

REVIEWS

Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1073–1078
ISSN 1230-025X

© Copyright by Silesian Piasts
University of Medicine in Wrocław

JOWITA ZIELASKOWSKA, DOROTA OLSZEWSKA-SŁONINA

The Polymorphism of Paraoxonase and Its Effects in Physiological and Pathological Processes

Polimorfizm paraoksonazy a procesy fizjologiczne i patologiczne

Department of Medical Biology, Ludwik Rydygier Collegium Medicum, Bydgoszcz, Poland,
Nicolaus Copernicus University, Toruń, Poland

Streszczenie

Paraoksonaza PON1 (arylodialkilofosfataza, E.C.3.1.8.1) hydrolizuje toksyczne związki fosforoorganiczne (paraokson, sarin), nadtlenki fosfolipidowe oraz wodoronadtlenki estrów cholesterolu. W ludzkiej surowicy enzym PON1 jest związany z frakcją HDL. Rola enzymu PON1 polega na ochronie frakcji LDL przed utlenieniem przez reaktywne formy tlenu. Chroniąc frakcje LDL, PON1 zapobiega powstawaniu aterogennych cząsteczek oxLDL, a tym samym powstawaniu procesów patologicznych. PON1 występuje w dwóch polimorficznych formach: jako R192Q i L55M. Aktywność paraoksonazy jest regulowana czynnikami genetycznymi (polimorfizm) i środowiskowymi (nikotyna, dieta, alkohol itp.). Wysoko konserwatywna rodzina białek enzymatycznych PON dzieli się na trzy klasy: PON1, PON2 i PON3 (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 6, 1073–1078).

Słowa kluczowe: paraoksonaza, utlenione lipoproteiny.

Abstract

Paraoxonase PON1 (aryldialkylphosphatase, E.C.3.1.8.1) hydrolyzes toxic organophosphate compounds (paraxon, sarin), phospholipid hydroperoxides and cholesterol ester hydroperoxides. The high-density lipoprotein-associated enzyme, paraoxonase, prevents the oxidation of low-density lipoprotein by oxygen reactive forms. These mechanisms play a basic role in many pathological processes. PON1 exists in two polymorphic forms: R192Q and L55M. Both isoforms of PON influence metabolism and in prevention of coronary heart disease. Paraoxonase activity is regulated by genetical (polymorphism) and environmental factors (nicotine, diet, alcohol etc.). Highly conservative PON's family is divided on three classes: PON1, PON2, PON3 (*Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 6, 1073–1078).

Key words: paraoxonase, oxidation of LDL.

Paraoksonaza PON1 (arylodialkilofosfataza, E.C.3.1.8.1) jest aryloesterazą o masie 43–45 kDa [1, 2]. Paraoksonaza PON1 bierze udział w metabolizmie substancji ksenobiotycznych za pomocą hydrolizy wiązań estrowych, odgrywa więc istotną rolę w procesie detoksykacji organizmu [3, 4].

Wiele związków chemicznych inaktywowanych przez PON stosuje się powszechnie jako środki owadobójcze oraz gazy bojowe [5, 6]. PON1 hydrolizuje toksyczne związki fosforoorganiczne, takie jak paraokson, które hamują działanie acetylocholinoesterazy [3, 4]. Acetylocholinoesteraza (esteraza acetylocholinowa) jest enzymem występującym w szczelinach synaptycznych, gdzie katalizuje reakcje rozpadu neuroprzekaźnika – acetylocholinę do

cholinę i reszty acetylowej. Acetylocholinoesteraza odgrywa zasadniczą rolę w powstawaniu i przekazywaniu impulsów nerwowych w przywspółczulnym układzie nerwowym. Działanie acetylocholinoesterazy zostaje zahamowane przez związki fosforoorganiczne na skutek tworzenia się kompleksów kowalencyjnych z ich resztą fosforanową.

Paraoksonaza hydrolizuje także wiązania estrowe w nadtlenkach fosfolipidowych i wodoronadtlenkach estrów cholesterolu (aktywność esterazy) oraz uczestniczy w degradacji nadtlenków wodoru (aktywność peroksydazy). Określenia aktywność paraoksonazy używa się wówczas, gdy substratem reakcji jest paraokson, a aktywność aryloesterazy, gdy substratem jest octan fenylu [7].

Występowanie i aktywność PON1 jest obserwowana w wielu tkankach ssaków, najwyższą jej aktywność jednak stwierdza się w wątrobie, gdzie jest syntetyzowana, oraz w surowicy, do której przenika. Początkowo rozpoznano rodzinę enzymu PON u ssaków i ptaków, a następnie w bakteriach, grzybach i u niektórych bezkręgowców (*Caenorhabditis elegans*).

Geny kodujące paraoksonazę należą do wielogenowej rodziny, w skład której wchodzi geny *PON1*, *PON2*, *PON3* [8, 9]. Najprawdopodobniej powstały one na skutek duplikacji wspólnego ewolucyjnego prekursora genu, co przyczyniło się do utworzenia istotnej, strukturalnej homologii oraz przyległego umiejscowienia na chromosomie 7. Wszystkie geny z rodziny PON są fizycznie sprzężone z rejonem 7q21.3. W obrębie rodziny genów PON stwierdzono 70% podobieństwo sekwencji nukleotydów. Identyczność i podobieństwo sekwencji nukleotydowych decyduje o dużej swoistości substratowej enzymu [9, 10].

Gen *PON1* zmapowano w 1993 r. na chromosomie 7q21-q22 dzięki zastosowaniu hybrydyzacji *in situ*, a następnie stwierdzono, że strukturalna część paraoksonazy jest kodowana przez 9 eksonów. Struktura genu *PON1* ssaków jest wysoko konserwatywna (81–91% identyczność sekwencji).

W celu utrzymania odpowiedniej aktywności paraoksonaza wymaga obecności jonów wapnia w komórkach. Jony wapnia pełnią rolę katalizatora reakcji, a ponadto są odpowiedzialne za stabilizowanie natywnej struktury enzymu. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że związki chelatujące nie zmieniają aktywności antyoksydacyjnej PON1. Miejsca aktywne w enzymie (odpowiedzialne za aktywność paraoksonazy i aryloesterazy) różnią się budową oraz warunkami niezbędnymi do przebiegu reakcji enzymatycznych [11, 12].

Budowa paraoksonazy PON1

W ludzkiej surowicy enzym PON1 jest związany z frakcją HDL. Lipoproteiny HDL są nośnikiem enzymów, takich jak: PON1 i acetylohydro-laza czynnika aktywującego płytki krwi (PAF), które hydrolizują produkty peroksydacji lipidów i zapobiegają oksydacji cząstek LDL. Utlenione lipoproteiny (oxLDL) mogą zaburzyć aktywność LCAT (acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej). LCAT uczestniczy w powstawaniu estrów cholesterolu z cholesterolu wolnego i kwasów tłuszczowych w osoczu krwi oraz w zwrotnym transporcie cholesterolu z tkanek [13].

Ochronne działanie enzymu zależy od obecności cysteiny w pozycji 284. Ludzka PON1 o ma-

się 43 kDa składa się z 354 aminokwasów i jest enzymem polimorficznym. Enzym ten jest zamocowany w cząsteczce HDL za pomocą hydrofobowego N-końca, który działa podobnie do peptydu sygnałowego [8].

PON1 jest zbudowana z 6 walcowatych struktur β -śmigłowych (β -propeller), a każdy walec składa się z 4 pasm. Charakterystyczne zamknięcie struktury pasm jest uzupełnione mostkiem dwusiarczkowym między Cys-42 a Cys-353. Kowalencyjne zamknięcie N- i C-końca rzadko występuje w strukturach β -śmigłowych z więcej niż 4 pasmami, ale jest konserwatywne w rodzinie PON.

W centrum enzymu znajdują się 2 jony wapnia oddalone od siebie o 7,4 Å. Pierwszy z nich (Ca^1) nazywa się strukturalny, ponieważ jego dysocjacja powoduje nieodwracalną denaturację PON1. Drugiemu jonowi Ca^2 przypisuje się rolę jonu katalitycznego. Centrum katalityczne zawiera reszty wiążące Ca^1 , sąsiadujące reszty aminokwasowe połączone wiązaniami wodorowymi z drugim jonom Ca^2 oraz katalityczne histydy. Obecność reszty hydrofobowej, stabilizującej rdzeń struktury β -śmigłowej, i budowa centrum katalitycznego jednoznacznie wskazują na konserwatywne cechy budowy enzymu rodziny PON. Poszczególne podrodziny PON utrzymały niezmienny mechanizm katalityczny i strukturę centrum aktywnego.

Poznanie struktury trójwymiarowej enzymu PON1 pozwoliło wyjaśnić wpływ doboru substratu na zmianę aktywności enzymu i selektywność reakcji zachodzących z udziałem różnych form enzymu klasy PON. Substraty i selektywności reakcji zmieniły się znacznie w drodze ewolucji, prowadząc do powstania rozbieżnych, indywidualnych cech podrodzin PON.

PON1, obecna w komórkach zwierząt, ulega glikozylacji, która ma najprawdopodobniej podstawowe znaczenie dla stabilizacji enzymu oraz w zapobieganiu nieswoistemu wiązaniu się enzymu do błon komórkowych [8].

Polimorfizm PON1

Aktywność paraoksonazy jest regulowana czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. PON1 występuje w 2 genetycznie determinowanych postaciach polimorficznych, które są wynikiem substytucji aminokwasów w pozycjach: Arg192Gln (Q192R) i Leu55Met (L55M) [1, 4]. W pierwszym przypadku obecność glicyny w pozycji 192 warunkuje fenotyp Q, a obecność arginy determinuje fenotyp R. Niektóre substraty, takie jak paraokson, są hydrolizowane szybciej przez alloenzym R, podczas gdy inne, np. octan fenylu, są

jednakowo szybko hydrolizowane przez obie formy. Substraty takie, jak diazokson i niektóre gazy neurotoksyczne (sarin) są szybciej hydrolizowane przez formę Q [12–16]. Polimorfizm R192Q powoduje zwiększenie aktywności hydrolitycznej PON1 względem paraoksonu z 73 do 76% oraz względem diazoksonu z 12 do 25%. Polimorfizm w pozycji 192 dotyczy obszaru centrum katalitycznego, w związku z czym determinuje jakościowe właściwości enzymu [12–17]. Polimorfizm genu PON1, wynikający z substytucji w pozycji 55 (L55M), również wpływa na aktywność PON1. Polimorfizm ten jest niezależny od polimorfizmu 192. Obecność leucyny w pozycji 55 jest związana z około 30% zwiększeniem aktywności enzymu w porównaniu z formą Met55 [12, 18].

Obie izoformy PON1 odgrywają ważną rolę w metabolizmie leków i zapobieganiu niektórym chorobom układu krążenia, co wynika ze zdolności hydrolizowania produktów utlenionej postaci fosfolipidów powstających w procesie utleniania LDL [18].

Dzięki badaniom heterozygot można określić udział poszczególnych izoenzymów w determinowaniu wrażliwości populacji na ksenobiotyki oraz ustalić procentowy udział homozygot w populacji. Oszacowano np., że allel R występuje najrzadziej (< 10% homozygot) w populacji kaukaskiej, w północnej Europie i USA, a allel Q (< 10% homozygot) w populacjach Europy Wschodniej i Afryki [19].

W genie kodującym *PON2* występują również dwa wysoko polimorficzne miejsca: alanina/glicyna w pozycji 148 i cysteina/seryna w pozycji 311 [20]. Nie ma dotychczas żadnych doniesień na temat polimorfizmu genu *PON3*.

Polimorfizm PON1 a procesy patofizjologiczne

Zwraca się szczególną uwagę na konieczność prowadzenia badań nad rolą paraoksonazy w patogenie wielu chorób, a także nad polimorfizmem genetycznym PON oraz wpływem diety na aktywność paraoksonazy [7, 13, 18–20]. Zmniejszoną aktywność PON1 obserwuje się w hipercholesterolemii, cukrzycy i chorobie wieńcowej serca. Zmniejszenie aktywności enzymu PON1 może przyspieszyć rozwój chorób naczyń krwionośnych.

PON1 hamuje powstawanie utlenionych lipoprotein (oxLDL), które wzmagają proces arteriosklerozy w wyniku następujących mechanizmów:

- oxLDL jako cząstki chemotaktyczne dla monocytów i limfocytów T są łatwo wychwytywane przez receptory zmiatające makrofagów

(*scavenger receptor*). W ten sposób zwiększają akumulację cholesterolu wewnątrz makrofagów i biorą udział w tworzeniu komórek piankowatych [19, 20],

- obecność oxLDL w ścianach naczyń krwionośnych wpływa na ich komórki – zwiększa ekspresję cząstek adhezyjnych oraz białek chemotaktycznych w śródbłonkowych komórkach błony wewnętrznej. Cząstki te i białka mogą przyspieszać proces arteriosklerozy [19, 20],

- oxLDL mogą regulować ekspresję genów prozapalnych w makrofagach za pośrednictwem receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów γ (PPAR γ) [19, 20],

- obecność w oxLDL utlenionych fosfolipidów powoduje modyfikacje strukturalne w ścianach naczyń, co wywołuje humoralną odpowiedź immunologiczną [5],

- oxLDL destabilizują blaszkę miażdżycową [18–20],

- oxLDL wywołują działanie prokoagulacyjne [18–20],

- oxLDL działają cytotoksycznie [18–20].

Zestawienie wyników badań nad polimorfizmem PON1₁₉₂ i PON1₅₅ w chorobie wieńcowej daje różne odpowiedzi na pytanie o związek między genotypem a chorobą sercowo-naczyniową. Właściwości ochronne PON1 najprawdopodobniej wynikają ze zdolności hydrolizy utlenionych fosfolipidów i/lub wodorotlenków linoleinianu cholesterolu obecnych w oxLDL. W procesie tym bierze udział, oprócz PON1, acetylohydrolaza PAF, która jest niezdolna do działania bez obecności PON1. Dowodzi to, że PON1 jest pierwszorzędym enzymem odpowiedzialnym za ochronę LDL [21–23].

PON1 jest inaktywowana podczas tworzenia i kumulacji oxLDL. Utlenianie LDL jest hamowane w 42–65% przez PON1. Aktywność enzymu zmniejsza się o 22–25%. Inaktywację enzymu powoduje przede wszystkim zmniejszenie liczby aktywnych chemicznie, wolnych grup sulfhydrylowych cysteiny-284 oraz wypieranie jonów wapnia przez jony miedzi. Wolne rodniki, powstałe w procesie utleniania w stężeniu większym od 1mM, takie jak nadtlenek wodoru, przyspieszają inaktywację PON1 [12, 23]. Alloenzym R PON1 jest mniej skuteczny w hamowaniu utleniania LDL, ponieważ słabiej hydrolizuje nadtenki lipidów. Dowiedziono, że genotyp PON1-192QQ ma przeważający udział w zapobieganiu rozwojowi zmian miażdżycowych, potwierdzając tym samym związek genotypu RR ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na chorobę naczyń wieńcowych serca.

Inaktywacja PON1 powoduje utratę zdolności tego enzymu do hydrolizowania tiolaktanu homocysteiny, potencjalnego czynnika miażdżycorod-

nego. Tiolakton homocysteiny ma zdolność modyfikacji frakcji HDL, pozbawiając ją aktywności antyoksydacyjnej przez tiolację paraoksonazy. Tiolakton homocysteiny ponadto pobudza proces oksydacji cholesterolu LDL [5, 23, 24]. Zmodyfikowane w ten sposób cząsteczki LDL charakteryzują się większą zdolnością do agregacji i stają się łatwiej przyswajalne przez monocyty i makrofagi.

PON1 i PON3 są osadzone we frakcji HDL transportującej cholesterol, podczas gdy PON2 jest obecny w wielu tkankach. Badania *in vitro* wykazały, że oprócz PON1, również PON3 wstrzymuje utlenianie tłuszczów we frakcji LDL.

Gdy w enzymie PON2 występuje polimorfizm Cys311Ser, niezależnie od obecności polimorfizmu Q192R w PON1, zaobserwowano zwiększenie zachorowalności na chorobę wieńcową serca w populacji azjatyckich Indian. Częstość występowania allelu u chorych oszacowano na poziomie 0,71. Stwierdzono ponadto, że genetyczne ryzyko zachorowania jest niezależne od standardowego profilu lipidów w osoczu osób z chorobą wieńcową [25].

Badano występowanie polimorfizmu Met55Leu w grupie mężczyzn, którzy przebyli zawał mięśnia sercowego. Stwierdzono związek polimorfizmu Met55Leu z ryzykiem wystąpienia ostrego zawału serca w grupie badanych mężczyzn. 24% mężczyzn było homozygotami dla allelu M (MM), 40% było heterozygotami (ML), a 36% miało genotyp LL. Wyniki grupy kontrolnej przedstawiały się kolejno: 10% MM; 49% ML i 41% LL. U homozygotycznych mężczyzn (MM) istnieje ponad 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia zawału serca w porównaniu z homozygotami LL. U 59 palaczy iloraz szans wystąpienia zawału (OR – *odds ratio*) wzrósł do 40,8 ($P < 0,008$), podczas gdy u osób niepalących wyniósł średnio 1,55 ($P = 0,488$) [25]. Ekstrakt z dymu papierosa zmniejsza aktywność enzymu PON1 wskutek modyfikacji wolnych grup tiolowych enzymu [23–26]. Aktywność PON1 zwiększa się natomiast w wyniku stosowania odpowiednich środków farmakologicznych (np.: simwastatinu) czy zastępczej terapii hormonalnej [26, 27].

Badania nad wpływem diety i polimorfizmu genu *PON1*₁₉₂ na zmianę aktywności PON1 prowadzono w grupie zdrowych, niepalących kobiet. Dwuetapowe badania trwały przez 5 tygodni, podczas których stosowano dietę o małej, a następnie dużej zawartości składników roślinnych (naturalne antyoksydanty). Dieta bogata w warzywa i owoce zwiększa aktywność PON1 zarówno u osób z genotypem *PON1*_{192Arg} ($P < 0,05$), jak i *PON1*_{55Leu/Leu} ($P < 0,05$). Sugeruje to, że modyfikacje dietetyczne zmieniają aktywność surowiczej PON1 na skutek obecności w diecie naturalnych

antyoksydantów (witamina C, witamina E) [27]. Wydaje się, że działanie witamin jest jednak niezależne od wpływu palenia tytoniu i zażywania statyn. Wpływ witamin na aktywność PON1 nie zależy również od diety bogatej w tłuszcze (liczba kalorii) oraz od ilości spożywanego alkoholu (gramy) [28]. W celu dokładnego wyjaśnienia wpływu witamin na PON1 należy przeprowadzić badania kliniczne, które pozwolą ocenić potencjalne skutki działania różnych dawek witamin oraz czasu, w jakim będą podawane.

Spożywanie alkoholu w stopniu umiarkowanym powoduje zwiększenie aktywności PON1 o 395% ($P < 0,001$), podczas gdy u osób uzależnionych od alkoholu aktywność enzymu w surowicy zmniejsza się o 45% ($P < 0,001$) w porównaniu z osobami niepijącymi. Wyniki genotypowania we wszystkich grupach wykazały zbliżoną liczbę homo- i heterozygot z dużą i małą aktywnością PON1. Picie dużych ilości alkoholu przez długi okres hamuje ekspresję genu i aktywność enzymu PON1 niezależnie od polimorfizmu. Korzystny wpływ spożywania małych ilości alkoholu wynika najprawdopodobniej z jego zdolności pobudzania zwiększenia stężenia frakcji HDL w osoczu [29].

Stres oksydacyjny wywiera silny wpływ na powstawanie i rozwój nowotworów. Organizm ludzki ma jednak kilka systemów ochronnych, których zadaniem jest usuwanie szkodliwych rodników. Wysłunięto hipotezę, że polimorfizm PON1 wpływa na kierunek rozwoju nowotworów. Badaniom nad wpływem polimorfizmu na rozwój raka prostaty poddano 1595 mężczyzn oraz grupę 100 osób, u których stwierdzono najniższy poziom aktywności paraoksonazy. Wyniki analiz pozwoliły na zmodyfikowanie nowego polimorfizmu w eksonie 4 – Izo102Val, analizy porównawcze haplotypów natomiast wykazały, że nowo wykryty polimorfizm ma najsilniejszy związek z rakiem prostaty w porównaniu z *PON1*₁₉₂ i *PON1*₅₅ (OR = 4,3 95% CI = 0,9–21,5) [30]. Biorąc pod uwagę liczbę genów, które mogą warunkować występowanie raka prostaty, np. *HPC1* umiejscowiony na 1q24-25, *PCaP* (1q42.2-43), *CAPB* (1p36), *HPC2* (17p), *HPC20* (20q13) czy *Xq27-28*, można stwierdzić, że rak stercza jest chorobą uwarunkowaną wielogenowo [30–36]. Aby potwierdzić związek polimorfizmu I102V z rakiem stercza, jest konieczne dodatkowe genotypowanie I102V i wieloczynnikowa analiza licznej grupy pacjentów chorych na raka prostaty.

Fizjologiczna rola PON1 w wątrobie jest nieznana, pomimo że wątroba jest miejscem syntezy PON1. U pacjentów z przewlekłymi schorzeniami wątroby aktywność PON1 w surowicy jest mniejsza o około 52% (196 ± 109 U/mL), co wynika ze

stopnia uszkodzenia wątroby. U chorych na marskość wątroby aktywność enzymu w surowicy jest mniejsza o 67% (137 ± 89 U/mL; $P < 0,001$). Zmiany aktywności PON1 można wyjaśnić w dwojaki sposób. Po pierwsze, zmniejszenie aktywności PON1 lub ekspresji genu może być wynikiem zaburzenia czynności wątroby. Po drugie, mimo prawidłowego stężenia PON1 w wątrobie, aktywność PON1 w surowicy może być mniejsza na skutek zmienionej syntezy i/lub wydzielania HDL [37].

Mechanizm działania PON1 w przebiegu wielu chorób metabolicznych i zaburzeń gospodarki lipidowej jest już poznany. Paraoksonaza PON1

jest jednym z podstawowych enzymów biorących udział w mechanizmie obrony antyoksydacyjnej. Dzięki powszechnie podjętym badaniom nad znaczeniem aktywności PON1 w procesach chorobowych oraz istnieniem zależności między zmianą aktywności enzymu a polimorfizmem genu wkrótce będzie możliwe opracowanie skutecznych testów diagnostycznych. Pozwolą one na szybsze rozpoznanie choroby oraz monitorowanie skuteczności podjętego leczenia. Pomiar aktywności surowiczej PON1 może pozwolić na zastąpienie standardowych testów biochemicznych służących ocenie czynności różnych narządów, np.: wątroby.

Piśmiennictwo

- [1] **Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN:** The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983, 35, 1126–38.
- [2] **Furlong CE, Richter RJ, Chapline C, Crabb JW:** Purification of rabbit and human serum paraoxonase. *Biochemistry* 1991, 30, 10133–10140.
- [3] **Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA:** Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996, 7, 69–76.
- [4] **La Du BN, Adkins S, Kuo CL, Lipsig D:** Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interact* 1993, 87, 25–34.
- [5] **Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, Roberts C, Durrington PN, Mackness MI:** Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21, 1451–1457.
- [6] **Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW:** A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15, 89–95.
- [7] **Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CL:** Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999, 26, 892–904.
- [8] **Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshstein B, Khersonky O, Meged R, Dvir H, Ravelli R, McCarthy 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, 5, 412–419.
- [9] **Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN:** The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996, 33, 498–507.
- [10] **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, 3, 73–76.
- [11] **Kuo C-L, La Du BN:** Calcium binding by human and rabbit serum paraoxonases. *Structural stability and enzymatic activity. Drug Metabol Diopos* 1998, 26, 653–660.
- [12] **Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M, Eroglu J, Hsu C, Dunlop C, La Du BN:** 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.
- [13] **Gotto AM Jr:** High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J* 2002, 144, S33–42.
- [14] **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.
- [15] **La Du BN:** Structural and functional diversity of paraoxonases. *Nat Med* 1996, 2, 1186–1187.
- [16] **Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN:** 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* 1998, 423, 57–60.
- [17] **Agachan B, Yilmaz H, Isbir T, Akoglu E:** Paraoxonase 192 polymorphism and its relationship to serum lipids in Turkish renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004, 36, 1385–1386.
- [18] **Durrington PN, Mackness B, Mackness MI:** Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21, 473–480.
- [19] **La Du BN, Billecke S, Hsu C, Haley RW, Broomfield CA:** Serum paraoxonase (PON1) isozymes: the quantitative analysis of isozymes affecting individual sensitivity to environmental chemicals. *Drug Metab Dispos* 2001, 29, 566–569.
- [20] **Sanghera DK, Saha N, Kamboh MI:** The codon 55 polymorphism in the paraoxonase 1 gene is not associated with the risk of coronary heart disease in Asian Indians and Chinese. *Atherosclerosis* 1998, 136, 217–223.

- [21] **Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, Witztum JL, Auwerx J, Palinski W:** Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Natl Acad Sci USA* 1998, 95 (13), 7614–7619.
- [22] **Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI:** Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 2001, 354, 1–7.
- [23] **Nguyen SD, Sok DE:** Effect of 3,4-dihydroxyphenylalanine on Cu(2+)-induced inactivation of HDL-associated paraoxonase and oxidation of HDL; inactivation of paraoxonase activity independent of HDL lipid oxidation. *Free Radic Res* 2004, 38: 969–976.
- [24] **Leviev I, James RW:** Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20, 516–521.
- [25] **Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI:** Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17, 1067–1073.
- [26] **Salonen JT, Malin R, Tuomainen TP, Nyyssonen K, Lakka TA, Lehtimäki T:** Polymorphism in high density lipoprotein paraoxonase gene and risk of acute myocardial infarction in men: prospective nested case-control study. *BMJ* 1999, 319, 487–489.
- [27] **Jarvik GP, Tsai NT, McKinstry LA, Wani R, Brophy VH, Richter RJ, Schellenberg GD, Heagerty PJ, Hatsukami TS, Furlong CE:** Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22, 1329–1333.
- [28] **Rantala M, Silaste ML, Tuominen A, Kaikkonen J, Salonen JT, Alftan G:** Dietary modifications and gene polymorphisms alter serum paraoxonase activity in healthy women. *J Nutr* 2002, 132, 3012–3017.
- [29] **Rao MN, Marmillot P, Gong M, Palmer DA, Seeff LB, Strader DB:** Light, but not heavy alcohol drinking, stimulates paraoxonase by upregulating liver mRNA in rats and humans. *Metabolism* 2003, 52, 1287–1294.
- [30] **Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen TP, Kaikkonen J, Pukkala E, Uimari P, Seppala, E, Matikainen M, Kallioniemi O, Schleutker J, Lehtimäki T, Salonen J:** New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in Finnish men. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95, 812–818.
- [31] **Berry R, Schaid DJ, Smith JR, French AJ, Schroeder JJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Wang ZY, Carpten JD, Roberts SG, Tester DJ, Blute ML, Trent JM, Thibodeau SN:** Linkage analyses at the chromosome 1 loci 1q24-25 (HPC1), 1q42.2-43 (PCAP), and 1p36 (CAPB) in families with hereditary prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000, 66, 539–546.
- [32] **Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A:** Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998, 62, 1416–1424.
- [33] **Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA, Jarvik GP, Kolb S, Goode EL, Chakrabarti L, Schuster EF, Buckley VA, Miller EL, Brandzel S, Li S, Hood L, Ostrander EA:** Evidence for a rare prostate cancer – susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999, 64, 776–787.
- [34] **Rebbeck TR:** Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000, 67, 1014–1019.
- [35] **Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Daniels J, Baailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB:** Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996, 274, 1371–1374.
- [36] **Xu J, Meyers D, Freije D:** Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998, 20, 175–179.
- [37] **Ferre N, Camps J, Prats E, Vilella E, Paul A, Figuera L:** Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clin Chem* 2002, 48, 261–268.

Adres do korespondencji:

Jowita Zielaskowska
Department of Medical Biology Collegium Medicum
Nicolaus Copernicus University
ul. Karłowicza 24
85-092 Bydgoszcz
Poland
tel.: +48 52 585 37 40
e-mail: jozie@op.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.03.2006 r.

Po recenzji: 13.04.2006 r.

Zaakceptowano do druku: 28.04.2006 r.

Received: 16.03.2006 r.

Revised: 13.04.2006 r.

Accepted: 28.04.2006 r.