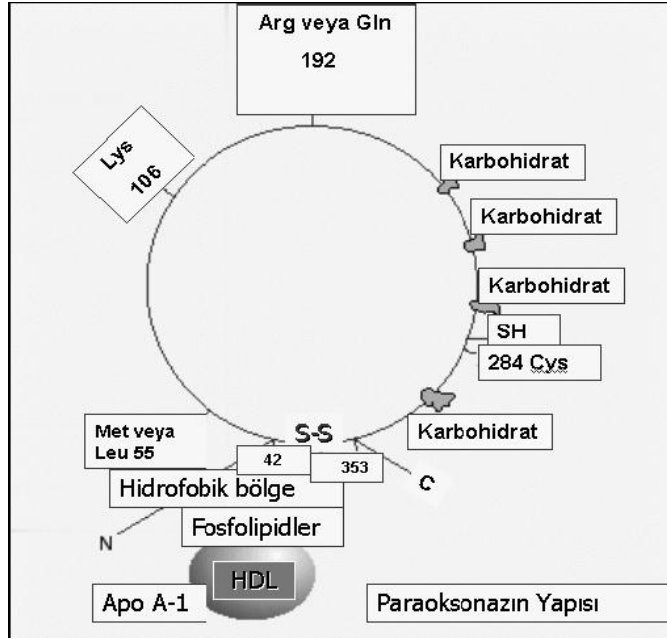
PON1'in HDL ile ilişkisi Uriel tarafından 1961'de yapılan immünopresipitasyon çalışmalarıyla tespit edilmiş, ancak HDL ile ilişkili olarak lipid peroksidasyonunu önlemedeki rolü 1990'lardan sonra anlaşılmıştır^{7,15}. 90'lı yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarla PON1'in Apolipoprotein A1 (ApoA1) ile birlikte HDL partiküllerine bağlı olduğu gösterilmiştir. PON1'in N-terminalinde bulunan hidrofobik sinyal dizisi ile HDL içerisine entegre olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.1)^{16,17}. İmmünoafinite kromatografisi yöntemiyle insan PON1'in ApoA1 ve clusterin içeren HDL alt grubu içerisinde bulunması sonucu enzimin membran ve lipoprotein tamir ve yapılandırma mekanizmasında rol oynadığını düşündürmektedir (Mackness, 1998). PON1'in diğer fizyolojik işlevleri konusunda yapılan çeşitli hayvan deneyleri sonucunda damar içerisine bakteriyel endotoksin enjeksiyonundan sonra HDL-PON1 aktivitesinde artış olduğu belirlenerek PON1'in bakteriyel lipopolisakariti hidroliz edebileceği düşünülmektedir. Bir başka çalışmada izole edilen tripanolitik faktör (TLF)-HDL partikülünün ApoA1 ve PON1 içerdiği bulunmuş ve PON1'in immün cevap sonucu oluşan aşırı peroksidaz aktivitesini engelleyerek sitotoksik metabolit miktarını kontrol altına alabileceği bildirilmiştir^{18,19,20}.

PON1'in diğer bir fizyolojik rolünün de LDL'de okside lipid birikimini önlemek olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyen araştırmalarda LDL oksidasyonu ile sonuçlanan fosfolipid hidroperoksitlerin hidrolizinin PON1, LCAT, PAF-AF gibi enzimler tarafından katalizlendikleri gösterilmiştir. Bu sonuçlar okside LDL'de bulunan 2-araşidonil fosfatidilkolin fosfolipidlerinin PON1'e substrat olmasıyla da desteklenmektedir^{21,13}.

Paraoksonazın, okside LDL'deki kolesteril-linoleat-hidroperoksitleri ve özgün okside fosfolipidleri hidroliz ederek HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikimini %95'e kadar azalttığı gösterilmiştir¹⁶. Paraoksonaz enzimi tepkimesiyle lipid peroksitlerinin aterosjenik etkilerini nötralize ettiği ve hücre membranlarını koruduğu düşünülmektedir. Ayrıca paraoksonazın lökotrien metabolizmasında da önemli rol oynadığı Watson ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmayla gösterilmiştir^{21,22}.

HDL'nin ateroskleroza önlemedeki rolünün iki farklı yolla olduğu, bunlardan birisinin kolesterolün geri taşınması, diğerinin LDL oksidasyonunu önlemesiyle gerçekleştirdiği düşünülmektedir. LDL oksidasyonunun geri döndürülmesinden sorumlu enzimlerden bir tanesinin de PON1 olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 1. Paraoksonazın yapısı¹⁶.

PON1 Geni Polimorfizmleri

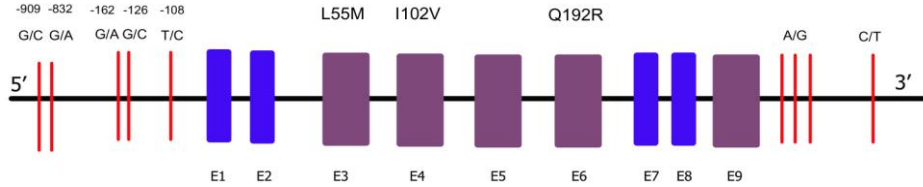
Paraoksonaz aktivitesinin tespiti ile birlikte bu enzim için genetik polimorfik farklılıkların varlığı da araştırılmaya başlanmış ve insan serum paraoksonazı için ilk genetik polimorfizm 70'li yıllarda tanımlanmıştır²³. Yapılan çalışmalarla paraoksonaz aktivitesinin iki farklı fenotipini kontrol eden aynı otozomal lokusta yer alan iki allel olduğu belirlenmiştir²⁴. 1983 yılında paraoksonazın üç

farklı aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiş, Avrupalı bireylerde %72 oranında düşük aktiviteli enzim sentezlenmesine neden olan alleller daha sık görülmüştür²⁵.

DNA'da nükleotit seviyesinde çalışmaların başlaması sonucu kistik fibröz (CF) geni ile beraber rastlantısal olarak aynı lokusta yer alan paraksonazı kodlayan PON geninin dizisi ortaya çıkartılmıştır^{26,27,28}. Bu çalışmalardan sonra Hassett ve ark. insan serum ve tavşan paraoksonaz cDNA klonlarını tanımlamışlardır¹⁴. Daha sonra Humbert ve ark. insan serum paraoksonaz polimorfizmlerinin moleküler dayanağını enzim aktivitesiyle birlikte tespit etmişlerdir²⁹. İzole edilen üç bağımsız cDNA klonlarında 55. ve 192. aminoasit kodonlarında farklılıklar bulmuşlardır. PON1 geninin sık görülen bu iki polimorfizminden birisi 3. ekzonda 55. pozisyonda amino asit dizisini lösenden metiyonine (L55M) farklılaştıran C/G nükleotit değişimi ve diğeri 6. ekzonda 192. pozisyonda amino asit dizisini glutaminden arjinine (Q192R) farklılaştıran A/T nükleotit değişimi olduğu belirlenmiştir³⁰.

Gen bölgesi içerisinde yer alan PON1'e özgü üçüncü bir polimorfizm ise 4. ekzonun 102. pozisyondaki A/G transisyonunun, amino asit dizisini izolösinden valine farklılaştırdığı gösterilmiştir³¹.

Enzim seviyesine etki eden diğer önemli polimorfik pozisyonlar da PON1 geni promotor bölgesinde PON -162, PON -108 bölgesinde yer almaktadır³².



Şekil 2. PON1 geninin yapısı. Mavi ve mor renkli kutucuklar dokuz ekzonu (E1-9) simgelemektedir. 5' promotor bölgede 5, kodlanan bölgede 3, 3' translasyona uğramayan bölgede 4 polimorfizm gösterilmiştir¹⁰.

PON1'in Q192R polimorfizminin enzim aktivitesi üzerinde etkili olduğu görülmüştür. 192. pozisyonda Gln (Q) içeren bireylerin serum paraoksonaz enzim aktiviteleri Arg (R) içeren bireylerinkine göre daha düşük bulunmuştur. Arg içerenler yüksek aktiviteli paraoksonaza sahipken Gln polimorfizmi taşıyanlar düşük aktiviteli paraoksonaz bulundurmaktadır. Bu polimorfizm, substrat olarak paraokson kullanıldığında 192. pozisyon için A (Q alleli düşük aktiviteli) ve B (R alleli yüksek aktiviteli) alloenzimleri olarak tanımlanmışlardır²⁹. Ancak genotiplemenin sadece enzim aktivitesi tayiniyle doğru sonuç vermeyeceği, allozim belirleme çalışmalarında kullanılan substrat değiştirildiğinde enzim aktivitesinde farklılıklar görülmesi, polimorfizmlerin tespitinde SNP genotipleme yöntemlerinin kullanılmasını zorunlu kılmıştır. Sinir gazı, sarin, diaoksozon gibi substratlar kullanıldığında A alloziminin B allozimine göre bunları daha hızlı hidrolize ettiği gösterilmiştir. Fenilasetat substrat olarak kullanıldığında ise iki allozim arasında aktivite farklılığı gözlenmemiştir³⁰.

PON1'in 55. pozisyonda Leu-Met değişiminin paraoksonaz aktivitesi açısından bir farklılık göstermediği ve bu pozisyon için alloenzim tipi olmadığını düşündüren çalışmaların yanı sıra²⁹, insüline bağlı olmayan diyabetli hastalarda bu polimorfizmin PON aktivitesini yönlendirdiği gösterilmiştir^{31,32}.

Diğer memelilerde de insana benzer PON genlerinin (PON1, PON2, PON3) aynı kromozom üzerinde birbirine yakın yer aldığı gösterilmiştir. PON proteinlerinin aminoasit dizileri arasında %60 benzerlik olduğu bilinmekle beraber dokulardaki ifadeleri ve dağılımları farklılık göstermektedir^{14,29,33}.

İnsanda paraoksonazı kodlayan PON1 geninden başka PON2 ve PON3 genleri de 7. kromozomun q21.3-22 üzerinde, birbirine 120kb'lık uzaklıkta yer aldığı ve diğerlerinin PON1 ile %65 aminoasit homolojisi ve arilesteraz aktivitesi gösterdiği bulunmuştur^{16, 32,34, 35}.

görülmüş, KAH için bilindik risk faktörlerinin ve aile geçmişinin genotip sıklığını etkilediği, paraoksonaz polimorfizminin ise lipid oksidasyonunun dışında KAH yatkınlığı üzerine etkili olabileceği bulunmuştur³⁸.

Bir başka araştırmada, Çin popülasyonunda PON1 Q192R polimorfizminde düşük enzim aktiviteli allelin (Q alleli) kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olabileceği söylenmiştir³⁹.

KAH'lı Türk hastalarda PON1 Q192R polimorfizminin hastalık ile ilişkisi araştırılmış R allel sıklığının hasta bireylerde daha yüksek olduğu, ancak genotip ve allel dağılımları açısından sağlıklı ve hasta bireyler arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür⁴⁰.

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada KAH ile PON1 Q192R ve L55M polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiş, KAH'lı bireylerde M allel frekansı yüksek iken R alleli için farklılık görülmemiştir. Türk popülasyonu için PON1 L55M polimorfizminin KAH gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir⁴¹.

Oksidatif stresin migren patogenezindeki önemi düşünülerek PON1 polimorfizmleri çalışılmış ve erken migren tablosu gösteren hastalarda PON1 QQ genotipi ve 192Q allelik varyantının sıklığı önemli ölçüde yüksek bulunmuştur⁴².

Fokal segmental glomerulosklerozis (FSGS) hastası çocuklarda PON1 Q192R ve L55M polimorfizmlerinin genotip dağılımlarına bakılmış ve sonuç olarak Q alleli ve/veya L alleli varlığının çocuklarda FSGS gelişimi için risk faktörü olabileceği belirlenmiştir⁴³.

PON1 Q192R polimorfizminin serum PON1 aktivitesi ve membranoproliferatif glomerulonefritli (MPGN) çocuklarda hastalık prognozu ve risk faktörü olarak etkileri araştırılmış, QQ genotipi ve düşük enzim aktivitesi ile MPGN gelişimi arasında önemli bir ilişki olduğu belirlenmiştir⁴⁴.

Avrupa ve Asya popülasyonlarında PON1 Q192R ve L55M polimorfizmlerini Parkinson hastalığı ile ilişkilendiren meta-analizi yapılmıştır. Parkinson hastalığı gelişimi ve PON1 55M alleli arasında bir ilişki söz konusu iken, PON1 192 Q/R allelleri ile Parkinson gelişimi arasında önemli bir ilişki

bulunmamıştır⁴⁵.

Bugüne kadar yapılan polimorfizm çalışmalarının sonucunda PON1 geni için 250 SNP tespit edilmiştir. Ancak bunlardan sayısal olarak küçük bir kısmı PON1 enzim seviyesine etki etmektedir. En çok bilinen PON1 55, PON1 192 dışında promotor bölgesinde yer alan PON -162, PON -108 polimorfizmleri bulunmaktadır. Meksika-Amerika'lı 700 çocuk ve anneyle yapılan PON1 SNP analizi sonucu promotor bölgesi -108, -162, kodlanan bölgedeki Q192R, L55M polimorfizmlerinin yanı sıra 6 SNP, 1 insersiyon, iki delesyon olmak üzere çeşitli yeni varyantlar içeren küçük allel sıklıklarıyla 94 polimorfizm saptanmıştır. Aynı popülasyonda PON2 ile PON3'ün 3 ayrı SNP'sinin genotipleme yapılmış, 12 ayrı PON1 ve 2 ayrı PON2 polimorfizminin enzim aktivitesini etkilemede önemli ilişki olduğu bulunmuştur. Ancak enzimin miktarı ve aktivitesi üzerine etkisi olduğu bilinen 9 polimorfizmin ne PON1-108 ne de PON1 192 ile bağlantı eşitsizliği olmadığı gözlenmiştir. Meksikalılar ve beyaz ırk arasında benzerlikler belirlenmiştir³².

PON1 geninin -107 T/C, Q192R ve L55M polimorfizmlerinin ve 3 farklı PON1 enzim aktivitesinin (diazoksonaz, paraoksonaz, arilesteraz) iskemik felç ile ilişkisi araştırılmış, iskemik felç için risk faktörü olarak diazoksonaz aktivitesi ilk kez çalışılmış ve sağlıklı ve hasta bireylerde her üç enzim aktivitesi hemen hemen aynı bulunmuştur. -107 T/T genotipinin yetişkinlerde (>59) 1,97 kat felç riskini arttırdığı görülmüş, -107 T/C genotipli bireylerde ise PON1 enzim aktivitesinin düşük olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda QR-LM-TC haplotipinin tüm bireylerde iskemik felce karşı 6,94-10,4 kat koruyucu olduğu, 55 L/L genotipi taşımanın ise iskemik felç riskini 1,78 kat arttırdığı görülmüş ve PON1 genotiplerinin felç riski ile ilişkili olduğu ancak aktivitenin felç ile ilişkisi olmadığı belirlenmiştir⁴⁶.

Diyabetik komplikasyonlarda PON1 Q192R, L55M polimorfizmleri ve enzim aktivitesini belirlemek üzere yapılan çalışma sonucunda Tip2 diyabette MM ve QQ genotipleri çok sık görülmüş ve enzim aktivitesinin ise hasta bireylerde daha düşük olduğu belirlenmiştir⁴⁷⁻⁴⁹.

Diyabetli hastalarla yapılan diğer bir çalışmada ise her iki polimorfizmle

hastalık arasında bir ilişki bulunmasına rağmen 192 QR genotipinin komplikasyon ortaya çıkmasında 3 kat daha etkili olduğu belirlenmiş ve Q192R polimorfizminin diyabetik komplikasyon riski ile ilişkisinin daha güçlü olduğu bulunmuştur⁵⁰.

Oksidatif LDL'nin retinada bulunan kılcal damar epitelyum hücreleri ve perisitler için toksik etki yarattığı bilinmektedir. Bu nedenle PON1 Q192R ve L55M polimorfizmlerinin IDDM diyabetik retinopati patogenezinde önemli olduğu düşünülmüş ve genotip dağılımları ile allel sıklıkları araştırılmıştır. Q192R polimorfizminin hastalık gelişiminde etkili olmadığı ancak LL genotipinin hastalıkla ilişkili olduğu ve L allel sıklığının hasta bireylerde yüksek bulunduğu bildirilmiştir⁵¹.

PON1 geni L55M, Q192R polimorfizmlerinin diyabetik anjiyopati ve enzim aktivitesi ile ilişkileri araştırılmış, Makroanjiyopatili hastalarda daha düşük PON1 enzim aktivitesi ve daha zayıf diyabet kontrolü belirlenmiş, MM ve QQ genotip sıklığının fazla olduğu bulunmuştur⁵².

PON1 Polimorfizmlerinin Kansere İlişkisi

PON1'in L55M polimorfizminin göğüs kanseriyle ilişkisi postmenopozal kadınlarda araştırılmış, L55M polimorfizminin heterozigot LM ve homozigot MM genotiplerinin her ikisinin de göğüs kanseri gelişiminde etkili olabileceği, kanser derecesinin (grade) ileri olduğu bireylerde ise homozigot M allelinin kanser gelişiminde daha etkili olduğu bulunmuştur. Ancak Q192R polimorfizminin göğüs kanseri gelişimi ile ilişkisi olmadığı bulunmuştur⁵³.

PON1'in 4. ekzonun 102. kodonunda izolösin-valin değişimine sebep olan polimorfizmi Fin'li prostat kanserli bireylerde araştırılmış, serum paraoksonaz enzim aktivitesinin heterozigot bireylerde homozigot bireylere göre yaklaşık %40 daha az olduğu belirlenmiştir. İstatistiksel analiz ile 102V alleli taşımanın prostat kanseri için risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır³¹.

İtalyan popülasyonunda prostat kanseri hastalarıyla yapılan çalışmada, PON1 Q192R polimorfizminin Q/R genotipine sahip bireylerde prostat kanseri riskinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur⁵³. PON1 L55M polimorfizminin

heterozigot L/M genotipli bireylerde prostat kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu, belirlenmiştir⁵⁴.

Türk popülasyonunda osteosarkomlu hastalar ile yapılan çalışmada, PON1 Q192R polimorfizminin homozigot Q/Q ve PON1 L55M polimorfizminin homozigot L/L genotipinin osteosarkom gelişiminde risk faktörü olabileceği bulunmuştur⁵⁵.

Kaynaklar

1. Ames, BN. Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 1983; 221:1256-64.
2. Goldstein, BD, Witz, G. Free radicals and carcinogenesis. *Free Radic Res Commun* 1990; 11:3-10.
3. Aldridge, WN. Serum esterases. 1. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate and a method for their determination. *Biochem. J* 1953; 53:110-7.
4. Tashian, R. E., Shaw, M. W. Inheritance of an erythrocyte acetylcholinesterase variant of man. *Am. J. Hum. Genet.*, 1962; 14: 295-300.
5. Krisch, K. Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenylphosphat (E600) durch menschliches Serum. *Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem.* 1968; 6: 41-5.
6. Mackness, M I, Thompson, H. M., Hardy, A. R., Walker, C. H., "Distinction between A-esterase and arylesterases. Implications for esterase classification.", *Biochem. J.*, 1987; 245: 293-296.
7. La Du, B. N., "Human serum PON1/arylesterase", *Pharmacogenetics of Drug Metabolism* (Edited by Kalow W.), New York, 1992; 51-59..
8. Poore, R.E., Neal, R.A., "Evidence for extrahepatic metabolism of parathion", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1972; 23: 759-768.
9. Zech, R. and Zurcher, K., "Organophosphate splitting enzyme in different mammals.", *Comp. Biochem. Physiol.*, 1974; 48B: 427-433.
10. Furlong, C. E., Richter, R. J., Seidel, S. L., Motulsky, A. G., "Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon.", *Am. J. Hum. Genet.*, 1988; 43: 230-238.
11. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, Du BNL., "The Human Serum Paraoxonase/Arylesterase Gene (PON1) Is One Member of a Multigene Family.", *Genomics*, 1996; 33: 498-507.
12. Brealey, C.J., Walker, C.H., Baldwin, B.C., "A-esterase activities in relations to the differential toxicity of primiphos-methyl to birds and mammals.", *Pestic. Sci.*, 1980; 11: 546-554..

13. Mackness, B., Durrington, P.N., Mackness, M., "Human Serum Paraoxonase", *Gen. Pharmac.* 1998; 31 (3): 329-336.
14. Hassett, C., Richter, R. J., Humbert, R., Chapline, C., Crabb, J. W., Omiecinski, C. J., Furlong, C. E., "Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence.", *Biochemistry*, 1991; 30: 10141-10149.
15. Mackness, B., Mackness, M.I., Arrol, S., Turkei, W. And Durrington, P.N., "Effects of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon.", *Br. J. Pharmacol.*, 11997; 22: 265-268.
16. Aviram, M., "Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease.", *Mol. Med. Tod.*, 1999; 5: 381-6.
17. Aviram, M., Rosenblat, M., "Paraoxonases 1, 2 and 3, oxidative stress and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development.", *Free Radical Biology and Medicine*, 2004; 37 (9): 1304-1316.
18. Memişoğulları, R., Orhan, N., "Paraoksonaz ve kanser", *Konuralp Tıp Dergisi*, 2010; 2(2):22-26.
19. Smith, A.B., Esko, J., Hajduk, S.L., "Killing of trypanosomes by the human haptoglobi-related protein.", *Science*, 1995; 268:284-286.
20. Uysal S, Akyol S, Hasgöl R, Armutcu F, Yiğitoğlu F. Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Dergisi* 2011; 28(3):136-141.
21. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du, B.N., Faul, K.F., Fogelman, A.M. and Navab, M., "Protective effect of HDL associated paraoxonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized LDL.", *J Clin Invest.*, 1995; 96: 2882-2891.
22. Navab, M., Hama, S., Nguyen, T., Aldons, J.L. and Fogelman, A. M., "High density lipoprotein from fatty streak prone mice on atherogenic diet contains reduced levels of paraoxonase.", *FASEB J.*, 1995; 9: A584.
23. Geldmacher-von Mallinckrodt, M., Lindorf, H. H., Petenyi, M., Flugel, M., Fischer, T., Hiller, T., "Genetisch determinierter Polymorphismus de menschlichen Serum-Paroxonase (E.C.3.1.1.2).", *Humangenetik*, 1973; 17: 331-335.
24. Playfer, J. R., Eze, L. C., Bullen, M. F., Evans, D. A. P., "Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity.", *J. Med. Genet.*, 1976; 13: 337-342.
25. Mueller, R. F., Hornung, S., Furlong, C. E., Anderson, J., Giblett, E. R., Motulsky, A. G., "Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family, biochemical, and linkage studies.", *Am. J. Hum. Genet.*, 1983; 35: 393-408.
26. Eiberg, H., Mohr, J., Schmiegelow, K., Nielsen, L. S., Williamson, R., "Linkage relationships of paraoxonase (PON) with other markers: indication of PON-cystic fibrosis synteney.", *Clin. Genet.*, 1985; 28: 265-271.
27. Nielsen, A., Eiberg, H., Mohr, J., "Number of loci responsible for the inheritance of high and low activity of paraoxonase.", *Clin. Genet.*, 1986; 29: 216-221..

28. Schmiegelow, K., Eiberg, H., Tsui, L.-C., Buchwald, M., Phelan, P. D., Williamson, R., Warwick, W., Niebuhr, E., Mohr, J., Schwartz, M., Koch, C., "Linkage between the loci for cystic fibrosis and paraoxonase.", *Clin. Genet.*, 1986; 29: 374-377.
29. Humbert, R., Adler, D.A., Disteché, C.M., Haset, C., Omiecinski, C.J., Furlong, C.E., "The Molecular Basis of the Human Serum Paraoxonase Activity Polymorphism", *Nature Genetics*, Vol. 1993; 3:73-76.
30. Pasdar, A., Adams, H.R., Cumming, A., Cheung, J., Whalley, L., St Clair, D. and MacLeod, M-J., "Paraoxonase Gene Polymorphisms and Haplotype Analysis in a Stroke Population", *BMC Medical Genetics*, 2006; 7(28): 1-6.
31. Marchesani, M., Hakkarainen, A., Tuomainen, T.P., Kaikkonen, J., Pukkala, E., Uimari, P., Seppälä, E., Matikainen, M., Kallioniemi, O-P., Schleutker, J., Lehtimäki, T., Salonen, J.T., "New Paraoxonase 1 Polymorphism I102V and the Risk of Prostate Cancer in Finnish Men", *Journal of the National Cancer Institute*, 2003; 95(11):812-818.
32. Huen, K., Barcellos, L., Beckman, K., rose, S., Eskenazi, B., Holland, L., "Effects of PON Polymorphisms and Haplotypes on Molecular Phenotype in Mexican-American Mothers and Children", *Environmental and Molecular Mutagenesis*, DOI 10.1002/em.2010; 20567.
33. Furlong C, Li W-F, Shih DM, Lulis AJ, Richter RJ, Costa L. Genetic factors in susceptibility: serum PON1 variation between individuals and species. *Hum Ecol Risk Assess.* 2002;8:31-43.
34. Davies, H.G., Richter, R.J., Keifer, M., Broomfield, C.A., Sowalla, J., Furlong, C.E., "The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin.", *Nat. Genet.*, 1996; 14, 334-336.
35. Blatter Garin, M.C., James, R.W., Dussoix, P., Blanché, H., Passa, P., Froguel, P. And 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(1):62-66.
36. Odawara, M., Tachi, Y. and Yamashita, K. "Paraoxonase Polymorphism (Gln192Arg) is Associated with Coronary Heart Disease in Japanese Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus", *Journal of Clinic Endocrinology and Metabolism*, 2007; 82(7):2257-2260.
37. Xie, S, Li, J., Chen, Y., "Sequence Identification, chromosomal mapping and tissue specific expression of the porcine paraoxonase 1 (PON1) gene", *Mol Biol Rep*, 2010; 37:1347-1353.
38. Mochizuki, H., Scherer, S. W., Xi, T., Nickle, D. C., Majer, M., Huizenga, J. J., Tsui, L.-C., Prochazka, M., "Human PON2 gene at 7q21.3: cloning, multiple mRNA forms, and missense polymorphisms in the coding sequence.", *Gene*, 1998; 213: 149-157.
39. Horke, S., Witte, I., Wilgenbus, P., Krüger, M., Strand, D., Förstermann, U., "Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation.", *Circulation*, 2007; 115: 2055-2064..
40. Sanghera, D.K., Saha, N., Aston, C.E., Kamboh, M.I., "Genetic Polymorphism of Paraoxonase and the Risk of Coronary Heart Disease", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17:1067-1073.

41. Ruiz, J., Blanché, H., James, R.W., Blatter-Garin, M.C., Vaisse, C., Charpentier, G., Cohen, N., Morabia, A., Passa, P., Froguel, P., "Gln-Arg 192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes.", *Lancet*, 1995; 346:869-872.
42. Zama, T., Murata, M., Matsubara, Y., Kawano, K., Aoki, N., Yoshino, H., Watanabe, G., Ishikawa, K., Ikeda, Y., "A 192arg Variant of Human Paraoxonase (HUMPONA) Gene Polymorphism Is Associated With an Increased Risk for Coronary Artery Disease in the Japanese", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17:3565-9.
43. Pati, N., Pati, U., "Paraoxonase gene polymorphism and coronary artery disease in Indian subjects", *International Journal of Cardiology*, 1998; 66: 165-168.
44. Wang, X., Huang, J., Fan, Z., Su, S., Zhao, J., Shen, Y., Qiang, B. and Gu, D., "Genetic and Environmental Factors Associated with Plasma Paraoxonase Activity in Healthy Chinese", *International Journal of Molecular Medicine*, 2004; 13: 445-450.
45. Aynacıoğlu, AŞ., Kepekçi, Y., "The human paraoxonase Gln-Arg192 (Q/R) polymorphism in Turkish patients with coronary artery disease", *International Journal of Cardiology*, 2000; 74, 33-37.
46. Taşkıran, P., Çam, F.S., Şekuri, C., Tüzün, N., Alioğlu, E., Altıntaş, N., Berdeli, A. "Paraoxonaz geninde Leu-Met (55) ve Gln-Arg (192) polimorfizmleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki", *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2009; 37(7):473-478.
47. Garcia-Martin, E., Martinez, C., Serrador, M., Alonso-Navarro, H., Navacerrada, F., Agundez, J.A.G., Jimenez-Jimenez, F.J., "Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms and risk for migraine", *J Neurol*, 2010; 257:1482-1485.
48. Bıyıklı, N.K., Alpay, H., Yıldız, N., Ağaçhan, B., Ergen, A., Zeybek, Ü., Bozkurt, N., İşbir, T., "Paraoxonase1 192 and 55 polymorphisms in nephrotic children", *Pediatr Nephrol*, 2006; 21:649-654.
49. Bilge, I., Şirin, A., Ağaçhan, B., Emre, S., Sadıkoğlu, B., Yılmaz, H., Sucu, A., İşbir, T., "Is paraoxonase 192 gene polymorphism a risk factor for membranoproliferative glomerulonephritis in children?", *Cell Biochem Funct*, 2007; 25:159-165..
50. Zintzaras, E., Hadjigeorgiou, G.M., "Association of paraoxonase 1 gene polymorphisms with risk of Parkinson's disease: a meta-analysis", *J Hum Genet*, 2004; 49:474-481.
51. Demirdöğen, B.C., Demirkaya, Ş., Türkanoglu, A., bek, S., Arınc, E., adalı, O., "Analysis of paraoxonase 1 (PON1) genetic polymorphisms and activities as risk factors for ischemic stroke in Turkish population", *Cell Biochemistry and Function*, 2009; 27:558-567.
52. Araki, S., Makita, Y., Canani, L., Ng, D., Warram, J.H., Krolewski, A.S., "Polymorphisms of Human Paraoxonase 1 Gene (PON1) and Susceptibility to Diabetic Nephropathy in Type I Diabetes Mellitus", *Diabetologia*, 2000; 43:1540-1543.
53. Ağaçhan, B., Yılmaz, H., Ergen, H.A., Karaali, Z.E. ve İşbir, T. "Paraoxonase (PON1) 55 and 192 Polymorphism and Its Effects to Oxidant-Antioxidant System in Turkish Patients with Type 2 Diabetes Mellitus", *Physiological Research* 2005; 54:287-293.
54. Ergun, M.A., Yurtcu, E., demirci, H., İlhan, M.N., Barkar, V., Yetkin, İ., Menevşe, A., "PON1 55 and 192 Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in a Turkish Population", *Biochem Genet*, 2011; 49:1-8.

55. Altuner, D., Süzen, S.H., Ateş, İ., Koç, G.V., Aral, Y., Karakaya, A., "Are PON1 Q/R192 and M/L 55 Polymorphisms Risk Factor for Diabetes complications in turkish population?", J Clin Biochem, DOI: 10.1016, (2010).
56. Kao, Y.L., Donaghue, K., Chan, A., Knight, J., Slink, M., "A Variant of Paraoxonase(PON1) Gene is Associated With Diabetic Retinopathy in IDDM", Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism", 2008; 83 (7): 2589-2592.
57. Flekac, M., Skrha, J., Zidkova, K., Lacinova, Z., Hilgertova, J. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. Physiol Res, 2008; 57:717-726.
58. Stevens, V.L., Rodriguez, C., Pavluk A.L., Thun, M.C. and Calle, E.E. "Association of polymorphisms in the paraoxonase 1 gene with breast cancer incidence in the CPS-II Nutrition Cohort", Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(6):1226-28.
59. Antognelli C, Mearini L, Talesa VN, Giannantoni A, Mearini, E., Association of CYP17,GSTP1 and PON1 polymorphisms with the riskof prostate cancer. The Prostate, 2005; 63:240-51.
60. Ergen A, Kılıçoğlu Ö, Özger H, Ağaçhan B, İşbir, T., Paraoxonase 1 192 and 55 polymorphisms in ostesarcoma. Mol Biol Rep, DOI 10.1007:11033-010-0538-8, 2010.

Yazışma Adresi /Correspondence Address

Dr. Hatice Bige Koç
Sağlık Bakanlığı Mersin İl Sağlık Müdürlüğü
Sıtma Savaş Dispanseri
MERSİN