

**PARAOKSONAZ: BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ,
FONKSİYONLARI VE KLİNİK ÖNEMİ**
Paraoxanase: Biochemical features, functions and clinical importance

Gülden BAŞKOL¹, Kader KÖSE²

Özet: Paraoksonaz (PON), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır. Fizyolojik substrat(lar)'ı henüz tanımlanamayan PON, insektisit ve sinir gazı yapımında yaygın olarak kullanılan organofosfat bileşiklerinin hidrolizini katalizlediğinden; in vivo ksenobiyotik metabolizması ve toksikolojik çalışmalar için büyük önem taşımaktadır. Diğer taraftan, plazmada yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) yapısında bulunduğu belirlendikten sonra; PON'un fizyolojik fonksiyonlarına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Günümüzde PON'un kardiyovasküler fizyolojideki yeri, lipid ve lipoprotein metabolizmasıyla ilişkisi, potansiyel antiaterojenik etkisi ve peroksidatif hasara karşı antioksidan özellikleri, yoğun bir şekilde araştırılmakta ve gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Bu derlemede, daha ileri araştırmalara katkıda bulunmak üzere, PON'un fiziksel ve kimyasal özelliklerinin yanı sıra, fizyolojik fonksiyonlarıyla ilgili çalışmalar değerlendirilecek ve klinik önemi tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Organofosfat, Paraoksonaz

Paraoksonaz (PON), hem arilesteraz (E.C. 3.1.1.2) hem de paraoksonaz (arildialkil fosfataz; organofosfat hidrolaz; paraokson hidrolaz; E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır (1). PON'un fizyolojik substrat(lar)'ı henüz tanımlanmamıştır; fakat insektisit ve sinir gazı yapımında yaygın olarak kullanılan organofosfat bileşiklerinin hidrolizini katalizlemekte ve bu nedenle in vivo ksenobiyotik metabolizması ve toksikolojik çalışmalar için büyük önem taşımaktadır (2).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Biyokimya. Öğr.Gör.Dr.¹, Prof.Dr.²

Geliş tarihi:27 Ağustos 2003

Abstract: Paraoxonase (PON), is an ester hydrolase that has both arylesterase and paraoxonase activities. Physiologic substrates of PON have not been defined yet. PON catalyses the hydrolysis of organophosphates that have been used in production of insecticides and neurotoxic gases, therefore the enzyme has great importance for in vivo xenobiotic metabolism and toxicological studies. On the other hand, the studies investigating the physiologic functions of PON have been increased after it was shown that PON incorporates into the structure of the high-density lipoprotein (HDL). Recent studies are planned to investigate the role of paraoxonase in cardiovascular, lipid and lipoprotein metabolism and also its antiatherogenic and antioxidant features. In this review, the studies that investigated the physical, chemical and physiological features of paraoxonase were evaluated and clinical value of paraoxonase was discussed.

Key Words: Organophosphate, Paraoxonase

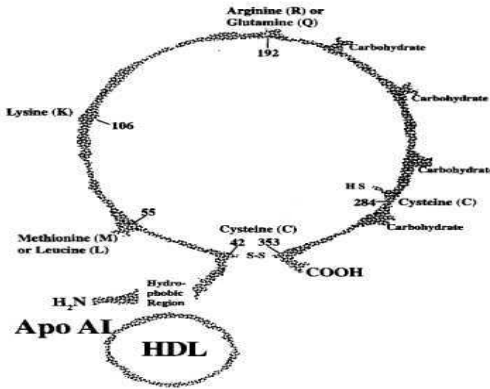
Memeli türleri arasında geniş bir dağılıma sahip olan PON proteinleri, balıklarda, kuşlarda ve eklem bacaklılar gibi omurgasızlarda mevcut değildir (3). Memelilerde, en azından insanlarda ve farelerde, aynı kromozom üzerinde birbirine komşu üç ayrı PON geni (PON1, 2, 3) bulunmaktadır. Farelerde 6. kromozom üzerinde yerleşen PON genlerinin, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda, q 21.3 ile q 21.1 bölgesinde lokalize oldukları bildirilmektedir (4).

PON proteinlerinin amino asit sekansları arasında % 60 oranında benzerlik olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber, PON proteinleri dokulardaki ekspresyonlarına ve dağılımlarına göre, birbirinden farklılaşmaktadırlar. PON1'e ait mRNA'nın karaciğer (KC)'in yanı sıra böbrek, kalp, beyin, ince bağırsak ve akciğer dokularında

da bulunduğu gösterilmiş ve PON1'in, bu dokuların hepsinde endotelial tabakada lokalize olduğu, immunohistokimyasal yöntemlerle tayin edilmiştir. Hemen hemen tüm dokularda görülen ve PON1 mRNA'ya göre, dokular arasında daha geniş bir dağılım gösteren PON2 geninin protein ürünleri henüz bilinmemektedir. Son yıllarda tavşan KC'i ve serumundan saflaştırılan ve bir laktonaz olduğu tanımlanan PON3 gen ürününün; en çok plazmada, HDL yapısında bulunduğu bildirilmektedir (5,6).

PON1'İN KİMYASAL YAPISI, POLİMORFİZMİ VE SUBSTRATLARI

İnsan serumundan saflaştırılan PON1, minimum 43 000 dalton ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15.8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri (1), 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur (7) (Şekil 1).



Şekil 1: Paraoksonazın yapısı.

PON1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür (1). Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır (7).

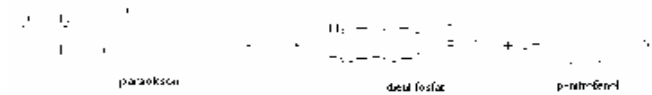
KC'de sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in

HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir (8). PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL-lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir (9). PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1 (Apo A1) ve Apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, Apo A1 ve Apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (10). PON1, 2 tipte genetik polimorfizm gösterir (7,11):

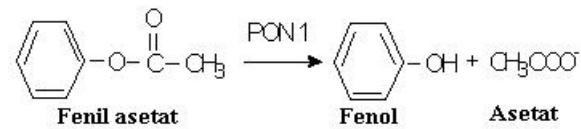
192-polimorfizmi: mRNA yapısında 192. konumda bulunan amino asit (glutamin-Q- veya arginin-R-) 'in cinsine göre, enzimin Q (Tip A) veya R (Tip B) izozimleri oluşmaktadır.

55-polimorfizmi: 55. konumda bulunan amino asit, Lösin (L) ya da metiyonin (M) olabilmektedir. PON1'in başlıca substratları arasında, organofosfat ve organofosfimat bileşikleri, somon, sarin gibi sinir gazları, aromatik karboksilik asit esterler, doymamış alifatik esterleri ve laktonlar sayılabilir (7, 12, 13).

Paraoksonaz Reaksiyonu: Organofosfat bileşiklerinden paratasyonun aktif katabolik metaboliti olan paraokson (o,o-dietil-o-p-nitrofenil fosfat), enzime adına verdiği gibi, aktivite tayininde de en çok kullanılan substratlardan birisidir(14). PON1'in hidrolitik aktivitesiyle açığa çıkan p-nitrofenol veya fenolün konsantrasyonu üzerinden, PON1 aktivitesi spektrofotometrik olarak tayin edilebilmektedir (1).



Arilesteraz Reaksiyonu: Aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat, enziminin arilesteraz aktivitesinin tayininde sıklıkla kullanılmaktadır.



Son yıllarda PON1'in laktonaz aktivitesi üzerinde de durulmaktadır. Endojen bileşiklerin lakton formları ile spironolakton, mevastatin, simvastatin ve lovastatin gibi lakton içeren ilaçların PON1 tarafından hidroliz edildiği gösterilmiştir. (15). Ayrıca, PON1'in gliserofosfolipid peroksitleri, kolesteril ester hidroperoksitleri ve hatta H₂O₂'yi redükleyebileceği bildirilmektedir. PON1, LDL yapısındaki fosfolipidlerin sn-2 konumunda bulunan ve oksidasyona uğramış poliansatüre yağ asitlerini hidroliz edebilmektedir (13).

PON1'İN KİNETİK ÖZELLİKLERİ

Substrat Konsantrasyonu: PON1'in özellikleri, Michaelis-Menten kinetiğine uymasına rağmen; pH, substrat, sıcaklık gibi faktörlerin standardize edildiği deney şartlarında bile, farklı araştırmacılar tarafından farklı Km değeri tayin edilmiştir (Tablo I).

Tablo I. Paraokson Substratına Karşı Plazma ve KC PON1'in Km Değerleri

	İnsan Km (mM)	Rat Km (mM)	Fare Km(mM)
Plazma PON1	0.43±0.05 (14); 2,5(16)	-	-
KC PON1	0.28(17), 0.29 (18)	0.18(19); 0.48(20); 1.69 (21);	0.13 (19)

Kaynaklar parantez içinde gösterilmiştir.

Ayrıca Gan ve ark (1) tarafından, PON1'in 192-polimorfizmi dikkate alınarak yapılan bir çalışmada, paraokson için Km değerleri; Q ve R tiplerine göre sırasıyla, 0.503 mM ve 0.271 mM olarak belirlenirken; fenil asetat için sırasıyla 0.688 mM ve 0.265 mM olarak tayin edilmiştir. Plazma ve doku enzimleri için, Km değerindeki bu farklılıklar, farklı tayin yöntemlerinin kullanılmasına; doku supernatantlarının hazırlanması aşamasındaki metodolojik farklılıklara bağlanabilir (20).

pH ve Sıcaklığın Etkisi: Ratlarda ve insanlarda, plazma ve KC'den saflaştırılan enzimlerin benzer optimum pH değerine sahip oldukları

gösterilmiştir. Ratlar için optimum pH 8.0-8.5 (20, 21) ve insanlar için 10-10.5 (18) olarak tayin edilmiştir.

Enzimin Aktivatörleri ve İnhibitörleri: Maksimum PON1 aktivitesi için kalsiyum gereklidir. Diğer taraftan, PON1'in organofosfat substratlarına karşı hidrolitik aktivitesi kalsiyuma bağımlı iken; lipid peroksitlerin birikimini önlemede, kalsiyumun gerekli olmadığı bildirilmektedir (13).

1M NaCl varlığında tayin edilen plazma PON1 aktivitesinin bazı kişilerde, bazal seviyenin %60-257 oranında yükseldiği, bazılarında da yükselmenin %60'ın altında kaldığı bilinmektedir. Farklı saklama koşullarında, enzim aktivitesi süreye bağlı olarak azalsa bile, enzimin tuz ile stimülasyon yüzdesi değişmemekte ve bu özellik popülasyondaki PON1 fenotip ve genotipini belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır (14).

EDTA

varlığında, plazma ve KC dokusu PON1 aktivitesinin inhibe olduğu bildirilmektedir (1, 20). Bu nedenle aktivite tayini heparinli plazmada (14) ve tercihen serumda (22) yapılmaktadır. PON1'in substratları olan paraokson ve fenil asetat, enzimin kompetitif inhibitörleridir(1). Plazma ve KC PON1 aktivitesi, p-hidroksimerküri benzoat ve civa varlığında nonkompetitif olarak inhibe olmaktadır (23).

Stabilite: İnsan plazmasından saflaştırılan enzimin 4 °C'de haftalarca stabil olduğu; hem stabilite ve hem de katalitik hidrolitik aktivite için, ortamda kalsiyum bulunması gerektiği bildirilmektedir (1). Diğer taraftan -40°C'de saklanan KC dokularında PON1 aktivitesinin en az bir yıl stabil olduğu belirlenmiştir (18).

PON1'İN FONKSİYONLARI

Ksenobiyotik Metabolizması Üzerine Etkisi: Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunu sağlayan oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve konjugasyon gibi reaksiyonların sıklıkla böbreklerde ve özellikle proksimal tübüllerde gerçekleştiği bilinmektedir (24). İmmunohistokimyasal olarak, glomerüler yumak ve proksimal tübüllerin epitel hücrelerinde lokalize olduğu gösterilen PON1'in, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonuna fonksiyonel katkısının olabileceği düşünülmektedir. Renal epitel hücrelerinde anyon transport sistemleri ve PON1'in benzer intrasellüler dağılıma sahip olması; ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda ve toksik etkilerine karşı organizmanın korunmasında PON1'in önemli rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir (12).

Organofosfatlara Karşı Koruma (Hidrolitik Aktivite): PON1'in en iyi bilinen fonksiyonu, hidroliz yoluyla, organofosfat türevi sinir gazlarını ve insektisitleri zararsız hale getirmesidir (25). İnsektisit olarak yaygın olarak kullanılan paratiyon ve klorpiroposokson gibi organofosfat bileşikleri ile somon ve sarin gibi sinir gazları, PON1'in başlıca substratlarıdır (7,12,13). Ancak, memelilerde bulunan PON1'in bu substratlara karşı afinitesi düşük olduğundan, tarımsal alanda çalışanlarda organofosfat zehirlenmelerine sık rastlanır. Bununla beraber, kronik olarak düşük dozda organofosfat türevlerine maruz kalanlarda, PON1'in daha etkili olduğu bildirilmektedir (25). Organofosfatlara karşı koruma, PON1'in sadece kan veya doku düzeylerine değil; izoenzimlerine de bağlıdır. PON1'in, organofosfatları ve diğer organik esterleri hidroliz edebilme kapasitesi, kişiler arasında geniş varyasyon gösterir. R tipi, Q tipine göre paraoksonun hidrolizinde daha etkili olmasına rağmen; organofosfatların çoğu, Q izoenzimi ile daha iyi hidroliz edilirler (7). Organofosfatlar, PON1'in yanı sıra, sinapslarda ve nöromusküler kavşaklarda bulunan psödokolinesteraz ve asetilkolinesteraz gibi B-esterazların da substratlarıdır. Bu enzimler, organofosfatlar tarafından irreversibl olarak inhibe edildiklerinden; PON1 dolaşımdaki

organofosfatları hidroliz etmek suretiyle, sinir sistemini koruyan bir ajan olarak da görev yapmaktadır (3).

Bakteriyal Endotoksinlerden Kaynaklanan Toksikiteye Karşı Koruma: Son yıllarda, HDL kompleksinin, gram negatif enfeksiyonlar sırasında gelişen endotoksemiye karşı savunmada rol oynadığı; bakteriyal lipoprotein polisakkarid ile makrofaj spesifik protein CD14 arasındaki etkileşimin, HDL tarafından henüz bilinmeyen bir mekanizmayla önlediği düşünülmektedir. Böylece, KC ve böbrek yetmezliğine, septik şokun çeşitli semptomlarına ve hatta ölüme yol açabilen TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımı engellenmektedir. PON1'in sitokinlerin salınımının önlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (7).

LDL ve HDL Oksidasyonunun Önlenmesi: Oksidatif stres altında lipid peroksidasyonu sadece LDL'de değil; HDL'deki lipidlerde de meydana gelmektedir (26). PON1'in hem LDL'yi, hem de HDL'yi oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir (13). PON1'in HDL vasıtasıyla antioksidan etkiye katkıda bulunduğu ve HDL'nin inhibitör etkisinde, metal iyon şelasyonu ve/veya peroksidaz benzeri aktivite ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. HDL-PON1, uzun zincirli okside fosfolipidleri hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir (27). HDL'nin LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin öncelikle PON'dan kaynaklandığı düşünülmektedir. PON1'in, Cu⁺²'nin indüklediği lipoprotein oksidasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği ve nonkompetitif PON1 inhibitörlerinin serbest radikal oluşumunu ve Cu⁺²'nin indüklediği HDL oksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, PON1'in makrofajlardan kolesterol çıkışını artırdığı da bildirilmiştir (28).

PON1 Alloenzimlerinin (Q ve R) LDL Oksidasyonundaki Yeri: PON1 Q ve PON1 R alloenzimlerinin, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesine sahip olduğu ve PON1 Q'nun, LDL'yi oksidasyondan korumada R alloenzimine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (29).

Klinik Önemi: Son yıllarda yapılan çalışmalarla, aterosklerozun patogeneğinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Serumda bulunan LDL, oksidasyona maruz kalarak aterojenik şekli olan okside LDL formuna dönüşmekte ve okside ürünlerin makrofajlarda birikimiyle köpük hücreleri oluşmakta; böylelikle endotelyumda yağ çizgileri meydana gelmektedir. Son olarak da ateroskleroz plağı gelişmektedir (30). Bu sürecin, başlangıç aşamasında serum PON aktivitesinin koruyucu rol oynadığını ileri sürmüştür. Bu nedenle, LDL'nin oksidatif modifikasyonunun önlenmesi ateroskleroza karşı savunmada öncelikle gereklidir (13). PON1, sadece lipoproteinlerle ilişkili peroksidlerin (kolesterol linoleat hidroperoksidler) değil, aynı zamanda H₂O₂ üzerine de etkilidir. H₂O₂ ateroskleroz oluşumu sırasında arteriyel duvar hücreleri tarafından üretilen başlıca reaktif oksijen metabolitidir ve oksidatif stres sırasında daha potent radikallere dönüştürülerek LDL oksidasyonuna neden olur. HDL ile ilişkili PON1'in H₂O₂'yi hidroliz edebilme özelliği ateroskleroz sırasında oluşan oksidanların elimine edilmesinde önemli rol oynayabilir (13,31). Ayrıca, Tip 1 Diyabetes Mellitus'lu (32) ve kronik renal yetmezlikli hastalarda (33) PON1 aktivitelerinin düştüğü bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Gan N, Smolen A, Eckerson W, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 100-106.
- 2- Aldridge WN. Serum esterases. II. an enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenylphosphate (EGOO) and its identity with A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-124.
- 3- Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-480.
- 4- Hegele RA. Paraoxonase genes and disease. *Ann Med* 1999; 31: 217-224
- 5- Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON 1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33:498-507.
- 6- Draganov DI, Stetson PL, Wateon Ce, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 2000; 275: 33435-33442.
- 7- La Du BN, Aviram M, Billecke S, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999; 119-120: 379-388.
- 8- Mackness MI, Halton SD, Pend T, Warner S, Walken CN. The separation of sheep and human serum A-esterase activity with the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Biochem Physiol* 1985; 82: 675-677.
- 9- 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.
- 10- Blatter MC, James RW, Messmer J, Barja F, Pometta D. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein. K-85: Identify of K-85 with paraoxonase. *Eur J Biochem* 1993; 211:871-879.
- 11- Humbert R, Adler DA, Distechi CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993; 40: 73-76.
- 12- Rodrigo L, Hernandez F, Caballero L, Gil F, Pla A. Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role. *Chem Biol Interact* 2001; 137: 123-137.
- 13- Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin*

- Invest* 1998; 101: 1581-1590.
- 14- Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The Human serum paraoxonase polymorphism: Identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214-227.
 - 15- Bilecke S, Draganov D, Counsell R, et al. Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1335-1342.
 - 16- Reiner E, Simeon V, Skrinjaric S. Hydrolysis of O,O-dimethyl-2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) by esterases in parasitic helminths and in vertebrate plasma and erythrocytes. *Comp Biochem Physiol* 1980; 66: 149-152.
 - 17- McCracken NW, Blain PG, Williams FM. Human xenobiotic metabolizing esterases in liver and blood. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 1125-1129.
 - 18- Gonzalvo Mc, Gil F, Hernandez AF, Rodrigo L, Villanuave E, Pla A. Human liver paraoxonase (PON1): Subcellular distribution and characterization. *J Biochem Mol Toxicol* 1998; 12: 61-69.
 - 19- Wallace KB, Dargan JE. Intrinsic metabolic clearance of parathion and paraoxon by livers from fish and rodents. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 90: 235-242.
 - 20- Gil F, Pla A, Gonzalvo MC, Hernandez FA, Villanueva E. Rat liver paraoxonase: subcellular distribution and characterization. *Chem Biol Interact* 1993; 87: 149-154.
 - 21- Rodrigo L, Gil F, Hernandez F, Marina A, Vazquez J, Pla A. Purification and characterization of paraoxon hydrolase from rat liver. *Biochem J* 1997; 321: 595-601.
 - 22- Mackness MI. Human serum paraoxonase is inhibited in EDTA plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 242: 249.
 - 23- Gil F, Gonzalvo MC, Hernandez AF, Villanueva E, Pla A. Differences in the kinetic properties, effect of calcium and sensitivity to inhibitors of paraoxon hydrolase activity in rat plasma and microsomal fraction from rat liver. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 1559-1568.
 - 24- Lock EA, Reed CJ. Xenobiotic metabolizing enzymes of the kidney. *Toxicol Pathol* 1998; 26: 18-25
 - 25- Walker CH, Mackness MI. A-esterases and their role in regulating the toxicity of organophosphates. *Arch Toxicol* 1987; 60: 30-33
 - 26- Hahn M, Subbiah MT. Significant association of lipid peroxidation products with high density lipoproteins. *Biochem Mol Biol Int* 1994; 33: 699-704.
 - 27- Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidised low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 96: 2882-2891.
 - 28- La Du BN. Structural and functional diversity of paraoxonases, *Nat Med* 1996; 2: 1186-1187
 - 29- Aviram M, Billecke S, Sorenson R, et al. Paraoxonase active site required against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different than that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action for human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1617-1624.
 - 30- Steinberg D. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New England J Med* 1989; 320: 915-924.
 - 31- Wilkins GM, Leae DS. The effect of free radical scavenger on the oxidation of low-density lipoproteins by macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1215: 250-258.
 - 32- Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193-199.
 - 33- Paragh G, Asztalos LK, Seres I, et al. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999; 83: 126-131.